

**М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, О. П. Костик, А. Д. Штибель, З. Р. Наконечний,  
О. В. Омелян, Р. М. Тупичак, М. К. Новосад, Н. М. Галишич, В. О. Ярич**  
**КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ МУРАМІЛПЕПТИДНОГО РЯДУ У ХВОРИХ  
НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр*

**КЛІНІЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА  
МУРАМИЛПЕПТИДНОГО РЯДА У БОЛЬНЫХ  
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**М. И. Сахелашвили, И. Л. Платонова, О. П. Костик, А. Д. Штибель,  
З. Р. Наконечный, О. В. Омелян, Р. М. Тупичак,  
М. К. Новосад, Н. М. Галишич, В. О. Ярич**

*Резюме*

*Цель исследования:* изучить целесообразность назначения иммуномодулятора мурамилпептидного ряда у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) на основании клинических, рентгеномографических и общепринятых лабораторных исследований.

*Материалы и методы.* Обследовано 47 больных. В качестве патогенетического препарата был использован иммуномодулятор мурамилпептидного ряда. Больные были распределены на две группы: 1 группу составили 22 пациента, которые получали только противотуберкулезные препараты (ПТП); 2 группу – 25 больных, в комплексную терапию которых был включен иммуномодулятор мурамилпептидного ряда глюкозаминил мурамилпентапептид з условным названием ГАМПЕД. Всем больным проводили комплексное клинико-рентгенологическое, микробиологическое и общепринятое лабораторное обследование до лечения и через 2, 4, 6 и 8 месяцев терапии.

*Результаты.* При использовании ГАМПЕД у больных МРТБ легких на раннем этапе антимикобактериальной терапии по сравнению с контрольной группой установлено уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, сроков прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, сокращение фазы интенсивной терапии в среднем на 1,9 мес.

*Вывод.* Применение иммуномодулятора мурамилпептидного ряда в комплексной терапии больных впервые диагностированным мультирезистентным туберкулезом легких повышает эффективность лечения и дает возможность сократить фазу интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, иммуномодулятор мурамилпептидного ряда, лечение, эффективность.

**Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 2, С. 36–38.**

*Сахелашвілі Манана Іванівна  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького  
Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології  
Доктор мед наук, професор  
вул. Зелена, 477, м. Львів, 79000, Україна  
Тел.: +38 032236-89-42, моб.: +38-098-451-30-86, mananasakh@ukr.net*

**CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PATHOGENETIC  
THERAPY IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT  
TUBERCULOSIS**

**M. I. Sakhelashvili, I. L. Platonova, O. P. Kostyk, G. D. Shtybel,  
Z. R. Nakonechniy, O. V. Omelyan, R. M. Tupyachak,  
M. K. Novosad, N. M. Galyshych, V. O. Jarych**

*Abstract*

*Aim:* to investigate the expediency of using an immunomodulator of the muramilpeptide series in patients with multidrug-resistant tuberculosis based on clinical, X-ray and general laboratory tests.

*Materials and methods.* 47 patients were examined. The immunomodulator of the muramilpeptide series was used for pathogenetic therapy. Patients were divided into two groups: first — 22 patients which received only anti-tuberculosis drugs; second — 25 patients administered additionally with immunomodulator of the muramilpeptide series (GAMPED). All patients underwent complex clinical-radiological, microbiological and generally accepted laboratory tests before and after 2, 4, 6, and 8 months of therapy.

*Results.* The use of GAMPED in study patients in comparison with control group at the early phase of therapy led to decrease of intoxication, shortened the terms of sputum negatation, cavity closure and duration of intensive phase by 1,9 month in average.

*Conclusion.* The administration of GAMPED improved the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis in comparison with patients which received only anti-tuberculosis drugs, and made it possible to reduce the duration of intensive phase.

**Key words:** multidrug-resistant, tuberculosis, immunomodulator, muramilpeptide series, treatment.

**Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:36–38.**

*Manana I. Sakhelashvili  
Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine  
MD, professor  
Department of tuberculosis and pulmonology  
477, Zelena, 79000, Lviv, Ukraine  
Tel.: +38 032-236-89-42, mob.: +38-098-451-30-86, mananasakh@ukr.net*

За останні роки на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації велику загрозу становить поширення мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень [3, 5, 9, 11, 12]. Ефективне лікування є основною ланкою у розриві епідемічного ланцюга туберкульозу, профілактики рецидивів та хронічних форм специфічного процесу [2, 9, 11, 13, 14]. У зв'язку з цим дослідники надають велику увагу розробці нових схем антимікобактеріальної та патогенетичної терапії із застосуванням в комплексній терапії туберкульозу сучасних гепатопротек-

торів, імуномодуляторів, дезінтоксикаційних препаратів, тощо [1, 2, 6, 7, 10, 13].

У літературі представлені дані про перспективність застосування імуномодулятора мурамилпептидного ряду (глюкозаминилмурамилпентапептид з умовною назвою ГАМПЕД) при деяких формах туберкульозу легень [1, 4, 8]. ГАМПЕД відноситься до імуномодуляторів природного походження із широким спектром дії. Він є фрагментом клітинної стінки лактобактерій. Разом із тим недостатньо висвітлена ефективність застосування препарату у хворих на МРТБ легень.

*Мета роботи* — вивчити доцільність застосування імуномодулятора мурамилпептидного ряду у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі

© Сахелашвілі М. І., Платонова І. Л., Костик О. П., Штибель А. Д., Наконечний З. Р., Омелян О. В., Тупичак Р. М., Новосад М. К., Галишич Н. М., Ярич В. О., 2017

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-36-38

клінічних, рентгеномографічних і загальнолабораторних досліджень.

### Матеріали та методи

У дослідженні прийняли участь 47 пацієнтів. Хворі були поділені на дві групи: 1-а – 22 пацієнти, які одержували лише антимікобактеріальну терапію (АМБТ); 2-а – 25 осіб, в комплексне лікування яких було долучено ГАМПЕД. Всім хворим проводили комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне і загальнолабораторне обстеження до лікування і через 2, 4, 6 і 8 місяців інтенсивної терапії (ІТ). Антимікобактеріальну терапію здійснювали згідно тесту медикаментозної чутливості. Препарати призначали у загальноприйнятих оптимальних дозах з розрахунку на кілограм маси тіла (базове лікування).

ГАМПЕД призначали при наявності Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням більше, ніж на 30 % Т-лімфоцитарного пулу. Вводили його внутрішньом'язево по 0,002 г один раз у 6 діб, № 5.

Основними критеріями ефективності лікування хворих на туберкульоз були: зменшення інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях, закриття порожнин розпаду і припинення бактеріовиділення, нормалізація загальнолабораторних показників на етапі інтенсивної терапії.

### Результати та обговорення

Досліджувані групи були практично ідентичними за клінічними формами, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП. Всі хворі були з вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень. У обох групах майже з однаковою частотою спостерігали інфільтративну і дисеміновану форми специфічного процесу.

При застосуванні ГАМПЕД у хворих на МРТБ легень на ранньому етапі АМБТ констатовано в 1,6 разу збільшення частоти ознак інтоксикаційного синдрому у хворих другої порівняно з першою групою (68,0 % проти 40,9 %,  $p < 0,05$ ). Зменшення симптомів інтоксикації до відсутності спостерігалось протягом перших чотирьох місяців у хворих 2-ї групи (табл. 2).

Таблиця 1

#### Частота і терміни припинення інтоксикації при мультирезистентному туберкульозі легень

Групи хворих	Припинення ознак інтоксикації			
	2 міс лікування	4 міс лікування	6 міс лікування	8 міс лікування
Перша група (n = 22)				
абс.	9	7	6	–
%	40,9	31,8	27,3	–
Друга група (n = 25)				
абс.	17	8	–	–
%	68,0*	32,0	–	–

Примітка. \* — різниця достовірна між першою і другою групами ( $p < 0,05$ ).

Подібну закономірність констатували також і в показниках загальнолабораторних обстежень. Нормалізація ШОЕ за два місяця інтенсивної терапії від-

булася у 68,0 % осіб другої групи і у 31,8 % — першої. Отже, призначення ГАМПЕДУ на тлі АМБТ сприяло швидкій нормалізації загальних показників крові і ліквідації ознак інтоксикації.

Мікробіологічні дослідження підтвердили ефективність ГАМПЕДУ, що проявилось швидким припиненням бактеріовиділення у пацієнтів другої групи (табл. 2). Моніторинг рентгенологічних даних в динаміці показав позитивний вплив ГАМПЕДУ на процес розсмоктування вогнищ та інфільтрації. Зокрема, протягом перших двох місяців інтенсивної терапії розсмоктування вогнищ та інфільтрації констатовано у 28,0 % хворих другої групи і 2 рази рідше – в першій (13,6 %,  $p < 0,05$ ). Середній термін розсмоктування вогнищ та інфільтрації у хворих першої групи становив (6,1 ± 0,2) міс, у другій — (5,6 ± 0,1) міс, ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

#### Частота і терміни припинення бактеріовиділення

Групи хворих	Частота припинення бактеріовиділення				
	2 міс лікування	4 міс лікування	6 міс лікування	8 міс лікування	МБТ+ після ІТ
1-а (n = 22)					
абс.	7	5	5	3	2
%	31,8	22,7	22,7	13,6	9,1
2-а (n = 25)					
абс.	12	7	4	1	1
%	48,0	28,0	16,0	4,0*	4,0*

Примітка: \* — різниця достовірна між першою та другою групами ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать дані табл. 3, на момент завершення інтенсивної фази терапії достовірно частіше спостерігали загоєння порожнин розпаду у хворих, які отримували на тлі АМБТ імунomodulatory мурамилпептидного ряду.

Таблиця 3

#### Частота і терміни закриття порожнин розпаду від схем лікування при мультирезистентному туберкульозі

Групи хворих	Частота закриття порожнин розпаду				Наявність порожнини розпаду після ІТ
	2 міс лікування	4 міс лікування	6 міс лікування	8 міс лікування	
1-а (n = 22)					
абс.	4	5	6	3	4
%	18,2	22,8	27,2	13,6	18,2
2-а (n = 25)					
абс.	10	7	4	3	1
%	40,0*	28,0	16,0*	12,0	5,0*

Примітка: \* — різниця достовірна між першою та другою групами ( $p < 0,05$ ).

Через два місяці інтенсивної терапії загоєння порожнин розпаду відбулося у 18,2 % хворих першої, в 2,2 разу частіше і швидше у хворих другої груп (40,0 %) ( $p < 0,05$ ). На момент завершення інтенсивної фази терапії наявність порожнин розпаду достовірно рідше констатовано у хворих, яким призначали ГАМПЕД: деструкція визначалась у 18,2 % хворих першої і лише у 5,0 % ( $p < 0,01$ ) хворих другої групи.

Аналіз частоти і характеру залишкових змін свідчить про те, що при застосуванні патогенетичного препарату ГАМПЕД у пацієнтів 2-ї групи частіше формувались малі залишкові зміни після перенесеного туберкульозу, ніж у осіб першої групи (28,0 % проти 13,6 %,  $p < 0,05$ ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зайков СВ, Пликанчук ОВ. Результати лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамилпептидного ряду. Укр. пульмонолог. журн. 2010;(3):30–32.
2. Кужко ММ, Гульчук НМ, Линник МІ. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування. Укр. пульмонолог. журнал. 2014;(3):12–16.
3. Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні. Укр. пульмонолог. журнал. 2017;(2):52.
4. Мельник ОП, Островський ММ. Перспективи використання імуномодулятора мурамилпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом. Буковинський медичний вісник. 2015;(4):220–222.
5. Петренко ВІ, Долинська МГ. Об'єднуємося, щоб покласти край туберкульозу! Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;(1): 5–6.
6. Рекалова ОМ, Матвієнко ЮО, Панасюкова ОР, та ін. Досвід застосування бактеріального пептидоглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;(1):24–29.
7. Сахелашвілі МІ, Платонова ІЛ, Балита ТМ, Штибель ГД. Ефективність застосування актовегіну та імунофану у комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;(1):47–52.
8. Таратунов ВІ, Мусянко ВС, Касиянов ІВ і др. Выживаемость больных раком молочной железы при комплексном лечении с использованием природного иммуномодулятора Lactobacillus Delbrueccii. Український хіміотерапевтичний журнал. 2001;(2):51–56.
9. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Зайков СВ, та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. Укр. пульмонолог. журн. 2016;(1):5–9.
10. Черненко СО, Рева ОА, Рекалова ОМ. Застосування лейкоцитарного імуномодулятора при мультирезистентних формах туберкульозу легень. Астма та алергія. 2013;(3):13–20.
11. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006;10:829–837.
12. Chang KCh, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. Respiriology. 2013;18:28–32.
13. Cooper M, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. Immunol. Reviews. 2008;226(1):191–204.
14. Shin SS. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. Am. Respir. Crit. Care Med. 2010;2(8):426–432.

#### Висновок

Застосування імуномодулятора мурамилпептидного ряду в комплексній терапії хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень підвищує ефективність лікування і дає можливість скоротити фазу інтенсивної терапії.

#### REFERENCES

1. Zaykov SV, Plykanchuk OV. Rezultaty likuvannya khvorykh z vpershe diagnostovanyim tuberkulozom legen pry zastosuvanni imunomodulyatora muramilpeptydnoho ryadu (Results of treatment of patients with the first diagnosis of pulmonary tuberculosis in the use of the immunomodulator of the muramilpeptide series). Ukr. pulmonol. zhurn. 2010;(3):30–32.
2. Kuzhko MM, Gulchuk NM, Lynnyk MI. Khimiorезystentnyy tuberkuloz: perspektivy poperedzheniya ta likuvannya (Chemo-resistant tuberculosis: prospects for prevention and treatment). Ukr. pulmonol. zhurnal. 2014;(3):12–16.
3. Melnyk VM, Matusevych VH, Novozhylova IO. Aktualni pytannya shchodo khimiorезystentnoho tuberkulozu v Ukraini (Topical Issues on Chemo-resistant TB in Ukraine). Ukr. pulmonol. zhurnal. 2017;(2):52.
4. Melnyk OP, Ostrovskyy MM. Perspektivy vykorystannya imunomodulyatora muramilpeptydno-go ryadu u khvorykh na infiltratyvnyy tuberkuloz u poeyednanni z khronichnym bronkhitom (Prospects for the use of the immunomodulator of the muramilpeptide series in patients with infiltrative tuberculosis in combination with chronic bronchitis). Bukovynskyy medychnyy visnyk. 2015;(4):220–222.
5. Petrenko VI, Dolynska MH. Obyednuemosya, shchob poklasty kray tuberkulozu! (Join us to put an end to tuberculosis!) Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2016;(1): 5–6.
6. Rekalova OM, Matviyenko YuO, Panasyukova OR, et al. Dosvid zastosuvannya bakterialnogo peptydoglikanu v kompleksniy terapiyi khvorykh na khimiorезystentnyy tuberkuloz legen (Experience of using bacterial peptidoglycan in the complex therapy of patients with chemo-resistant destructive pulmonary tuberculosis). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2015;(1):24–29.
7. Sakhelashvili MI, Platonova IL, Balyta TM, Shtybel HD. Efektyvnist zastosuvannya aktoveginu ta imunofanu u kompleksniy terapiyi khvorykh na khimiorезystentnyy tuberkuloz (Effectiveness of application of Actovegin and Immunophane in the complex therapy of patients with chemo-resistant tuberculosis). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2015;(1):47–52.
8. Taratunov VI, Musiyenko VS, Kasiyanov IV, et al. Vyzhivayemost bolnykh rakom molochnoy zhelezy pri kompleksnom lechenii s ispolzovaniyem prirodnogo imunomodulyatora Lactobacillus Delbrueccii (Survival of patients with breast cancer in complex treatment using natural immunomodulator Lactobacillus Delbrueccii). Ukrainyskyy khimioterapevtichnyy zhurnal. 2001;(2):51–56.
9. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Zaykov SV, et al. Osoblyvosti suchasnoyi sytuatsiyi z tuberkulozu v Ukraini (Features of the current situation of tuberculosis in Ukraine). Ukr. pulmonol. zhurn. 2016;(1):5–9.
10. Cherenko SO, Reva OA, Rekalova OM. Zastosuvannya leykotsytarnoho imunomodulyatora pry multyrezystentnykh formakh tuberkulozu legen (Application of leukocyte immunomodulator in multi-resistant forms of pulmonary tuberculosis). Astma ta alerhiya. 2013;(3):13–20.
11. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006;10:829–837.
12. Chang KCh, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. Respiriology. 2013;18:28–32.
13. Cooper M, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. Immunol. Reviews. 2008;226(1):191–204.
14. Shin SS. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. Am. Respir. Crit. Care Med. 2010;2(8):426–432.