

УДК : 616.24-002.5:616.98:578.834.1]-097-085.37(048.8)

Матвієнко Ю. О.

**ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ПІДХОДИ ДО СПРЯМОВАНОЇ ІМУНОКОРЕКЦІЇ
УРАЖЕНИХ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ, ЯКІ БУЛИ СПРИЧИНЕНІ КОРОНАВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ, У ПАЦІЄНТІВ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ**

(огляд літератури)

Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології
імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Застосування імуномодуляторів при туберкульозі є складною і важливою темою в сучасній медицині. Туберкульоз це інфекційне захворювання, лікування якого є тривалим і вимагає комбінованої терапії протитуберкульозними препаратами (ПТП). Однак, стандартна терапія може бути малоефективною або неефективною, наприклад, у разі лікарськостійкого ТБ [1], чи при приєднанні ко-інфекцій, таких як SARS-CoV-2 [2], або впливу негативних чинників середовища, таких, як дія хронічного стресу під час військового стану [3]. І тоді виникає потреба в додаткових, до стандартних ПТП, методах лікування, зокрема імунотерапії.

Туберкульоз є хворобою, в патогенезі якої імунна система відіграє вирішальну роль. Імунна відповідь організму має як захисні, так і пошкоджуючі механізми. Вона створює гранульоми, щоб стримати інфекцію, але надмірне запалення може призвести до руйнування легеневої тканини. При конфекції SARS-CoV-2 і ТБ, вірус здатен уражати багато типів клітин організму людини, що в подальшому визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Велике значення в патогенезі цих змін має фонове системне запалення, як відлуння цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігалися під час спалаху хвороби. Ці наслідки, що відомі під загальною назвою «постковідний синдром», негативно впливають на лікування основного захворювання [4].

Тому мета імунотерапії в лікуванні ТБ в постковідному періоді – це не просто "посилення імунітету", а саме способи виборчої дії на клітини імунної системи, пригнічення і стимуляції імунних реакцій, які можна використовувати для імунотерапії (лікувальна дія на імунну систему з метою припинення патологічного процесу), імунокорекції (способи терапії, що припиняють або виправляють дефекти в імунній системі, тобто корекція дефектних ланок імунітету) та імуномодуляції (це тимчасове підвищення або зниження тих або інших показників імунітету) імунної відповіді для досягнення балансу між боротьбою з бактеріями і захистом тканин. [5].

Клінічними критеріями призначення імуностимулюючої терапії є: низька ефективність лікування основного захворювання (запального процесу) загальноприйнятими засобами; лікування високими дозами імунодепресантів, тривала глюкокортикостероїдна, антибактеріальна,

променева терапія. Імунологічними критеріями призначення імуностимулюючої терапії (за наявності клінічних ознак імунодефіциту) є: зниження кількості та порушення функціональної активності лімфоцитів, зниження рівня сироваткових імуноглобулінів, комплементу, активності фагоцитозу (незавершений фагоцитоз) не менше ніж на 30–50 % від референтних значень [5].

Необхідність імунотерапії та її початок у хворих на ТБ визначається за патогенетичним типом та ступенем імунологічної недостатності (ІН), а вибір імуномодулятора (ІМ) – за її локалізацією, характером та ступенем: – у пацієнтів з декомпенсованою імуносупресією та необтяженим преморбідним фоном і у хворих з преморбідною імунологічною недостатністю II–III ступеня імунотерапію доцільно розпочинати в активну фазу лікування, при субкомпенсованій імуносупресії – після зникнення симптомів інтоксикації, а компенсована та ятрогенна ІН застосування імуномодуляторів не потребують; – при ізольованих варіантах імунологічної недостатності показана монотерапія, а при комбінованих доцільним вважається використання поліфункціональних імуномодуляторів з превалюючим впливом на фагоцитуючі клітини; – при зменшенні вмісту клітин імунного захисту препаратами вибору виступають ІМ з репаративними та цитопротекторними властивостями, а при виявленні пригнічення функцій клітин – імуностимулятори (в разі збереження функціонального резерву) або замісна імунотерапія (в разі його виснаження) [6].

Результати поточних досліджень [7] свідчать про те, що пандемія COVID-19 у хворих на ТБ призвела до гіперактивації Т-клітинної ланки імунітету із зсувом у бік Т-хелперів, збільшення кількості кілерних Т-клітин та дубль позитивних лімфоцитів, активації натуральних кілерів, зниженні абсолютної кількості В-лімфоцитів майже в 2 рази, та посиленні їх функціональної активності. Зниження резистентності організму за рахунок зменшення рівня IgA та ЦІК, пригнічення фагоцитарної ланки імунітету, що вказує на спотворений гіперзапальний синергічний стан із низьким імунним потенціалом, що може підвищувати ризик виникнення системних васкулітів та/або аутоімунних уражень тканин легень, збільшуючи ризик розвитку важкої форми туберкульозу.

Отже основними мішенями для імуномодулюючої терапії в лікуванні ТБ постковідного періоду є гуморальна та фагоцитарна ланки імунітету. А задачею дослідження є обґрунтування теоретичних підходів до спрямованої корекції уражених ланок імунітету, що були спричинені коронавірусною інфекцією, у хворих на туберкульоз легень.

Вітчизняні виробники постачають на ринок України більше половини різнонаправлених імуномодуляторів. На момент аналізу за 2023 рік 61,41 % (70 ІМ з 114) [8].

Існують безліч класифікацій імуномодуляторів [9] та, загалом, імуномодулятори можна поділити на 2 великі класи: за походженням і за механізмом дії [10].

За механізмом дії можна виокремити імуностимулюючі та імунодепресанти, які в міжнародній класифікації ідентифікують за ATC/DDD індексом наступним чином:

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L01 ANTINEOPLASTIC AGENTS

L02 ENDOCRINE THERAPY

L03 IMMUNOSTIMULANTS

L03A IMMUNOSTIMULANTS

L03AA Colony stimulating factors

L03AB Interferons

L03AC Interleukins

L03AX Other immunostimulants

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AA Selective immunosuppressants

L04AB Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors

L04AC Interleukin inhibitors

L04AD Calcineurin inhibitors

L04AE Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators

L04AF Janus-associated kinase (JAK) inhibitors

L04AG Monoclonal antibodies

L04AH Mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitors

L04AJ Complement inhibitors

L04AK Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitors

L04AX Other immunosuppressants [11],

Або, ІМ з переважною дією на певну ланку імунітету, наприклад: на клітинну ланку (NK-клітини, Т-лімфоцити, В-лімфоцити), на гуморальну ланку (синтез антитіл), на макрофагально-моноцитарну ланку (фагоцитоз) та, на систему інтерферону (табл. 1).

Разом із тим, будь-який ІМ, що переважно впливає на фагоцитоз, гуморальний або клітинний імунітет, крім дії на цю ланку імунітету, впливатиме також на інші компоненти імунної системи, тому класифікація ІМ за походженням більш актуальна.

За походженням ІМ поділяють на екзогенні та ендогенні. Екзогенні та ендогенні в свою чергу можуть бути природними або напівсинтетичними чи синтетичними їх аналогами, або хімічно чистими синтезованими речовинами. Нижче в таблиці 2 наведені приклади ІМ, які представлені на сучасному ринку України.

Таблиця 1. – Вплив імуномодуляторів на різні ланки імунної системи та їх приклади, що представлені на ринку України.

ІМ, що переважно впливають на клітинну ланку	ІМ, що переважно впливають на гуморальну	ІМ, що переважно впливають на макрофагально-моноцитарну ланку	ІМ, що переважно впливають на систему інтерферону
Препарати тимічного походження (Тималін, Тимоген), Інфламофертин, Імодин, Тилорон, Біолейкін, Ізопринозин	Імуноглобуліни (Біовен, Октагам), Інтерферони Лаферобіон, Лаферомакс,, Бактеріальні (Ісміжен, Бронхомунал, Респіброн), Пробіотичні, симбіотичні (Пробімакс, Субалін, Флувір), Нормгут, Ербісол, Трансфер-фактор, Інфламофертин, Левамизол	Нуклеїнат Бактеріальні (Ісміжен, Бронхомунал, Респіброн, Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл, Імунсил), Пробіотичні, симбіотичні (Пробімакс, Субалін, Флувір), Есберітокс, Віусид, Левамизол	Інтерферони (Лаферон, Лаферобіон) Індуктори інтерферону (Аміксин, Циклоферон, Лавомакс, Протефлазид, Тилорон) Респіброн Бластомуніл, Віусид, Ізопринозин

Таблиця 2 – Класифікація ІМ за походженням та прикладами препаратів на сучасному ринку України.

ІМ екзогенного походження			
Група	Підгрупа		Приклад
Бактеріальні	Природні	Лізати	Ісміжен, Респіброн, Лантиген Б, Бронхомунал
		Пробіотичні, симбіотичні	Пробімакс, Субалін, Бактисубтіл, Флувір, Симбітер, Лінекс, тощо
	Напівсинтетичні		Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл, Імунсил D3 Дуо
Рослинні	Природні		Препарати Ехінацеї, Імунал, Есберітокс, Гуна-Флу, Імуноплюс, Імунофіт, ImmuneOn
	Напівсинтетичні		Віусид
Грибкові (дріжджові)	Природні		Ентерол, Нормгут, Булардез, Ентеронорм
ІМ ендогенного походження			
Імунорегуляторні пептиди			
Тимічні	Природні		Тималін, Вілозен
	Синтетичні		Тимоген
Кістковомозкові	Природні		Мієлопід (немає в Україні)
Ембріональні, Плацентарні, Інші	Природні		Ербісол, Ербісол екстра Інфламафертин Трансфер-фактор (БАД)
З імунокомпетентних клітин	Лізат лейкомаси		Імодин
	КСФ		Граноцит, Нейпоген
	Імуноглобуліни: Загальні		Імуноглобулін людини, Біовен, Октагам
	Специфічні		Резоглобін, Імуноглобулін антистафілококовий людини, Імуноглобулін антицитомегаловірусний людини
	Моноклональні антитіла		антитіла проти IgE (Omalizumab), антитіла до фактору некрозу пухлини - альфа (Infliximab), тощо
Цитокіни та їх індуктори			
Інтерферони	Рекомбінантні		Лаферобіон, Лаферомакс, Лаферон, Альфарекін, Назоферон

Продовження таблиці 2.

Індуктори інтерферону та інтерлейкінів	Природні	Протефлазид, Ергоферон
	Синтетичні	Новірин, Амізон, Гропринозин, Інозин пранобекс, Новірин форте, Аміксин, Лавомакс, Циклоферон, Мефенамінова кислота
Інтерлейкіни	Синтетичні	Біолейкін, Пролейкін
Хімічно чисті та синтезовані ІМ, що мають імуномодельючі властивості		
Хімічно чисті	Низькомолекулярні	Ізопринозин, Гропринозин, Новірин, Левамизол Здоров'я, Метилурацил
	Високомолекулярні	Нуклеїнат

Головною мішенню дії препаратів бактеріального походження є клітини моноцитарно-макрофагальної системи, природним завданням яких є елімінація мікроба з організму. Вони підсилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз. Паралельно з цим відбувається й активація цитотоксичної функції макрофагів. Активовані моноцити і макрофаги починають синтезувати цитокіни: IL-1, IL-3, TNF, колонієстимулюючий фактор та ін. Наслідком цього є активація як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету [12]. Прикладами можуть бути препарати, що містять бактеріальні лізати, які застосовують з метою збільшення продукції специфічних антитіл (секреторних IgA), а також стимуляції неспецифічних факторів захисту (цитокінів, NK-клітин, клітин макрофагально-фагоцитарної системи та ін.). Наприклад, італійський препарат Ісміжен, до складу якого входить 7 мг бактеріального лізату із: *Staphylococcus aureus* 6×10⁹ КУО, *Streptococcus pyogenes* 6×10⁹ КУО, *Streptococcus viridans* 6×10⁹ КУО, *Klebsiella pneumoniae* 6×10⁹ КУО, *Klebsiella ozaenae* 6×10⁹ КУО, *Haemophilus influenzae* B 6×10⁹ КУО, *Neisseria catarrhalis* 6×10⁹ КУО, *Streptococcus pneumoniae* 6×10⁹ КУО (містить по 1×10⁹ КУО таких типів – TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), та 43 мг гліцину для процесу ліофілізації. Він підвищує опір організму інфекціям завдяки збільшенню кількості сироваткових та секреторних антитіл, активації клітинних та гуморальних факторів неспецифічного імунітету. Це знижує частоту розвитку та тяжкість протікання респіраторних інфекцій, запобігає необхідності застосування антибіотиків. Ісміжен має подвійний механізм дії: - активує неспецифічну резистентність за рахунок мембранних антигенів, що входять до складу препарату, шляхом активації дендритних клітин, нейтрофілів, макрофагів та NK-клітин; індукує фагоцитоз та клітинний лізис за рахунок стимуляції адгезії макрофагів на бактеріях; - активує специфічний імунітет шляхом підвищення рівня продукування інтерлейкінів-2, специфічних сироваткових IgA, IgG, IgM та sIgA, активації ефекторних CD4 та CD8 Т-лімфоцитів, активації В-лімфоцитів [13]. Аналогічний Ісміжену, італійський препарат Респіброн. [14].

Італійський препарат Лантіген Б (lantigen B), 1 мл суспензії якого містить суміш бактеріальних лізатів: *Staphylococcus aureus* 79,6 АО; *Streptococcus pyogenes* групи А 126,2 АО;

Streptococcus pneumoniae типу 3 63,2 АО; *Haemophilus influenzae* типу В 50,2 АО; *Branhamella catarrhalis* 39,9 АО; *Klebsiella pneumoniae* 39,8 АО. Лантіген Б при сублінгвальному застосуванні сприяє стимуляції місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку порожнини рота та глотки. Це призводить до утворення секреторних імуноглобулінів класу А (IgAs) підслизовими плазматичними клітинами, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки дихальних шляхів. Дослідження *in vitro* довели, що препарат проявляє свої фармакологічні властивості через імуностимулюючу дію, наслідком якої є: відновлення функціональних параметрів поліморфноядерних нейтрофілів до нормального рівня; збільшення продукції інтерлейкіну-1 у культивованих мононуклеарних клітинах; дія як поліклонального активатора лімфоциту, який має вищу стимулюючу активність, ніж мітоген лаконосу; - активна стимуляція вироблення IgM у культивованих лімфоцитів. Крім того, дослідження *in vivo* показали, що Лантіген Б: підвищує рівень вироблення слинних та циркулюючих IgA, IgM, IgG; знижує частоту та інтенсивність респіраторних захворювань; зменшує необхідність застосування антибіотиків [15].

Найбільш актуальними є препарати 3-го покоління. До них належать такі препарати, як Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл, Імунсил, ІмунсилD3, ІмунсилD3Дуо. Вітчизняний препарат Ліастен – синтезований аналог універсального фрагмента бактеріальних клітинних стінок *Lactobacillus delbrueckii*. – глюкозамінілмураміддипептид, що має імуномодулюючий ефект. Головною мішенню ліастену є клітини моноцитарно-макрофагальної ланки імунної системи. Під впливом препарату посилюються поглинання та клінінг мікроорганізмів; стимулюються цитотоксичні властивості макрофагів щодо бактерійних і вірус-інфікованих клітин; посилюється синтез цитокінів: ІЛ-1, ФНП-α, інтерферону-β та ін., що стимулює антитілоутворення та проліферацію Т- і В-лімфоцитів. Існує позитивний досвід застосування ліастену у хворих з уперше діагнованим деструктивним туберкульозом легень [16].

Вітчизняний препарат Трилумін – інноваційний вискоєфективний безпечний імуномодулятор, з комплексу низькомолекулярних органічних біологічно активних сполук, отриманих із *Bacillus Subtilis*. Ці сполуки містять амінокислоти, олігопептиди, олігосахара, нуклеїнові кислоти, вітаміни та забезпечують активацію складних імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини, завдяки чому Трилумін підвищує загальну та специфічну резистентність організму, володіє імуномодельючими, протівірусними, антибактеріальними, протигрибковими та протизапальними властивостями. Активні компоненти Трилуміну Форте сприяють нормалізації лейкопоезу, підвищують проліферативну активність лімфоцитів: стимулюють поділ та активацію макрофагів і Т-лімфоцитів; активують функціональну здатність імунних клітин, підвищують цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин, посилюють фагоцитарну

активність нейтрофілів і моноцитів підвищуючи природні захисні сили організму проти вірусів та бактерій.

Біологічно активні сполуки Трилуміну стимулюють синтез ендogenous інтерферону до фізіологічного рівня. Ендogenous інтерферон попереджує зв'язування вірусів на поверхні клітин та проникнення їх у клітину, блокує розмноження вірусів в клітинах. Завдяки імуотропним властивостям, Трилумін сприяє нормалізації функції печінки, елімінації пошкоджених вірусами клітин, що попереджує виникнення хронічних захворювань печінки на фоні вірусної інфекції. [17].

Вітчизняний препарат Бластомуніл. Основною діючою речовиною Бластомунілу є природний пептидоглікан теж із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*, який має неспецифічні антигенні властивості, запускає вроджену імунну реакцію шляхом активації макрофагів. Бластомуніл має імуотропну, інтерфероногенну (сприяє індукції ендogenous інтерферону), непряму противірусну, непряму антибактеріальну, мікроциркуляторну та репаративну властивості. Основною особливістю Бластомунілу є активація мононуклеарних фагоцитів та дендритних клітин через включення еволюційно створених механізмів спадкового імунітету [18].

Вітчизняний препарат Гепатомуніл. Містить: лізат біомаси пробіотичних молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii* sp. *Bulgaricus* штам 9702, який отримують методом поглибленого ферментативного гідролізу живих бактеріальних клітин лізоцимом та трипсином; D-пантотенат кальцію (вітамін B5), кислоти аскорбінову (вітамін C). Викликає посилення імунної відповіді, активуючи в першу чергу макрофаги і моноцити, що призводить до посилення всіх ланок імунітету. Також посилюється синтез цитокінів, що веде до стимуляції обох ланок імунітету — клітинного та гуморального. Плюс, має гепатопротекторні властивості, що зумовлює його застосування у хворих на ТБ з гепатопатіями [19].

Вітчизняні препарати Імунсил, Імунсил D3 та Імунсил D3 ДУО містять β -глюкани (β -glucan 1,3 і 1,6), вітамін D3 (Vitamine D3) та Цинк (Zinc). β -глюкани – природні полімери глюкози, які за хімічною структурою належать до групи β -D-глюкозних полісахаридів і входять до складу клітинної стінки злаків, бактерій і грибів. Імуномодуюча дія β -глюканів зумовлена підсиленням власного імунного захисту організму-господаря за рахунок активації системи комплементу, підсилення функцій макрофагів, стимуляцією фагоцитарної, цитотоксичної й антимікробної активності лейкоцитів, гальмуванням вироблення активних форм кисню й азоту, стимулювання Т-лімфоцитів, збільшення продукції інших цитокінів, активація клітин-кілерів (NK-клітин), підвищення рівня білка гострої фази в сироватці крові. Бета-глюкани мають протизапальні властивості (інгібують синтез прозапальних цитокінів – інтерлейкінів 6 і 12) і посилюють синтез інтерферону. Отже, бета-глюкани активують як місцевий імунітет, забезпечуючи першу лінію захисту організму людини від мікроорганізмів, так і системний

імунітет, що зумовлює знищення патогенів у разі їх потрапляння в організм [20] – [22]. Вітамін D збільшує вироблення β -дефензину й антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину, гальмує активацію дендритних клітин і контролює активацію Т-лімфоцитів, індукує диференціацію моноцитів, стимулює експресію протизапальних цитокінів макрофагами, інгібує прозапальні інтерлейкіни 2, 6, 17 і запобігає автоімунним реакціям, чинить антивірусну дію щодо оболонкових вірусів, до яких належить і новий коронавірус SARS-CoV-2. Цинк, який є другим за поширеністю слідовим елементом в організмі людини після заліза, міститься в більше ніж 10 % усіх білків людини та має множинні ролі в біологічних процесах, у т. ч. у функціонуванні імунітету. Цинк бере участь у підтримці бар'єрної функції шкіри, генетичній регуляції функціонування лімфоцитів, нормальному розвитку (процеси проліферації, диференціації та дозрівання) й функціонуванні клітин неспецифічного імунітету (нейтрофілів, природних кілерів), регуляції міжклітинних сигнальних шляхів між клітинами імунної системи. Широкий вплив цинку на ключові аспекти імунітету людини ґрунтується на багатогранності ролей цього мікроелемента, в т. ч. на участі в базових клітинних функціях (реплікація ДНК, транскрипція РНК, поділ та активація клітин), а також на антиоксидантній, мембраностабілізуючій і проти-запальній дії [23].

Ключовою клітиною, яка бере участь в імунній відповіді під впливом пробіотиків, є дендритна клітина (ДК). ДК кишечника локалізуються у спеціальній лімфоїдній тканині, асоційованій із кишечником. Сигнали, які передаються від ДК до Т-хелперних клітин (із залученням HLA/TCR-комплексу, коstimулювальних сигналів, секреції різного профілю цитокінів) визначають у подальшому характер імунної відповіді та індукують ефекторні функції, пов'язані з Th1-, Th2- та Th17-клітинами. Результати проведених досліджень свідчать, що різні штами пробіотиків можуть впливати на секрецію різних профілів цитокінів із про- та протизапальною дією. [24]. Отже, імунологічні ефекти пробіотиків штамоспецифічні та пов'язані з: модуляцією вродженої імунної відповіді за рахунок впливу на процеси дозрівання ДК як результат взаємодії певного штаму з ентероцитами кишечника та ДК; Th1-/Th2-цитокіновим балансом та переважно посиленням Th1-хелперної імунної відповіді й потенційно можливістю зменшення Th2-хелперної імунної відповіді; проліферацією Т-регуляторних клітин та їх функцій. [25].

Прикладом може бути дієтична добавка виробництва Канади – Пробімакс Форте, що містить живі ліофілізовані штами 9 бактерій: *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, які забезпечують підтримання балансу нормальної мікрофлори кишечника людини, або його аналоги [26].

Вітчизняний препарат Субалін — пробіотик на основі живих бактерій, представників роду *B. subtilis*. Живі бактерії *Bacillus subtilis* мають високу антагоністичну активність по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (стафілококів, ентеробактерій, дріжджеподібних грибів роду *Candida*), та сприяють нормалізації якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори (біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички), а також характеризуються імуномодуючою та антивірусною активністю внаслідок синтезу α -2 інтерферону [27].

Вітчизняний препарат Симбітер — лінійка пробіотиків на основі живих бактерій. Прикладом може бути Симбітер форте-М. Він є мультикомпонентним пробіотиком, що містить унікальний симбіоз пробіотичних мікроорганізмів КУО/г: лактобацили — $1,0 \times 10^9$, біфідобактерії — $1,0 \times 10^9$, молочнокислі стрептококи — $1,0 \times 10^8$, пропіоновокислі бактерії — $1,0 \times 10^8$ та оцтовокислі бактерії, КУО/г — $1,0 \times 10^5$, корисні продукти їхнього метаболізму та збагачений природним мінералом смектитом та зародками пшениці. Призначений для попередження та усунення дисбіозу — порушення складу та функцій нормальної мікрофлори кишечника, підвищення імунітету [28].

Головною мішенню дії препаратів рослинного походження є здатність підсилювати імунні реакції. Ці засоби, часто об'єднують у групу адаптогенів [29]. Так, сік ехінацеї пурпурної активує переважно клітинний імунітет, стимулює фагоцитарну активність макрофагів і хемотаксис гранулоцитів, сприяє вивільненню цитокінів, збільшує продукцію ІЛ-1 макрофагами, прискорює трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, посилює антитілоутворення й Т-хелперну активність. Як засіб рослинного походження, що містить інулін, леулозу, бетаїн та інші компоненти, покращує обмінні процеси, особливо в печінці й нирках. [30].

Рослинний імуномодулятор Есберітокс виробництва Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина, містить сухий екстракт із суміші сировини: кореневищ баптизії красильної (*Baptisia tinctoria* L); кореня ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* Moench); коренів ехінацеї паліди (*Echinacea pallida* Nutt); молодих пагонів та листя туї (*Thuja occidentalis* L.). Ефект препарату обумовлений рослинними екстрактами, що входять до нього: Баптизія красильна - прискорює утворення антитіл, діє на В-лімфоцити (специфічний імунітет). Ехінацея пурпурна та ехінацея палліда - стимулюють фагоцитоз (неспецифічний імунітет). Туя - має противірусний ефект [31].

Рослинний імуномодулятор Віусід — це спеціально розроблений натуральний препарат, що складається з антиоксидантів, вітамінів, мікроелементів та компонента, який екстрагується з кореня солодки. Віусід містить в собі активовану гліциризинову кислоту, природного походження з корню солодки, яка діє на різні типи ДНК і РНК вірусів *in vitro* і *in vivo*: *Varicella zoster*; *Herpes simplex* 1 і 2 типу, різні типи вірусу папіломи людини, в т.ч. онкогенні, ВІЛ-1,

коронавірус, пов'язаний з ГРВІ, респіраторно-сінциїальний вірус, арбовіруси, вірус везикулярного стоматиту, SARS-асоційованого вірусу.). Індукує утворення інтерферону, що є одним з компонентів протівірусної дії. Істотно гальмує викид кининов клітинами сполучної тканини в зоні запалення. Доведена пряма протівірусна дія гліциризинової кислоти щодо клінічних ізолятів коронавірусу (FFM-1 I FFM-2) від пацієнтів з SARS (схожість генома COVID-19 зі збудником атипової пневмонії SARS становить 84%) [32], [33]. Протизапальна активність гліцирризинової кислоти поєднується із стимулюючим впливом на гуморальні і клітинні фактори імунітету [34], [35]. Доведені імуномодулюючі, гепатопротекторні і антиоксидантні властивості Viusid в плацебо-контрольованих дослідженнях при гепатиті С, а саме: збільшення експресії ІНФγ – імунологічного шляху пригнічення реплікації вірусу; підвищення експресії протизапального цитокіну ІЛ 10 і зниження прозапальних цитокінів ФНО; зниження активності оксидативного стресу; відсутність побічних ефектів протягом 6 місяців безперервного застосування [36]. Призначення Віусиду у контексті терапії ТБ може розглядатися як допоміжна ад'ювантна та протівірусна терапія для підтримки імунної системи та загального стану організму.

З імуномодуляторів грибкового (дріждевого) походження можна відмітити препарат німецького виробника Нормагут, в складі якого ліофілізовані сухі дріжджі *Saccharomyces boulardii*. Підсилення неспецифічного імунного захисту виникає внаслідок підвищення продукції ІgА та секреторних компонентів інших імуноглобулінів [37]. Інші ефекти *S. boulardii* полягають у зменшенні кількості інфікованих клітин та стимуляції росту та диференціації клітин кишкового епітелію у відповідь на трофічні фактори (інсулін та інсуліноподібний фактор росту 1) шляхом активації міоген-активованих кіназ. Ці механізми пов'язані з синтезом інтерлейкіну 8 (ІЛ 8), який стимулює відповідь Т-хелперів 1 (Th-1). У ході експерименту було встановлено, що якщо *S. boulardii* контактують із кишковим епітелієм раніше ентеропатогенів, секреція ІЛ 8 і трансепітеліальна резистентність знижуються. Окрім цього, *S. boulardii* запобігають апоптозу та синтезу фактору некрозу пухлин (TNF) при інфекції, збудником якої є *E. coli*. *S. boulardii* стимулюють продукцію глікопротеїнів у мікрівійках щіткової облямівки тонкої кишки, таких як гідролаза, білки-транспортери, секреторний імуноглобулін А (ІgА) та рецептор полімерних імуноглобулінів [38].

Аналогічний йому, французький препарат Ентерол [39]. Прикладами українських аналогів можуть бути: "Ентеробіотик Фідем Фарм" (виробник "Чарлі", Україна), "Пробіотикс Буларді Solution Pharm" (виробник "Фарммедпак" або "Ірис-Пак", Україна), "Булардез", "Ентеро Булардія" (виробник "Форсаж Плюс", Україна), "Ентеронорм" (виробник "Елемент Здоров'я", Україна).

Мішенню для дії препаратів тимічного походження є Т-лімфоцити, що виявляється індукцією синтезу Т-клітинами цитокінів і посиленням проліферації, диференціювання і цитотоксичних властивостей. Ключовими препаратами тимічного походження на Україні є Тималін, Вілозен, Імунофан, Цитовір, Тимоген, Гепон, Тімактид.

Препарат Тималін українського бренду «Біофарма», це комплекс поліпептидів, виділених з тимуса (вилочкової залози) великої рогатої худоби. Має імуностимулюючу дію, посилює неспецифічну резистентність організму, а також репаративні процеси. Посилює експресію *Thy-1*-антигену та збільшує концентрацію *sAMP* в попередниках Т-лімфоцитів; сприяє відновленню диференційованих антигенів Т-лімфоцитів, нормалізує кількість Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів та їх співвідношення у хворих із різними імунодефіцитними станами, підсилює фагоцитоз [40]. Його аналог для інтраназального застосування – препарат Вілозен теж українського бренду «Біофарма». Стимулює проліферацію і диференціацію Т-лімфоцитів, проявляє імуномодулюючі властивості, пригнічує утворення реактивів і розвиток гіперчутливості уповільненого типу [41]. Тимоген – синтетичний аналог Тиімаліну українських брендів «Дніпрофарм», «Цитомед МБНПК».

Мішенню для дії препаратів кісткомозкового походження є В-лімфоцити, що виявляється посиленням синтезу антитіл. Препарат Мієлопід (*Mielopidum*) є імуномодулятором, що належить до групи мієлопептидів. Його діюча речовина – це комплекс біологічно активних пептидів, виділених з культури клітин кісткового мозку ссавців. Він використовується для корекції порушень у гуморальній ланці імунітету та стимуляції кровотворення. На фармацевтичному ринку України Мієлопід (як лікарський засіб з діючою речовиною – комплекс мієлопептидів) не має прямих структурних аналогів (генериків) українського чи іноземного виробництва.

Мішенню для дії препаратів ембріонального походження є макрофагальна ланка імунітету. Серед них заслуговує на увагу вітчизняні препарати Ербісол® та Ербісол екстра®, які мають імуномодулюючі, репаративні та гепатопротекторні властивості. Вплив на імунні процеси проявляється через дію на макрофагальну ланку, відповідальну за репарацію пошкоджених клітин, а також через N- та T-кілери, які приймають участь в знищенні пошкоджених клітин, не здатних до репарації. З урахуванням поліпотентної активності препарату (оптимізація процесів репарації, антиоксидантна і мембраностабілізуюча дія, гепатопротекторний ефект, поліпшення мікроциркуляції, потенціювання дії антибіотиків) доцільно застосування Ербісолу в лікуванні хворих на туберкульоз легень, особливо з торпідним перебігом, і важливо для профілактики уражень печінки при поліхіміотерапії туберкульозу легень [42].

Препарат Інфламафертин українського виробництва ТОВ «НІР». Діюча речовина : комплекс регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби.

Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімуноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+- та CD8+/25+-клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти [43].

Біологічна добавка «Трансфер Фактор» (Transfer Factor) це група молекул-пептидів, які позиціонуються як імуномодулятори. Ці молекули виділяють із коров'ячого молозива (колоструму) та/або яєчних жовтків за допомогою процесу ультрамембранної фільтрації. Вони є «інформаційними молекулами», які нібито передають імунний досвід від донора (корови чи курки) до реципієнта (людини). Це має «навчити» клітини імунної системи швидше та ефективніше реагувати на потенційні загрози. «Трансфер Фактор» зареєстрований і продається в Україні як дієтична добавка (БАД), а не як лікарський засіб, найбільш відомий під брендом 4Life Research та деякими іншими і розповсюджуються в Україні переважно через онлайн-аптеки та спеціалізовані інтернет-магазини, чи мережевий маркетинг. Добавки також доступні на різних українських та міжнародних платформах, що продають вітаміни та БАДи. Хоча виробники посиляються на дослідження, у широкій міжнародній науковій спільноті, ці молекули не вважаються стандартним клінічним імуномодулятором і їхній вплив на здорову імунну систему все ще є предметом дискусій [44].

Словацький та чеський препарат Імодин (ІМУНА ФАРМ, а.с., Словацька Республіка, СЕВАФАРМА, а.с., Чеська Республіка) – це низькомолекулярна речовина, ізольована з діалізату гомогенату лейкоцитів периферійної крові, отриманої від здорових донорів, перевірених на відсутність антитіл ВІЛ І і ІІ типу, антигенів вірусного гепатиту С, поверхневого антигену вірусу гепатиту В і сифілісу. Безпечність препарату гарантується відбором донорів і фільтрацією крізь мембрану з атомною одиницею маси 10 кілодальтонів, а також забезпечується стерилізуючою фільтрацією з наступною термічною інактивацією (пастеризація). це суміш біологічно активних імуномодулюючих речовин, хімічна дія яких ще достатнім чином не визначена. Активні речовини, які містить лікарський засіб ІМОДИН, впливають на проліферацію і диференціацію різних видів клітин, тобто дозрівання до стадій, коли вони здатні функціонувати. Наприклад, прогеніторів клітин крові кісткової тканини, де активні речовини діють головним чином на їх здатність реагувати на ряд цитокінів. Аналогічним чином вони впливають на лімфоцити з

маркерами CD4⁺ та CD8⁺. Застосування лікарського засобу Імодин спричиняє, зокрема, підвищення продукування інтерферону гамма і інтерлейкіну 1-2 і, таким чином, зсув в популяції Т-лімфоцитів на користь субпопуляції Th 1 і спектра цитокінів, що продукуються цими клітинами. Одним із механізмів, за допомогою якого лікарський засіб ІМОДИН впливає на метаболізм і функцію клітин, є вплив на переміщення іонів кальцію (Ca⁺⁺) крізь мембрани, тобто вивільнення або зв'язування відповідно до типу і стану клітин (лімфоцити і макрофаги). Лікарський засіб ІМОДИН також підвищує окислювальний метаболізм клітин печінки [45].

Французький препарат Граноцит® 34 (Ленограстим (рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ)) належить до групи цитокінів - біологічно активних протеїнів, що регулюють диференціацію та ріст клітин. Г-КСФ є фактором, що стимулює клітини-попередники нейтрофілів, про що свідчить збільшення кількості колонієутворюючих одиниць селезінки (CFU-S) та колонієутворюючих одиниць гранулоцитопоезу та моноцитопоезу (CFU-GM) у периферичній крові. Граноцит® 34 викликає значне збільшення кількості нейтрофілів у периферичній крові через 24 години після введення препарату. Збільшення кількості нейтрофілів є дозозалежним у діапазоні доз від 1 до 10 мкг/кг/на добу. Повторні введення препарату у рекомендованих дозах додатково збільшують кількість нейтрофілів у крові. Нейтрофіли, що утворюються під впливом препарату Граноцит® 34, мають нормальні хемотаксичні властивості та фагоцитарну активність. Подібно до інших гемопоетичних факторів росту, Г-КСФ здатен стимулювати *in vitro* проліферацію ендотеліальних клітин [46].

Нейпоген (Європа) – людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) – глікопротеїн, що регулює утворення функціонально активних нейтрофілів і їхній вихід у кров із кісткового мозку. Нейпоген, що містить рекомбінантний Г-КСФ (філграстим), значно збільшує число нейтрофілів у периферичній крові вже в перші 24 години після введення, із невеликим збільшенням числа моноцитів. У деяких хворих з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН) філграстим може спричинити незначне збільшення циркулюючих еозинофілів і базофілів вище нормального рівня; у деяких з цих пацієнтів ще до початку терапії може виявлятися еозинофілія або базофілія. Збільшення числа циркулюючих нейтрофілів залежить від дози при застосуванні в рекомендованих дозах. Як було показано в дослідженнях, нейтрофіли, які продукуються у відповідь на застосування філграстиму, мають нормальну або підвищену функціональну активність фагоцитозу та хемотаксису. Після припинення прийому філграстиму число циркулюючих нейтрофілів збільшується на 50 % протягом 1-2 днів та досягає норми протягом 1-7 днів [47].

Ще одна підгрупа препаратів цієї групи, – це препарати імуноглобулінів, що використовують для замісної терапії. Вони можуть бути загальними та специфічними.

Прикладом загальних імуноглобулінів може слугувати препарат українського виробництва «Імуноглобулін людини нормальний» діюча речовина якого це Immunoglobulins, normal human, for extravascular adm. – імуноглобуліни G. Препарат підвищує неспецифічну резистентність організму. Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, яка виділена з плазми крові донорів, очищена та концентрована методом фракціонування спиртоводними осадниками. Препарат містить специфічні антитіла до цитомегаловірусу, вірусу герпеса людини 1 типу, 2 типу та 6 типу, вірусу Епштейна-Барр, вірусу краснухи, вірусу кору, правцевого та дифтерійного токсину. Імуноглобулін застосовують для профілактики інфекцій: гепатиту А, кору. Препарат також рекомендується для лікування гіпо- та агамаглобулінемії, для підвищення резистентності організму в період реконвалесценції після гострих інфекцій із затяжним перебігом, затяжних пневмоній [48]. Ще один препарат від українського виробника Біовен («БІОФАРМА»). Препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції. Розподіл підкласів імуноглобуліну G у препараті: IgG1: 65,6 %, IgG2: 22,1 %, IgG3: 10,8 %, IgG4: 1,5 %, а граничний вміст імуноглобуліну A у препараті становить 50 мкг/мл. Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань - вірусів і бактерій, у т.ч. гепатиту А і В, цитомегаловірусу, вірусу герпесу людини 1 типу, 2 типу та 6 типу, вірусу Епштейна-Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмокока, правцевого та дифтерійного токсину. Має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму. Використовується як замісна терапія: синдроми первинного імунодефіциту, такі як: вроджена агамаглобулінемія і гіпоагамаглобулінемія; загальний варіабельний імунодефіцит; важкий комбінований імунодефіцит; синдром Віскотта-Олдріча; транзиторна гіпоагамаглобулінемія у дітей. Як імуномодулююча терапія: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура; синдром Гієна-Барре; синдром Кавасакі; хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує); загальна міопатія; гранулематоз Вегенера; дерматомиозит; системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит). При синдромах вторинного імунодефіциту, таких як: важкі рецидивуючі бактеріальні інфекції у дітей з ВІЛ/СНІД; цитопенії різного генезу (гострий і хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками); важкі форми бактеріально-токсичних і вірусних інфекцій у дорослих і дітей (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопеміємічними станами і при підготовці хірургічних хворих до операції) [49]. Його європейський аналог Октагам (Октафарма Фармацевтика) використовується для замісної терапії при синдромі первинного імунодефіциту зі зниженим утворенням антитіл; вторинному імунодефіциті у пацієнтів, які хворіють на тяжкі чи рецидивуючі інфекції; при неефективному лікуванні протимікробними препаратами; або при встановленій недостатності специфічних

антитіл; або коли рівень IgG в сироватці становить < 4 г/л; при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або перед операцією - для коригування числа тромбоцитів; при синдромі Гієна – Барре, хворобі Кавасакі, хронічній запальній демієлінізуючій полірадикулонейропатії, багатофокальній моторній нейропатії [50].

Прикладом специфічних імуноглобулінів для замісної терапії може слугувати препарат від українського виробника Резоглобін («БІОФАРМА»). Діючою основою препарату є імуноглобулін, специфічний до антигену Rh0 (D). Препарат запобігає резус-сенсibiliзації резус-негативних жінок, можливий в результаті потрапляння Rh0 (D)-позитивної крові плода у кровотік матері при народженні Rh0 (D)-позитивних дітей, при перериванні вагітності (як самовільному, так і штучному), при проведенні амніоцентезу, при травмах черевної порожнини під час вагітності [51]. Препарат Імуноглобулін антистафілококовий людини («БІОФАРМА») містить у високих концентраціях антитіла до стафілококового альфа-екзотоксину. Є імуноглобуліном направленої дії: поповнює нестачу специфічних нейтралізуючих антитіл в організмі. Крім того, імуноглобулін G спричиняє імуномодулюючий ефект, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму [52]. Імуноглобулін антицитомегаловірусний людини («БІОФАРМА») містить антитіла, специфічні до цитомегаловірусу, зокрема імуноглобулін G. Специфічна активність препарату зумовлена віруснейтралізуючою дією антитіл. Імуноглобулін G спричиняє імуномодулюючий ефект, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму [53].

Також у групу ІМ з імунокомпетентних клітин входять препарати моноклональних антитіл. На ринку України вони представлені такими ЛЗ як Омалізумаб, Інфліксимаб, Деносумаб, Бевацизумаб, Адаліумаб, Ритуксимаб, Трастузумаб, Уstekінумаб, Голіумаб та Еміцізумаб, та інші. Усі присутні на фармацевтичному ринку України моноклональні антитіла виробляються за межами України. Прикладом може слугувати препарат Ксолар, що має в складі омалізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, що виробляється за технологією рекомбінантної ДНК у клітинах яєчника китайського хом'яка. Омалізумаб селективно зв'язується з людським імуноглобуліном E (IgE). Антитілом є каппа-IgG1, що містить людську каркасну ділянку з комплементарно-визначальною ділянкою мишиного вихідного антитіла, яка зв'язується з IgE. Лікування Ксоларом інгібує запалення, опосередковане IgE, про що свідчать зниження рівня еозинофілів крові та тканин та зменшення рівня медіаторів запалення, включаючи IL-4, IL-5 та IL-13, за допомогою вроджених, адаптивних та неімунних клітин. Омалізумаб зв'язується з IgE і попереджає його зв'язування з FcεRI (рецептором, що має високу спорідненість з IgE) на базофілах і опасистих клітинах, знижуючи, таким чином, кількість вільного IgE, здатного запустити алергічний каскад. Лікування омалізумабом пацієнтів з atopічними захворюваннями

призводило до значної супресивної дії на FcεRI-рецептори базофілів [54]. Препарат Ремикейд має в складі Інфліксимаб, що є гібридним мишачо-людським (IgG1) моноклональним антитілом з високою афінністю як до розчинних, так і трансмембранних форм фактора некрозу пухлини α (TNFα), але не має здатності нейтралізувати лімфотоксин α (TNFβ). Інфліксимаб пригнічує функціональну активність TNFα у широкому спектрі біологічних проб *in vitro*. Інфліксимаб запобігав розвитку поліартриту внаслідок конституціональної експресії людського TNFα у трансгенних мишей та у разі застосування на початку хвороби давав змогу вилікувати уражені суглоби. *In vivo* інфліксимаб швидко формує стабільні комплекси з людським TNFα, що супроводжується втратою біологічної активності TNFα. [55].

Окремим класом ІМ виділяють цитокіни та їх індуктори. До цього класу належать інтерферони, індуктори інтерферону та інтерлейкіни. Вони можуть бути, як природного походження, так і синтезовані синтетично. На ринку України доступний широкий спектр препаратів на основі інтерферону альфа-2b (рекомбінантного людського) та його форм. Серед торгових назв, які часто зустрічаються в українських аптеках, можна виділити: Лаферобіон (виробник Біофарма), Альфарекін (виробник Валартін Фарма, Інтерфармбіотек), Назоферон (виробник Фармак), Лаферомакс (виробник Інтерфармбіотек), Лаферон-Фармбіотек (виробник Інтерфармбіотек, Фармстандарт-Біолік), Окоферон (для офтальмологічного застосування). Препарати інтерферону в Україні представлені у різних лікарських формах, що дозволяє використовувати їх для різних цілей: Лінійка для ін'єкцій (ліофілізат для приготування розчину або готовий розчин): Альфарекін, Лаферобіон. Застосовується для лікування вірусних гепатитів, онкологічних захворювань, розсіяного склерозу та інших станів. Супозиторії (свічки) ректальні та вагінальні: Лаферобіон, Альфарекін, Лаферомакс. Використовуються, зокрема, у комплексній терапії ГРВІ, грипу, уrogenітальних інфекцій. Засоби для місцевого застосування: Краплі та спреї назальні: Назоферон, Лаферобіон, Лаферон-Фармбіотек назальний (для профілактики та лікування ГРВІ та грипу). Краплі очні/офтальмологічні: Окоферон (при вірусних ураженнях очей). Діючою речовиною цих препаратів є рекомбінантний інтерферон альфа-2b - високоочищений розчинний у воді білок з молекулярною масою 19 300 так. Він виявляє антипроліферативну дію на пухлинні клітини, а також має протівірусний та імуномодулюючий ефект. Дія інтерферону альфа-2b проявляється шляхом його зв'язування зі специфічними рецепторами на поверхні мембрани клітини та ініціювання комплексу послідовних внутрішньоклітинних реакцій, пов'язаних з індукцією ряду ферментів і реалізацією клітинних функцій, а саме: з пригніченням реплікації вірусу в інфікованій клітині та зниженням проліферації пухлинних клітин; з реалізацією імуномодулюючих процесів (посилення фагоцитарної активності макрофагів, підвищення специфічної цитотоксичності лімфоцитів до клітин-мішеней) [56].

На ринку України доступна низка препаратів, що належать до групи індукторів інтерферону. Це лікарські засоби, які стимулюють власний організм людини до вироблення ендогенних (внутрішніх) інтерферонів. Їх можна умовно поділити на природні та синтетичні. До природних індукторів інтерферону можна віднести препарат українського виробництва Протефлазід (Екофарм). 1 мл крапель містить рідкий екстракт Протефлазід із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1), (вміст флавоноїдів 0,85 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту). Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С3 компонент комплементу). Встановлено, що препарат є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій [57]. Ергоферон – гомеопатичний лікарський препарат литовського виробництва ЗАТ «Сантоніка», який має протівірусну, протизапальну та антигістамінну дію. Діючі речовини препарату це антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до гістаміну афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до CD4 афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; Компоненти, що входять до складу препарату, мають єдиний механізм дії у вигляді підвищення функціональної активності CD4-рецептора, рецепторів до гамма інтерферону (ІФН- γ) та гістаміну відповідно, що супроводжується вираженою імунотропною дією. Експериментально доведено, що антитіла до інтерферону гамма підвищують експресію ІФН- γ , ІФН- α/β та пов'язаних з ними інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ін.), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію ІФН, відновлюють цитокіновий статус; нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН- γ , що є важливим фактором природної протівірусної толерантності організму; стимулюють інтерферозалежні біологічні процеси: індукцію експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I, II типів і Fc-рецепторів, активацію моноцитів, стимуляцію функціональної активності NK-клітин, регуляцію синтезу імуноглобулінів, активуючи змішану Th1 та Th2 імунну відповідь. Антитіла до CD4, імовірно будучи алостеричними модуляторами цього рецептора, регулюють функціональну активність CD4-рецептора, що призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Антитіла до гістаміну модифікують гістамінозалежну активацію периферичних та центральних H1-рецепторів і таким чином знижують тонус гладкої мускулатури бронхів, зменшують проникність капілярів, що призводить до скорочення тривалості та виразності ринореї, набряку

слизової оболонки носа, кашлю та чхання, а також зменщенню виразності супутніх інфекційному процесу алергічних реакцій за рахунок пригнічення вивільнення гістаміну з опасистих клітин і базофілів, продукції лейкотриєнів, синтезу молекул адгезії, зниження хемотаксису еозинофілів та агрегації тромбоцитів у реакціях на контакт з алергеном. Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного препарату, супроводжується посиленням їх протівірусної активності [58].

Основні торгові назви та діючі речовини синтетичних ІМ, які є індукторами інтерферону в Україні це препарати: на основі інозину пранобексу (Inosine pranobex) у вигляді таблеток та сиропу – Новірин, Амізон, Гропрінозин, Інозин пранобекс, Новірин форте; на основі тилорону (Tilorone) у вигляді таблеток – Аміксин ІС, Лавомакс; на основі Мефенамінової кислоти (Mefenamic acid) у вигляді таблеток – Мефенамінова кислота (має імуномодулюючу дію, в т.ч. через вплив на систему інтерферону); на основі кислоти акридоноцтової у вигляді таблеток – Циклоферон.

Інозин пранобекс та Тилорон є найбільш поширеними індукторами інтерферону для системного застосування. Вони використовуються для лікування та профілактики грипу, ГРВІ, вірусних інфекцій (зокрема герпесу). Інозин пранобекс — синтетичний протівірусний препарат, з імуномодулювальною дією, є комплексною сполукою інозину та солі 4-амінобензойної кислоти з N, N-диметиламіно-2-пропанолом – допоміжним компонентом, що підвищує доступність інозину для лімфоцитів. Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні препарату з рибосомами уражених вірусом клітин, що приводить до гальмування синтезу матричних РНК вірусів, що приводить до пригнічення реплікації вірусів [59]. Інозин пранобекс має імуномодулювальний ефект, подібний до дії гормонів тимусу [60]. Препарат посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює проліферацію Т- та В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, посилює вироблення інтерлейкіну-2 лімфоцитами, стимулює синтез інтерлейкіну-1 та гальмує синтез інтерлейкіну-4, стимулює виробництво власних інтерферонів [61]. Тилорон – синтетичний протівірусний препарат, який є похідним флуоренону. Механізм дії препарату полягає у стимуляції вироблення α -, β - і γ -інтерферонів [62], наслідком чого є збільшення вироблення інтерферонів, що інгібує реплікацію вірусів. Тилорон також стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, посилює вироблення антитіл, знижує ступінь імуносупресії, відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери. При щоденному тривалому прийомі тилорон може зменшувати вироблення прозапальних цитокінів, що дозволяє препарату зміщувати баланс пошкодження та інтенсивності імунної відповіді до сприятливої для організму зони, що суттєво знижує ймовірність розвитку важких форм та ускладнень вірусних інфекцій. Тилорон також підвищує синтез фактору, який пригнічує міграцію макрофагів, а також активує самі макрофаги. За даними українських інструкцій щодо застосування препарату, тилорон ефективний при

застосуванні при різних вірусних інфекціях — гострих респіраторних вірусних інфекціях; вірусних гепатитах А, В і С; герпетичній та цитомегаловірусній інфекції [63]; а також при низці нейровірусних інфекцій — розсіяному склерозі, лейкоенцефаліті, увеоенцефаліті та менінгоенцефаліті. Тилорон застосовують також як імуностимулятор при інших запальних та інфекційних захворюваннях, зокрема при урогенітальному та респіраторному хламідіозі, уретриті, туберкульозі легень [64].

Мефенамінова кислота це нестероїдний протизапальний засіб українського виробництва ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця". Має протизапальну, знеболювальну і жарознижувальну дію. Пригнічує синтез медіаторів запалення (простагландин, серотонін, кініні), знижує активність протеаз лізосом, які беруть участь у запальній реакції. Впливає на фази ексудації та проліферації. Стабілізує білкові ультраструктури та клітинні мембрани, зменшує проникливість судин та набряки тканин. Гальмує проліферацію клітин у вогнищі запалення; підвищує резистентність клітин та стимулює загоєння ран. Жарознижувальна дія зумовлена пригніченням синтезу простагландинів і впливом на центр терморегуляції. Стимулює утворення інтерферону. [65].

Лікарський засіб Циклоферон® (кислота акридоноцтова у вигляді солі меглюміну акридоацетату) виробництва компанії фармаркетингу Zdravo. Він випускається у різних лікарських формах: таблеток по 0,15 г; розчину для ін'єкцій 12,5% в ампулах по 2 мл; лініменту 5% у тубі 30 мл з аплікаторами. Противірусна дія препарату Циклоферон® зумовлена активацією продукції імунокомпетентними клітинами організму (моноцитами, лімфоцитами, макрофагами, купферівськими клітинами печінки) під впливом солей акридоноцтової кислоти 3 типів ендogenous інтерферону (α , β , γ), які є першою лінією захисту організму при вірусних, бактеріальних захворюваннях. Уведення лікарського засобу зумовлює значні зміни у складі субпопуляцій лімфоцитів: підвищується відносне й абсолютне число початково знижених загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів і натуральних кілерів, а також імунорегуляторний індекс, знижується число CD8⁺ і CD72⁺ лімфоцитів. Окрім того, спостерігається підвищення рівня імуноглобуліну (Ig) А при одночасному зниженні рівня IgE, посилюється синтез функціонально повноцінних антитіл, відбувається інгібування прозапальних цитокінів, нормалізується імунна відповідь. Циклоферон®, збільшуючи прозапальний потенціал нейтрофілів периферичної крові і фагоцитів шляхом генерації активних форм кисню, забезпечує протизапальну дію [66].

Група інтерлейкінів представлена на Україні препаратом Біолейкін виробництва ВАТ "Київмедпрепарат", м. Київ, Україна. Діючою речовиною препарату є рекомбінантний інтерлейкін-2 людини (rIL-2) 250 000 МО або, 500 000 МО або 1 000 000 МО противірусної активності. У фтизіатрії застосовують при уперше виявленому інфільтративному деструктивному туберкульозі легень, в тому числі спричиненому лікарсько-стійкими штамами мікобактерій

туберкульозу («А 15,0 - А 15,3» за МКБ 10), при наявності абсолютної та/або відносної лімфопенії; при передопераційній підготовці при прогресуючому фіброзно-кавернозному туберкульозі легень у пацієнтів, яким необхідне хірургічне лікування («А 15,6» за МКБ 10). Інтерлейкін-2 продукується субпопуляцією Т-лімфоцитів (Т-хелпери І) у відповідь на антигенну стимуляцію. Синтезований ІЛ-2 впливає на Т-лімфоцити, посилюючи їх проліферацію і наступний синтез ІЛ-2. Біологічні ефекти ІЛ-2 опосередковуються його зв'язуванням зі специфічними рецепторами, представленими на різних клітинних мішенях. ІЛ-2 спрямовано впливає на ріст, диференціювання і активацію Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, олігодендрогліальних клітин, клітин Лангерганса. Від його присутності залежить розвиток цитолітичної активності натуральних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів. ІЛ-2 спричиняє утворення лімфокін-активованих кілерів і активує пухлино-ін фільтруючі клітини. Розширення спектра лікувальної дії ефекторних клітин обумовлює елімінацію різноманітних патогенних мікро організмів, інфікованих і малігнізованих клітин, що забезпечує імунний захист, спрямований проти пухлинних клітин, а також збудників вірусної, бактеріальної і грибової інфекції [67]. Аналогічний йому препарат Європейського виробництва Пролейкін (альдеслейкін) [68].

Окремим класом виділяють хімічно чисті та синтезовані ІМ, що мають імуномодельючі властивості, але не мають аналогів у природі. На ринку України представлені похідними інозину – міжнародна назва *Inosinum pranobex* (Інозин пранобекс) – Ізопринозин, Гропринозин, Новірин; похідними рибонуклеїнової кислоти – Нуклеїнат; похідними імідазотіазолу – Левамізол Здоров'я, Левамізол (левамізолу гідрохлорид).

Ізопринозин виробництва «Тева Україна» це противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. Препарат нормалізує (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету, індукуючи дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і Т₁-хелперів, потенціюючи індукцію лімфопроліферативної відповіді у мітогенних або антигенактивних клітинах. Ізопринозин моделює цитотоксичність Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, функцію Т₈-супресорів і Т₄-хелперів, а також збільшує кількість імуноглобуліну G та поверхневих маркерів компліменту. Ізопринозин підвищує синтез інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), регулює експресію рецепторів ІЛ-2. Ізопринозин суттєво збільшує секрецію ендogenous гамма-інтерферону та зменшує виробництво інтерлейкіну-4 в організмі. Ізопринозин підсилює дію нейтрофільних гранулоцитів, хемотаксис та фагоцитоз моноцитів і макрофагів. Ізопринозин пригнічує синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосому ураженої вірусом клітини та пригнічує приєднання аденілової кислоти до вірусної і-РНК [69]. Його аналоги: Гропринозин «Гедеон Ріхтер» [70] та Новірин від українського виробника «Київський вітамінний завод» [71].

Препарати – Левамизол Здоров'я українського бренду «Корпорація Здоров'я» та Левамизол індійського виробництва «Еlegant Індія», містять левамизолу гідрохлорид, та зазвичай використовуються як протигельмінтні ЛЗ. Але крім цього, левамизолу гідрохлорид впливає на імунну систему, а саме: збільшує вироблення антитіл до різних антигенів, посилює імунну відповідь, активуючи Т-лімфоцити та стимулюючи їх проліферацію, підвищує здатність моноцитів, макрофагів та нейтрофілів до хемотаксису, адгезії та фагоцитозу [72].

Український препарат Метилурацил (6-Methyluracil) «Лекхім-Харків» – у медичній практиці лікарська речовина – похідне урацилу. Препарат має анаболічні та антикатаболічні властивості. Пришвидшує регенерацію, загоювання ран, стимулює клітинні та гуморальні фактори імунітету, виявляє протизапальну дію. Характерною специфічною властивістю препарату є вплив на еритро- і особливо лейкопоез [73].

Український препарат Дибазол-Дарниця містить бендазолу гідрохлорид. Має імуномодулюючу активність за рахунок регуляції співвідношення концентрацій циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в імунних клітинах, що підвищує вміст цГМФ та сприяє проліферації зрілих сенсibiliзованих Т- і В-лімфоцитів, секреції ними факторів взаємного регулювання, кооперативній реакції та активації кінцевої ефекторної функції клітин. Лікарський засіб стимулює продукування антитіл, посилює фагоцитарну активність лейкоцитів, макрофагів, поліпшує синтез інтерферону, але імуномодулюючий ефект розвивається повільно [74].

Нуклеїнат це препарат українського бренду ВАТ "Київмедпрепарат". Він містить в своєму складі рибонуклеїнову кислоту. Це імуномодулюючий засіб, який стимулює лейкопоез у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності. Має протизапальну активність і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [75].

Отже ми бачимо, що на ринку України є досить багато препаратів з імуномодулюючими властивостями, які можна застосовувати, як у вигляді моноімунотерапії, так і поєднуючи декілька імуномодуляторів для досягнення певної мети.

Необхідність імунокорекції, вибір імуномодулюючого препарату і схеми його застосування та початок імунотерапії у хворих на туберкульоз легень визначається залежно від тяжкості основного захворювання, супутньої патології, типу виявленого імунологічного дефекту, його локалізації та ступеня.

В минулих роках в нашій лабораторії було розроблено тактику імунокорекції у хворих на ТБ, яка ґрунтується на з'ясуванні патогенетичного типу та варіанту імунологічної недостатності

[76]. При виявленні моноклеарної імунологічної недостатності II-III ступеня у хворих на ТБ легень для їх корекції доцільно використовувати поліфункціональні імуномодулятори, які стимулюють фагоцитоз і мають цитопротекторні та репаративні властивості, при обов'язковому одночасному проведенні поліхіміотерапії. При наявності преморбідної імунологічної недостатності у хворих на ТБ легень з субкомпенсованою та декомпенсованою імуносупресією імунокорекцію варто розпочинати одночасно з детоксикацією. При помірному зниженні активності та функціонального резерву клітин імунного захисту показано призначення імуностимуляторів, а при виразному пригніченні та виснаженні їх функціонального резерву доцільним є застосування цитопротекторів та замісної імунотерапії. Хворим на ТБ легень з Т-клітинною імуносупресією і негативними результатами РБТЛ з РРД слід призначати тимоміметики, а пригнічення специфічного антитілоутворення або повна анергія обумовлює необхідність проведення комбінованої імунотерапії з використанням препаратів з превалюючим впливом на фагоцитуючі клітини.

Імунна відповідь у хворих на туберкульоз після перенесеної інфекції COVID-19 є ще більш складною, з перехрещенням імунних реакцій при туберкульозі легень та постковідними змінами імунітету: з одного боку, перенесений COVID-19 сприяє компенсаторній активації імунних клітин – активації Т-клітинної ланки імунітету з підвищенням відносної кількості та функціональної активності пан-Т-клітин та Т-хелперів, зростанням функціональної активності Т-супресорів, натуральних кілерів та кілерних Т-клітин (на фоні абсолютного та відносного зменшення в крові останніх), більш високим рівнем абсолютної та відносної кількості дубль позитивних ($CD4^{+}8^{+}$) клітин та функціональної активності В-клітин; з іншого боку – обумовлює пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок (через зниження в крові рівня IgA та ЦІК) та знижує резистентність організму (через пригнічення фагоцитарної ланки імунітету) [77].

Отже імунокорекція у хворих на туберкульоз під час або одразу після перенесеної інфекції COVID-19 додатково повинна бути спрямована на активацію внутрішньоклітинного противірусного захисту, активацію фагоцитозу і кілерів, захоплення вірусів після руйнування уражених клітин і виходу вірусних частинок у периферичну кров, збільшення синтезу противірусних антитіл, відновлення захисту слизових оболонок.

У постковідному періоді перенесена COVID-19 інфекція у хворих на чутливий туберкульоз спричинила виражені імунологічні порушення, які можна ефективно відстежити за допомогою простих, але інформативних гематологічних індексів (ІГІ). Установлено виражену системну запальну відповідь, що відображається у вірогідному підвищенні індексів ІЗЛК, ІСГЛ, ІГрШОЕ, ІАЗсум. та ІІ АЗсум, в основному, за рахунок зниження кількості лейкоцитів (лімфоцитів, гранулоцитів), на фоні зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну. Це свідчить

про порушення імунологічної реактивності, зокрема напруження неспецифічної ланки імунітету. Після перенесеного COVID-19 в умовах хронічного стресу (під час військового стану) спостерігалось ще більше посилення імунологічних порушень, яке виражалось у значному підвищенні цілої низки ІГІ (підвищення ІЛШОЕ, ІЛШОЕ, ІГрШОЕ, ІАГрШОЕ, ІЕрШОЕ, ІАЗсум. та ІП АЗсум.), напруженні неспецифічної ланки імунітету (підвищення ІСГМ, зниження ІСЛГ), з лабораторними ознаками активації аутоімунних механізмів (підвищення ІЛШОЕ, зниження ІСЛГ), підвищення реактивності мікрофагальної системи (підвищення ІСГМ), що при виразності запалення може бути негативним фактором перебігу захворювання. Імунологічні порушення спричинені перенесеною COVID-19 інфекцією, негативно впливали і на клінічний перебіг туберкульозу, що підтверджується значущим кореляційний зв'язком між імунологічними порушеннями та погіршенням основних клінічних характеристик, що проявлялось подовженням майже в півтора рази термінів зникнення інтоксикації та посиленням деструктивних процесів у легенях, внаслідок чого майже вдвічі збільшувалась тривалість їх стаціонарного лікування [78].

Отже імунокорекція у хворих на туберкульоз у постковідному періоді додатково повинна бути спрямована: при ураженні клітин моноцитарно-макрофагальної системи на відновлення їх функцій за рахунок застосування таких препаратів як ІМ бактеріального походження (Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл, Імунсил D3 Дуо) в комбінації з пробіотичними або симбіотичними препаратами (Пробімакс, Субалін, Бактисубтіл, Флувір, Симбітер, Лінекс, тощо). Також, можна розглядати препарати рослинного походження (Есберітокс, Віусид), або синтетичні ІМ, такі як Левамизол, чи Нуклеїнат. При найбільш тяжких формах ураження використовуються препарати гранулоцитарно-макрофагальних колонієстимулюючих факторів (Граноцит, Нейпоген), для замісної терапії – лейко маса; при дефектах клітинної ланки імунітету застосовується переважно ІМ тимічного походження (Тималін, Вілозен Тимоген), або плацентарні ІМ (Інфламофертин), лізат лейкомаси (Імодин), інтерлейкіни (Біолейкін, Пролейкін), індуктори інтерферону (Аміксин ІС, Лавомакс, Ізопринозин). При порушенні синтезу антитіл В-лімфоцитами показані: Ербісол, Трансфер-фактор, Інфламофертин, Левамизол. При порушенні гуморального імунітету (альфа- або гіпогаммаглобулінемії) проводиться замісна терапія препаратами імуноглобулінів (Імуноглобулін людини, Біовен, Октагам) в режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг/мл) під контролем імунограми. Також, як додаткову терапію, можна застосовувати екстракорпоральні методи імунокорекції (плазмаферез, імуносорбція, екстракорпоральна імунофармакотерапія) [79]. При під'єднанні бактеріальної інфекції додатково можна застосовувати природні ІМ на основі бактеріальних лізатів (Ісміжен, Респіброн, Лантиген Б, Бронхомунал), при під'єднанні вірусної інфекції додатково до основної противірусної терапії – інтерферони та/або їх індуктори.

Висновки

1. Коінфекція туберкульозу легень (ТБ) та коронавірусної інфекції (COVID-19) спричиняє розвиток комплексного та спотвореного імунодефіцитного стану, що вимагає не просто стимуляції, а спрямованої імунокорекції.

2. Характер імунологічних порушень у постковідний період у пацієнтів з ТБ характеризується гіперзапальним синергічним станом із низьким імунним потенціалом. Це проявляється гіперактивацією Т-клітинної ланки та одночасним пригніченням гуморальної (зниження В-лімфоцитів, IgA, ЦІК) та фагоцитарної ланок імунітету, що підвищує ризик розвитку важких форм ТБ та збільшує ризик системних васкулітів та аутоімунних уражень легень.

3. Враховуючи виявлені порушення, основними мішенями для імуномодуючої терапії є, переважно, гуморальна та фагоцитарна ланки імунітету.

4. Для спрямованої імунокорекції доцільно використовувати поліфункціональні ІМ та їх комбінації, а саме:

- ІМ бактеріального походження, переважно 3-го покоління (Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл), які переважно активують моноцитарно-макрофагальну ланку (посилують поглинання мікроорганізмів, стимулюють цитотоксичні властивості макрофагів), та стимулюють синтез цитокінів і антитіл, посилюючи як клітинний, так і гуморальний імунітет.

- Пробіотики/Симбіотики: Вони модулюють вроджену імунну відповідь через дендритні клітини кишечника, посилюючи Th1-відповідь та сприяючи балансу про- та протизапальних цитокінів.

- Комбіновані комплексні ІМ, наприклад комплекс Імунсил D3Дуо, що містить β-глюкани, вітамін D3 та цинк. Ці компоненти активно сприяють функціонуванню макрофагів, мають протизапальні та антивірусні властивості, а також підтримують функції лімфоцитів, що є критично важливим для відновлення імунного потенціалу в постковідному періоді.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена в межах науково-дослідної роботи «Дослідити вплив перенесеного COVID-19 на стан імунної системи у хворих на туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0124U000665), виконаної за кошти державного бюджету України.

Перелік посилань

1. Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз / О.І. Білогорцева, Л.А. Суханова, І.Є. Шехтер та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2019. №1 (дод.). С. 15–20.
2. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19 / Ю.М. Валецький, Р.О. Валецька, Л.А. Грищук та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022. № 4. С. 45–50. DOI: 10.30978/TB-2022-4-45.
3. Пікас О.Б., Семенюк М.А. Клініко-епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024. № 2. С. 93–98. DOI: 10.30978/TB2024-2-93.
4. Коронавирусная инфекция (COVID-19) : состояние после COVID-19 (who.int). URL : [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
5. Основні принципи призначення імуноотропної терапії. Імунопрофілактика. Імунореабілітація / О.В. Ломакіна, Н.Г. Риндіна, О.І. Шушляпін, Д.В. Ольховський // ХНМУ, Газета "Новини медицини та фармації", Антимікробна терапія і пульмонологія. 2012. №12 (408) (тематичний номер). URL: <https://www.mif-ua.com/archive/issue-31110/article-31176/>.
6. Застосування імуномодуляторів мікробного походження в імунотерапії, імуномодуляції, імунопрофілактиці та імунореабілітації / І.Ф. Ільїнська, Ю.О. Матвієнко, І.В. Копосова, І.В. Ткаченко // Ліки України. 2007. № 111. С. 30–34.
7. Особливості імунного статусу у хворих на туберкульоз легень після перенесеного COVID-19 / Ю. О. Матвієнко та ін. // INFUSION & CHEMOTHERAPY. 2024. № 3. С. 28–33. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-28-33.
8. ATC/DDD Index 2023. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. Ільїнська І.Ф., Копосова І.В., Ткаченко І.В. Загальна характеристика імуномодуляторів та їх класифікації. 2007. [FTP архів]. URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2007/ilyinskaya.pdf>.
10. Біловол О. М., Князькова І. І., Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування // Новини медицини та фармації. Внутрішня медицина. 2008. Вип. 2(8). С. 6–15. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4581>.
11. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L03A&showdescription=no.
12. Застосування імуномодуляторів мікробного походження в імунотерапії, імуномодуляції, імунопрофілактиці та імунореабілітації / І.Ф. Ільїнська, Ю.О. Матвієнко, І.В. Копосова, І.В. Ткаченко // Ліки України. 2007. № 111. С. 30–34.

13. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ісміжен. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=53719>.
14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респіброн. URL: <https://anri-pharm.com/ua/respibron-10-tabl-sublingv>.
15. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лантіген Б. URL: <https://receptika.ua/ua/lantigen-b-kapli-oral-susp18ml-fls-krkapelkartup/manual>.
16. Пликанчук О.В. Динаміка клінічних та імунологічних показників у хворих з вперше діагностований деструктивним туберкульозом легень під впливом імуномодулятора мурамілпептидного ряду // Таврический медико-биологический вестник. 2009. Т. 12, №1(45). С. 62–66.
17. Інструкція для застосування препарату ТРИЛУМІН. URL: <https://medbrowse.com.ua/ua/trilumin-instrukcija>.
18. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень : пат. 93956 Україна. № u 201404372 ; заявл. 23.04.14 ; опубл. 27.10.14, Бюл. № 20 (кн. 1). 9 с.
19. Активация фагоцитарной ланки иммунитета при застосуванні природного гепатопротектору в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з побічними реакціями на медикаменти / О. М. Рекалова та ін. // Астма та алергія. 2021. № 2. С. 27–33
20. Можливості застосування бета-глюканів в імунореабілітації пацієнтів із запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів / І. Я. Господарський, Л.А. Грищук, Х. О. Господарська, М. В. Бойчак // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2021. № 4 (497). URL: <https://health-ua.com/pulmonologiya/xvorobi-nosa-ta-prinosovix-pazux/64372-mozhlivost-zastosuvannya-betaglyukanv-v-munoreabltatc-patcntv-z-zapalnimi-z>.
21. Господарський І. Я., Грищук Л.А., Бойко Т.В. Можливості повторного застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024. №1(56). С.28–34. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-28>.
22. Hospodarsky I.Ya., Hryshchuk L.A., Boyko T.V. Possibilities of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: long-term follow-up results after the use of beta-glucans. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023. № 1. С. 23–28. DOI: 10.30978/TB-2023-1-23.
23. Зайков С. В. Імунсил® D3: інноваційний підхід до зміцнення імунітету // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2021. № 8 (501). URL: https://health-ua.com/inf_zabolevaniya/covid-19/65625-munsil-D3-nnovatcnij-pdhd-dozmtcnennya-muntetu.
24. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract / Delcenserie V., et al. // Curr. Issues Mol. Biol. 2008. Vol. 10(1–2). P. 37–54.

25. Уманец Т. Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків // Український медичний часопис. 2017. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-107205-imunomodulyuyuchi-efekti-probiotikiv>.
26. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пробімакс Форте. URL: <https://www.add.ua/ua/robimaks-forte-kapsuly-20.html>.
27. Інструкція для застосування препарату Субалін. URL: <https://subalin.com.ua/>.
28. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Симбітер. URL: <https://symbiter.ua/uk/>.
29. Беловол А. Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология иммуномодуляторов. 2015. Спеціалізований медичний портал Health-ua.com. URL: <https://health-ua.com/article/15965-klinicheskaya-farmakologiya-immunomodulyatorov>.
30. Застосування препарату з Ехінацеї пурпурової для корекції порушень функціональної активності моноцитів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л.П. Кадан, та ін.: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 70-річчю кафедри фтизіатрії Національного медичного університету «Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології», (Київ, 1 жовт. 2004 р.) / МОЗ України, Нац. мед. універ. ім. О.О. Богомольця [та ін.] – К., 2004. С. 67–75.
31. Інструкція до застосування препарату Есберітокс. URL: <https://medtab.com.ua/esberitoks/instrukciya/>.
32. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus / J. Cinatl, et al. // Lancet. 2003. № 361 (9374). P. 2045–2046.
33. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus / G. Hoever, et al. // J Med Chem. 2005. № 48 (4). P. 1256–1259.
34. Luo P., Liu D., Li J. Фармакологическая точка зрения: глицирризин может быть эффективным терапевтическим средством для COVID-19 // Международный журнал антимикробных агентов. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105995>.
35. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents / G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann // J Hosp Infect. 2020. № 104(3). P. 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
36. Antioxidant and immunomodulatory effects of Viusid in patients with chronic hepatitis C / E. V. Gomez, et al. // World J Gastroenterol. 2010. № 16 (21). P. 2638–2647. DOI:10.3748/wjg.v16.i21.2638.
37. Інструкція до застосування препарату Нормагут. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[29576](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[29576).

38. Марушко Ю. В., Тодика Ю. І. *Saccharomyces boulardii*: властивості та ефективність застосування // Тематичний номер «Педіатрія». 2018. №1 (44). URL: <https://health-ua.com/article/36211-Saccharomyces-boulardii-vlastivost-taefektivnst-zastosuvannya>.
39. Інструкція до застосування препарату Ентерол. URL: <https://ceapteka.com.ua/enterol-250-kapsuly-250-mh-30-6kh5-000004340/>.
40. Інструкція до застосування препарату Тималін. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267646/>.
41. Інструкція до застосування препарату Вілозен. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[3431\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[3431]).
42. Савула М. М., Похияк С. М., Сливка Ю. І. Використання препарату ЕРБІСОЛ® у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз // МедПросвіта. 2017. URL: <https://medprosvita.com.ua/vikoristannya-preparatu-erbisol-u-tu/>.
43. Інструкція до застосування препарату Інфламафертин. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[29951\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[29951]).
44. Інструкція до застосування препарату Трансфер фактор. URL: <https://goodhealth.kiev.ua/transfer-factor/?srsltid=AfmBOopW0BHt4tcJ06EVBsFVjgORctnnUY6Lx9ejnGFYbNWLisG8CN9w>.
45. Інструкція до застосування препарату Імодин. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[15981\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[15981]).
46. Інструкція до застосування препарату Граноцит® 34. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[2515\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[2515]).
47. Інструкція до застосування препарату Нейпоген. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[21968\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[21968]).
48. Інструкція до застосування препарату І Імуноглобулін людини нормальний. URL: <https://www.apteka24.ua/uk/immunogl-ch-norm-biofarma-r-r-d-in-10-1-5ml-n10/>.
49. Інструкція до застосування препарату Біовен. URL: <https://biopharma.ua/products/bioven-mono/bioven-mono>.
50. Інструкція до застосування препарату Октагам. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[34094\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[34094]).
51. Інструкція до застосування препарату Резоглобін. URL: <https://biopharma.ua/products/rhesoglobin/imunoglobulin-antirezus-rho-d-lyudini>.
52. Інструкція до застосування препарату Імуноглобулін антистафілококовий Людини. URL: <https://likiteka.info/instruction/Immunoglobulin-Antistafilokokkovyj-Cheloveka-r-r-d-in-100-ME-amp-1-doza-5/>.
53. Інструкція до застосування препарату Імуноглобулін антицитомегаловірусний Людини. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[18590\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[18590]).

54. Інструкція до застосування препарату Ксолар. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[28090\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[28090]).
55. Інструкція до застосування препарату Імуноглобулін антистафілококовий Людини. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[20208\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[20208]).
56. Інструкція до застосування препарату Лаферобіон. URL: [\[https://apteka911.ua/ua/shop/laferobion-liof-d-r-nu-d-in-1mln-mo-fl-10-p31663\]](https://apteka911.ua/ua/shop/laferobion-liof-d-r-nu-d-in-1mln-mo-fl-10-p31663).
57. Інструкція до застосування препарату Протефлазід. URL: <https://ceapteka.com.ua/proteflazid-krapli-po-30-ml-u-konteynerakh-krapelnitsyakh-sklyanikh-abo-plastikovikh/>.
58. Інструкція до застосування препарату Ергоферон. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[6904\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[6904]).
59. Савустьяненко А. В. Иммуномодулирующее средство Гропринозин: калейдоскоп возможностей // Газета "Новини медицини та фармації". 2009. № 19 (293). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/10548.
60. The efficacy of inosine pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection / C. Pedersen, et al. // The Scandinavian Isoprinisine Study Group. N Engl J Med. 1990. № 322. P. 1757–1763.
61. Інструкція до застосування препарату Інозин_пранобекс URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/Інозин_пранобекс.
62. Інструкція до застосування препарату Тилорон. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267265/>.
63. Современные возможности применения тилорона в клинической практике / А. К. Дуда, та ін. // Семейная медицина. 2013. № 4. С. 42–46. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2013_4_11.
64. Інструкція до застосування препарату Тилорон. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Тилорон>.
65. Інструкція до застосування препарату «Мефенамінова кислота». URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[20252\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[20252]).
66. Хайтович М. В. Індуктори інтерферону у лікуванні гострих респіраторних інфекцій: реальні можливості та доказова база // Тематичний номер «Педіатрія». 2019. №2 (49). URL: <https://health-ua.com/article/43075-nduktori-nterferonu-u-lkuvann-gostrih-respratornih-nfektcj-realn-mozhливost>.
67. Інструкція до застосування препарату Біолейкін. URL: <https://medbrowse.com.ua/ua/biolejkin-instrukcija>.
68. Василенко В. М. Застосування альдеслейкіну, побічні ефекти та попередження // Медицина України. 2022. URL: <https://medukr.org/застосування-альдеслейкіну-побічні>.
69. Інструкція до застосування препарату Ізопринозин. URL: <https://medbrowse.com.ua/ua/izoprinozin-instrukcija>.

70. Інструкція до застосування препарату Гропрінозин URL:
<https://compendium.com.ua/dec/271271/>.
71. Інструкція до застосування препарату Новірин. URL: <https://compendium.com.ua/dec/263413/>.
72. Інструкція до застосування препарату Левамізол. URL:
<https://uk.wikipedia.org/wiki/Левамізол>.
73. Інструкція до застосування препарату Метилурацил. URL:
<https://uk.wikipedia.org/wiki/Метилурацил>.
74. Інструкція до застосування препарату Дибазол-Дарниця URL:
<https://compendium.com.ua/dec/269573/>.
75. Інструкція до застосування препарату Нуклеїнат. URL:
<https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=15194>.
76. Ільїнська І. Ф. Вторинна імунологічна недостатність при туберкульозі (її варіанти, патогенетична роль та шляхи корекції). Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. 2011. 44 с
77. Особливості імунного статусу у хворих на туберкульоз легень після перенесеного COVID-19 / Ю. О. Матвієнко та ін. // INFUSION & CHEMOTHERAPY. 2024. № 3. С. 28–33. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-28-33. URL : <http://ifp.pulm/doc/journals/ic/24/pdf24-3/28.pdf>.].
78. Зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих на туберкульоз легень після перенесеної коронавірусної інфекції в умовах дії хронічного стресу, спричиненого військовим станом / Ю. О. Матвієнко та ін. // INFUSION & CHEMOTHERAPY. 2025. № 3. С. 29–36. URL : <http://ifp.pulm/doc/journals/ic/25/pdf25-3/29.pdf>. DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-29-36.
79. Основні принципи призначення імуотропної терапії. Імунопрофілактика. Імунореабілітація. / О. В. Ломакіна, Н. Г. Риндіна, О. І. Шушляпін, Д. В. Ольховський // Газета "Новини медицини та фармації" Антимікробна терапія і пульмонологія. 2012. № 9 (415), (тематичний номер). URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/30367>.

Резюме

Теоретичне обґрунтування та підходи до спрямованої імунотерапії уражених ланок імунітету, які були спричинені коронавірусною інфекцією, у пацієнтів з туберкульозом легень (огляд літератури)

Матвієнко Ю. О.

Державна установа «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Туберкульоз є хворобою, в патогенезі якої імунна система відіграє вирішальну роль. Імунна відповідь організму має як захисні, так і пошкоджуючі механізми. Коінфекція туберкульозу легень (ТБ) та коронавірусної інфекції (COVID-19) спричиняє розвиток комплексного та спотвореного імунодефіцитного стану, що вимагає не просто стимуляції, а спрямованої імунотерапії.

Характер імунологічних порушень у постковідний період у пацієнтів з ТБ характеризується гіперзапальним синергічним станом із низьким імунним потенціалом. Це проявляється гіперактивацією Т-клітинної ланки та одночасним пригніченням гуморальної (зниження В-лімфоцитів, IgA, ЦІК) та фагоцитарної ланок імунітету, що підвищує ризик розвитку важких форм ТБ та збільшує ризик системних васкулітів та аутоімунних уражень легень.

Враховуючи виявлені порушення, основними мішенями для імуномодуючої терапії є, переважно, гуморальна та фагоцитарна ланки імунітету. Для спрямованої імунотерапії доцільно використовувати поліфункціональні ІМ та їх комбінації, а саме:

- ІМ бактеріального походження, переважно 3-го покоління (Ліастен, Трилумін, Бластомуніл, Гепатомуніл), які переважно активують моноцитарно-макрофагальну ланку (посилують поглинання мікроорганізмів, стимулюють цитотоксичні властивості макрофагів), та стимулюють синтез цитокінів і антитіл, посилюючи як клітинний, так і гуморальний імунітет.

- Пробіотики/Симбіотики: вони модулюють вроджену імунну відповідь через дендритні клітини кишечника, посилюючи Th1-відповідь та сприяючи балансу про- та протизапальних цитокінів.

- Комбіновані комплексні ІМ, наприклад комплекс Імунсил D3Дуо, що містить β-глюкани, вітамін D3 та цинк. Ці компоненти активно сприяють функціонуванню макрофагів, мають протизапальні та антивірусні властивості, а також підтримують функції лімфоцитів, що є критично важливим для відновлення імунного потенціалу в постковідному періоді.

Ключові слова: туберкульоз легень, коронавірусна інфекція, імунологічні порушення, імунокоригуюча терапія.

Abstract

Theoretical rationale and approaches to targeted immunocorrection of immune impairments caused by coronavirus infection in patients with pulmonary tuberculosis (Literature Review)

Matviienko Yu. O.

*SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovski
NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Tuberculosis is a disease in the pathogenesis of which the immune system plays a crucial role. The body's immune response incorporates both protective and damaging mechanisms. Co-infection of pulmonary tuberculosis (TB) and coronavirus disease (COVID-19) leads to the development of a complex and skewed immunodeficient state, requiring targeted immunocorrection rather than mere stimulation.

The nature of immunological disorders in the post-COVID period among TB patients is characterized by a hyperinflammatory synergistic state with low immune potential. This manifests as hyperactivation of the T-cell arm alongside concurrent suppression of the humoral (decreased B-lymphocytes, IgA, circulating immune complexes) and phagocytic arms of immunity, which increases the risk of developing severe forms of TB as well as systemic vasculitis and autoimmune pulmonary lesions.

Considering these identified disorders, the primary targets for immunomodulating therapy are predominantly the humoral and phagocytic branches of the immune system. For targeted immunocorrection, it is advisable to use polyfunctional immunomodulators (IMs) and their combinations, specifically:

- Bacterial-origin IMs, predominantly of the 3-rd generation (*Liasten, Trilumin, Blastomunil, Hepatomunil*): these primarily activate the monocyte-macrophage arm (enhancing microorganism engulfment and stimulating macrophage cytotoxic properties) while promoting the synthesis of cytokines and antibodies, thus boosting both cellular and humoral immunity.
- Probiotics/Symbiotics: these modulate the innate immune response via intestinal dendritic cells, enhancing the Th1 response and promoting a healthy balance between pro- and anti-inflammatory cytokines.
- Combined complex IMs, such as the *Imunsil D3 Duo* complex containing β -glucans, vitamin D3, and zinc: these components actively support macrophage function, exhibit anti-inflammatory and antiviral properties, and maintain lymphocyte performance, which is critical for restoring immune potential in the post-COVID period.

Keywords: pulmonary tuberculosis, coronavirus infection, immunological disorders, immunocorrective therapy.

Контактна інформація:

Відомості про автора	Information about autor
Матвієнко Юлія Олександрівна <i>Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»</i> <i>Канд. біол. наук., старш. наук. співроб.</i> 10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-8539-8999 Тел.: +380973828509 E-mail: matvienko@ifp.kiev.ua	Matviienko Yuliia Oleksandrivna <i>Imunologist of the Laboratory of Clinical and Transfusion Immunology, SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovski NAMS of Ukraine»</i> <i>PhD, Senior Researcher</i> 10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine. ORCID iD : orcid.org/0000-0002-8539-8999