

# Ефективність лікування хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легенів при використанні імуномодулятора мурамилпептидного ряду

С.В. ЗАЙКОВ, д. мед. н.; професор; О.В. ПЛИКАНЧУК

/Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фізіатрії з курсом клінічної імунології та алергології/

## Резюме

**Эффективность лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких при использовании иммуномодулятора мурамилпептидного ряда**

С.В. Зайков, О.В. Пликанчук

Приведены результаты клинико-лабораторного, иммунологического и рентгенологического исследования эффективности иммуномодулятора мурамилпептидного ряда в комплексном лечении больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких.

Использование оригинального отечественного иммуномодулятора Лиастен способствовало восстановлению состояния иммунной системы больных и, как следствие, более быстрому исчезновению основных клинических симптомов заболевания (признаки интоксикационного и бронхо-легочно-плеврального синдромов), прекращению бактериовыделения, положительной динамике рентгенологической картины в легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, иммуномодулятор мурамилпептидного ряда, эффективность лечения

## Summary

**The efficacy of treating patients with first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis using immunomodulator of muramylpeptide series**

S.V. Zaykov, O.V. Plianchuk

The results of clinical laboratory, immunologic and roentgenologic examination of muramylpeptide series immunomodulator efficacy in complex therapy of patients with first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis are represented.

Using original not imported immunomodulator "Liasten" contributed to the recovery of tuberculosis patients immune system condition and resulted in rapid disappearance of main clinical symptoms (signs of intoxication and bronchopulmonary pleural syndromes), bacteriodischarge stopping, positive dynamics of roentgenologic lung picture.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, immunomodulator of muramylpeptide series, efficacy of treatment

## Вступ

В Україні туберкульоз з 1995 року набув характеру епідемії, оскільки кількість хворих перевищила 1% населення країни [4]. Інтенсивна хіміотерапія препаратами, що впливають безпосередньо на збудника захворювання, залишається головним та обов'язковим компонентом сучасного підходу до лікування цієї патології у хворих. Разом із цим, важливе значення зберігають і методи патогенетичної терапії, спрямовані на відновлення та підвищення функції імунної системи хворих [2], яка при туберкульозі суттєво знижена, до того ж застосування тривалої (6–12 міс.) багатоконпонентної (4–6 антимікобактеріальних препаратів) медикаментозної терапії додатково ускладнює її відновлення [1, 3].

**Метою** нашої роботи було вивчення ефективності вітчизняного імуномодулятора мурамилпептидного ряду в комплексному лікуванні хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легенів.

## Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 100 хворих віком від 25 до 55 років, які лікувались з приводу вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легенів. Усіх пацієнтів згідно з метою роботи було розподілено на 2 репрезентативні групи по 50 хворих у кожній. До основної групи ввійшли 41 чоловік та 9 жінок, до контрольної – 40 чоловіків та 10 жінок. Пацієнти основної групи отримували специфічну хіміотерапію туберкульозу 4-ма препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин) та імуномодулятор мурамилпептидного ряду (ліастен) по 2 мг внутрішньом'язово 1 раз на 5–7 днів, 3–5 ін'єкцій на курс. Хворим контрольної групи призначали лише антимікобактеріальне лікування.

При обстеженні хворих застосовували клініко-анамнестичні, фізичні, лабораторні (гемограма, мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння на мікобактерії туберкульозу або МБТ, визначення їхньої чутливості до всіх протитуберкульозних препа-

ратів), рентгенологічні методи дослідження. У частини хворих (по 20 осіб у кожній групі) проводили також аналіз імунного статусу в динаміці до та після лікування імуномодулятором ліастен.

Клінічну ефективність лікування хворих обох груп оцінювали шляхом визначення термінів зникнення або суттєвого зменшення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання (інтоксикаційний та бронхо-пульмональний синдром), припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду в легенях, а також вираженості відповідних симптомів у балах. Імунний статус оцінювали за кількістю Т-іВ-лімфоцитів з їх субпопуляційним складом, концентрацією імуноглобулінів основних класів (А, G, М) та за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів. Також брали до уваги результати загального аналізу крові до та після проведеного лікування.

## Результати та їх обговорення

Динаміку вираженості інтоксикаційного та бронхо-пульмонального синдромів у групах обстежених в різні терміни лікування наведено в таблиці 1.

Аналіз отриманих даних показав, що вираженість інтоксикаційного синдрому при надходженні до стаціонару була майже однаковою у пацієнтів основної та контрольної груп, відрізняючись на 0,2 бали. Проте вже після 14 днів лікування інтенсивність інтоксикаційних скарг у хворих основної групи знизилась у 2,7 рази, тоді як у хворих контрольної групи майже не змінилась ( $p < 0,01$ ). Через 1 місяць лікування у хворих I групи скарги інтоксикаційного характеру вже були зовсім незначними, в осіб II групи ще оцінювались як  $1,0 \pm 0,6$  балів ( $p < 0,01$ ). Через 3 і 6 місяців лікування та на момент виписки вираженість інтоксикаційного синдрому знизилась у хворих обох груп, проте, як видно з наведених в таблиці даних, в основній групі лише у кількох хворих фіксувались 1–2 дуже незначні скарги, тоді як у контрольній кількістю осіб із достовірно більш вираженими скаргами інтоксикаційного характеру була вищою ( $p < 0,01$ ).

Бронхо-пульмональні скарги теж мали майже однакову вираженість у хворих обох груп і відрізнялись в  $0,1 \pm 0,1$  балів до початку лікування. Через 14 днів ми спостерігали зниження інтенсивності бронхо-пульмональних скарг на  $0,8 \pm 0,1$  балів в осіб, котрі отримували імуномодулюючу терапію, і лише на 0,1 бал ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів, які лікувались тільки етіотропними препаратами. Через 1 місяць лікування бронхо-пульмональні скарги у хворих основної групи вже були зовсім не вираженими ( $0,4 \pm 0,6$ ), тоді як у пацієнтів контрольної групи інтенсивність скарг ще оцінювалась в  $1,3 \pm 0,8$  балів ( $p < 0,01$ ). Через 3 і 6 місяців та при виписці кількість хворих зі

скаргами щодо бронхо-пульмонального синдрому та сама вираженість синдрому відрізнялися в обох групах, оскільки вони суттєво зменшилися в основній групі хворих ( $p < 0,01$ ).

Отже, зниження інтенсивності скарг інтоксикаційного характеру через 14 днів лікування спостерігалось у 22,2% хворих основної групи і лише у 2,2% контрольної ( $p < 0,01$ ). Згідно з даними порівняльного аналізу клінічної ефективності лікування хворих на туберкульоз, стійка нормалізація температури тіла, покращання апетиту, зникнення нічної пітливості спостерігались у середньому через  $19,75 \pm 3,21$  днів після початку лікування в основній та  $30,55 \pm 4,18$  днів – у контрольній групах ( $p < 0,01$ ), тобто у хворих основної групи вони зникали швидше на  $10,80 \pm 0,97$  днів.

Зниження інтенсивності бронхо-пульмональних скарг (з 3-бального до 1-бального) через 14 днів після прийому імуномодулюючого препарату відмічено у 12,2% випадків, тоді як у контрольній групі всі хворі залишалися з вираженими бронхо-пульмональними скаргами ( $p < 0,05$ ). Зникнення даного синдрому через 1 місяць лікування спостерігалось у 51,0% пацієнтів в основній групі та в 26,3% хворих у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), а через 3 місяці лікування – у 70,8% та 41,2% випадків відповідно ( $p < 0,05$ ). Зникнення кашлю, значне зменшення задишки після початку лікування в хворих основної групи спостерігалось у середньому через  $37,24 \pm 5,12$  днів, контрольної – через  $46,19 \pm 3,44$  днів ( $p < 0,05$ ), тобто бронхо-пульмональні скарги у хворих основної групи зникали швидше на  $8,95 \pm 1,68$  днів.

Отже, на підставі оцінки клінічних даних можна стверджувати, що застосування імуномодулюючого засобу мураміпептидного ряду позитивно впливає на основні клінічні ознаки туберкульозного процесу в легенях.

Важливе місце в оцінці ефективності імуномодулюючих засобів звичайно посідає їх вплив на лабораторні показники функції імунної системи. Перед початком лікування у всіх обстежених нами осіб було виявлено майже типові порушення стану імунної системи (табл. 2), що проявлялися в зменшенні абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів у периферичній крові, зменшенні кількості Т-хелперів та відносному збільшенні Т-супресорів, а також у зниженні показників функціональної активності фагоцитів. Після закінчення курсу імуномодулюючої терапії нами було виявлено значне покращання порушених параметрів імунного статусу в хворих основної групи, тоді як у пацієнтів контрольної групи суттєвих змін імунологічних показників не сталося. Так, в основній групі пацієнтів відмічалась тенденція до підвищення абсолютного вмісту CD3CD19-клітин, абсолютного та відносного вмісту CD3CD4-клітин ( $p > 0,05$ ). Проте суттєво порівняно

з попереднім дослідженням ( $p < 0,05$ ) збільшилися показники, що характеризують фагоцитарну активність нейтрофілів (фагоцитарний показник) та кілерну активність лімфоцитів (NK-клітини CD3-CD16, NKT-клітини CD3CD16). Причому підвищення останніх двох показників ( $p < 0,05$ ) зафіксовано саме в I групі. Таким чином, у хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легенів імуномодулююча дія препарату ліастен полягає перш за все в його позитивному впливі на стан моноцитарно-макрофагальної ланки лімфоцитів та їх кілерну активність, що сприяє швидшому відновленню стану імунної системи.

Нами також вивчено вплив імуномодулюючого засобу на показники гемограми хворих на туберкульоз основної та контрольної груп. Так, нормалізація кількості лейкоцитів ( $7,11 \pm 0,08$ ) у хворих основної групи через 1

**Таблиця 1.** Вираженість інтоксикаційного та бронхо-пульмонального синдромів (у балах) у групах обстежених у різні терміни лікування ( $M \pm m$ )

Термін лікування	Основна група		Контрольна група	
	інтоксикаційний синдром	бронхо-пульмональний синдром	інтоксикаційний синдром	бронхо-пульмональний синдром
При надходженні	$1,9 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,8$
Через 14 днів	$0,7 \pm 0,5^{**}$	$1,01 \pm 0,60$	$1,5 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,8^{**}$
Через 1 місяць	$0,3 \pm 0,3^{**}$	$0,4 \pm 0,6$	$1 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,8^{**}$
Через 3 місяці	$0,1 \pm 0,2^{**}$	$0,2 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,6^{**}$
Через 6 місяців	$0,06 \pm 0,20^{**}$	$0,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,6^{**}$
При виписці	$0,07 \pm 0,04^*$	$0,1 \pm 0,3^*$	$0,3^* \pm 0,4^{**}$	$0,4 \pm 0,6^*$

Примітка: \* – різниця показників до та після лікування відповідно в кожній групі вірогідна ( $p < 0,01$ ),  
\*\* – різниця показників між групами вірогідна ( $p < 0,01$ ).

**Таблиця 2.** Вплив імуномодуючого засобу на показники імунної системи хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легенів ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група, n=20	Контрольна група, n=20
Т-лімфоцити CD3CD19-, %	74,19±10,03 (72,79±10,20)	73,16±9,22 (71,14±8,19)
Абс. (109/л)	1,30±0,07 (1,45±0,12)	1,29±0,10 (1,26±0,08)
В-лімфоцити CD3-CD19, %	7,73±6,12 (5,30±5,14)	8,45±2,34 (8,31±4,45)
Абс.	0,14±0,02 (0,11±0,01)	0,25±0,07 (0,21±0,05)
НК-клітини CD3-CD16, %	10,17±6,93 (13,52±7,84)**	9,22±8,67 (10,65±6,44)
Абс.	0,19±0,04 (0,27±0,04)	0,10±0,01 (0,11±0,03)
НКТ-клітини CD3CD16, %	7,64±6,09 (12,57±7,60)**	8,55±5,34 (7,67±4,56)
Абс.	0,14±0,03 (0,25±0,04)**	0,16±0,02 (0,15±0,02)
Т-хелпери/Т-індуктори CD3CD4, %	41,4±11,3 (42,95±11,35)	42,31±0,2 (41,59,7)
Абс.	0,82±0,06 (0,85±0,07)	0,87±0,04 (0,84±0,02)
Т-супресори/Т-цитотоксичні CD3CD8, %	26,28±10,09 (29,79±10,49)	27,33±11,44 (28,56±10,52)
Абс.	0,47±0,04 (0,60±0,05)	0,49±0,07 (0,50±0,01)
Т-лімфоцити незрілі CD4CD8, %	0,86±2,11 (2,16±3,33)	0,88±1,34 (0,97±2,26)
Абс.	0,02±0 (0,06±0,03)	0,02±0,03 (0,02±0,05)
Індекс Т-хелпери / Т-супресори	2,06±0,18 (1,47±0,13*)	2,71±0,12 (2,88±0,21)
Ig A, мг/дл	467,92±41,38 (410,53±44,51)	479,35±32,16 (480,47±39,22)
Ig G, мг/дл	1790,27±51,51 (1512,06±59,84)	1781,33±45,65 (1752,41±67,13)
Ig M, мг/дл	148,70±7,04 (117,94±4,15)	150,98±12,16 (144,62±10,30)
Фагоцитарний показник, %	52,00±11,46 (65,30±10,92*)	58,00±10,66 (60,10±9,88)
Фагоцитарне число	15,00±0,92 (13,90±0,55)	14,00±0,88 (14,20±0,91)

Примітка: \* – вірогідність показників до та після прийому імуномодулятора;  
\*\* – вірогідність показників між групами; У дужках – показники після лікування.

місяць лікування спостерігалася у 36,0% випадків, тоді як у пацієнтів контрольної – лише у 2% ( $p < 0,01$ ). Через 3 місяці лікування осіб з нормальною кількістю лейкоцитів в основній групі було вже 92,0%, а в контрольній – лише 63,0% ( $p < 0,05$ ). Через 1 місяць лікування нормалізація рівня ШОЕ відмічалася у 68,0% хворих основної групи і в 28,0% – контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Через 3 місяці лікування нормальні цифри ШОЕ спостерігались у 84,0% пацієнтів основної групи і у 58,0% контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Загальний рівень лімфоцитів периферичної крові до початку лікування у 50,0% хворих з основної та у 48,0% з контрольної групи був нижче норми. Нормальна кількість лімфоцитів через 1 місяць лікування в хворих основної групи вже відмічалось у 78,0% випадків, тоді як у контрольній групі лише в 53,0% ( $p < 0,01$ ). Через 3 місяці лікування в основній групі 88,0% хворих мали нормальну кількість лімфоцитів, у контрольній – лише 59,0% ( $p < 0,01$ ).

Проте головними критеріями ефективності лікування хворих на туберкульоз легенів є все ж таки частота і терміни припинення бактеріовиділення та рубцювання деструкції в легенях. Так, загальна кількість хворих, у яких сталося знебацилена мокротиння, в основній групі становила 88% випадків (44 пацієнта), в контрольній – 62% (31) ( $p < 0,01$ ). Найвищий показник припинення бактеріовиділення в терміни до 3 місяців спостерігався саме у хворих основної групи – 61,4% (27 хворих). У контрольній групі за цей же період знебацилена відбулося лише у 48,4% хворих (15 пацієнтів) ( $p < 0,05$ ). Середній термін припинення бактеріовиділення у пацієнтів основної групи становив 64,9±13,5 днів, тоді як у контрольній групі – 76,1±12,4 днів ( $p < 0,05$ ), тобто хворі основної групи припиняли виділяти МБТ у середньому на 11,2±1,1 днів раніше, ніж пацієнти контрольної групи. В терміни від 3 до 6 місяців в основній групі знебацилена настало у 13 хворих (29,5%), а в контрольній – в 14 (45,2%) –  $p < 0,01$ . Середній показник припинення бактеріовиділення за цей період у днів в основній групі становив 107,4±27,8, у контрольній – 129,2±31,2 ( $p > 0,05$ ). У терміни понад 6 місяців знебацилена мокротиння відбулося у 4 чол. (9,09%) основної групи і в 2 осіб (6,5%) контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Рубцювання деструкції в легенях відбулося за весь період знаходження в стаціонарі в 40% хворих (20 чол.) I групи, в 32% пацієнтів (16 чол.) II групи ( $p > 0,05$ ). Найбільша частота закриття каверн в перші 3 місяці лікування спостерігалась у хворих основної групи. Так, у середньому за період 69,8±10,7 днів загоєння деструкцій відбулося у 10 хворих (50%) ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі за цей період рубцювання каверни відмічено в 6 пацієнтів (37,5%) за 81,3±9,4 днів ( $p < 0,01$ ). У терміни від 3-х до 6-ти місяців лікування в основній групі деструктивні зміни зникли у 9 чоловік (45%) (у середньому за 138,4±12,6 днів), у контрольній – у 8 хворих (50%) за 141,50±15,03 днів. В одного хворого (5%) з основної групи закриття порожнини розпаду відбулося через 203 дні, і в двох пацієнтів (12,5%) контрольної – за 205,5±27,9. Середній термін закриття порожнин розпаду становить 106,4±32,5 днів в основній і 125,8±21,4 днів у контрольній групах ( $p < 0,05$ ), тобто рубцювання каверн у хворих основної групи відбувалося швидше на 19,4±11,1 днів.

## Висновки

1. Включення до комплексної терапії хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легенів імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастену сприяє швидшому зменшенню явищ туберкульозної інтоксикації, скороченню термінів бактеріовиділення та рубцювання порожнин розпаду в легенях.
2. Вітчизняний оригінальний імуномодулятор мурамілпептидного ряду підвищує показники фагоцитарної активності лейкоцитів та кілерної активності лімфоцитів у хворих на туберкульоз легенів, сприяє нормалізації картини периферичної крові.
3. Імуномодулятор мурамілпептидного ряду можна рекомендувати для ширшого використання в комплексній терапії хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легенів з ознаками вторинного імунодефіцитного стану.

## Література

1. Гедымин Л.Е. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Влияние иммуномодулятора лейкинферона на течение экспериментального туберкулеза [Текст] / Л.Е. Гедымин, В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха // Пробл. туберкулеза. – 2003. – №1. – С. 45–52.
2. Карачунский М.А., Алешкин В.А., Гергерт В.Я. Опыт применения кипферона при лечении больных туберкулезом легких [Текст] / М.А. Карачунский, В.А. Алешкин, В.Я. Гергерт // Пробл. туберкулеза. – 2002. – №7. – С. 6–8.
3. Применение иммуномодулятора ликопада в комплексном лечении туберкулеза легких [Текст] / А.С. Свистунова, Б.В. Пинегин, Р.П. Селицкая и др. // Пробл. туберкулеза. – 2002. – №3. – С. 21–25.
4. Пятночка І.Т. Туберкульоз [Текст] / І.Т. Пятночка. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2005. – 11 с.