

ISSN 2070-8091



# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK  
ТАВРІЙСЬКИЙ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИЙ ВІСНИК



НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 12

Volume 12

№ 1 (45)

2009

УДК 616-002.5-08.615.37

© О. В. Пликанчук, 2009.

## ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ІМУНОМОДУЛЯТОРУ МУРАМІЛПЕПТИДНОГО РЯДУ

О. В. Пликанчук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця.

### THE DYNAMICS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGIC INDICES IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS USING IMMUNOMODULATOR OF MURAMYLPEPTIDE SERIES

O. V. Plianchuk

## SUMMARY

Tuberculosis is the secondary immunodeficiency. At present the drugs positively influencing the immunologic mechanisms and accordingly improving the efficacy of treatment is widely used. The results of immunomodulator of muramylpeptide series effect on clinical and immunologic indices in patients with first diagnosed destructive lung tuberculosis were investigated. It was showed that after tiasten immunologic indices had become better as well. Using the immunomodulator in complex therapy for patients with tuberculosis was shown to contribute more rapid disappearance of main clinical and immunologic symptoms, bacteriodischarge stopping, positive roentgenology dynamics.

### ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРА МУРАМИЛПЕПТИДНОГО РЯДА

О. В. Пликанчук

## РЕЗЮМЕ

Туберкулез – это вторичный иммунодефицит. В наше время актуальным является применение лекарственных средств, которые положительно влияют на иммунологические механизмы и, соответственно, повышают эффективность лечения туберкулеза. Исследованы результаты влияния иммуномодулятора мурамилпептидного ряда на иммунологические и клинические показатели у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких. Показано, что после приема тиастена произошло улучшение иммунологических показателей. Применение иммуномодулятора в комплексной терапии больных с туберкулезом способствовало более быстрому исчезновению основных клинико-иммунологических симптомов заболевания, прекращению бактериовыделения, положительной рентгенологической динамике.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, иммунная система, иммуномодулятор мурамилпептидного ряда, иммунологические и клинические показатели.

Туберкульоз – це специфічне інфекційне захворювання, яке розвивається у відповідь на попадання в організм мікобактерій туберкульозу. В теперішній час туберкульоз визнаний ВОЗ глобальною проблемою, котра завдає колосальних економічних та біологічних збитків. Епідеміологічна ситуація по туберкульозу характеризується наявністю у більшості хворих розповсюджених, занедбаних форм туберкульозу, з деструкцією та бациловиділенням, ефективність лікування при цьому знижена [3].

В розвитку туберкульозного запалення велику роль відіграють імунологічні процеси. Стан імунної системи організму є також однією із причин уповільненої регресії специфічних змін та збереження морфологічної активності туберкульозного процесу [1]. Хіміотерапія не стимулює захисні сили організму і не може у всіх випадках зумовити повне одужання. Тому у частини хворих відбувається розвиток вторинного імунодефіцитного стану. Порушення імунорегуляції можна коректувати при допомозі імунотерапії. В зв'язку з цим особливе значення в сучасній

комплексній терапії туберкульозу має використання імунотропних препаратів з метою стимуляції захисних сил організму та нормалізації зміненого імунологічного статусу хворих на туберкульоз [2].

З урахуванням вищенаведеного слід вважати, що розробка та застосування нових медикаментозних засобів з метою відновлення порушеної імунологічної реактивності хворих на туберкульоз залишається сучасним та актуальним завданням.

Метою роботи було вивчення впливу вітчизняного імуномодулятора мурамилпептидного ряду на динаміку клінічних та імунологічних показників у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилось 100 хворих (19 жінок і 81 чоловік) віком від 25 до 55 років, які лікувались з приводу вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень. Основну або групу спостереження (групу 1) склали 41 чоловік та 9

жінок із середнім віком  $36,64 \pm 8,18$  років. До контрольної або групи порівняння (групи II) ввійшли 40 чоловіків та 10 жінок з середнім віком  $40,04 \pm 7,53$  років. У хворих I та II групи переважав дисемінований туберкульоз легень (60,0% та 68,0% відповідно), 40,0% та 32,0% склали інфільтративний туберкульоз.

Згідно дизайну дослідження пацієнти основної групи отримували 4–5 антимікобактеріальних препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин) та імуномодулятор мураміл-пептидного ряду по 2 мг внутрішньом'язево 1 раз в 5–7 днів 3–5 ін'єкцій на курс. Хворим з контрольної групи призначалась лише вищезазначена специфічна хіміотерапія туберкульозу без використання будь-яких імуномодуляторів. Препарат «Ліастен» призначався після поступлення пацієнта в стаціонар та отримання результатів лабораторних та інструментальних досліджень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, мікроскопія мокротиння, електрокардіографія), тобто на 3–5 добу знаходження хворого у стаціонарі.

Ефективність лікування хворих оцінювалась шляхом порівняння клініко-лабораторної та рентгенологічної картини кожного хворого перед призначенням імуномодулятора «Ліастен» та через 2 тижні, через 4 тижні і кожний наступний місяць до 6-го включно після першого введення імуномодулюючого препарату, а також при виписці пацієнтів із стаціонару. Клінічна ефективність лікування хворих обох груп оцінювалась шляхом визначення термінів зникнення або суттєвого зменшення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання (інтоксикаційний синдром: субфебрилітет, слабкість, зниження апетиту, схуднення, погіршення сну, підвищена пітливість; бронхопульмональний синдром: сухий чи вологий кашель, задишка, біль в грудній клітці, легенева кровохаркання), а також вираженості відповідних симптомів у балах, встановлення термінів припинення бактеріовиділення та закриття порожнин розпаду в легенях, визначення рентгенологічної динаміки в процесі лікування (зменшення інфільтрації, числа вогнищ, розсмоктування їх), наявності залишкових змін в легеневої тканині при виписці хворого із стаціонару. Також бралися до уваги результати загального аналізу крові, показники імунного статусу, печінкові проби та дані електрокардіографії (з метою визначення безпечності препарату) до та після проведеного лікування.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виразеність інтоксикаційного синдрому при поступленні була майже однаковою у пацієнтів основної та контрольної груп і відрізнялася лише на 0,2 бали. Проте вже після 14 днів лікування інтенсивність інтоксикаційних скарг у хворих основної групи знизилась в 2,7 рази за  $15,3 \pm 1,2$  днів в середньому, тоді як в хворих контрольної групи за  $19,9 \pm 2,3$  днів майже не змінилась ( $p < 0,01$ ). Через 1 місяць лікування (в се-

редньому за  $29,7 \pm 2,9$  днів) у хворих I групи скарги інтоксикаційного характеру вже були досить незначними, у осіб II групи (в середньому за  $38,4 \pm 4,1$  днів) вони ще оцінювались як  $1,0 \pm 0,6$  бали ( $p < 0,01$ ). Через 3 і 6 місяців лікування та на момент виписки (група I – в середньому через  $92,1 \pm 1,7$  днів, через  $174,6 \pm 2,4$  днів, і, відповідно, група II – через  $98,8 \pm 2,1$  днів, через  $175,5 \pm 4,9$  днів) вираженість інтоксикаційного синдрому знизилась у хворих обох груп, проте в основній групі лише у кількох хворих фіксувались одна-дві дуже незначні скарги, тоді як в контрольній – число осіб із достовірно більш вираженими скаргами інтоксикаційного характеру було вищим ( $p < 0,01$ ).

Отже, зниження інтенсивності скарг інтоксикаційного характеру через 14 днів лікування спостерігалось у 22,2% хворих основної групи і лише у 2,2% контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Згідно даних порівняльного аналізу клінічної ефективності лікування хворих на туберкульоз, стійка нормалізація температури тіла, покращення апетиту, зникнення нічної пітливості спостерігалось в середньому через  $19,75 \pm 3,21$  дні в основній та  $30,55 \pm 4,18$  днів в контрольній групах після початку лікування ( $p < 0,01$ ), тобто скарги інтоксикаційного характеру зникали швидше на  $10,8 \pm 0,97$  днів у хворих основної групи.

Бронхо-пульмональні скарги теж мали майже однакову вираженість у хворих обох груп і відрізнялись в  $0,1 \pm 0,1$  балів при поступленні хворих на лікування. Через 2 тижні від початку лікування ліастеном ми спостерігали зниження інтенсивності бронхо-пульмональних скарг в середньому на  $0,8 \pm 0,1$  бали за  $16,4 \pm 2,5$  днів у осіб, котрі отримували імуномодулюючу терапію, і лише на  $0,1 \pm 0$  бали ( $p < 0,01$ ) за  $21,2 \pm 3,1$  днів у пацієнтів, що лікувались тільки етіотропними препаратами. Через 1 місяць лікування бронхо-пульмональні скарги у хворих основної групи (в середньому за  $31,3 \pm 2,7$  днів) вже були зовсім не вираженими ( $0,4 \pm 0,6$  балів), тоді як у пацієнтів контрольної групи інтенсивність скарг ще оцінювалась в  $1,3 \pm 0,8$  балів ( $p < 0,01$ ) за  $39,6 \pm 3,1$  днів. Через 3 місяці лікування вираженість бронхо-пульмональних скарг у хворих I групи (в середньому за  $91,7 \pm 4,3$ ) днів була меншою від хворих II групи (в середньому за  $98,6 \pm 3,8$  днів) на  $0,6 \pm 0,3$  балів. Через 6 місяців лікування інтенсивність скарг бронхо-пульмонального характеру в групі спостереження становила  $0,1 \pm 0,2$  бали в середньому за  $176,4 \pm 6,1$  днів, тоді як в групі порівняння  $0,4 \pm 0,6$  бали ( $p < 0,01$ ) за  $181,3 \pm 8,7$  днів, тобто вираженість бронхо-пульмональних скарг у пацієнтів групи I була нижчою на  $0,3 \pm 0,4$  бали в порівнянні з групою II. При виписці хворих із стаціонару також відмічалось суттєве зменшення вираженості бронхо-пульмональних скарг у хворих основної групи, і різниця між обома групами становила  $0,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,01$ ).

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 в 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 в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), а через 3 місяці лікування – у 70,8% та 41,2% випадків відповідно в кожній групі ( $p < 0,05$ ). Зникнення кашлю, значне зменшення задишки після початку лікування в хворих основної групи спостерігалось в середньому через  $37,24 \pm 5,12$  дні, у пацієнтів контрольної – через  $46,19 \pm 3,44$  днів ( $p < 0,05$ ). Отже, бронхо-пульмональні скарги у хворих основної групи зникали швидше на  $8,95 \pm 1,68$  днів.

Зміни функціональної активності імунної системи під впливом імуномодулятора мураміпептидного ряду вивчалися шляхом визначення кількісного та якісного складу Т- і В-лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів А, G, M, а також порівняння показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих обох груп. Перед початком лікування у всіх обстежених нами осіб були виявлені майже типові порушення стану імунної системи, які проявлялися в зменшенні абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів в периферичній крові, зменшенні кількості Т-хелперів

та відносному збільшенні Т-супресорів, а також в зниженні показників функціональної активності фагоцитів. Після закінчення курсу імуномодулюючої терапії нами було виявлено значне покращення порушених параметрів імунного статусу в хворих основної групи, тоді як у пацієнтів контрольної групи суттєвих змін імунологічних показників не відбулося. Так, відмічалась тенденція до підвищення абсолютного вмісту CD3+CD19- клітин ( $3 1,30 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л до  $1,45 \pm 0,12 \cdot 10^9$ /л в основній групі хворих, і, навпаки, зниження з  $1,29 \pm 0,10 \cdot 10^9$ /л до  $1,26 \pm 0,08 \cdot 10^9$ /л в контрольній групі), абсолютного ( $3 0,82 \pm 0,06 \cdot 10^9$ /л до  $0,85 \pm 0,07 \cdot 10^9$ /л) та відносного ( $3 41,4 \pm 11,3\%$  до  $42,95 \pm 11,35\%$ ) вмісту CD3+CD4+ - клітин ( $p > 0,05$ ). Суттєво ж порівняно з попереднім дослідженням ( $p < 0,05$ ) збільшилися показники, що характеризують фагоцитарну активність нейтрофілів (фагоцитарний показник – з  $52 \pm 11,46\%$  до  $65,3 \pm 10,92\%$  (табл.1, табл.2) та кілерну активність лімфоцитів (NK-клітини CD3-CD16+ з  $10,17 \pm 6,93\%$  до  $13,52 \pm 7,84\%$ , NKТ-клітини CD3+CD16+ з  $7,64 \pm 6,09\%$  до  $12,57 \pm 7,60\%$ ). Причому підвищення останніх двох показників ( $p < 0,05$ ) відбулося саме в I групі по відношенню до осіб контрольної групи.

Таблиця 1

Показники фагоцитозу у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень до лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група n=20	Контрольна група n=20
Фагоцитарний показник, %	$52 \pm 11,46$	$58 \pm 10,66$
Фагоцитарне число	$15 \pm 0,92$	$14 \pm 0,88$

Таблиця 2

Показники фагоцитозу хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень після лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група n=20	Контрольна група n=20
Фагоцитарний показник, %	$65,3 \pm 10,92^*$	$60,1 \pm 9,88$
Фагоцитарне число	$13,9 \pm 0,55$	$14,2 \pm 0,91$

Примітка: \* – p – достовірність показників до та після прийому імуномодулятора.

Таким чином, у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень імуномодулююча дія препарату ліастен полягає перш за все в його позитивному впливі на стан моноцитарно-макрофагальної ланки лімфоцитів та їх кілерну активність, що сприяє більш швидкому відновленню стану імунної системи хворих.

Загальна кількість хворих, у яких відбулося припинення бактеріовиділення, в основній групі склала 88,0% випадків (44 пацієнта), в контрольній 62,0% (31 чол.) ( $p < 0,01$ ). Найвищий показник припинення бактеріовиділення в терміни до 3 місяців спостерігався саме у хворих основної групи – 61,4% (27 хворих). В

контрольній групі за цей же період знебащення відбулося лише у 48,4% хворих (15 пацієнтів) ( $p < 0,05$ ). Середній термін припинення бактеріовиділення у даних пацієнтів основної групи становив  $64,9 \pm 13,5$  дні, тоді як в контрольній групі  $76,1 \pm 12,4$  дні – ( $p < 0,05$ ), тобто хворі основної групи припиняли виділяти МБТ в середньому на  $11,2 \pm 1,1$  дні швидше, ніж пацієнти контрольної групи. В терміни від 3-х до 6 місяців в основній групі знебащення наступило 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 склав  $107,4 \pm 27,8$ , у контрольній  $129,2 \pm 31,2$  ( $p > 0,05$ ). В терміни понад

6 місяців знебацилення мокротиння відбулося у 4 чол. (9,09%) основної групи і в 2 осіб (6,5%) контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Зменшення деструктивних змін в легенях за період стаціонарного лікування спостерігалось у 56% пацієнтів (28 чол.) основної групи, в 46% хворих (23

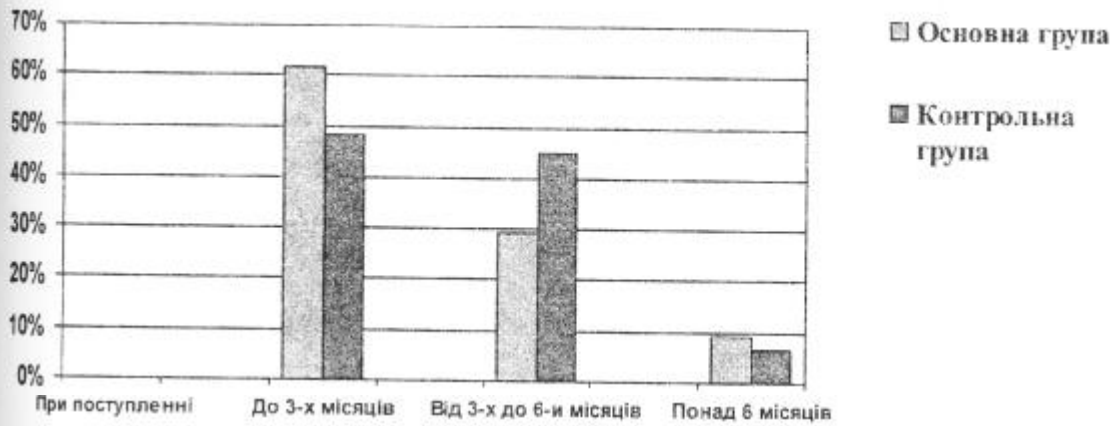


Рис. 1. Динаміка припинення бактеріовиділення у осіб з основної та контрольної груп.

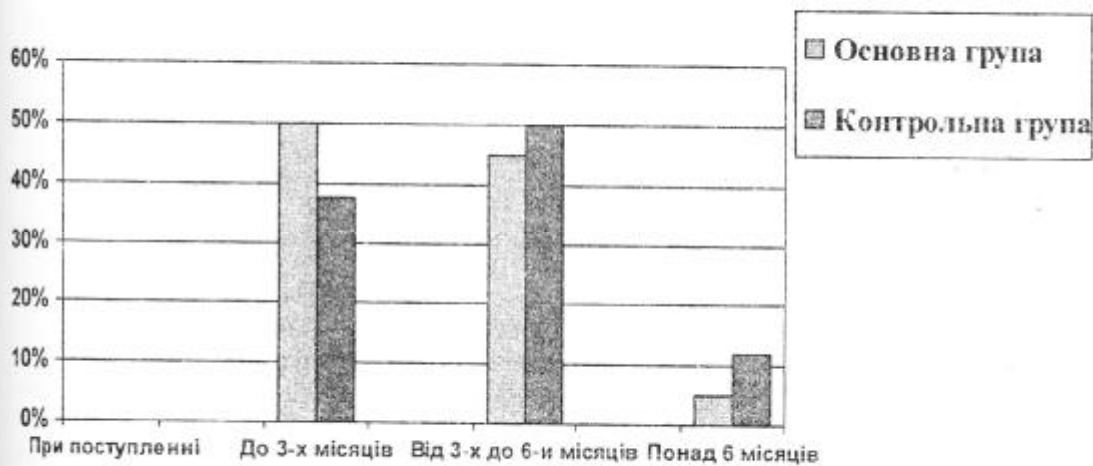


Рис. 2. Динаміка рубцювання деструкції легеневої тканини у осіб з основної та контрольної груп.

чол.) контрольної групи ( $p > 0,05$ ). За перші 3 місяці лікування за період в середньому  $71,9 \pm 6,8$  ( $p < 0,05$ ) зменшення розмірів деструкцій відбулося у 46,4% хворих (13 чол.) I групи. В II групі протягом цього ж терміну (в середньому за  $80,1 \pm 7,1$ ) зменшення порожнин розпаду настуило у 34,8% (8 чол.). Таким чином, позитивна рентгенологічна динаміка у вигляді зменшення розмірів деструкцій у легеневої тканині у пацієнтів основної групи відбувалася швидше на  $8,2 \pm 0,3$  днів. За період від 3-х до 6-ти місяців лікування аналогічні зміни в легенях спостерігалось у 46,4% хворих (13 чол.) основної групи в середньому за  $133,4 \pm 5,3$  дні ( $p < 0,05$ ) і 47,8% пацієнтів (11 чол.) контрольної груп за  $140,6 \pm 6,9$  днів. Тобто, зменшення порожнин розпаду у хворих основної групи настуило швидше на  $7,2 \pm 1,6$  днів, ніж у хворих контрольної групи. В 7,14% осіб (2 чол.) групи спостереження відбулося зменшення деструкцій в легеневої тканині

за період  $199,3 \pm 14,5$ , в контрольній групі – у 17,39% (4 чол.) за  $204,7 \pm 19,4$  днів.

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, в середньому за період  $69,8 \pm 10,7$  днів загоєння деструкцій відбулося у 10 хворих (50%) ( $p < 0,05$ ). В контрольній групі за цей період рубцювання каверни відбулося в 6 пацієнтів (37,5%) за  $81,3 \pm 9,4$  днів ( $p < 0,01$ ). В терміні від 3-х до 6-ти місяців лікування в основній групі деструктивні зміни зникли у 9 чоловік (45%) (в середньому за  $138,4 \pm 12,6$  днів), в контрольній – у 8 хворих (50%) за  $141,5 \pm 15,03$  днів. В одного хворого (5%) з основної групи закриття порожнини розпаду відбулося через 203 дні, і в двох пацієнтів (12,5%) контрольної – за  $205,5 \pm 27,9$ . Середній термін закриття

порожнин розпаду становить  $106,4 \pm 32,5$  днів в основній і  $125,8 \pm 21,4$  днів у контрольній групах ( $p < 0,05$ ), тобто рубцювання каверн відбувалося швидше на  $19,4 \pm 11,1$  днів у хворих основної групи.

#### ВИСНОВКИ

1. Застосування імуномодулятору мурамілпептидного ряду ліастену в комплексній терапії хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень сприяє більш швидкому усуненню явищ туберкульозної інтоксикації та ознак бронхо-пульмонального синдрому.

2. Імуномодулятор мурамілпептидного ряду підвищує показники фагоцитарної активності лейкоцитів та кілерної активності лімфоцитів у хворих на туберкульоз легень.

3. Одночасне застосування антимікобактеріальної та імуномодулюючої терапії прискорює терміни

припинення бактеріовиділення та закриття деструкції в легенях хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Иммуностимуляция и тканевая терапия в комплексе лечения больных туберкулезом легких [Текст] / Д. И. Войтова, Н. В. Козлова, В. К. Корелин, А. С. Тресс // Проблемы туберкулеза. – 1983. – № 9. – С. 46 – 49.
2. Оценка эффективности амиксина в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания [Текст] / Р. Г. Ковалева [та інш.] // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 78 – 82.
3. Пинегин, Б. В. Значение иммуномодуляторов в лечении больных туберкулезом легких / Б. В. Пинегин, В. А. Стаханов, С. С. Аршинова // Лечащий Врач. – 27.09.2007.