

А.В.Бойко

## СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОГО ТА СПЕЦИФІЧНОГО ІМУННОГО ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛАФЕРОНУ

Кафедра шкірно-венеричних хвороб та туберкульозу (зав. – доц. О.І.Денисенко)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено динаміку імунологічних змін у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням при комплексному лікуванні першої категорії із застосуванням лаферону. Встановлено, що при туберкульозі легень істотно погіршуються показники клітинної та гуморальної ланок системного імунітету. Призначення лаферону на тлі

стандартної (базисної) терапії сприяє покращанню неспецифічного та специфічного імунного протипікційного захисту організму хворих.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, неспецифічний та специфічний імунний протипікційний захист, лаферон.

**Вступ.** Дослідження останніх років виявили, що однією з причин захворювання на туберкульоз є зниження функції та механізмів неспецифічного та специфічного імунного протипікційного захисту. Розвитку імунодефіцитного стану у хворих на туберкульоз легень сприяє ряд чинників: вихідна низька реактивність макроорганізму, особливості патогенезу захворювання, лікарська стійкість мікобактерій туберкульозу, характер і тривалість проведення специфічної поліхіміотерапії, дихальна недостатність та тканинна гіпоксія, а також соціальні чинники тощо. Зростає кількість хворих, які не піддаються лікуванню протитуберкульозними препаратами, що веде до прогресування захворювання та смерті [1,2,4].

Розвиток фундаментальної та прикладної імунології призвів до розуміння того, що функції імунної системи можуть істотно змінюватись. Серед препаратів, які здатні впливати на різні ланки імунної системи, є новий вітчизняний препарат лаферон, що являє собою рекомбінантний  $\alpha$ -2 $\beta$ -інтерферон, технологія виробництва якого розроблена в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України спільно з Державним Київським підприємством з виготовлення бактерійних препаратів «Біофарма» [3, 6].

Нами запропонована методика комплексного лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень, складовою частиною якої є застосування лаферону, що має імунотропну, антиінфекційну дію та підвищує загальну резистентність організму до інфекційних агентів [5].

**Мета дослідження.** Обґрунтувати вплив лаферону на чинники та механізми неспецифічного та специфічного імунного захисту організму хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням.

**Матеріал і методи.** Обстежено 28 практично здорових волонтерів (контрольна група) та 40 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням, які перебували на стаціонарному лікуванні в 1-му фтизіотерапевтичному відділенні Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансеру. Первинне обсте-

ження проводили в перший тиждень після госпіталізації хворого. Результати комплексного лікування оцінювалися після двох місяців і по завершенні десятиденного курсу терапії на основі ретельного вивчення скарг, анамнезу хвороби і життя, даних об'єктивного обстеження, яке доповнювалося лабораторними (аналіз мокротиння на наявність мікобактерій туберкульозу методом прямої мікроскопії та бактеріологічного дослідження) та інструментальними методами аналізу функціонального стану системи органів дихання і рентгенологічними дослідженнями.

Залежно від виду комплексної терапевтичної програми хворі розподілені на дві групи. До першої групи (групи порівняння) увійшли хворі, яким призначали режим стандартної хіміотерапії за I категорією (згідно з рекомендаціями ВООЗ). Хворим другої (основної) групи, окрім стандартного лікувального комплексу, призначали препарат „Лаферон” по 3 000 000 МО ліофілізованої речовини внутрішньом'язово 1 раз на день впродовж 10 днів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень збільшення загального пулу лімфоцитів настає за рахунок підвищення абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів та відносної кількості 0-лімфоцитів. Зниження рівня Т-лімфоцитів зумовлено зменшенням імунорегуляторних субпопуляцій – Т-супресорів та Т-хелперів. Характерним також є збільшення імунорегуляторного індексу (ІРІ) та циркулюючих імунних комплексів (ІЦК).

Отримані результати свідчать про запальний процес у легенях, один із важливих складових туберкульозу легень, а також наявність вторинного Т-клітинного імунодефіцитного стану, алергічного та аутоімунного синдромів у хворих на деструктивний туберкульоз легень.

На одному з етапів імунологічного дослідження встановлено ступінь імунних розладів, оскільки не всі відхилення імунного статусу слугують підставою для імуносабілітації. При наяв-

ності у хворих II-III ступенів імунних розладів (СІР) призначення імуноотропної терапії - обов'язкове. У хворих на деструктивний туберкульоз легень виявлено: II-III ступінь імунної гіперфункції за відносною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, імунорегуляторного та лейко-Т-клітинного індексів, концентрації IgA та ЦІК, відносної кількості 0-лімфоцитів; II-III ступінь імунної недостатності за відносною кількістю моноцитів, абсолютною та відносною кількістю Т-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-супресорів.

При аналізі показників клітинної ланки системного імунітету (табл. 1) під впливом інтенсивної фази основного курсу стандартної поліхіміотерапії впродовж 2 місяців (група порівняння) встановлено, що величини абсолютної та відносної кількості загального пулу Т-лімфоцитів, а також Т-хелперів і Т-супресорів не відрізнялися від таких до лікування та вірогідно нижчі від контрольних (на 66, 63,2, 38,3 та 68,2% відповідно). Загальний пул Т-лімфоцитів (абсолютна кількість) мав тенденцію до зростання, хоча відносна кількість Т-лімфоцитів знижувалася. Збільшення показника лейко-Т-клітинного індексу відносно такого на початку лікування (на 9,5%) свідчить про виражений дефіцит Т-клітин (CD<sub>3</sub>-лімфоцитів) до та після курсу стандартної хіміотерапії.

При аналізі основних показників гуморальної ланки системного імунітету (табл. 2) хворих на вперше діагностований туберкульоз легень під впливом стандартної поліхіміотерапії спостерігалося збільшення абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів на 39,2 і 43% відповідно. Виявлено збільшення вмісту сироваткового IgA – на 27% порівняно з таким на початку лікування та на 20,6% більшим від контролю, що свідчить про збереження підвищеної протиінфекційної резистентності слизових оболонок.

За даними аналітичних показників, у хворих на туберкульоз легень під впливом стандартної поліхіміотерапії підвищується продуктивна здатність

В-лімфоцитів стосовно імуноглобулінів М, G та імуноглобуліну А. Показник кількості ЦІК не відрізняється від таких до лікування, істотно перевищуючи контрольні величини (на 51,65%).

Таким чином, у хворих на деструктивний туберкульоз легень використання стандартної поліхіміотерапії не впливає суттєво на показники неспецифічного та специфічного імунного захисту організму.

У хворих на деструктивний туберкульоз легень, у комплексному лікуванні яких використовували лаферон (основна група), аналіз показників неспецифічного та специфічного імунного

Таблиця 1

Показники клітинної ланки системного імунітету у хворих на деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням у динаміці лікування ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показник	Контрольна група (практично здорові люди) n=26	Група порівняння n=10		Основна група n=30	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Т-лімфоцити (CD <sup>3+</sup> ),%	66,7±2,20	24,70±1,16 p<0,001	22,70±1,55 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	27,27±0,79 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	34,43±1,89 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
Т-лімфоцити (CD <sup>3+</sup> ), г/л	1,7±0,11	0,61±0,06 p<0,001	0,63±0,06 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	0,73±0,05 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	0,93±0,08 p<0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
CD <sup>4+</sup> ,%	46,2±2,0	16,30±1,39 p<0,001	17,70±1,47 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	19,47±0,95 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	20,43±1,28 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
CD <sup>1+</sup> ,%	21,7±1,50	9,40±1,23 p<0,001	6,90±1,94 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	7,47±0,67 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	14,03±0,92 p<0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
Імунорегуляторний індекс (ІРІ)	2,1±0,17	2,07±0,56 p<0,05	3,37±0,89 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	3,40±0,54 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,59±0,13 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
Лейко-Т-клітинний індекс	4,2±0,04	15,26±0,03 p<0,001	16,86±0,04 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	12,56±0,04 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	8,47±0,03 p>0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001

Примітки. p - ступінь вірогідності відмінності показників щодо контрольної групи; p<sub>n</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників до та після лікування всередині кожної групи за парним критерієм Стьюдента; p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників у групі порівняння та основній групі до початку лікування; p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників у групі порівняння та основній групі після лікування; n - число спостережень

Таблиця 2

Показники гуморальної ланки системного імунітету у хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням у динаміці лікування ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показник	Контрольна група (практично здорові люди) n=26	Група порівняння n=10		Основна група n=30	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
В-лімфоцити (відн.), %	14,7±0,30	11,60±0,4 p<0,001	27,00±2,3 p<0,001 p <sub>n</sub> <0,05	18,73±1,11 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	17,55±1,02 p<0,05 p <sub>n</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
В-лімфоцити (абс.), г/л	0,4±0,04	0,29±0,03 p<0,001	0,74±0,09 p<0,001 p <sub>n</sub> <0,05	0,51±0,05 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,50±0,04 p>0,05 p <sub>n</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
IgM, г/л	1,3±0,06	1,16±0,05 p<0,001	2,21±1,09 p<0,001 p <sub>n</sub> <0,05	0,98±0,06 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,22±0,05 p>0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
IgG, г/л	14,2±0,13	11,60±0,43 p<0,001	12,70±0,68 p<0,02 p <sub>n</sub> >0,05	12,05±0,44 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	12,83±0,27 p>0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
IgA, г/л	2,2±0,09	2,05±0,13 p<0,001	2,81±0,16 p<0,05 p <sub>n</sub> <0,05	2,97±0,11 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	2,39±0,09 p>0,05 p <sub>n</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001
$\frac{IgM + IgG + IgA}{\Sigma \text{ В - лімфоцити}}$	42,2±1,90	51,10±1,65 p<0,001	23,90±1,59 p<0,001 p <sub>n</sub> <0,05	31,40±1,87 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	32,90±1,59 p<0,05 p <sub>n</sub> <0,02 p <sub>3</sub> <0,001
$\frac{IgM}{\text{В - лімфоцити}}$	3,1±0,20	4,00±0,29 p<0,001	2,98±0,35 p<0,05 p <sub>n</sub> <0,05	1,92±0,2 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	2,44±0,3 p>0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
$\frac{IgG}{\text{В - лімфоцити}}$	33,8±2,10	40,00±2,3 p<0,001	17,20±2,46 p<0,001 p <sub>n</sub> <0,05	23,62±2,11 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	25,70±2,13 p<0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
$\frac{IgA}{\text{В - лімфоцити}}$	5,3±0,20	7,10±0,16 p<0,001	3,80±0,2 p<0,05 p <sub>n</sub> <0,05	5,80±0,14 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	4,78±0,21 p>0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
ЦІК, у.о.	89,3±0,70	192,00±5,12 p<0,001	184,00±6,18 p<0,001 p <sub>n</sub> >0,05	165,00±4,62 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	138,00±6,68 p<0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
Лейко-В-клітинний індекс (ЛВІ)	17,3±0,65	32,10±0,54 p<0,001	14,35±0,54 p<0,02 p <sub>n</sub> >0,05	17,88±0,35 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05	15,76±0,48 p<0,05 p <sub>n</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001

Примітка. p - ступінь вірогідності відмінності показників щодо контрольної групи; p<sub>n</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників до та після лікування всередині кожної групи за парним критерієм Стьюдента; p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників у групі порівняння та основній групі до початку лікування; p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності відмінності показників у групі порівняння та основній групі після лікування; n - число спостережень

захисту організму дозволив встановити об'єктивні критерії ефективності лікування. Показано, що використання лаферону призводить до значних позитивних змін у імунному статусі хворих на деструктивний туберкульоз легень: відбувається збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, відносної кількості CD<sup>4+</sup> та CD<sup>8+</sup>, нормалізуються імунорегуляторний та лейко-Т-клітинний індекс, що покращує стан клітинної

ланки системного імунітету. Зменшується відносна кількість В-лімфоцитів, але абсолютна їх кількість не змінюється, збільшуються концентрації сироваткових імуноглобулінів: зростає концентрація імуноглобулінів М і G; знижується концентрація сироваткового імуноглобуліну А, що підтверджує стихання запального процесу на слизових оболонках; знижується концентрація загальних неспецифічних циркулюючих імунних

комплексів, що покращує показники гуморальної ланки системного імунітету.

Для об'єктивної та комплексної оцінки ефективності проведеної корекції виявлених відхилень імунного статусу після проведеного курсу імунотропної терапії визначено ступінь стимуляції (ССІП) або ступінь депресії (СДП) імунних показників.

У результаті проведеного аналізу ступенів імунної стимуляції та ступенів імунної супресії показників системного імунітету у хворих на деструктивний туберкульоз легень під впливом терапії лікування з використанням лаферону до та після проведеного курсу лікування встановлено: переважаючий імуностимулювальний вплив на показники клітинного імунітету: І ССІП абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, CD<sup>4+</sup>, CD<sup>8+</sup> популяцій Т-лімфоцитів, що знижує дефіцит Т-клітинної ланки. Імунодепресивний вплив спостерігався по відношенню до індексних показників клітинного імунітету. Другий ступінь імунодепресії спостерігався стосовно імунорегуляторного індексу, що значно зменшує автоімунний синдром. Перший ступінь імунодепресії зареєстровано стосовно лейко-Т-клітинного індексу, що також підтверджує імуностимулювальний вплив на реальний вміст Т-лімфоцитарного пулу, зменшуючи Т-клітинний дефіцит.

Найбільш виражений імуносупресивний вплив проявлявся на показники абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів, імуноглобулінопродукуючої функції В-лімфоцитами сироваткового імуноглобуліну А та число циркулюючих імунних комплексів – І СДП. Спостерігалася імунодепресія щодо лейко-В-клітинного індексу, зареєстровано імуностимулювальний вплив лаферону на продукцію імуноглобулінів М і G (І ССІП).

Застосування лаферону в комплексній терапії хворих на деструктивний туберкульоз легень виявляється достатнім для корекції показників специфічного клітинного та гуморального імунітету, неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту організму. Зменшуючи вторинний імунодефіцитний стан Т-клітинної ланки, алергічний та автоімунний синдроми, включення лаферону сприяє підвищенню загальної протиінфекційної резистентності організму, виявляє протизапальну дію, що полегшує перебіг основного захворювання, а також зменшує кількість супутніх проявів та ускладнень.

Отже, лаферон зарекомендував себе як імуномодулятор, який доцільно використовувати в комплексних схемах базового лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, а також у комплексних програмах планової імунореабілітації цієї групи хворих.

## Висновки

1. Результати проведеного аналізу ступенів імунних розладів у хворих на деструктивний туберкульоз легень зумовили необхідність обов'язкової імунокорекції дефіциту Т-лімфоцитарного пулу, регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів та гіперфункції гуморальної ланки системного імунітету.

2. Стандартна поліхіміотерапія на початковій фазі лікування не впливає суттєво на показники неспецифічного та специфічного імунного захисту організму.

3. За призначення лаферону на тлі стандартної терапії спостерігаються суттєві зміни в імунному статусі хворих: імуностимулювальний вплив стосовно CD<sup>4+</sup> та CD<sup>8+</sup>; продукції імуноглобулінів М і G; імуносупресивний вплив щодо відносної та абсолютної кількості В-лімфоцитів, імуноглобулінопродукуючої функції В-лімфоцитами IgA, ЦІК, відносної кількості 0-лімфоцитів, імунорегуляторного та лейко-Т-клітинного індексів.

**Перспективи подальших досліджень.** Потребує подальшого вивчення вплив лаферону на інші системи організму людини з метою патогенетичного обґрунтування його застосування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

## Література

1. Білогорцева О.І. Диференційне застосування імуноактивних препаратів у хворих на туберкульоз // Мед. перспективи. - 1998. - Т.3, №2. - С. 81-83.
2. Бялик Й.Б., Гурецька А.О., Людвиченко О.П. Інтермітуюча поліхіміотерапія хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень і з рецидивами деструктивного туберкульозу // Укр. пульмонолог. ж. - 1997. - № 4. - С. 28-31.
3. Виноградов В.П., Слабоспицька А.Т., Кордюм В.А. Лаферон у лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань // Методичні основи клінічного застосування лаферону. - Рівне, 1996. - С. 4-9.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. - 2000. - № 1. - С. 61-64.
5. Фролов В.М., Фролов А.Ф., Пустовой Ю.Г., Лоскутова І.В. Клініко – імунологічна ефективність лаферону і амізону в комплексному лікуванні пневмоній // Укр. пульмонолог. ж. - 2000. - №2. - С. 14-16.
6. Adams L.B., Fukutomi Y. et. al. Regulation of murine macrophage effector functions by Lipoarabinomannan from Mycobacterial strains with different degrees of virulence // Infect. Immun. - 1997. - V.61. -P. 4173-4176.

## СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИМУННОЙ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАФЕРОНА

*А.В.Бойко*

**Резюме.** Изучена динамика иммунологических изменений у больных впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением при комплексном лечении первой категории с применением лаферона. Установлено, что при туберкулезе легких существенно ухудшаются показатели клеточного и гуморального системного иммунитета. Назначение лаферона на фоне стандартной (базисной) терапии способствует улучшению неспецифической и специфической иммунной противоинфекционной защиты организма больных.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, неспецифическая и специфическая иммунная противоинфекционная защита, лаферон.

## THE STATE OF NON-SPECIFIC AND SPECIFIC IMMUNE ANTI-INFECTIOUS ORGANISM PROTECTION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IDENTIFIED FOR THE FIRST TIME, WHEN UNDERGOING MULTIMODALITY TREATMENT EMPLOYING LAFERON

*A.V.Boiko*

**Abstract.** The authors have studied the dynamics of immunological changes in patients with destructive pulmonary tuberculosis accompanied by bacterial discharge and identified for the first time, when undergoing multimodality treatment of the first category with the inclusion of laferon. It has been established that in case of pulmonary tuberculosis the cellular and humoral link indices decrease dramatically. The administration of laferon against a background of conventional (basic) therapy is conducive to an improvement of non-specific and specific immune anti-infectious protection of patients' organism.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, non-specific and specific immune anti-infectious protection, laferon.

Рецензент – доц. В.Д.Москалюк

Bukovinian State Medical University (Chernivtsy)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.12-16

Надійшла до редакції 25.06.2007 року