

ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НОВИМИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Сахелашвілі М. І., Платонова І. Л., Сахелашвілі-Біль О. І.

*ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
м. Львів, Україна*

Анотація. Метою роботи було встановлення ефективності лікування новими ПТП на підставі імунологічних методів дослідження.

Матеріали і методи. Порівняльний когортний аналіз ефективності лікування із застосуванням нових ПТП, таких як бедаквілін (Bdq) і деламанід (Dlm) (40 хворих дитячого віку, основна група) і без цих препаратів (контрольна група – 27 хворих дитячого віку,) проведений у дітей та підлітків, хворих МР/РИФ-ТБЛ. Визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові (CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+) проведено у в медичній лабораторії «ДЛА», шляхом прямого методу імунофлюоресценції звикористанняманти-CD-моноклональнихантитілзподальшоюідентифікацією поверхневих структур лімфоцитів на проточному цитофлуориметрі FACSscan BD Bioscience, США.

Результати та обговорення. На етапі завершення інтенсивної фази лікування усунення порушень в системі імунного захисту протікало активніше у пацієнтів, у режимах лікування яких був Bdq і Dlm. Сумарно, нормалізацію імунологічних показників відмічали у $(29,6 \pm 2,8)$ % в контрольній групі та у $(43,4 \pm 4,5)$ % осіб основної групи, $p < 0,05$. Вірогідну різницю між групами отримано з боку показників IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, IgM та ЦІК.

Висновки. Позитивну динаміку імунологічних зрушень виявляли в 1,5 разів частіше у дітей та підлітків основної групи, що вказувало на зменшення явищ туберкульозної інтоксикації та антигенного навантаження в системі імунітету й криау результаивність лікування.

Ключові слова: туберкульоз, імунологічні критерії, ефективність, нові протитуберкульозні препарати.

Вступ. До сьогодні немає жодної країни світу, де була б вирішена проблема з туберкульозною інфекцією. Тому однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у світі, і в Україні у XXI столітті, продовжує залишатися туберкульоз (ТБ) [2; 3; 12; 13].

На тлі мульти- і розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) спостерігається суттєве зниження ефективності лікування хворих на туберкульоз в Україні і в світі. Тому їде пошук нових протитуберкульозних препаратів (ПТП), які могли бути ефективними при хіміорезистентному туберкульозі [4; 5; 7].

Однією з головних причин епідемії мультирезистентного ТБ (МР-ТБ) є сприятливі умови для селекції лікарсько-стійких мікобактерій туберкульозу (МБТ): відсутність повноцінного контрольованого лікування, перерви у лікуванні, погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна контамінація) тощо. Разом з тим, існують і специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамми МБТ [6; 9]. Одним із головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крім вилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюга, що сприяє поліпшенню епідемічної ситуації у цілому [8].

Лікування туберкульозу ускладнюється тим, що профіль медикаментозної резистентності МБТ постійно розширюється, особливо у разі мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) та туберкульозу із розширеною резистентністю (РР-ТБ). У таких хворих тяжко підбирати відповідні режими хіміотерапії, які б включали не менше чотирьох дієвих препаратів. Це зумовлює високу летальність та низьку ефективність лікування [1; 10; 11].

У сучасних умовах постійно проводиться удосконалення схем лікування хіміорезистентного туберкульозу. З цією метою для підвищення ефективності комплексної хіміотерапії хворих на туберкульоз поряд з пошуками нових протитуберкульозних препаратів, схем етіотропної терапії ведуться розробки диференційованого застосування патогенетичних середників [10].

Окрім антимікобактеріальних препаратів (АМБП), наділених специфічною бактеріоцидною дією, в лікуванні туберкульозу проводяться роботи з вивчення ефективності неспецифічних засобів, що підвищують опірність організму, поліпшують обмін речовин, прискорюють репаративні процеси, впливають на перебіг специфічного запалення [7; 10; 11]. Саме напрямку підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз шляхом поєднання етіотропної та патогенетичної терапії присвячені наші дослідження.

У сучасних умовах у практичній медицині широко використовуються імунологічні дослідження з метою визначення ефективності лікування туберкульозу легень як у дітей, так і у дорослих.

Мета роботи. Вивчити ефективність лікування новими ПТП на підставі імунологічних методів дослідження.

Матеріали і методи. Порівняльний когортний аналіз ефективності лікування із застосуванням нових ПТП, таких як бедаквілін (Bdq) і деламанід (Dlm) (40 хворих дитячого віку, основна група) і без цих препаратів (контрольна група – 27 хворих дитячого віку,) проведений у дітей та підлітків, хворих МР/РИФ-ТБЛ. Досліджувані групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП. Основна група – 40 хворих отримували індивідуалізовану схему АМБТ з бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm) (АМБТ без Bdq і Dlm). Контрольна група – 27 дітей отримували 6 міс [піразинамід (Z)+канаміцин (Km) або (капріоміцин (Cm)+левофлоксацин (Lef) або моксифлоксацин (Mfx)+протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs)]+12 міс. [Z Lef (Mfx) Pt Cs].

Визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові (CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, +CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+) проведено у в медичній лабораторії «ДІЛА», шляхом прямого методу імунофлюоресценції з використанням анти-CD-моноклональних антитіл з подальшою ідентифікацією поверхневих структур лімфоцитів на проточному цитофлуориметрі FACScan BD Bioscience, США.

Результати досліджень. На етапі завершення інтенсивної фази хіміотерапії (6 місяців) відновлення системи імунного захисту протікало активніше у пацієнтів основної групи. Нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів CD3+ наступила у 25,0% (3) хворих контрольної та у 36,4% (4) – основної груп, $p > 0,05$; чисельність пулу Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+ – у 33,3% (4) та у 36,4% (4) осіб, відповідно, $p > 0,05$; Т-супресорно/цитотоксичних CD3+CD8+ у 25,0% (3) та у 36,4% (4), $p > 0,05$; відновлення стану рівноваги у механізмах міжклітинної взаємодії між популяціями CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 33,3% (4) та 54,5% (6), $p < 0,05$; ослаблення продукції антитілоутворення та комплексотворення з нормалізацією показників IgA – у 33,3% (4) та у 45,5% (5), $p > 0,05$; IgM – у 33,3% (4) та 54,5% (6), $p < 0,05$; ЦІК – у 33,3% (4) та 54,5% (6) хворих, відповідно, $p < 0,05$; встановлення балансу в регуляторній системі про- і протиzapальних цитокінів TNF- α /IL 10 і IL 6/IL 10 – у 25,0% (3) та у 36,4% (4), $p > 0,05$. Отже, на етапі завершення інтенсивної фази лікування усунення порушень в системі імунного захисту протікало активніше у пацієнтів, у режимах лікування

яких був Bdq і Dlm. Сумарно, нормалізацію імунологічних показників відмічали у $(29,6 \pm 2,8) \%$ в контрольній групі та у $(43,4 \pm 4,5) \%$ осіб основної групи, $p < 0,05$. Вірогідну різницю між групами отримано з боку показників IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, IgM та ЦІК.

Висновки

1. У пацієнтів з МР/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та в 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу.

2. Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вище, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, $p_1 < 0,001, p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Разом з тим, у дітей, хворих на МР/РР-ТБЛ, у порівнянні з підлітками, виявляли збільшення в 1,3 рази кількості CD16/56+8+ ($p < 0,05$), зменшення відносно здорових чисельності некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+ ($p < 0,05$). У підлітків фракція CD4+45RA+, навпаки, зростала ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барбова, А. И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016. № 2. С. 29–32.
2. Валецький Ю. М., Ничипорук В. О., Валецька Р. О. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні (огляд). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024. № 1 (56). С. 103–108. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-102>
3. Валецький Ю. М., Ничипорук В. О., Валецька Р. О. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024. № 1. С. 103–108. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.
4. Кужко М. М., Гульчук Н. М., Линник М. І. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування *Укр. пульмонолог. журнал*. 2014. № 3. С. 12–16.
5. Лескін Е., Нігулеану А., Устіан А. і др. Вплив резистентності до лікарських препаратів на результати лікування туберкульозу. *Актуальна інсектологія*. 2017. № 2 (5). С. 18–24.
6. Литвиненко Н. А., Фещенко Ю. І., Погребна М. В. та ін. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 3. С. 48–56. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-48>

7. Мажак К. Д., Ткач О. А., Писаренко Є. І. та ін. Підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний хіміорезистентний туберкульоз легень з вираженими явищами ендотоксикозу. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017. № 2. С. 111–112.

8. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Гришин М. М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи і реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014. № 1 (16). С. 60–67.

9. Филинюк О. В., Фелькер І. Г., Янова Г. В. Фактори ризику неадекватної хіміотерапії хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю. *Туберкульоз і захворювання легень*. 2014. № 1. С. 20–26.

10. Феценко Ю. І. і ін. Патоморфоз туберкульозу – реальність сьогодні, хіміорезистентність як ознака прогресування. *Укр. пульмонолог. журн*. 2018. № 2. С. 6–10. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-109.

11. Феценко Ю. І., Литвиненко Н. А., Погребна М. В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 2 (25). С. 22–29.

12. Феценко Ю. І., Черенько С. О. Рациональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та порівняльна оцінка їх ефективності та переносимості. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 2 (25). С. 6–14.

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022- 2020 data. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring>eu Public Health Center of Ukraine Ministry of Health. National recommendations on strengthening measures for the prevention, detection and management of tuberculosis cases among internally displaced persons in the context of the humanitarian crisis caused by Russia's armed aggression in Ukraine. Available at: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Rekomendaciji_VPO_TB_2022.pdf.

14. World Health Organisation Global tuberculosis report; 2024.

REFERENCES

1. Barbova A. I. (2016). Modern approaches to the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 2, 29–32.

2. Valetsky Yu. M., Nychiporuk V. O., Valetska R. O. (2024). Modern features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine (review). *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 1 (56), 103–108. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-102>

3. Valetskyi Y. M., Nychyporuk V. O., Valetska R. O. (2024). Current features of the epidemiological situation of tuberculosis in Ukraine. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 1, 103–108. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.
4. Kuzhko M. M., Gulchuk N. M., Linnyk M. I. (2014). Chemoresistant tuberculosis: prospects for prevention and treatment. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, № 3. C. 12–16.
5. Leskin E., Niguleanu A., Ustian A. et al. (2017). The impact of drug resistance on tuberculosis treatment outcomes. *Aktualnaia insektolohiia*, 2, (5), 18–24.
6. Litvinenko N. A., Feshchenko Y. I., Pogrebna M. V. et al. (2020). Pathomorphosis of chemoresistant tuberculosis. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 3, 48–56. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-48>.
7. Mazhak K. D., Tkach O. A., Pisarenko E. I. et al. (2017). Increasing the effectiveness of treatment of patients with destructive chemoresistant pulmonary tuberculosis with pronounced symptoms of endotoxiosis. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 2, 111–112.
8. Todoriko L. D., Petrenko V. I., Grishin M. M. (2014). Resistance of mycobacteria of tuberculosis: myths and reality. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 1 (16), 60–67.
9. Filyniuk O. V., Felker I. G., Yanova G. V. (2014). Risk factors of ineffective chemotherapy of patients with tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberkulez y bolezny lehkykh*, 1, 20–26.
10. Feshchenko Yu. I. (2018). The pathomorphosis of tuberculosis – the realities of today, chemoresistance as a sign of progression. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 2: 6–10. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-109.
11. Feshchenko Y. I., Litvinenko N. A., Pogrebna M. V. et al. (2016). Treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis and tuberculosis with extended resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs: the main reasons for poor results. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 2 (25), 22–29.
12. Feshchenko Y. I., Cherenko S. O. (2016). Ratsionalnyi vybir ftorkhinoloniv dlia likuvannia khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz ta porivnialna otsinka yikh efektyvnosti ta perenosymosti. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 2 (25), 6–14.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022- 2020 data. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring>eu Public Health Center of Ukraine Ministry of Health. National recommendations on strengthening measures for the prevention, detection

and management of tuberculosis cases among internally displaced persons in the context of the humanitarian crisis caused by Russia's armed aggression in Ukraine. Available at: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Rekomendaciji_VPO_TB_2022.pdf.

14. World Health Organisation Global tuberculosis report; 2024.

IMMUNOLOGICAL CRITERIA OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN WITH MULTIDRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS (MDR-TB)

Sakhelashvili M. I., Platonova I. L., Sakhelashvili-Bil O.I

Abstract. *To study the effectiveness of treatment with new PTPs based on immunological research methods.*

Materials and methods. A comparative cohort analysis of the effectiveness of treatment with the use of new PTPs, such as bedaquiline (Bdq) and delamanid (Dlm) (40 pediatric patients, main group) and without these drugs (control group – 27 pediatric patients) was conducted in children and adolescents with MDR/RIF-TB. Determination of the population and subpopulation composition of blood lymphocytes (CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+) was carried out in the DILA medical laboratory by direct immunofluorescence using anti-CD monoclonal antibodies with subsequent identification of lymphocyte surface structures on a FACScan BD Bioscience flow cytometer, USA.

Results and discussion. At the end of the intensive phase of treatment, the elimination of disorders in the immune defense system was more active in patients whose treatment regimens included Bdq and Dlm. In total, normalization of immunological indicators was observed in $(29.6 \pm 2.8)\%$ in the control group and in $(43.4 \pm 4.5)\%$ of the subjects of the main group, $p < 0.05$. A significant difference between the groups was obtained in terms of IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, IgM and CIC.

Conclusions. Positive dynamics of immunological changes were detected 1.5 times more often in children and adolescents of the main group, which indicated a decrease in the phenomena of tuberculosis intoxication and antigenic load in the immune system and better treatment effectiveness.

Key words: tuberculosis, immunological criteria, efficacy, new anti-tuberculosis drugs.

Сахелашвілі Манана Іванівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-5440>

Платонова Ірина Львівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-5706>,

+38 (097) 8695614, platonova_il@ukr.net

Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-5989>