

УДК 616-08+615.37+616-002.5+616.233-002

*О.П. Мельник, М.М. Островський***ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА  
МУРАМІЛПЕПТИДНОГО РЯДУ У ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті наведені сучасні дані, які обґрунтовують застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду при різноманітних захворюваннях.

**Ключові слова:** імуномодулятор, інфільтративний туберкульоз, хронічний бронхіт.

Взаємопотенціювання механізмів перебігу та прогресування інфільтративного туберкульозу легень та хронічного бронхіту потребує уваги для пошуків нових дієвих препаратів чи перегляду вже існуючих алгоритмів лікування з метою підвищення їх ефективності лікування [12, 23].

Потрібно звернути увагу на комплексне лікування коморбідного захворювання для менш тривалого перебігу поєднаної патології [13, 17, 25]. Недостатня терапія буде призводити до тривалого перебігу інфільтративного туберкульозу легень, сприятиме розвитку ускладнень, підвищенню резистентності мікобактерії, що призводитиме до наростання втрати працездатності [17, 25]. Однак, аналізуючи дані вітчизняних дослідників про поєднання інфільтративного туберкульозу легень та хронічного бронхіту, лікування таких станів і надалі залишається проблемним [1, 13, 15, 17].

Комплексне лікування поєднаної патології має звертати увагу на перебіг та прогресування запальних змін у бронхіальному дереві та покращувати опірність організму до дії шкідливих факторів [12, 23]. Черенько С.О та співав. [2013] стверджують, що в лікуванні потрібно звернути увагу на препарати, які будуть впливати на імунний запальний процес в організмі. За даними провідних учених, одним із головних принципів сучасної терапії є цілісність із використанням за потреби відповідної імунної корекції [1, 2, 15, 20-23].

Фахівці стверджують, що головні принципи лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень полягають у регулярності й постійності основного курсу хіміотерапії та індивідуальному виборі неспецифічного лікування залежно від супутніх патологій.

Ми поділяємо думку ФещенкаЮ.І., Черенько С.О. [2013], що дотримання описаних вище принципів здатне забезпечити досягнення провідних завдань у лікуванні туберкульозу легень:

- профілактики й лікування ускладнень;
- зменшення симптомів хвороби;
- зменшення термінів бактеріовиділення;
- покращання якості життя;
- підвищення результативності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз;

– зниження смертності.

Щоб вибрати неспецифічну терапію, потрібно звертати увагу на усунення різних порушень, які спричиняють патогенез захворювання, а також можливо виникають при лікуванні. Працями провідних учених доведено, що від стану імунної системи залежить розвиток та перебіг туберкульозу [15, 21]. У хворих на туберкульоз легень відбуваються функціональні та цитоморфологічні порушення імунітету, що призводить до сповільнення процесів регресії патологічних змін у легневій тканині [15, 16, 20-22]. Тканинна гіпоксія, яка виникає у хворих на туберкульоз, призводить до фіброзно-склеротичних змін у легенях [2, 21].

За результатами досліджень, поряд із стандартною схемою лікування туберкульозу легень потрібно призначати імуномодулятори, які підвищують ефективність лікування активного туберкульозу [1, 15].

За даними вітчизняних учених (Зайкова С.В. [2013], Черенько С.О. [2013], Варченка Ю.А. [2012] та ін.), включення імуномодулятора сприяє зменшенню інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, зменшення тривалості бактеріовиділення та позитивної рентгенологічної динаміки, покращує перенесення протитуберкульозної терапії. При одночасному призначенні таких схем лікування антимікобактеріальні препарати знижують функціональну активність мікобактерії, а імуномодулятори підвищують функціональну активність імунних клітин, тому відбувається більш ефективне знищення збудника [8, 18, 19].

Проведені дослідження Зайкова С.В., Караулова О.В [2007] свідчать, що імуномодулятор мурамілпептидного ряду стимулює функцію макрофагів і нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, підсилює цитотоксичний ефект макрофагів стосовно пухлинних клітин. Препарат підсилює синтез цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1. А також підвищує цитотоксичну активність природних клітин-кілерів (ПК). Імуномодулююча активність проявляється також у тому, що препарат зберігає ендокринну функцію тимуса, сприяє зниженню циркулюючих імунних комплексів.

Активация клітин фагоцитарної системи призводить до стимуляції синтезу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ), які підвищують цитотоксичну активність макрофагів, природних кілерів і Т-лімфоцитів та активують процеси диференціації плазмочитів і синтезу ними імуноглобулінів, що в комплексі матиме позитивний вплив на саногенетичні процеси ліквідації негативних наслідків як хронічно-го бронхіту, так і інфільтративного ТБ.

Використання даного препарату вивчалось фахівцями різних спеціальностей. Є відомості про використання його в онкології (злоякісні новоутворення молочної залози, легень), комбустіології, алергології та при захворюванні органів дихання (неалергічні хронічні та рецидивні захворювання).

Гур'янова С.В. та ін. у 2009 році опублікувала дані про використання імуномодулятора Лікопід (ЗАО "Пептек", Росія) у дозах від 0,05 до 5 мкг/мл при бронхіальній астмі, проведена оцінка впливу глюкозамінмурамілпептиду на утворення основних цитокінів (INF- $\gamma$  та ІЛ-4). За даними результатів, показник INF- $\gamma$  зростає у 3-8 разів, а продукція ІЛ-4 зменшувалась.

У 2011 році з'явилась публікація С.В. Вороніної про результати сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності і безпечності використання препарату мурамілпептидного ряду для зниження сезонних захворювань. У роботі підтверджується клініко-імунологічний ефект глюкозамінмурамілпептиду в осіб із хронічним неспецифічним бронхітом (подовжується період ремісії і покращується показник функціонального стану фагоцитувальних клітин) [4, 26].

За даними літератури, використання глюкозамінмурамілпептиду в інтенсивній терапії пухлин активує природжений і адаптивний імунітет через стимуляцію макрофагів, потенціює ефект цитостатичних препаратів, індукцію експресії специфічних антигенів на поверхні пухлиннозмінених клітин, гемопоетичну активність для відновлення показників імунітету після хіміо- та променевої терапії [11, 27].

Також проводилися дослідження з вивчення протипухлинної активності лактобактерій. За даними [3, 5, 7], клітинна стінка здатна інгібувати утворення канцерогенів, стимулювати Т- і В-ланки імунітету, синтез цитокінів, імуноглобулінів.

Препарат мурамілпептидного ряду вивчався в комплексній терапії злоякісних новоутворень легень, молочної залози, лімфом. За даними досліджень, препарат здатний не тільки зменшувати побічні дії поліхіміо- та променевої терапії, а й призводить до імунореабіліційного ефекту. Учені свідчать, що саме призначення препарату дозволяє онкохворим отримати повний курс цитотоксичної терапії та покращити якість життя хворих [7, 10].

З джерел літератури [7, 24], у хворих на рак легень імуномодулятор покращує паліативну терапію, а також стимулює лейкопоєз.

У ряді досліджень показано, що при опіках токсини тканинного походження та мікроорганізми, продукти їх розпаду мають антигенний вплив і викликають імунодефіцит із початковим та тривалим пригніченням неспецифічного імунітету [6, 9, 14].

ХБ у хворих на ТБ, а особливо при ідентифікації БОС, здатний негативно впливати на ефективність лікування відповідних категорій пацієнтів із подовженням термінів рубцювання легеневої тканини та припинення бактеріовиділення [12]. Саме тому закономірним є пошук можливості призначення хворим на ТБ легень із ХБ окрім стандартної схеми антимікобактеріальної терапії лікарських засобів, що моделюють прояви неспецифічного запального процесу в бронхах.

### Висновок

Таким чином, мала вивченість поєднаного перебігу туберкульозу легень і хронічного бронхіту і невирішеність пов'язаних із цим діагностичних завдань вимагають проведення подальших наукових досліджень. При цьому, як показує досвід, перевага повинна бути надана комплексним дослідженням із використанням сучасних клініко-рентгенологічних, функціональних, бронхологічних методів обстеження, що більш повно розкриває особливості перебігу поєднаних захворювань. На основі таких досліджень можуть бути визначені критерії прогресування хронічного бронхіту при туберкульозі легень, а також розроблені конкретні лікувально-профілактичні засоби. Отже, багатофункціональність дії імуномодулятора обґрунтовує доцільність його застосування при патологічних процесах, які призводять до зниження імунітету, а також, які зумовлені порушенням імунної відповіді.

### Література

1. Варченко Ю.А. Клінічна ефективність застосування ендogenous індуктора інтерферону у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Ю.А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 26-32.
2. Варченко Ю.А. Продукція ІЛ-2, а-ФНП, гамма-ІФН та рівень ІgЕ в проекції показників специфічного імунітету у дорослих, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Ю.А. Варченко // Укр. наук.-мед. молод. ж. – 2009. – № 2. – С. 45-40.
3. Воробьев А.А. Предпосылки и перспективы применения пробиотиков в комплексной терапии онкологических больных / А.А. Воробьев, М.Л. Гершанович, Л.Н. Петров // Вопр. онкол. – 2004. – № 3. – С. 361-365.
4. Воронина Е.В. ГМДП (Ликолипид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования) / Е.В. Воронина // Практ. мед. Оториноларингология. Алергология. Пульмонология. – 2011. – № 3 (51). – С. 2-4.
5. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюл. сибир. мед. – 2003. – № 4. – С. 50-58.
6. Долгушин И.И. Иммунология травмы / И.И. Долгушин, Л.Я. Эберт, Р.И. Лифишиц. – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та., 1989. – 188 с.
7. Зайков С.В. Перспективы применения иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда в онкологии /

- С.В. Зайков, С.И Шпилева // Рац. фармакотерапия. – 2007. – № 3 (04). – С. 56-59.
8. Зайков С.В. Применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания / С.В. Зайков // Рац. фармакотерапия. – 2008. – № 1 (06). – С. 1-4.
  9. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология / Л. Мегер. – М.: Медицина, 1990. – 527 с.
  10. Імунокорекція за допомогою імуномодулятора *Lactobacillus delbrueckii* в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози II-IV стадії / З.Д. Савцова, С.І. Шпиліова, В.І. Тарутінов [та ін.] // Онкологія. – 2000. – № 4. – С. 267-271.
  11. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных исследований / И. Г. Козлов, Е. В. Воронина, Т.И. Валякина [и др.] // Вопр. гематол., онкол. и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 2-7.
  12. Норейко С.Б. Лікування туберкульозу легень, ускладненого бронхообструктивним синдромом / С.Б. Норейко // Укр. пульмонол. ж. – 2008. – № 3. – С. 171-172.
  13. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 4. – С. 5-10.
  14. Результати імунологічного дослідження ефективності вітчизняного імуномодулятора ліастену в комплексному лікуванні хворих з опіками / В.І. Нагайчук, С.В. Зайков, С.М. Поворозник [та ін.] // Шпит. хірургія. – 2007. – № 2. – С. 47-51.
  15. Сахелашвілі М.І. Ефективність застосування актовегіну та імунофану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз / М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Т.М. Балита // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 47-52.
  16. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, Е.В. Курганова [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 23-31.
  17. Феценко Ю.І. Контроль за туберкульозом в Україні на сучасному етапі / Ю.І. Феценко, С.О. Черенько // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 5-13.
  18. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
  19. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4-7.
  20. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан. О.Р. Панасюкова [и др.] // Укр. пульмонол. ж. – 2010. – № 2. – С. 39-49.
  21. Черенько С.О. Имуннопатогенез туберкульозу легень / С.О. Черенько // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 32-37.
  22. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственных исследований) // Ж. Академ. мед.наук України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 352-367.
  23. Чернушенко Е. Ф. Варианты нарушений иммунной системы при заболеваниях легких и целесообразность их коррекции / Е. Ф. Чернушенко // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 63-64.
  24. Шпиліова С.І. Індивідуалізація комплексного лікування хворих на рак молочної залози: автореф. дис.на здобуття наук. ст. к. мед. н. / С.І. Шпиліова. – К., 2002. – 16 с.
  25. Breen R. A. M. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection / R.A.M. Breen // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 704-777.
  26. Gomez M.I. Airway Epithelial Cell signaling in response to bacterial pathogens / M.I. Gomez, A. Prince // Pediatric Pulmonology. – 2008. – № 43. – P. 11-19.
  27. Waldman T.A. Immunotherapy: past, present and future / T.A. Waldman // Nat. Med. – 2003. – № 9 (3). – P. 269-277.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА МУРАМИЛПЕПТИДНОГО РЯДА У БОЛЬНЫХ С ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*О.П. Мельник, Н.Н. Островский*

**Резюме.** В статье приведены современные данные, обосновывающие применение иммуномодулятора мурамилпептидного ряда при различных заболеваниях.

**Ключевые слова:** иммуномодулятор, инфильтративный туберкулез, хронический бронхит.

## PROSPECTS OF USING IMMUNOMODULATOR MURAMYLPEPTIDE LINE IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE TUBERCULOSIS COMBINED WITH CHRONIC BRONCHITIS (REVIEW OF THE REFERENCES)

*O.P. Melnyk, N.N. Ostrovskiy*

**Abstract.** The article presents current data justifying the use of immunomodulators muramylpeptide line in various diseases.

**Key words:** immunotherapy, infiltrative tuberculosis, chronic bronchitis.

SHEE «National Medical University»(Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Л.Д. Годоріко

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 220-222

Надійшла до редакції 14.08.2015 року