

IMPACTUL TERAPIEI IMUNOMODULATOARE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL TUBERCULOZEI PULMONARE REZISTENTE

Eugenia CULA¹, Alexandru IVANOGLO³,

Adriana NIGULEANU², dr. în șt. med., asist. univer., Evelina LESNIC², dr. în șt. med., asist. univer.,
Serghei GHINDA¹, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., Larisa PROCOPÎȘIN¹, dr. în șt. med., conf. cercet.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Moldova

Rezumat:

În studiu au fost înrolați 63 pacienți cu tuberculoză pulmonară rezistentă, divizați în 2 eșantioane comparabile conform diagnosticului și severității bolii: 1 - eșantionul martor - 31 pacienți, care au administrat tratament antituberculos, 2 - eșantionul de studiu - 32 pacienți, care au urmat concomitent cu tratamentul standard și Mellozan. Au fost evaluată influența medicamentului Mellozan asupra evoluției indicatorilor reactivității imunologice. Incluziunea medicamentului Mellozan în tratamentul complex a influențat pozitiv evoluția indicatorilor reactivității imunologice la pacienții cu forme de tuberculoză pulmonară rezistentă, datorită efectelor sale imunomodulatoare și de detoxifiere.

Cuvinte-cheie: tuberculoză rezistentă, statutul imun, tratament, terapie imunomodulatoare.

Abstract: The impact of immunomodulatory therapy in the complex treatment of resistant pulmonary tuberculosis 63 patients with resistant pulmonary tuberculosis (TB) were enrolled in the study, they were divided into 2 comparable groups by established diagnosis and disease severity: 1 - control group - 31 patients who received treatment for TB, 2 – study group - 32 patients, who administered treatment for TB and medicine Mellozan. The influence of Mellozan on the evolution of immunological reactivity indicators was evaluated. Inclusion of Mellozan in complex treatment for TB showed the positively influence on the evolution of indicators of immunological reactivity in patients with resistant pulmonary tuberculosis forms as a result of immunomodulatory and detoxifying effects.

Key-words: drug-resistant tuberculosis, immune status, treatment, immunomodulatory therapy.

Резюме: Значение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении резистентного туберкулеза легких.

В исследование были включены 63 больных с резистентным туберкулезом легких, разделенных на 2 сопоставимые по диагнозу и тяжести заболевания группы: 1 - контрольная – 31 больной, которые получали противотуберкулезное лечение; 2 - опытная – 32 больных, которые получали препарат *Меллозан* и противотуберкулезное лечение. Исследовали влияние *Меллозана* на динамику показателей иммунологической реактивности. Включение препарата *Меллозан* в комплексные схемы лечения положительно влияет на динамику показателей иммунологической реактивности у больных с резистентными формами легочного туберкулеза за счет иммуномодулирующего и детоксицирующего действия препарата.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, иммунный статус, лечение, иммуномодулирующая терапия.

Actualitatea. Deşi incidența globală a tuberculozei (TB) (cazuri noi și recidive) este în scădere, prevalența și incidența cazurilor de tuberculoză rezistentă la nivel global atestă o creștere. În toate regiunile globului pământesc au fost înregistrate cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR) (Tae Sun Shim, 2015, Acosta C.D., 2014; Abubakar I., 2013).

Sfârșitul secolului XX este caracterizat nu doar prin creșterea incidenței tuberculozei rezistente, ci și prin fortificarea metodelor de control al acestei infecții la nivel global. Cu toate acestea, în ciuda măsurilor antiepidemice active și aplicarea schemelor standard de chimioterapie combinată, tuberculoza rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică. Un rol important în dezvoltarea și evoluția rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) față de medicamentele antituberculoase joacă mutațiile secvențiale genetice fixate (Кононова Т.Е., и соавт., 2012).

În 2017 au fost identificate 558 000 cazuri noi rezistente la rifampicină (TB RR), din care aproape jumătate au fost prezente de trei țări: India, China și Federația Rusă. Printre cazurile de TB RR, aproximativ 82% au avut tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR). La nivel mondial, 3,5% din cazurile noi și 18% din retratamente (tratate anterior) au avut TB MDR/RR. Conform raportului OMS, în anul 2017, la nivel mondial, 8,5% din cazurile TB MDR au fost depistate cu TB XDR (WHO 2018). Formele tuberculozei rezistente sunt asociate cu un rezultat nesatisfăcător al tratamentului (Migliori GB, 2013, Pietersen E, 2014).

Modificările în statutul imun al pacienților cu tuberculoză pulmonară sunt asociate cu scăderea eficacității măsurilor terapeutice. Nu poate fi exclus faptul, că apariția sau multiplicarea formelor rezistente de MBT în cadrul regimului de chimioterapie standard este un rezultat al deprimării formelor imune ale organismului uman (Земляная Н. А., 2007).

Dezvoltarea reacțiilor adverse (toxice, alergice) asociate tratamentului, de asemenea, influențează negativ procesul de vindecare a pacienților cu tuberculoză (Тонконогова А.А., 2018).

Implementarea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator al sepsisului și bacteriemiei, diverse asocieri și algoritmi de diagnostic bazate pe utilizarea biomarkerilor permit diagnosticarea precoce a TB și, inițierea unui tratament prompt „cu ochii deschiși” (Аляпкина Ю.С., 2018).

În procesul de reabilitare a pacienților cu tuberculoză este necesar de a aplica o gamă completă de măsuri centrate pe pacient și utilizarea mai vastă a terapiei patogenetice. Astfel, un rol important în tratamentul modern combinat al tuberculozei joacă medicamentele imunomodulatoare, administrare cu scop

de a stimula forțele de protecție ale organismului și de a normaliza tulburările statutului imun al pacienților cu tuberculoză.

Scopul studiului a fost de a evalua efectul medicamentului Mellozan asupra evoluției indicatorilor reactivității imunologice la pacienții cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară.

Material și metode. În acest studiu au fost înrolați 63 pacienți cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară. Pacienții au fost divizați în două eșantioane comparabile conform diagnosticului și severității bolii: eșantionul 1, martor, a fost constituit din 31 pacienți, care au administrat tratament antituberculos standard; eșantionul 2, de studiu, a fost format din 32 pacienți care au administrat medicamentul Mellozan concomitent cu terapia antituberculoasă. Pentru evaluarea statutului imun celular și umoral specific au fost utilizate reacția de blasttrans-formare a limfocitelor (RTBL) (Гинда С, 1982) și analiza imunoenzimatică cu antigeni micobacterieni (MBT). Studiarea caracteristicii funcționale ale limfocitelor CD3 (activitatea funcțională) a fost efectuată utilizând RBTL cu fitohemaglutinină (PHA) și tuberculină. Evaluarea nivelului de limfocite CD3, CD19 a fost efectuată prin metoda Flow Cytomertrie (Partec PAS I). Analiza statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții. Activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA până la inițierea tratamentului în ambele eșantioane a fost scăzută semnificativ statistic, comparativ cu același indicator la subiecții sănătoși ($p < 0,001$). După tratament, indicatorul activității funcționale a limfocitelor a crescut semnificativ atât la subiecții din eșantionul 2 care au administrat medicamentul Mellozan concomitent cu terapia standard ($p < 0,01$), cât și la pacienții din eșantionul martor ($p < 0,05$, însă semnificativ mai puțin pronunțat (tabelul 1).

Indicatorul sensibilizării celulare specifice a limfocitelor T conform RTBL cu tuberculină până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). După terapie, valorile acestui indicator au crescut semnificativ în eșantionul de studiu la subiecții care au administrat Mellozan ($p < 0,05$), însă nu și în eșantionul martor, pentru care diferențele nu au atins pragul de semnificație statistică.

Indicatorul sensibilizării umorale specifice a limfocitelor B în analiza imunoenzimatică cu antigene micobacteriene (AC la tuberculină AC anti-MBT) înainte de tratament în ambele eșantioane a fost sem-

Tabelul 1.

Dinamica indicilor imunității celulare și umorale specifice la subiecții studiați

Indicătorul		Subiecții sănătoși n - 50	Eșantionul I martor n - 31	Eșantionul 2 de studiu n - 32
RTBL cu PHA	până	79,9±1,16	56,6±1,06	56,5±1,15
%	după		60,1±1,22*	62,5±1,02*
RBTL cu tuberculină	până	2,0±0,21	3,9±0,27	4,0±0,33
%	după		4,6±0,29	5,0±0,26*
AC anti-MBT	până	2,3±0,09	4,6±0,29	5,3±0,23
u.d.o.	după		4,9±0,31	4,2±0,29*

Notă: * - diferențele până și după tratament au atins pragul de semnificație statistică

Tabelul 2.

Nivelul de limfocite T și B la subiecții studiați în dinamică

Indicatorul		Subiecții sănătoși, n = 50	Eșantionul martor, n = 31	Eșantionul de studiu, n = 32
CD3	până	67,4±0,53	52,3±0,83	52,8±0,92
%	după		55,0±0,86*	61,0±1,66*
CD19	până	9,8±0,51	20,6±0,96	20,9±1,01
%	după		17,7±1,09	15,3±1,11*

Notă: * - diferențele până și după tratament au atins pragul de semnificație statistică

nificativ mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$). După tratament, acest indicator a scăzut în eșantionul de studiu, unde pacienților li s-a administrat Mellozan ($p < 0,01$), iar în eșantionul martor a fost stabilită o tendință spre creștere.

Nivelul limfocitelor T (CD3) până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mic, decât în cazul celor sănătoși ($p < 0,001$); după tratament, acest indicator a crescut semnificativ statistic atât în eșantionul de studiu la pacienții care au administrat concomitent Mellozan ($p < 0,001$), cât și în eșantionul martor ($p < 0,05$), însă mai puțin semnificativ (tabelul 2).

Nivelul limfocitelor B (CD19) până la inițierea tratamentului în ambele eșantioane a fost semnificativ statistic mai mare decât la subiecții sănătoși ($p < 0,001$), după tratament, acest indicator a scăzut semnificativ la pacienții din ambele eșantioane, însă în eșantionul de studiu în care pacienții au administrat concomitent și Mellozan, scăderea nivelului de limfocite B a fost semnificativ mai pronunțată ($p < 0,01$), decât în eșantionul martor ($p < 0,05$).

Concluzii. Indicatorii reactivității imunologice, în special ai imunității celulare și umorale specifice, indicii activității funcționale a limfocitelor T și B, numărul de limfocite T și B până la inițierea tratamentu-

lui au demonstrat prezența tulburărilor imune semnificative statistic, comparativ cu eșantionul subiecților sănătoși. La pacienții din eșantionul de studiu, care au administrat concomitent Mellozan, a fost constatată modificarea semnificativă statistic a indicatorilor imunității specifice spre valori normale, iar în eșantionul martor modificările pozitive semnificative statistice au fost înregistrate rar. Cu toate acestea, o singură cură de tratament antituberculos standard asociat cu Mellozan nu este suficientă pentru înlăturarea tulburărilor imunității celulare și umorale depistate, deoarece, în ciuda evoluției pozitive a indicatorilor studiați, aceștia nu ating întotdeauna valorile normale.

Bibliografie

1. Abubacar I., Zignol M., Falzon D et al. *Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership*. Lancet Infect. Dis. 2013. Vol.13. Issue 6. P. 529-539.
2. Acosta C.D., Dadu A., Ramsay A., Dara M. *Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward*. Intern. Union. Against Tuberculosis and Lung Disease. 2014. Vol. 4, supp. 2. P. 3-12.
3. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R. et al. *Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis*. Eur Respir J. 2013; 42: 169-79.
4. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. *Long-*

term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. Lancet 2014; 383: 1230–1239.

5. Tae Sun Shim, Kyung-Wook Jo. *Medical Treatment of Pulmonary Multi-drug-Resistant Tuberculosis.* Eur Respir J. 2015 Sep 17.

6. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018 (WHO/CDS/ TB/2018.20).* Geneva, Switzerland: WHO, 2018.

7. Аляпкина Ю.С., Елов А.А., Шипина Л.К., Владимирский М.А. *Эффективность применения технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-анализа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам 1-го ряда в клинических образцах мокроты и биоптата ткани легких, полученных во время операции.* Туберкулез и болезни легких, том 96, 2018, № 12, с. 18-24.

8. Гинда С.С. *Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов.* Лабораторное дело. 1982. № 8. с. 23-25.

9. Земляная Н. А. *Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.* Автореф. дис. к. м. н., Томск, 2007. 21 с.

10. Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Игнатов М.В. *Особенности иммунных реакций у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.* Бюллетень сибирской медицины, № 4, 2012, с. 160-162.

11. Тонконогова А.А., Кызалакова Ж.Дж., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. *Опыт применения краткосрочных курсов и стандартный курсы лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.* Туберкулез и болезни легких. 2018. Том 96. №5. С. 36-41.