

**ОСОБЛИВОСТІ ЗАХИСНИХ СИЛ ОРГАНІЗМУ ПРИ
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ****ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії «Вивчити ефективність організації лікування хворих на туберкульоз легень і вдосконалити заходи щодо її поліпшення», номер держ. реєстрації 0108U000216.

Вступ. Туберкульоз до сьогоднішнього дня продовжує бути однією з найпоширеніших інфекцій у світі. Ця хвороба створює ризик для здоров'я мільйонів людей, та залишається складною соціально-економічною та медико біологічною проблемою. В останній час збільшились випадки стійкості до протитуберкульозних препаратів [6]. Відомо, що лікарська стійкість розвивається в результаті однієї або кількох спонтанних мутацій в генах *Mycobacterium tuberculosis*. Формується при призначенні неадекватної лікарської терапії [1,7]. Незважаючи на біологічні властивості мікобактерій при визначенні природи туберкульозу, велике значення в еволюції захворювання має імунна система хворого на туберкульоз [3,5]. Ступінь порушення імунологічної реактивності тісно корелює з клінічними та рентгенологічними проявами туберкульозної інфекції. Зміни в імунному статусі хворих на туберкульоз, пов'язаних із зниження ефективності терапевтичного втручання [2]. Ключову роль в формуванні протитуберкульозного імунітету грає кооперація мононуклеарних фагоцитів та поліморфно-ядерних лейкоцитів [4,8]. Вихід взаємодії макрофагів та мікобактерій залежить від балансу антимікробної активності фагоцитуючих клітин та резистентності мікобактерій до їх бактерицидного впливу [9]. Процес резистентності до кінця не вивчений. Комплексне дослідження властивостей фагоцитуючих клітин крові при стійкості до протитуберкульозних препаратів може бути використано для оцінки порушень імунної системи, прогнозування лікування хвороби, та створити ефективні методи корекції імунної системи захворювання.

Мета роботи. Визначити стан імунної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз з первинною стійкістю до протитуберкульозних препаратів при стандартному лікуванні та з додаванням додаткової терапії.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження стала периферична кров взята натщесерце у 120 хворих на туберкульоз, що захворіли вперше, з бактеріовиділенням та первинною стійкістю до протитуберкульозних препаратів. Всі хворі були з Полтави та Полтавської області. Серед обстежених пацієнтів переважали представники

сильної статі – із 120 хворих, 101 – чоловіки (84,2%), жінок було 19 (15,8%). Кількість міських та сільських становило 38,3% (46 хворих) та 61,7% (74 хворих) відповідно. Із даних видно, що сільські жителі переважають міських в залежності від місця проживання.

Половина хворих (60 чоловік) хворіли на інфільтративну форму туберкульозу, а інша половина (60 чоловік) на дисемінований туберкульоз відповідно.

У стаціонарі всі хворі обстежені клінічними, рентгенологічними та лабораторними методами. В план обстеження включали як обов'язкові методи (рентгено-томографічне обстеження, дослідження харкотиння на МБТ – бактеріоскопія з культуральними дослідженнями, виявлення чутливості МБТ, загальний аналіз крові та сечі), так і додаткові методи (комп'ютерна томографія, бронхоскопія, електрокардіографія, біохімія крові, функціональні проби легень, ультразвукове дослідження).

Загально клінічне обстеження хворого складалось зі збору анамнезу захворювання та життя. Проводилось фізикальне обстеження. В анамнезі звертали увагу на можливий контакт з хворою на туберкульоз людиною (на роботі, в сім'ї) або тваринами (в сільському господарстві). Якщо була можливість, уточнювали наявність лікарської стійкості у джерела бактеріовиділення.

При поступленні до стаціонару всім хворим трічі проводили дослідження харкотиння на МБТ методами бактеріоскопії та посіву на поживні середовища Левенштейна – Ієнсена. Якщо культура розпочинала рости, то проводили виявлення чутливості до протитуберкульозних препаратів.

Всім хворим призначали 4-5 компонентну терапію (ізоніазид, ріфампіцин, піразинамід, етамбутол, та/або стрептоміцин). При виявленні стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів проводили корекцію схеми лікування. В доповнення до призначених препаратів використовували гепатопротектори, вітаміни групи В, інгаляції, ендобронхіальні вливання.

Як з клінічних, так із епідеміологічних позицій, основною задачею є вилікування вперше виявлених хворих з первинною стійкістю до протитуберкульозних препаратів. Тому для детального аналізу результатів лікування нами була сформована група із 60 пацієнтів з первинною стійкістю до ПТП. Мешканці міста склали 37% (22 людини), сільські мешканці – 63% (38 чоловік) відповідно.

Чоловіків було 81,7% (49 чоловік), жінок – 18,3% (11 осіб). Більша частина чоловіків була працездатного віку (30-49 років) – 46,7%. Серед жінок домінували молоді (20-29 років) – 11,7%. Соціальна група була складена таким чином: працюючі – 28 осіб (46,7%) не працюючі – 32 чоловіки (52,3%). З метою оцінки ефективності запропонованої нами додаткової терапії 120 пацієнтів були розподілені на 2 групи. В основну групу входили 60 пацієнтів з бактеріовиділенням. 30 пацієнтів (50%) з інфільтративним та 30 (50%) з дисемінованим туберкульозом. Контрольна група сформована аналогічно.

Після виявлення стійкості до будь-якого протитуберкульозного препарату, пацієнтам основної групи додатково призначали вітаміни А і Є по 200 мг відповідно під час сніданку та настойку Єхінацеї. Вітаміни призначали по 200 мг кожного дня вранці під час їжі кожної доби, на протязі 20 діб. Окрім цього, хворі цієї групи отримували настойку Єхінацеї (1 чайну ложку за півгодини до сніданку кожної доби, протягом 20 діб). Пацієнти контрольної групи вітаміни А і Є та настойку єхінацеї не отримували. Можна зробити висновок, що резистентність до ізоніазиду та рифампіцину була високою у групах і інфільтративним та дисемінованим туберкульозом – 36,6% ($p < 0,05$). Та найбільша стійкість у цих групах спостерігалась до стрептоміцину – 58,3% ($p < 0,05$). Нижчий був показник у етамбутолу – 8,3%,. А найнижчий до пасину та етіонаміду – 1,6% відповідно. Переважала стійкість до одного та двох препаратів.

Результати досліджень та їх обговорення. З метою оцінки функціональної активності визначали показники імунограм.

В основній групі на початку лікування з додаванням додаткової терапії лімфоцитів нижче норми було у 26 (43,4%) хворих, в кінці лікування занижені показники спостерігалися у 7 (11,6%) ($p < 0,05$), у контрольній на початку та в кінці лікування у 13 (21,6%) хворих та у 12 (20%) ($p < 0,05$) відповідно. Нижче норми Т-лімфоцити виявились у 11 (18,4%) хворих на початку лікування, та у 6 (10%) ($p < 0,05$) в кінці, в контрольній групі 10 (16,6%) та 17 (28,4%) ($p < 0,05$). Не досягли норми Т-хелпери в основній групі у 15 (25%) при поступленні у диспансер, у 7 (11,6%) ($p < 0,05$) чоловік при виписці, у контрольній групі у 13 (21,6%) при поступленні та у 28 (21,6%) ($p < 0,05$) при ивиписці відповідно. Також спостерігались низькі показники Т-сепресорів/ кілерів в обох групах на початку та в кінці лікування: основна: 6 (10%), контрольна: 2 (3,3%) ($p < 0,05$); 8 (13,4), 8 (13,4) ($p < 0,05$) відповідно. Щоб уникнути частого повторення деяких фраз, далі будуть представлені назви складових імунограми, в яких визначаються зниження показників в такому порядку: основна група до та після лікування, контрольна група до та після лікування. В-лімфоцити: 15 (25%) 3 (5%), 16 (26,6%) 14 (23,4%) . НСТ-тест: 4 (6,67%) 1 (1,67%), 2 (3,4%) 1 (1,6%). Імуноглобулін А: 28 (46,6%) 2 (3,34%), 20(33,4%) 17 (28,4%). Імуноглобулін М: 20 (33,34%) 2 (3,34%), 16 (26,6%) 18 (30%). Імуноглобулін G: 24 (40%) 1 (1,66%), 25 (41,6%) 23 (38,4%).

Цитоімунний комплекс: 20 (33,4%) 12 (20%), 17 (28,4%) 25 (41,6%). Фагоцитарний індекс: 20 (33,3%) 0 (0%), 26 (43,4%) 23 (38, %). Природні кілери: 19 (31,6%) 11 (18,4%), 23 (38,4%) 24 (40%).

Взагалі вдалося досягнути абацілювання бактеріоскопічно в основній та контрольній групах. Але в основній групі вище зазначені зміни спостерігалися швидше по часу, ніж у контрольній групі. В основній групі досягнуто абацілювання методом мікроскопії вже через 2 місяці лікування у 13 (21,6%), у контрольній у 10 (16,6%). Через 3 місяці абацілювання наступило у 50 (83,3%) ($p < 0,05$) в основній групі та у 46 (76,6%) в контрольній. Через 4 місяці в основній групі мікроскопічно бактеріовиділення припинилось у 50 (83,3%) ($p < 0,05$) пацієнтів, в контрольній у 46 (76,6%) На п'ятий-шостий місяць лікування вдалося досягти абацілювання у всіх хворих в обох групах.

Абацілювання методом посіву в обох групах представлено у малюнку 3. Через 2 місяці лікування у 37 (61,3%), у контрольній у 27 (45%) ($p < 0,05$). Через 3 місяці абацілювання наступило у 57 (95%) в основній групі та у 56 (93,3%) ($p < 0,05$) в контрольній. Через 4 місяці в основній групі мікроскопічно бактеріовиділення припинилось у 55 (91,6%) пацієнтів, в контрольній у 50 (83,3%) ($p < 0,05$) На п'ятий-шостий місяць лікування вдалося досягти абацілювання у всіх хворих в обох групах.

При аналізі загоєння деструкції через 4-6 місяці та при виписці, ми отримали наступні дані. В основній та контрольній групі через 4 місяці лікування деструкція загоїлась у 54 (90%) ($p < 0,05$), та у 51 (85%) ($p < 0,05$) відповідно. Через 6 місяців патологічні тіні зникли у 60 (100%) хворих в обох групах відповідно.

Зміни в крові після лікування у вигляді прискорення ШОЕ та лейкоцитозу, більше виявлялись у пацієнтів основної групи. ШОЕ від 30 до 60 мм/год і вище зустрічалася тільки в основній групі. Незначне прискорення ШОЕ (до 30 мм/ч) у 81,6% випадків відмічене у основній хворих, та у контрольній – у 66,7% відповідно ($p < 0,01$).

Висновки. Результати імунологічних досліджень що просліджувались в процесі протитуберкульозної терапії, до нормалізації імунного гомеостазу пов'язана з виразною тенденцією до відновлення загальної чисельності лейкоцитів та лейкоцитарної формули крові. Додавання додаткової терапії до основного лікування, сприяє покращенню імунної системи хворих на хіміорезистентний туберкульоз з резистентністю до протитуберкульозних препаратів, про що свідчать результати імунологічного дослідження. Перебіг лікарсько-стійкого та лікарсько-чутливого туберкульозу легенів супроводжується порушеннями метаболічного і функціонального стану моноцитів і нейтрофілів гранулоцитів периферичної крові, міра вираженості яких визначається варіантом течії і клінічною формою захворювання. Дизрегуляція неспецифічної ланки імунітету при стійкому туберкульозі легенів обумовлюється пригніченням антиінфекційного потенціалу пейтрофілів (зменшенням кількості активних фагоцитів, завершеності фагоцитозу і резервної

НСТ-реактивності), зниженням функції моноцитів та нейтрофілів, їх метаболічним виснаженням, що виражається в зменшенні депо глюкози і вмісту ліпідів на фоні підвищення поглинювальної здатності, активності сироваткового лізоциму, лізосомальних ферментів і вмісту білків в нейтрофілах.

Перспективи подальших досліджень. Слід вважати перспективним подальше вивчення причин хіміорезистентного туберкульозу. Необхідно звернути увагу на імунологічні показники при данному захворюванні, та зробити все можливе для подолання цієї глобальної проблеми.

Література

1. Васильева Г. И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванов, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11-17.
2. Гегерт В. Я. Иммунология туберкулеза / В. Я. Гегерт // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – Москва, 2000. – С. 13-17.
3. Маянский А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53-63
4. Маянский А. Н. Проблемы управления фагоцитарными механизмами иммунитета / А. Н. Маянский, А. Л. Невмятулин, Д. И. Маянский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1995. – № 3. – С. 21-26.
5. Мишин В. Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В. Ю. Мишин, В. И. Чукапов, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 18-22.
6. Стрелис А. К. Туберкулез сегодня инфекционный агрессор и бомба замедленного действия / А. К. Стрелис // Проблемы туберкулеза и современные пути их решения: Международная научно-практическая конференция. – Томск, 2004. – С. 19-23.
7. Тунгусова О. С. Молекулярная эпидемиология микобактерий и факторы риска развития лекарственной устойчивости при туберкулезе легких в Архангельской области: автореферат дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14. 00. 26 «Фтизиатрия». – Архангельск, 2001. – 24 с.
8. Фрейдлин И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети / И. С. Фрейдлин // Иммунология. 1995. – № 3. – С. 17-23.
9. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. 2000. – № 1. – С. 38-43.

УДК 616. 24-002. 5

ОСОБЛИВОСТІ ЗАХИСНИХ СИЛ ОРГАНІЗМУ ПРИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ

Філатова О. В., Бойко М. Г.

Резюме. Робота присвячена аналізу імунологічних показників у хворих на туберкульоз з первинною стійкістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Встановлено, що додавання додаткової терапії позитивно впливає на імунітет хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Ключові слова: резистентність, туберкульоз, імунітет.

УДК 616. 24-002. 5

ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНЫХ СИЛ ОРГАНИЗМА ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Филатова Е. В., Бойко Н. Г.

Резюме. Работа посвящена анализу иммунологических показателей у больных туберкулезом с первичной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Установлено, что добавление дополнительной терапии положительно влияет на иммунитет у пациентов с химиорезистентным туберкулезом.

Ключевые слова: резистентность, туберкулез, иммунитет.

UDC 616. 24-002. 5

Special Features of the Shielding Forces of Organism in Drug-Resistant Tuberculosis

Filatova O. V., Boyko M. G.

Summary. Work is devoted the analysis of immunological indexes for patients by tuberculosis with primary stability of mikobakteriy of tuberculosis to antiphthisic preparations. It is set that addition additional therapy positively influences on immunity for patients with khimioirezistentnym tuberculosis.

Key words: resistantce, tuberculosis, immunity.

Стаття надійшла 1. 02. 2013 р.

Рецензент – проф. Ярешко А. Г.