

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(Вінниця, 6-8 жовтня 2010 р.). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 243-244.

10. Caugant D. Lessons from meningococcal carriage studies / D. Caugant, G. Tzanakaki, P. Kris // FEMS Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 31. – P. 52-63.

11. Yazdankhan S.P. Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state / S.P. Yazdankhan, D.A. Caugant // J. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 53. – P. 821-832.

12. Генетические субгруппы Neisseria meningitidis серогруппы А, выделенные от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Москвы с 1996-2006 гг. / [К.О. Миронов, А.Е. Платонов, И.С. Королева и др.] // Журн. микробиол. – 2008. – № 1. – С. 7-12.

13. Филатова Т.Г. Характеристика генерализованной менингококковой инфекции различных серологических групп / Т.Г. Филатова, М.М. Лери // Матер. III Ежегодного Всеросс. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 г.). – М., 2011. – С. 376.

14. Савилов Е.Д. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова, Е.А. Заруднев. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.

## CIRCULATION NEISSERIA MENINGITIDIS IN EAST REGIONS OF UKRAINE

T.O. Chumachenko, A.P. Podavalenko, T.I. Tonkoshkur, L.V. Shevchenko, N.V. Kachur

*SUMMARY. In the East regions of Ukraine in 2002-2012 incidence rate of meningococcal infection ranged from 0,7 to 3,9 per 100 000 population. The most of cases were caused by serogroup B strains. In 2012 the low endemicity of meningococcal infection was marked. In the Kharkiv region incidence rate of meningococcal infection exceeded incidence rate in Lugansk region. It was caused by more intensive circulation of serogroup A of N. meningitidis in this region. It's necessary to improve microbiological monitoring of N. meningitidis for detection of the most significant etiological agents of meningococcal infection.*

**Key words:** meningococcal infection, morbidity, carriage, serogroups of N. meningitidis.

Отримано 25.07.2013 р.

© Бутов Д.О., 2014

УДК 616.24-002.5-036.17-036.87-085.28:612.017.1:612.112.8

**Д.О. Бутов**

## ВПЛИВ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ РЕЦИДИВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ СТАНДАРТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет

Було проведено дослідження фагоцитарної активності крові у 136 хворих на рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) та вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) залежно від наявності або відсутності мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ). Активність фагоцитозу крові оцінювали за допомогою показників фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та індексу перетравлення – спектрофотометричним методом. У хворих на туберкульоз легень встановлені порушення активності фагоцитозу крові, а саме зниження вище приведених показників. Після 2 міс. проведеної стандартної протитуберкульозної терапії у цих хворих не забезпечується повноцінне відновлення фагоцитарної актив-

ності крові. Відзначається досить суттєва достовір- на різниця показників фагоцитозу між хворими з мультирезистентним і не МРТБЛ. Більш виражене пригнічення фагоцитарної активності крові спостерігається у хворих на РТБЛ, ніж ВДТБЛ, не залежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів. Відмічалось виражене зниження активності фагоцитозу при мультирезистентном рецидиві туберкульозу легень, ніж не МРТБЛ.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, рецидив туберкульозу легень, вперше діагностований туберкульоз легень, фагоцитарна активність, фагоцитоз.

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактерійних препаратів залишається однією із актуальних проблем у всьому світі та і в Україні [1]. За даними літератури, поширеність мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) в усьому світі набула некерованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національній безпеці [2, 3]. В Україні на тлі стабілізації рівня захворюваності на туберкульоз легень відзначається зростання питомо ваги штамів, резистентних до одного або кількох протитуберкульозних препаратів, що є основною причиною зниження ефективності хіміотерапії, збільшення кількості пацієнтів з деструктивними формами, зростання частоти великих залишкових посттуберкульозних змін, розвитку рецидивів захворювання, і є несприятливим епідеміологічним чинником щодо подальшого поширення туберкульозно інфекції [4, 5]. Щороку відсоток виникнення нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [6].

Відповідно до сучасних уявлень, при туберкульозі фагоцитоз є однією з ключових ланок у захисті організму від МБТ [7]. Фагоцитуючі клітини відіграють одну із провідних ролей в клітинній взаємодії, переробці та представленні антигена при туберкульозній інфекції. Всі різноманітні зміни в стані систем гуморально-клітинно регуляції первинно є реакціями захисту, адаптації чи компенсації, але в той же час перебіг та завершення захворювання багато в чому залежать від синтезу, дії мікробіцидних та цитотоксичних факторів фагоцитів. Численні дослідження останніх років присвячені ролі фагоцитуючих клітин у механізмах МРТБЛ [8, 9]. Однак багато питань, пов'язаних із взаємозв'язком фагоцитозу з мультирезистентним рецидивом туберкульозу та особливостями діяльності фагоцитів при стійкій формі повторного захворювання та вперше діагностованого туберкульозу, так і залишаються відкритими.

Метою роботи було вивчити фагоцитарну активність крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень при стандартній хіміотерапії.

#### Пацієнти і методи

Під спостереженням було 136 осіб, з них: 1-а група – 72 хворих на МРТБ легень, 2-а група – 64 хворих з тих, що не спостерігався МРТБ легень, та 3 група – 30 відносно здорових донорів віком від 20 до 70 років. Перша група була поділена на дві підгрупи: 1А – хворі на рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) з мультирезистентністю – 39 осіб, 1Б – на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) з мультирезистентністю –

33 пацієнти. Друга група відповідно була також розділена на підгрупи: 2А – хворі на РТБЛ без мультирезистентності – 13 чоловік, 2Б – на ВДТБЛ без мультирезистентності – 51 пацієнт. У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. В якості стандартно хіміотерапії застосовували препарати першого ряду: ізоніазид (0,3 г), рифампіцин (0,6 г), піразинамід (2,0 г), етамбутол (1,2 г) і/або стрептоміцин (1,0 г) з подальшим зменшенням інтенсивності лікування.

Дослідження показників фагоцитарно активності венозної крові проводилося спектрофотометричним методом з використанням добової культури *Staphylococcus aureus*. Вивчалися такі показники фагоцитарно активності крові: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ) і індекс перетравлення (ІП) [10, 11]. Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 год ранку) натще, у перші дні госпіталізації хворих та через 2 міс. перебування у стаціонарі.

Результати досліджень обробили з використанням t-критерію Стьюдента [12]. Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (М) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, яке відповідало 95 %, або  $p < 0,05$ .

#### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження у хворих на туберкульоз легень виявлені значні порушення в системі активності фагоцитозу крові у вигляді достовірного зниження ( $p < 0,05$ ) ФІ, ІП і ФЧ, порівняно з відносно здоровими донорами, як до проведення хіміотерапії, так і через 2 міс. ( $p > 0,05$ ), що зображено у таблиці 1. Виняток склав ІП через 2 міс. у 2Б підгрупі, де даний показник був не достовірний порівняно з відносно здоровими донорами. При зіставленні показників фагоцитарно активності крові у підгрупах та групах до проведення лікування хворим на туберкульоз легень ми спостерігали більш достовірне зниження показників ФІ, ІП і ФЧ у хворих на МРТБ та РТБЛ, ніж на не МРТБ та ВДТБЛ ( $p < 0,05$ , табл. 1). При проведеному дослідженні через 2 міс. на тлі стандартно протитуберкульозно хіміотерапії ми спостерігали пропорційне відновлення наведених вище показників у групах та підгрупах, достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення ФІ, ІП і ФЧ порівняно з показниками при госпіталізації до стаціонару. Але спостерігається достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця між групами, де наведені показники відновлювались у 2, 2А, 2Б, ніж 1, 1А, 1Б при урахуванні початкових показників. Це може бути пов'язано з тим, що на той час хворі на МРТБ отримували терапію, яка не включала дані про резистентність МБТ у зв'язку з тим, що ці дані були отримані пізніше з урахуванням методу діагностики

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стійкості мікобактерій. При не МРТБ хворі отримували адекватну терапію при поступленні. Через 2 міс.

лікування ми спостерігали не достовірну різницю ( $p > 0,05$ ) між показниками ФІ, ІП і ФЧ 1Б та 2А підгруп.

Таблиця 1

Показники активності фагоцитозу крові у хворих на туберкульоз легень та відносно здорових донорів ( $M \pm m$ ), у.о.

Групи та підгрупи	Фагоцитарне число		Фагоцитарний індекс		Індекс перетравлення	
	До лікування	Через 2 міс.	До лікування	Через 2 міс.	До лікування	Через 2 міс.
1 (n=72)	2,24± 0,02 <sup>Ⓝ#</sup>	2,88± 0,04 <sup>*Ⓝ#</sup>	11,94± 0,09 <sup>Ⓝ#</sup>	18,98± 0,20 <sup>*Ⓝ#</sup>	10,99± 0,13 <sup>Ⓝ#</sup>	21,43± 0,17 <sup>*Ⓝ#</sup>
1А (n=39)	2,18± 0,02 <sup>ⓃⓃⓃ</sup>	2,76± 0,05 <sup>*ⓃⓃⓃ</sup>	11,65± 0,11 <sup>ⓃⓃⓃ</sup>	18,40± 0,29 <sup>*ⓃⓃⓃ</sup>	10,19± 0,11 <sup>ⓃⓃⓃ</sup>	20,61± 0,18 <sup>*ⓃⓃⓃ</sup>
1Б (n=33)	2,31± 0,03 <sup>Ⓝ△</sup>	3,02± 0,07 <sup>*Ⓝ△</sup>	12,27± 0,12 <sup>Ⓝ△</sup>	19,66± 0,25 <sup>*Ⓝ△</sup>	11,92± 0,12 <sup>Ⓝ△</sup>	22,40± 0,18 <sup>*Ⓝ△</sup>
2 (n=64)	2,44± 0,03 <sup>Ⓝ</sup>	3,30± 0,02 <sup>*Ⓝ</sup>	13,11± 0,09 <sup>Ⓝ</sup>	21,33± 0,17 <sup>*Ⓝ</sup>	12,70± 0,12 <sup>Ⓝ</sup>	23,55± 0,23 <sup>*Ⓝ</sup>
2А (n=13)	2,30± 0,05 <sup>ⓃⓂ</sup>	3,10± 0,05 <sup>*ⓃⓂ</sup>	12,59± 0,17 <sup>ⓃⓂ</sup>	20,37± 0,34 <sup>*ⓃⓂ</sup>	11,74± 0,20 <sup>ⓃⓂ</sup>	21,78± 0,53 <sup>*ⓃⓂ</sup>
2Б (n=51)	2,47± 0,03 <sup>Ⓝ▲</sup>	3,34± 0,02 <sup>*Ⓝ▲</sup>	13,24± 0,09 <sup>Ⓝ▲</sup>	21,58± 0,18 <sup>*Ⓝ▲</sup>	12,94± 0,12 <sup>Ⓝ▲</sup>	24,00± 0,21 <sup>*Ⓝ▲</sup>
3 (n=30)	3,90±0,02		26,51±0,22		24,54±0,21	

Примітки: # - розбіжність достовірна ( $p < 0,001$ ) при зіставленні між 1 і 2 підгрупами, Ⓝ - розбіжність достовірна ( $p < 0,01$ ) при зіставленні з 3 групою, \* - розбіжність достовірна ( $p < 0,001$ ) при зіставленні до лікування і через 2 міс. між групою (підгрупою), Ⓝ - розбіжність достовірна ( $p < 0,05$ ) при зіставленні між 1А і 2А підгрупами, △ - розбіжність достовірна ( $p < 0,001$ ) при зіставленні між 1Б і 2Б підгрупою, Ⓝ - розбіжність достовірна ( $p < 0,01$ ) при зіставленні між 1А і 1Б підгрупою, Ⓜ - розбіжність достовірна ( $p < 0,05$ ) при зіставленні між 2А і 2Б підгрупою, ▲ - розбіжність достовірна ( $p < 0,05$ ) при зіставленні між 1А і 2Б підгрупою.

Але, незважаючи на високу відновлену фагоцитарну активність крові в обстежених хворих, після 2 міс. хіміотерапії основна маса показників залишалася досить суттєво низькою при порівнянні з відносно здоровими донорами. Це свідчить про недостатню ефективність цієї ланки імунно відповіді на даній стадії проведеного лікування. Тому для оптимального лікування хворих на туберкульоз легень необхідно застосування препаратів, які би посилювали фагоцитарну активність. Воно необхідно при поступленні хворих до стаціонару, що допоможе покращити приведені показники у хворих на МРТБ та РТБЛ до отримання результатів резистентності і призначення адекватно протитуберкульозно терапії.

### Висновки

1. При імунологічному обстеженні хворих на туберкульоз легень до проведення стандартно хіміотерапії спостерігалось пригнічення функціонально активності фагоцитозу крові, про що свідчить достовірне зниження ФІ, ФЧ та ІП при порівнянні з відносно здоровими донорами.

2. Стандартна протитуберкульозна терапія впродовж 2 міс. забезпечує деякий позитивний вплив на проаналізовані показники активності фагоцитозу крові, але повністю відновлення приведених показників не відбувалося, оскільки дані ФІ, ФЧ та ІП залишались достовірно нижчими після проведення терапії, ніж у відносно здорових донорів.

3. Відзначається достовірна різниця показників фагоцитарно активності крові між хворими з мультирезистентним і не мультирезистентним туберкульозом, як до проведення стандартно хіміотерапії, так і через 2 міс. після застосування.

4. Спостерігалось більш виражене пригнічення фагоцитарно активності крові, як до проведення стандартно терапії, так і після 2 міс. лікування у хворих на рецидив туберкульозу легень, ніж при вперше діагностованому туберкульозі, незалежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.

5. Більш виражене зниження активності приведених показників спостерігалось при мультирезис-

тентному рецидиві туберкульозу легень, ніж при не МРТБ.

6. Рекомендовано застосування препаратів, які би покращували дану ланку активації фагоцитозу при госпіталізації хворих на туберкульоз легень до стаціонару, не зважаючи на наявність або відсутність мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.

### Література

1. Картографическое моделирование распространенности рифампицинрезистентных штаммов *M. tuberculosis* в различных регионах Кыргызской Республики / [Ж.Т. Исакова и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 33-36.
2. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. – Geneva: WHO, 2009. – 83 p.
3. WHO. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World: report № 4. – Geneva, 2008. – 151 p.
4. Стан та недоліки організації виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз / [В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 2. – С. 15-19.
5. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding / J.A. Caminero // The Intern. J. Tuberculosis Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 382-390.
6. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / [В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
7. Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы / [В.И. Литвинов, Б.В. Никоненко, В.Я. Гергерт и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – № 7. – С. 8-11.
8. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких / [В.В. Новицкий, Т.А. Лукьянова, А.К. Стрелис и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2006. – № 1. – С. 79-81.
9. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких / [В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 17-21.
10. Иммунология: Практикум / [Е.У. Пастер, В.В. Овод и др.]. – К.: Вища школа, 1989. – 304 с.
11. Тица Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.

12. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

### THE INFLUENCE OF THE PHAGOCYTTIC ACTIVITY OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH MULTI-DRUG-RESISTANT RECURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS WITH STANDARD CHEMOTHERAPY

D.O. Butov

*SUMMARY. A study was conducted of the phagocytic activity of blood in 136 patients with recurrent pulmonary tuberculosis (RPTB) and newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDTB) depending on the presence or absence of multi-drug-resistant tuberculosis of the lungs (MDR TB). Phagocytic activity of blood was evaluated using indicators of phagocyte number, phagocytic index and digestion – spectrophotometric method. In patients with pulmonary tuberculosis found a violation of phagocytosis activity of blood, namely the reduction of the above listed factors. After two months spent standard anti-TB therapy in these patients has not provided full recovery of the phagocytic activity of blood. It is noted quite substantial phagocytosis significant difference between patients with multiresistant and no MDR TB. A more pronounced inhibition of the phagocytic activity of blood observed in patients RPTB than NDTB regardless of the presence or absence of multiresistant to anti-TB drugs. There was a marked decrease in the activity of phagocytosis by multiresistant tuberculosis lung relapse than not MDR TB.*

**Key words:** multi-drug-resistant tuberculosis, recurrent pulmonary tuberculosis, newly diagnosed pulmonary tuberculosis, phagocytic activity, phagocytosis.

Отримано 26.09.2013 р.