

Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

О.С.Шальмін, О.М.Разнатовська, А.В.Абрамов, Г.О.Жернова

Запорізький державний медичний університет, кафедра фтизіатрії і пульмонології
Запоріжжя, Україна

Проведено аналіз власних досліджень вмісту в периферичній крові ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- β , ІЛ-4, ІЛ-10 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Встановлено, що зміни цитокінового профілю у цих хворих залежать від типу специфічного процесу, клінічної форми та характеру хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу з переважанням гуморальної імунної відповіді.

Ключові слова: цитокіни, хіміорезистентний туберкульоз легень.

ВСТУП

За останні роки на тлі неухильного погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу визначається збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТЛ) [5, 6, 9], що значно ускладнює лікування цих хворих. Виявлено, що перебіг специфічного процесу в різних мірах асоційований з розвитком синдрому імунної недостатності, а наявність імунодепресії зумовлена зростанням частоти швидко прогресуючих форм туберкульозу і формуванням хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) [5, 8].

Доведено, що вторинна імунна недостатність при туберкульозі призводить до маніфестації клінічних ознак захворювання, його хронізації та виникнення резистентності до протитуберкульозних препаратів [1, 4, 10]. Головними регуляторами імунітету виступають цитокіни, визначена кількість яких необхідна для адекватної відповіді і захисту при патології легень [2, 11, 12].

Туберкульоз відносять до інтерлейкінзалежних імунodefіцитів з вираженими змінами в цитокіновому балансі, у результаті чого пору-

шується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [3, 6, 7, 9, 12]. До субпопуляції Т-хелперів 1-го типу (Th1) відносяться прозапальні цитокіни ІЛ-2, TNF- α , які є медіаторами запалення і деструкції тканин, посилюють клітинний імунітет. Гуморальний імунітет посилюють клітини субпопуляції Т-хелперів 2-го типу (Th2) – протизапальні цитокіни ІЛ-4, ІЛ-10. ІЛ-6 продукуються мононуклеарними фагоцитами, фібробластами, лімфоцитами, ендотеліоцитами. За даними літератури [6], при туберкульозі легень однією з причин переважання гуморальної відповіді є посилена секреція альвеолярними макрофагами ІЛ-6.

У літературі існують дані, що мікроорганізми та їх токсини можуть прямо чи опосередковано впливати на цитокіновий каскад [2].

Отже, так як при туберкульозі легень стан цитокінового профілю визначає розвиток і результати захворювання, необхідно вірно оцінити його особливості.

Метою дослідження було визначити особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень у залежності від типу специфічного процесу, клінічної форми та характеру хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження цитокінового профілю проведено у 70 хворих на туберкульоз легень та у 20 здорових донорів. Основну групу склали 53 (75,7%) хворих на ХРТЛ. Контрольних груп було дві: здорові донори та 15 хворих (24,3%) на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ до антимікобактеріальних препаратів (ВДТБ без хіміорезистентності). Середній вік склав $43,4 \pm 1,7$ року.

В основній групі діагностовано 18 хворих (33,9%) на ВДБТ з наявністю хіміорезистен-

ТАБЛИЦЯ 1

Цитокіновий профіль у хворих на туберкульоз легень у залежності від типу специфічного процесу

Показники, пг/мл	Здорові донори	Тип специфічного процесу			
		ВДТБ без ХР	ВДТБ ХР	РТБ ХР	ХТБ ХР
TNF-α	8,5±3,4	61,7±38,1*	62,1±31,1*	63,5±28,5*	23,3±8,1*
IL-6	4,6±1,6	31,5±12,3*	37,3±31,3*	31,7±11,6*	15,8±5,03*
IL-4	0,96±0,2	1,4±0,4	3,1±2,1*	1,6±0,4*	1,1±0,3
IL-2	2,04±0,3	4,1±1,6*	4,4±1,3*	2,6±0,6	5,04±1,9*
IL-10	2,04±1,7	7,1±3,8*	7,1±5,9*	5,1±1,9*	3,8±1,8*

Примітки: * – достовірна (p<0,05) різниця по відношенню до здорових донорів; † – достовірна (p<0,05) різниця по відношенню до показників хворих на ВДТБ без ХР.

тності (ХР) МБТ, 17 (32,2%) – з рецидивами туберкульозу (РТБ ХР) та 18 (33,9%) – з хронічним процесом (ХТБ ХР). Серед хворих на ХРТЛ діагностовано такі клінічні форми: у 27 (50,9%) хворих інфільтративна форма, у 15 (28,4%) – фіброзно-кавернозна (ФКТ), у 9 (16,9%) – дисемінована, у 1 (1,9%) – вогнищева та 1 (1,9%) – циротичний туберкульоз.

Деструктивний процес у легенях діагностовано у 52 (98,1%) хворих на ХРТЛ та у 12 (80%) хворих 2 групи. Бактеріовиділення визначалось у всіх хворих (100%) на ХРТЛ та у 13 (86,7%) хворих 2 групи.

Оцінка характеру і структури ХР дозволила встановити, що монорезистентність (МР) мала

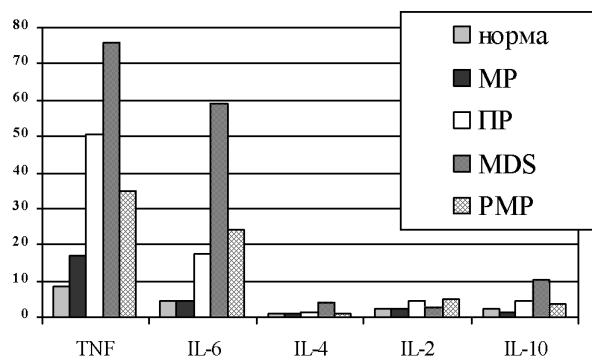


Рис. 2. Цитокіновий профіль у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень у залежності від характеру резистентності.

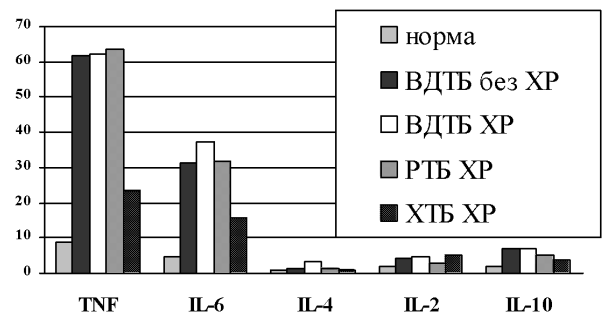


Рис. 1. Цитокіновий профіль у хворих на туберкульоз легень у залежності від типу специфічного процесу.

місце у 3 (5,7%) хворих, полірезистентність (ІР) – у 21 (39,6%), мультирезистентність (МДС) – у 12 (22,6%) та розширена медикаментозна резистентність (РМР) – у 17 (32,1%) хворих.

Дослідження харкотиння на чутливість до протитуберкульозних препаратів проводили бактеріологічними методами за загальноприйнятими методиками (Наказ МОЗ України №45 від 06.02.2002 «Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції») на середовищі Левенштейна-Йенсена методом абсолютних концентрацій [9]. Визначали стійкість до препаратів І ряду – ізоніазиду (H), рифампіцину (R), етамбутолу (E), піразинаміду (Z), стрептоміцину (S). При наявності ЛС до препаратів ІІ ряду – додатково до резервних препаратів.

ТАБЛИЦЯ 2

Цитокіновий профіль у хворих на туберкульоз легень в залежності від характеру ХР МБТ

Показники, пг/мл	Здорові донори	Характер ХР МБТ			
		МР	ІР	МДС	РМР
TNF-α	8,5±3,4	16,8±9,9*	50,5±9,9*	76,0±41,3*	34,7±19,6*
IL-6	4,6±1,6	4,3±2,5	17,5±4,8*	58,8±45,8*	24,1±8,5*
IL-4	0,96±0,2	0,67±0,1	1,5±0,2*	3,9±3,1*	0,9±0,2
IL-2	2,04±0,3	2,4±0,7	4,3±0,7*	2,6±0,5*	4,9±2,1*
IL-10	2,04±1,7	1,4±0,7*	4,3±1,1*	10,4±8,7*	3,8±1,5*

Примітка: * – достовірна (p<0,05) різниця по відношенню до здорових донорів.

ТАБЛИЦЯ 3

Цитокиновий профіль у хворих на туберкульоз легень у залежності від клінічної форми специфічного процесу

Показники, пг/мл	Клінічна форма				
	інфільтративний	дисемінований	ФКТ	вогнищевий	циротичний
TNF- α	66,8 \pm 23,6	57,39 \pm 41,7	19,4 \pm 7,7	3,98	1,49
IL-6	34,0 \pm 21,3	38,6 \pm 18,1	14,2 \pm 5,6	1,8	14,42
IL-4	2,5 \pm 1,4	1,5 \pm 0,6	1,2 \pm 0,3	1,01	0,11
IL-2	3,9 \pm 0,9	3,03 \pm 0,9	5,01 \pm 2,3	2,4	1,2
IL-10	6,7 \pm 4,04	5,3 \pm 2,5	3,3 \pm 2,1	1,96	1,52

Дослідження рівнів інтерлейкінів IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та туморнекротичного фактора альфа (TNF- α) проведено за допомогою наборів «Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit» (Фінляндія) методом імуноферментного аналізу. Усі показники визначались у пг/мл. Матеріалом для визначення системи цитокинів була сироватка крові.

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз цитокинового профілю за типами специфічного процесу дозволив встановити (табл. 1, рис. 1), що у хворих на туберкульоз легень, незалежно від наявності ХР МБТ, визначалось достовірне зростання всіх показників досліджуваних цитокинів по відношенню до показників здорових донорів з виразними реакціями специфічної гуморальної відповіді на тлі пригнічення клітинного імунітету. При цьому найбільш достовірно ($p < 0,05$) високими були такі показники, як TNF- α та IL-6 серед хворих на ВДТБ без ХР, ВДТБ ХР та РТБ ХР на тлі достовірно ($p < 0,05$) підвищених IL-4 та IL-10, що вказувало на прогресування активності та тяжкість запального процесу. У хворих на ХТБ ХР TNF- α та IL-6 були в 2,7 разу та 2,3 разу нижчими відповідно по відношенню до вказаних груп. За даними літератури [8], у хворих на ХТБ прогресивне зниження TNF- α вказує на утворення фокального некрозу та поширення інтерстиціального фіброзу.

Залежність прогресування активності специфічного процесу від зростання показників гуморального імунітету підтвердило проведення кореляційного аналізу. Так, виявлено, що у хворих на ВДТБ без ХР визначалась пряма ко-

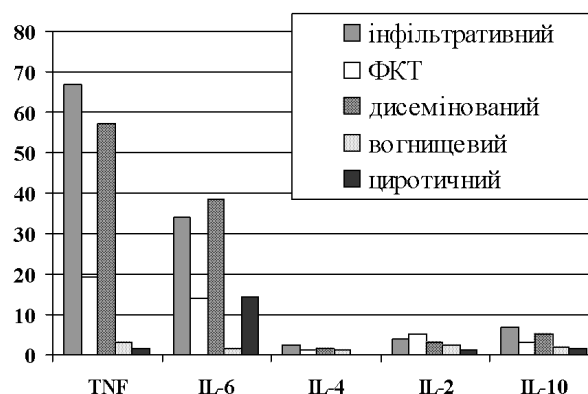


Рис. 3. Цитокиновий профіль у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень у залежності від клінічної форми.

релятивна залежність між TNF- α і IL-4 ($r=0,83$; $p < 0,05$), між TNF- α і IL-10 ($r=0,52$; $p < 0,05$) та між IL-6 і IL-10 ($r=0,83$; $p < 0,05$). У хворих на ВДТБ ХР пряма корелятивна залежність визначена між: TNF- α і IL-6 ($r=0,69$; $p < 0,05$), TNF- α і IL-4 ($r=0,67$; $p < 0,05$), TNF- α і IL-10 ($r=0,69$; $p < 0,05$), IL-6 і IL-4 ($r=0,99$; $p < 0,05$), IL-6 і IL-10 ($r=1,00$; $p < 0,05$), IL-4 і IL-10 ($r=0,99$; $p < 0,05$). У хворих на РТБ ХР пряма корелятивна залежність визначена між: TNF- α і IL-6 ($r=0,90$; $p < 0,05$), TNF- α і IL-4 ($r=0,93$; $p < 0,05$), TNF- α і IL-10 ($r=0,93$; $p < 0,05$), IL-6 і IL-4 ($r=0,87$; $p < 0,05$), IL-6 і IL-10 ($r=0,88$; $p < 0,05$), IL-4 і IL-10 ($r=0,96$; $p < 0,05$). У хворих на ХТБ ХР пряма корелятивна залежність визначена між: TNF- α і IL-6 ($r=0,44$; $p < 0,05$), TNF- α і IL-10 ($r=0,49$; $p < 0,05$) та IL-6 і IL-10 ($r=0,94$; $p < 0,05$).

При аналізі цитокинового профілю за характером ХР МБТ (табл. 2, рис. 2) виявлено, що максимальне пригнічення клітинного імунітету спостерігається серед хворих з мультирезистентними штамми.

При цьому з 22,6% хворих з MDS при ХТБ ХР лише у 5,6% вона мала місце, а RMP при ХТБ ХР визначалась в 11,3% із 32,1%.

Провівши аналіз цитокинового профілю за характером клінічних форм (табл. 3, рис. 3)

виявлено, що максимальне переважання гуморального імунітету спостерігається серед хворих з інфільтративним та дисемінованим туберкульозом легень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на туберкульоз легень незалежно від наявності хіміорезистентності та типу специфічного процесу імунна відповідь розвивається за гуморальним типом.

2. Встановлено, що максимальне пригнічення клітинного імунітету спостерігається серед хворих з мультирезистентними штамми.

3. Встановлено, що максимальне переважання гуморального імунітету спостерігається серед хворих з інфільтративним та дисемінованим туберкульозом легень.

4. У хворих на хронічний туберкульоз з хіміорезистентністю на тлі розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та переважанням фіброзно-кавернозного процесу імунна відповідь розвивається за гуморальним типом зі зниження TNF- α і IL-6.

5. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень пригнічення клітинного імунітету, пов'язане з лікарською стійкістю мікобактерій туберкульозу, ще більше утруднює лікування даної категорії хворих. Тому імунокоригуюча терапія повинна проводитися на ранніх етапах захворювання з урахуванням змін цитокінового профілю, типу специфічного процесу, клінічної форми та характеру хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронкова О.В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии / О.В.Воронкова, В.А.Синицына // Вестник РТМУ. — 2005. — №31421. — С. 159-160.
2. Гельцер Г.И. Система цитокинов при нозокомиальных пневмониях / Г.И.Гельцер, Е.В.Маркелова, Е.В.Силич [и др.] // Пробл. туб. и бол. лёгких. — 2003. — № 4. — С. 30-35.
3. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза / В.Я.Гергерт // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. — М., 2000. — С. 18-21.
4. Комогорова Е.Э. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / Е.Э.Комогорова, Е.В.Костенко, В.Ф.Стаханов [и др.] // Иммунология. — 2005. — №1. — С. 45-49.
5. Мишин В.Ю. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам / [В.Ю.Мишин, О.Г.Комисарова, В.И.Чуканов, А.С.Кононец] // Пробл. туб. — 2009. — №2. — С. 50-52.
6. Самолова А.Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) / А.Г.Самолова, А.О.Марьяндышев // Пробл. туб. и бол. лёгких. — 2005. — №7. — С. 3-8.
7. Стахеева В.В. Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 у детей из группы риска по туберкулезу из ДДУ Астрахани / В.В.Стахеева, О.А.Башкина // International Journal of Immunorehabilitation. — 2009. — №1. — С. 123-124.
8. Суркова Л.К. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью / Л.К.Суркова, Е.М.Скрягина, Г.Л.Гуревич [и др.] // Вестн. Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. — 2007. — №4. — С. 102-107.
9. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 1997-2008 роки). — К., 2009. — 76 с.
10. Шаповалов В.П. Роль цитокинів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень / В.П.Шаповалов // Укр. пульман. журнал. — 2006. — №2. — С. 53-55.
11. Хонина Н.А. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н.А.Хонина, С.Д.Никонов, С.В.Шпилевский [и др.] // Пробл. туберкулеза. — 2000. — №1. — С. 30-32.
12. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more / S.Stenger // Ann Rheum Dis. — 2005. — Vol. 64, №4. — P. 24-28.

А.С.Шальмин, Е.Н.Разнатовская, А.В.Абрамов, Г.А.Жернова. Особенности цитокинового профиля у больных химиорезистентным туберкулёзом легких. Запорожье, Украина.

Ключевые слова: цитокины, химиорезистентный туберкулёз легких.

Проведен анализ собственных исследований содержания в периферической крови IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 у больных с химиорезистентным туберкулезом легких. Установлено, что изменения цитокинового профиля у этих больных зависят от типа специфического процесса, клинической формы и характера химиорезистентности микобактерий с преобладанием гуморального иммунного ответа.

A.S.Shalmin, E.N.Raznatovskaya, A.V.Abramov, G.A.Shernova. Cytokine profile in patients with drug-resistant a pulmonary tuberculosis. Zaporizhzhya, Ukraine.

Key words: cytokines, drug-resistant a pulmonary tuberculosis.

The analysis of original research content in the peripheral blood of IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 in patients with drug-resistant a pulmonary tuberculosis. Changes of cytokine profile in these patients depend on the type of a specific process, on the clinical form and nature of drug-resistant MBT. In patients with drug-resistant a pulmonary tuberculosis humoral immune response prevails.

Надійшла до редакції 14.12.2010 р.