

**Динаміка інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-4 та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень на фоні антимікобактеріальної терапії**

**Д.О. БУТОВ, Г.Л. СТЕПАНЕНКО,  
Т.О. РОГАЧЕВСЬКА, В.П. МАРЧЕНКО**

*Було проведено дослідження інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у 50 людей, з них: 20 відносно здорових донорів та 30 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. На підставі результатів проведеного імуноферментного дослідження у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень та практично здорових людей, до початку лікування ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  спостерігалася підвищення приведених показників у зрівнянні з відносно здоровими донорами. Після проведеної місячної антимікобактеріальної терапії встановлено достовірне зниження ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  та підвищення ІЛ-4 у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.*

**Ключові слова:** туберкульоз легень, цитокіни, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-4, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ .

Дослідження цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці. Характер та інтенсивність імунної відповіді залежить від оцінки профілів цитокінів, дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про виразність запального процесу і його прогноз, про співвідношення процесів активації Т-хелперів [12, 16], про ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів [7], а також про моніторинг проведеної терапії [4, 11].

На думку деяких авторів [11, 13] одним з найважливіших цитокінів у туберкульозному запаленні є інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 $\beta$ ) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ), а також сюди можливо віднести ще один цитокін, котрий не достатньо вивчався при туберкульозі – інтерлейкін-4 (ІЛ-4) [1, 4, 16]. Ці цитокіни модулюють функцію фагоцитів та функціональну активність імунокомпетентних клітин та клітин іншого походження. У процесі фагоцитозу та презентації антигену лімфоцитам макрофаги починають продукувати прозапальні цитокіни (в основному ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ ). Від спектра продукції, рівня секреції, рецепції та взаємодії між собою та з клітинами-мішенями залежить динаміка розвитку туберкульозного процесу [8]. Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин, залучаючи їх у вогнище запалення – моноцити, нейтрофіли та природні кілери [2, 4, 7]. Як, що ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  в основному відповідні за фагоцитарну активність різних фагоцитуючих клітин то ІЛ-4 – лімфоцитів.

Контроль за розманіттям субпопуляцій лімфоцитів забезпечує множинність варіантів цитокинової продукції та визначає перевагу Т-хелперами 1 (Th1) або Т-хелперами 2 (Th2) типу відповіді клітин на мікобактерій туберкульозу (МБТ) [6, 9, 14]. Т-хелпери перші розпізнають антигенний пептид, після отримання активуючого сигналу вони диференціюються у Th1 та Th2 типу [15, 17]. Активація Th1 веде до формування клітинного імунітету, а активація Th2 опосередковує гуморальний імунітет [3, 18]. Th1 в основному продукують ФНП- $\alpha$ , а Th2 – виробляють ІЛ-4 [5, 10].

Таким чином **метою** нашого **дослідження** є вивчення стану ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень на фоні протитуберкульозної терапії.

### **Матеріали і методи дослідження**

Під нашим спостереженням було обстежено 50 людей з них: 20 відносно здорових донорів (контрольна ІІ група) та 30 хворий на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень (основна І група) у віці від 20 до 70 років, котрі знаходилися на лікуванні у Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 м. Харків. У всіх хворих І групи при госпіталізації був інфільтративний туберкульоз легень.

У зв'язку з великими туберкульозними змінами у легенях та наявністю деструкцій у хворих І групи, терапія антимікобактеріальними препаратами проводилась на інтенсивному етапі лікування 5 основними ПТП (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин) – з подальшим зменшенням інтенсивності лікування.

Бактеріовиділення виявлено у І групі у 29 (96,67%) осіб. Монорезистентний туберкульоз спостерігався у 1 (3,33%) хворого, мультирезистентний туберкульоз – 3 (10%) хворих, полірезистентний туберкульоз та розширена медикаментозна резистентність не спостерігалася у жодного хворого.

Всі хворі туберкульозом були обстежені з застосуванням обов'язкових та додаткових методів дослідження.

Рівень цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-4) у сироватці венозної крові вимірювався імуноферментним способом з використанням набору для імуноферментного дослідження фірми «Вектор-Бест», (селище Кольцове, Новосибірська область, Росія).

Забір крові для дослідження проводився зранку (8–9 годин ранку) натще, у перші дні та через місяць перебування хворих у стаціонарі.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

До початку лікування у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень (І група), спостерігалася достовірне підвищення

показників стану цитокінів при зіставленні з відносно здоровими донорами (II група) (табл. 1).

Таблиця 1

**Рівень концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-4 та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих на туберкульоз та відносно здорових донорів, пг/л (M  $\pm$  m)**

Групи хворих	Кількість хворих	Інтерлейкін-1 $\beta$		Фактор некрозу пухлин- $\alpha$		Інтерлейкін-4	
		До лікування	Через 1 місяць після лікування	До лікування	Через 1 місяць після лікування	До лікування	Через 1 місяць після лікування
I	30	166,8 $\pm$ 5,2*	78,07 $\pm$ 3,1 <sup>#</sup>	185,4 $\pm$ 5,57*	125 $\pm$ 5,84 <sup>#</sup>	62,63 $\pm$ 2,61*	85,19 $\pm$ 3,01 <sup>#</sup>
II	20	55,91 $\pm$ 5,21		34,73 $\pm$ 3,68		30,75 $\pm$ 1,13	

**Примітки:** 1. \* – розбіжність достовірна (p<0,001) при зіставленні з відносно здоровими донорами (II групою). 2. # – розбіжність достовірна (p<0,001) при зіставленні до лікування і через місяць у I групі.

Після проведеної місячної терапії стан наведених показників значно змінився. Так, стан ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  достовірно знизився у хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень (I група). Якщо ми спостерігали зниження вище перерахованих показників під час лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, то вміст ІЛ-4, навпаки, достовірно підвищувався у пацієнтів з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень (I група) у зрівнянні з відносно здоровими (II група).

Таким чином у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень (I група) ми спостерігали достовірне підвищення ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 при зіставленні з відносно здоровими донорами (II група). При застосування стандартної антимікобактеріальної терапії ми спостерігали достовірне зниження ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , а ІЛ-4 навпаки під впливом протитуберкульозної терапії підвищувався.

**Висновки**

У хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень спостерігається підвищення ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 у зрівнянні з відносно здоровими.

Стандартна антимікобактеріальну терапія забезпечує достовірне зниження ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  та підвищення ІЛ-4 в продовж місяця лікування.

## Література

1. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–34.
2. Еремеев В.В. Взаимодействие макрофаг–микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию / В.В. Еремеев, К.Б. Майоров // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 54–58.
3. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) / Е.В. Свирщевская, В.С. Митрофанов, Р.И. Шендерова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3–13.
4. Панасюкова О.Р. Цитокини і туберкульоз (огляд літератури) / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан. 2008. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/original/2008/panasiukova2008.pdf>.
5. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва: Мир, 2006. – 320 с.
6. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Р.Р. Хасанова, О.В. Воронкова, О.И. Уразов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 3. – С. 31–35.
7. Сахно Л.В. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Остапин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 48–52.
8. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И. Гельцер, Е.В. Маркелова, Е.В. Просекова, Е.А. Кочеткова // Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 94–99.
9. Тюлькова Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48–55.
10. Уровень цитокинов при инфицировании ex vivo макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса / Л.Н. Черноусова, Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 8. – С. 46–48.
11. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова, В.Н. Петишкина, Л.М. Цыганкова // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 39–43.
12. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 53–58.
13. Шаповалов В.П. Роль цитокинів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень / В.П. Шаповалов // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
14. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 370–375.
15. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis [Text] / J.C. Ferraz, F.B. Melo, M.F. Alluquerque [et al.] // Braz. J. Med. Biol. – 2006. – Vol. 11, № 39. – P. 1387–1397.
16. Kulpraneet M. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 370–375.

17. 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.

18. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during Mycobacterium bovis infection / M.L. Them, I.C. Hope, M. Mcaulay [et al.] // Immunol. Immunopathol. – 2006. – Vol. 114, № 15. – P. 25–36.

**Динамика интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких на фоне антимикобактериальной терапии**

**Д.А. БУТОВ, А.Л. СТЕПАНЕНКО,  
Т.А. РОГАЧЕВСКАЯ, В.П. МАРЧЕНКО**

*Было проведено исследование интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у 50 человек из них: 20 относительно здоровых доноров и 30 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких. На основании результатов проведенного иммуноферментного исследования у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких и практически здоровых людей, до начала лечения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  наблюдалось повышение приведенных показателей в сравнении с относительно здоровыми донорами. После проведенной месячной антимикобактериальной терапии установлено достоверное снижение ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  и повышение ИЛ-4 у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких.*

**Ключевые слова:** туберкулез легких, цитокины, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-4, фактор некроза опухоли- $\alpha$

**The dynamics of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis and its changes under anti-TB chemotherapy**

**D. BUTOV, A. STEPANENKO, T. ROGACHEVSKA, V. MARCHENKO**

*We had studied the level of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 4 (IL-4) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) on two groups, where the control group was presented 20 healthy volunteers and studied group included 30 patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis. Cytokines level were measured by ELISA. At the baseline, patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis had significantly higher levels IL-1 $\beta$ , IL-4 and TNF- $\alpha$  compare to control group. There is after one month of anti-TB chemotherapy the significant decreasing of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  and further increasing of IL-4 level were observed in studied group.*

**Key words:** pulmonary tuberculosis, cytokines, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4, tumor necrosis factor- $\alpha$