

*О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, О. М. Рекалова, К. Ф. Чернушенко, С. Г. Ясирь*  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ІНТЕРФЕРОНУ-ГАММА У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

**Мета дослідження** – дослідження рівня  $IFN\gamma$  у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ДМРТБ) в залежності від особливостей перебігу хвороби.

**Матеріали і методи.** Обстежено 36 хворих на ДМРТБ, 30 здорових осіб – донорів крові. Методом імуноферментного аналізу визначено вміст  $IFN\gamma$  у сироватці крові, спонтанна і індукована ФГА і БЦЖ продукція  $IFN\gamma$  мононуклеарами крові в плазмі хворих і здорових осіб.

**Результати.** У хворих на ДМРТБ визначаються різноманітні зміни рівня  $IFN\gamma$  в сироватці та активності мононуклеарів периферичної крові щодо продукції  $IFN\gamma$  при стимуляції неспецифічним (ФГА) та специфічним (БЦЖ) індуктором. Підвищена продукція реєструється відповідно у 44,5%, 48,4% та 11,1% ( $p < 0,05$ ) хворих. Для більшості хворих характерно низька спонтанна продукція  $IFN\gamma$  мононуклеарами периферичної крові (у 68,8) % хворих,  $p < 0,05$  та пригнічення їх спроможності відповідати на специфічний стимул (у 66,7) % хворих,  $p < 0,05$ , що може свідчити про неспроможність адекватної відповіді лімфоцитів на мікобактерії туберкульозу. Високі рівні  $IFN\gamma$  у сироватці крові та його спонтанної продукції клітинами крові відображують більш тяжкий перебіг деструктивного мультирезистентного туберкульозу легень, оскільки визначаються у пацієнтів з більшою тривалістю хвороби та поширеністю специфічного процесу в легенях. Високий рівень активованої неспецифічними і специфічними стимуляторами продукції  $IFN\gamma$  мононуклеарами крові асоційований з більш сприятливим перебігом деструктивного мультирезистентного туберкульозу легень.

**Висновки.** Визначення активованої специфічними і неспецифічними стимулами продукції інтерферону-гамма мононуклеарними клітинами крові є інформативним в плані прогнозування наслідків лікування деструктивного туберкульозу легень.

**Ключові слова:** деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень, інтерферон-гамма.

В Україні туберкульоз залишається національною проблемою сьогодення і реальною загрозою, що пов'язана з прогресуючим поширенням мультирезистентності збудника до протитуберкульозних препаратів [5].

Боротьба з туберкульозом значною мірою залежить і від розуміння імунних механізмів, завдяки яким організм бореться з інфекцією [19]. Відомо, що ефективний захист від *M. tuberculosis* забезпечує адекватна активація імунної системи та розвиток специфічної клітинної відповіді. Одним з важливих чинників розвитку імунітету до мікобактерії є продукція прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону-гамма ( $IFN\gamma$ ), яка залежить від здатності мононуклеарних клітин адекватно реагувати на антигени мікобактерій, однак регуляторні механізми цього захисту не повністю вивчені [20, 22].

$IFN\gamma$  є продуктом активованих Т-хелперів, макрофагів, натуральних кілерів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, є медіатором макрофагальної активності й стійкості до внутрішньоклітинних патогенів [16].

Визначення рівня  $IFN\gamma$  у сироватці крові хворих з гострими інфекціями високоінформа-

тивне, так як він відображає стан клітинного імунітету в цілому, є маркером лімфоцитарної ланки клітинного імунітету, дозволяє діагностувати не тільки гострі форми туберкульозної інфекції, що протікають переважно із клітинним типом імунної відповіді, але й латентну туберкульозну інфекцію [4], може сприяти розумінню патогенезу туберкульозу й оцінці характеру перебігу туберкульозного процесу [9, 23]. Дефіцит  $CD4+T$ -лімфоцитів погіршує продукцію  $IFN\gamma$   $CD8+T$  ефекторними клітинами. Дефекти у взаємодії цих клітин можуть сприяти схильності до туберкульозу та іншим інфекціям [13]. При стимуляції туберкуліном визначення рівня  $IFN\gamma$  має діагностичне значення для оцінки активності специфічного процесу. Аналізи секреції інтерферону-гамма все частіше використовуються як діагностичні тести для виявлення туберкульозу [7, 18, 24]. Кількісне визначення  $IFN\gamma$  до та після стимуляції імунокомпетентних клітин крові специфічними мітогенами допомагає діагностувати захворювання і, можливо, прогнозувати його тяжкість [1].

Однак дані літератури щодо змін продукції  $IFN\gamma$  у хворих на туберкульоз легень декілька супереч-

ливі. За даними одних дослідників активний процес супроводжується підвищеними концентрацією IFN- $\gamma$  у сироватці крові [14] і спонтанною продукцією IFN- $\gamma$  та пригніченням продукції IFN $\gamma$  у відповідь на ФГА у зрівнянні зі здоровими особами [1]. У хворих з рецидивом процесу сироватковий рівень цитокіну значно вище, ніж у пацієнтів на вперше виявлений туберкульоз [25]. Виявлена кореляція між кількістю цитокін-продукуючими клітинами та клінічними параметрами стосовно тяжкості захворювання. Підвищення кількості CD4+IFN- $\gamma$ +IL-17+-T-лімфоцитів у периферичній крові хворих на туберкульоз рядом авторів запропоновано використовувати в якості індикатора клінічного результату при активному туберкульозі [17].

В інших дослідженнях з найгіршим клінічним перебігом захворювання корелювало зменшення інтерферонпродукуючої здатності Т-хелперів [12, 15, 21]. Низька реактивність антиген-специфічних лімфоцитів (за показниками проліферативної відповіді на БЦЖ) виявлена у пацієнтів з медикаментозно-стійкою формою захворювання [5], при якій важкий і ускладнений перебіг туберкульозного процесу супроводжувався значним пригніченням індукованої специфічними антигенами мікобактерій туберкульозу (M.bovis, H37Rv, ESAT-6) продукції IFN $\gamma$  у культурах мононуклеарних клітин або цільної крові [9]. Висловлена думка, що пусковим механізмом порушення специфічного клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень є зниження продукції IFN $\gamma$ , що відбувається до появи клінічної картини туберкульозу ще на етапі інфікування [6].

У зв'язку з вищенаведеним, на нашу думку залишається актуальним вивчення особливостей продукції IFN $\gamma$  у важкого контингенту хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень у взаємозв'язку з клінічним перебігом хвороби.

Метою роботи було дослідження рівню IFN $\gamma$  у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (ДМРТБ) в залежності від особливостей перебігу хвороби.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

### Матеріали і методи

Обстежено 36 хворих на ДМРТБ, які проходили стаціонарне лікування в терапевтичних відділеннях НІФП НАМН, середній вік (34,1 $\pm$ 1,8) роки, серед яких було 20 жінок та 16 чоловіків. Порожнини розпаду, інфільтративні та м'яковогнищеві утворення і бактеріовиділення було діагностовано у всіх хворих. Контрольну групу склали 30 здорових осіб (донорів крові) без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології, середній вік (28,3 $\pm$ 1,9) роки.

Хворим призначали режими хіміотерапії

відповідно до визначених категорій відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги: Туберкульоз (Наказ МОЗ № 1091 від 21.12.12) [8, 11]. Хворі одержували індивідуалізовані режими хіміотерапії відповідно тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів з тим, щоб було призначено не менше 4-х ефективних протитуберкульозних препаратів.

З метою з'ясування зв'язку імунологічних показників з характером перебігу хвороби хворі були поділені на групи в залежності від:

– *тривалості хвороби* – до 1 року (у 19 хворих, тривалість – (0,6 $\pm$ 0,1) років) і більше 1 року (у 17 хворих, тривалість – (5,3 $\pm$ 1,0) років);

– *поширеності специфічного процесу* – у 23 хворих з розповсюдженим (> 1–2 сегментів) і у 13 хворих обмеженим процесом у легенях (< 1–2 сегментів).

Імунологічне обстеження включало визначення вмісту IFN $\gamma$  в сироватці крові, спонтанну та індуковану продукцію (спроможність мононуклеарів крові до продукції IFN $\gamma$  у відповідь на стимуляцію неспецифічним мітогеном і специфічним антигеном) визначали в плазмі після 24 годинної інкубації (t=37°C) цільної крові методом імуоферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи («Diaclon», Франція) [10]. В якості специфічного стимулятора використовували БЦЖ (ФГБУ «НИИЭМ им. Гамалеи», Росія) в кінцевій концентрації 25 мкг/мл, неспецифічного – фітогемаглютинін (ФГА) («ПанЭко», Росія) в кінцевій концентрації 6,25 мкг/мл. Збільшення клітинами синтезу IFN $\gamma$  під впливом ФГА трактувалась як характеристика функціональної спроможності клітин, під впливом специфічного міогену – як відображення напруженості протитуберкульозного імунітету.

Для з'ясування інформативності визначення рівню продукції IFN $\gamma$  в якості індикатора клінічного результату лікування проаналізовано зв'язок цього показника з термінами зникнення клінічних проявів захворювання, припинення бактеріовиділення, зникнення інфільтрації та туберкульозних вогнищ (або їх ущільнення), загоєння або регресії каверн (зменшення розмірів, витончення стінок або загоєння не всіх каверн).

Статистична обробка отриманих даних проводилась методами параметричної (двохсторонній t-тест Ст'юдента) та непараметричної (двовибірковий критерій Уїлкоксона) статистики за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297 [3]. Всі результати представляли у вигляді n – кількості обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням

довірчого інтервалу (ДІ). Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалась із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Якщо значення, які аналізувалися, дорівнювали або були меншими за 5, використовувався точний тест Фішера. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження

У хворих на ДМРТБ середні показники вмісту IFN $\gamma$  у сироватці крові, спонтанної і функціональної спроможності мононуклеарів крові (продукція IFN $\gamma$  у відповідь на стимуляцію неспецифічним мітогеном ФГА) статистично не відрізнялись від контрольних значень (табл. 1). При цьому виявлено пригнічення антигеніндукованої продукції IFN $\gamma$  у відповідь на БЦЖ (1804,2 $\pm$ 358,4 пг/мл проти 3744,3 $\pm$ 887,4 пг/мл в контролі,  $p < 0,05$ ).

Але проведений аналіз індивідуальних змін цих показників виявив їх різнонаправленість. При аналізі вмісту IFN $\gamma$  у сироватці крові у декілька більше, ніж половини пацієнтів – 20 осіб (55,5%,  $n=36$ , ДІ=0,39–0,72) – його значення були в межах контрольних показників здорових осіб (6,7–11,1 пг/мл – у 13 осіб, або 36,1%,  $n=36$ , ДІ=0,21–0,54) або знижені (4,3–6,5 пг/мл – у 7 осіб, або 19,4%,  $n=36$ , ДІ=0,20–0,54). В інших 16 хворих (44,5%,  $n=36$ , ДІ=0,28–0,62,  $p > 0,05$ ) визначався підвищений вміст IFN $\gamma$  (11,2–70,3) пг/мл.

Спонтанна продукція IFN $\gamma$  у 16 хворих (50,0%,  $n=32$ , ДІ=0,32–0,68) знаходилась на контрольному рівні (6,5–16,7 пг/мл), у 6 хворих

(18,8%,  $n=32$ , ДІ=0,07–0,36) була пригніченою до (4,1–5,8 пг/мл). Посилення спонтанної продукції IFN $\gamma$  (19,3–55,1) пг/мл спостерігалось значно рідше – у 10 пацієнтів (31,2%,  $n=32$ , ДІ=0,16–0,50,  $p < 0,05$ ).

Продукція IFN $\gamma$  у відповідь на стимуляцію ФГА знаходилась в межах контрольних значень (1099,4–3684,6 пг/мл) лише у 3 хворих (9,7%,  $n=31$ , ДІ=0,16–0,50); у 13 обстежених (41,9%,  $n=31$ , ДІ=0,25–0,61) вона була пригнічена (83,7–800,0 пг/мл) і у 15 пацієнтів (48,4%,  $n=31$ , ДІ=0,30–0,67,  $p > 0,05$ ) спостерігалось її підвищення (4335,9–11445,8 пг/мл).

Спроможність мононуклеарів периферичної крові відповідати на БЦЖ у більшості хворих була пригнічена і складала (85,3–1951,2) пг/мл у 24 пацієнтів (66,7%,  $n=36$ , ДІ=0,49–0,81,  $p < 0,05$ ), у 8 (22,2%,  $n=36$ , ДІ=0,10–0,39) осіб знаходилась в межах контрольних значень (1969,5–5519,1) пг/мл і лише у 4 хворих (11,1%,  $n=36$ , ДІ=0,03–0,26,  $p < 0,05$ ) вона їх перевищувала (5543,3–8295,9) пг/мл.

Отже, для хворих на деструктивний МРТБ були характерні: пригнічена спонтанна продукція IFN $\gamma$  мононуклеарами периферичної крові (у 68,8%,  $p < 0,05$ ) та їх здатність відповідати на специфічний стимул (у 66,7%,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про неспроможність адекватної відповіді лімфоцитів на мікобактерії туберкульозу.

Тривалий перебіг туберкульозу супроводжувався зростанням вмісту IFN- $\gamma$  у сироватці до (13,0 $\pm$ 1,8) пг/мл,  $p < 0,05$  відносно групи здорових, а також підвищенням спонтанної продукції IFN- $\gamma$  до (19,1 $\pm$ 3,7) пг/мл у зрівнянні з пацієнтами, які хворіли менше 1 року (11,1 $\pm$ 1,4) пг/мл,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Таблиця 1

Рівень IFN $\gamma$  у хворих на ДМРТБ (M $\pm$ m)

Групи обстежених	Вміст IFN $\gamma$ у сироватці крові (пг/мл)	Продукція IFN $\gamma$ (пг/мл)		
		спонтанна	стимульована ФГА	стимульована БЦЖ
Здорові особи (n=30)	8,9 $\pm$ 1,1	10,2 $\pm$ 1,8	2392,0 $\pm$ 646,3	3744,3 $\pm$ 887,4
Хворі на ДМРТБ (n=36)	12,7 $\pm$ 1,9	15,2 $\pm$ 2,0	3664,7 $\pm$ 582,3	1804,2 $\pm$ 358,4*

Примітка: \* – різниця з показником здорових осіб статистично підтверджена ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

Рівень IFN $\gamma$  у хворих на ДМРТБ в залежності від тривалості захворювання (M $\pm$ m)

Групи обстежених	Вміст IFN $\gamma$ у сироватці крові (пг/мл)	Продукція IFN $\gamma$ (пг/мл)		
		спонтанна	стимульована ФГА	стимульована БЦЖ
Тривалість хвороби: < 1 року (n=19)	10,2 $\pm$ 1,0	11,1 $\pm$ 1,4	3435,1 $\pm$ 923,6	1428,5 $\pm$ 496,5*
> 1 року (n=17)	13,0 $\pm$ 1,8*	19,1 $\pm$ 3,7**	3740,8 $\pm$ 925,7	1646,4 $\pm$ 509,8*

Примітка: \* – різниця з показником здорових осіб статистично підтверджена ( $p < 0,05$ ),

■ – різниця відповідного показника в групах хворих, які хворіють < 1 року та > 1 року статистично підтверджена ( $p < 0,05$ )

Виявлений зв'язок рівню IFN $\gamma$  у сироватці з поширеністю туберкульозного процесу у легенях: у хворих з розповсюдженим процесом вміст IFN $\gamma$  в периферичній крові підвищувався до (14,8 $\pm$ 2,8) пг/мл (у здорових осіб – 8,9 $\pm$ 1,1) пг/мл,  $p < 0,05$  і вірогідно відрізнявся від значень, одержаних в групі хворих з обмеженим процесом (8,9 $\pm$ 1,3) пг/мл,  $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни були зареєстровані при вимірюванні спонтанної продукції IFN- $\gamma$  мононуклеарами – при розповсюдженому процесі вона зростала майже вдвічі (17,7 $\pm$ 2,9) пг/мл,  $p < 0,05$  відносно групи здорових та хворих з обмеженим туберкульозом (табл. 3).

В результаті лікування протягом 5–12 місяців (середній термін лікування хворих в стаціонарі 7,4 $\pm$ 0,3 місяців) клінічні прояви хвороби

зникли в середньому через (1,9 $\pm$ 0,2) місяців, у тому числі через 1 місяць лікування – у 17 пацієнтів (47,2%,  $n=36$ , ДІ=0,30–0,65), через 2–5 місяців – у 14 осіб (38,9%,  $n=36$ , ДІ=0,23–0,57), а в 5 хворих (13,9%,  $n=36$ , ДІ=0,05–0,29) лишився незначний кашель з помірним виділенням мокротиння. Одночасно припинення бактеріовиділення досягнуто у 32 хворих (88,9%), причому у 19 хворих (52,8%,  $n=36$ , ДІ=0,35–0,70) – за 1–2 місяці лікування, а у 13 хворих (36,1%,  $n=36$ , ДІ=0,21–0,54) – за 3–6 місяців. У 4 хворих (11,1%,  $n=36$ , ДІ=0,03–0,26) знебацелення не було досягнуто.

Результати досліджень показали (табл. 4), що короткі строки (до 1 місяця) зникнення клінічних проявів хвороби спостерігались у хворих

Таблиця 3

Рівень IFN $\gamma$  у хворих на ДМРТБ в залежності від поширеності процесу (M $\pm$ m)

Групи обстежених	Вміст IFN $\gamma$ у сироватці крові (пг/мл)	Продукція IFN $\gamma$ (пг/мл)		
		спонтанна	стимульована ФГА	стимульована БЦЖ
Хворі з: обмеженим туберкульозом (n=13)	8,9 $\pm$ 1,3*	10,6 $\pm$ 1,9*	4272,3 $\pm$ 1170,1	2656,7 $\pm$ 900,1
розповсюдженим туберкульозом (n=23)	14,8 $\pm$ 2,8*	17,7 $\pm$ 2,9*	3740,8 $\pm$ 925,7	1646,4 $\pm$ 509,8*

Примітка: \* – різниця з показником здорових осіб статистично підтверджена ( $p < 0,05$ );

▪ – різниця відповідного показника в групах хворих з розповсюдженим та обмеженим туберкульозом легень статистично підтверджена ( $p < 0,05$ )

Таблиця 4

Рівень IFN $\gamma$  у хворих на ДМРТБ в залежності від строків зникнення клінічних проявів, припинення бактеріовиділення і динаміки загоєння або регресії каверн (M $\pm$ m)

Групи обстежених	Вміст IFN $\gamma$ у сироватці крові (пг/мл)	Продукція IFN $\gamma$ (пг/мл)		
		спонтанна	стимульована ФГА	стимульована БЦЖ
Хворі із зникненням клінічних проявів хвороби: до 1 міс. (n=17)	10,3 $\pm$ 1,5	12,8 $\pm$ 3,0	5246,6 $\pm$ 626,3*	3001,7 $\pm$ 575,5
2–5 місяців (n=14)	14,3 $\pm$ 3,5	16,1 $\pm$ 2,5	1541,2 $\pm$ 596,5	606,6 $\pm$ 157,6*
припиненням бактеріовиділення: 1–2 місяці (n=19)	9,5 $\pm$ 1,0	12,6 $\pm$ 3,0	3455,8 $\pm$ 752,5	2389,8 $\pm$ 642,3
3–6 місяців (n=13)	17,9 $\pm$ 4,9	20,4 $\pm$ 3,0*	2857,0 $\pm$ 908,3	825,3 $\pm$ 363,1*
загоєнням каверн (n=9)	10,2 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 2,3	2807,0 $\pm$ 1310,2	2034,0 $\pm$ 914,7
регресією каверн: 2–3 міс. (n=10)	11,0 $\pm$ 2,3	17,0 $\pm$ 5,9	5237,2 $\pm$ 880,7*	2520,1 $\pm$ 862,3
4 і більше міс. (n=8)	10,2 $\pm$ 1,1	12,8 $\pm$ 3,0	2574,3 $\pm$ 897,6	1867,9 $\pm$ 1091,0
відсутністю загоєння каверн (n=9)	19,2 $\pm$ 7,1	17,0 $\pm$ 4,8	2533,3 $\pm$ 1425,5	1006,7 $\pm$ 304,5*

Примітка: \* – різниця з показником здорових осіб статистично підтверджена ( $p < 0,05$ );

• – різниця відповідного показника в групах із зникненням клінічних проявів захворювання через 1 та 2–5 місяців статистично підтверджена ( $p < 0,05$ );

▪ – різниця відповідного показника в групах з припинення бактеріовиділення через 1–2 та 3–6 місяців статистично підтверджена ( $p < 0,05$ );

♦ – різниця відповідного показника в групах з регресією каверн через 2–3 та 4 і більше місяців статистично підтверджена ( $p < 0,05$ )

з вірогідно вищою спроможністю клітин крові щодо ФГА- та БЦЖ-активованої продукції IFN $\gamma$  (відповідно 5246,6 $\pm$ 626,3 пг/мл та 3001,7 $\pm$ 575,5 пг/мл) порівняно з пацієнтами з більш тривалим строком зникнення клінічних проявів хвороби (відповідно 1541,2 $\pm$ 596,5 пг/мл та 606,6 $\pm$ 157,6 пг/мл,  $p < 0,05$ ). Аналогічно в групі пацієнтів з ранніми строками припинення бактеріовиділення (через 1–2 місяця) рівень індукованої продукції IFN $\gamma$  у відповідь на БЦЖ (2389,8 $\pm$ 642,3 пг/мл) був вірогідно вищий такого в групі хворих з більш тривалими строками припинення бактеріовиділення (825,3 $\pm$ 363,1 пг/мл,  $p < 0,05$ ).

У більшості обстежених – у 24 хворих (66,7%,  $n=36$ , ДІ=0,49–0,81) відбувалося зменшення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях: повне їх розсмоктування у 6 осіб (16,7%,  $n=36$ , ДІ=0,06–0,33) і у 6 пацієнтів (16,7%,  $n=36$ , ДІ=0,06–0,33) не було зареєстровано позитивної динаміки. У 9 пацієнтів відбулося повне закриття порожнин розпаду (25,0%,  $n=36$ , ДІ=0,12–0,42) в середньому за (7,0 $\pm$ 0,5) місяців, серед них – у 10 пацієнтів (27,8%,  $n=36$ , ДІ=0,14–0,45) регресія каверн відбулася через 2–3 місяця і у 8 хворих (22,2%,  $n=36$ , ДІ=0,10–0,39) термін регресії склав 4 і більше місяця. У 9 хворих – 25,0%,  $n=36$ , ДІ=0,12–0,42 не було виявлено позитивної динаміки (порожнини розпаду залишились без змін).

Вміст IFN $\gamma$  у сироватці крові, спонтанна та індукована БЦЖ продукція IFN $\gamma$  не відрізнялась у хворих з різними строками зникнення або зменшення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях.

Виявлений зв'язок функціональної спроможності мононуклеарних клітин із строками регресії каверн, а саме: стимульована ФГА продукція IFN $\gamma$  (5237,2 $\pm$ 880,7) пг/мл,  $p < 0,05$  була вірогідно вище у пацієнтів, у яких регресія каверн наступила в більш короткі строки. Також найбільше пригнічення продукції IFN $\gamma$  у відповідь на БЦЖ виявлено в групі пацієнтів без позитив-

ної динаміки, де вона була вірогідно знижена до (1006,7 $\pm$ 304,5) пг/мл у зрівнянні із здоровими донорами,  $p < 0,05$ , і майже в 2 рази нижча ніж у хворих з позитивною динамікою хвороби.

## Висновки

У хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень визначаються різноманітні зміни рівня IFN $\gamma$  в сироватці та активності мононуклеарів периферичної крові щодо продукції IFN $\gamma$  при стимуляції неспецифічним (ФГА) та специфічним (БЦЖ) індуктором. Підвищена продукція реєструється відповідно у 44,5%, 48,4% та 11,1% ( $p < 0,05$ ) хворих.

Для більшості хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень характерно низька спонтанна продукція IFN $\gamma$  мононуклеарами периферичної крові (у 68,8) % хворих,  $p < 0,05$  та пригнічення їх спроможності відповідати на специфічний стимул (у 66,7%) хворих,  $p < 0,05$ , що може свідчити про неспроможність адекватної відповіді лімфоцитів на мікобактерії туберкульозу.

Високі рівні IFN- $\gamma$  у сироватці крові та його спонтанної продукції клітинами крові відображують більш тяжкий перебіг деструктивного мультирезистентного туберкульозу легень, оскільки визначаються у пацієнтів з більшою тривалістю хвороби та поширеністю специфічного процесу в легенях.

Високий рівень активованої неспецифічним і специфічним стимуляторами продукції IFN $\gamma$  мононуклеарами крові асоційований з більш сприятливим перебігом деструктивного мультирезистентного туберкульозу легень.

Визначення активованої специфічними і неспецифічними стимулами продукції інтерферону-гамма мононуклеарними клітинами крові є інформативним в плані прогнозування наслідків лікування деструктивного туберкульозу легень.

## Список літератури

1. Васильева, Е. В. Применение иммуноферментного анализа для оценки гуморального и клеточного иммунного ответа при туберкулезе [Электронный ресурс] / Е. В. Васильева [и др.] // Режим доступа: <http://www.dntpasteur.ru/publication7.php>.
2. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – Киев : Морион, 2000. – 320 с. – ISBN 966-7632-16-4.
3. Наглядная иммунология / Г.-Р Бурместер, Р. А. Педутто // Пер.с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – С. 230–231.
4. Особенности иммунных реакций у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Т. Е. Кононова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 160–162.
5. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
6. Петренко, В. І. Регуляція специфічного клітинного імунітету у дорослих хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень легень [Електронний ресурс] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз Легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1(1). – Режим доступу: [http://tubvil.com.ua/svizhij\\_nomer.php?nid=1](http://tubvil.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=1)
7. Плеханова, М. А. Гамма-интерферон в диагностике туберкулезной инфекции у детей [Текст] / М. А. Плеханова, А. В. Мордык, Ю. И. Пацула // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 33–35.
8. Про затвердження змін до стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміо-резистентний

- туберкульоз [Текст]: наказ МОЗ України. – Київ, 14.02.2012. – № 108. – 4 с.
9. Салина, Т. Ю. Особенности продукции интерферона  $\gamma$  при туберкулезе легких [Текст] / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 96–100.
  10. Современный подход к иммунологической диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков [Текст] / Л. И. Мордовская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 37–39.
  11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [Текст]: стандарт / Є. В. Ханюков [та ін.]; МОЗ України. – Київ, 2012. – 167 с.
  12. Чучалин, А. Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе [Текст] / А. Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 88–93.
  13. Bold, Tyler D. CD4+ T Cell-Dependent IFN- $\gamma$  Production by CD8+ Effector T Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection [Text] / Tyler D. Bold, Joel D. Ernst // J. Immunol. – 2012. – V. 189. – P. 2530–2536.
  14. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis [Text] / Abhimanvu [at all] // Infect Genet Evol. – 2011. – V. 11 № 5. – P. 1015–1022.
  15. Disseminated Mycobacterium tuberculosis infection due to interferon  $\gamma$  deficiency. Response to replacement therapy [Text] / Suranjith Luke Seneviratne [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 97–99.
  16. Grenn, A. M. IFN- $\gamma$  from CD4 T cells is essential for host survival and enhances CD8 T cell function during Mycobacterium tuberculosis infection [Text] / A. M. Grenn, R. Difazio, J. L. Flynn // Immunol. – 2013. – Vol. 190, № 1. – P. 270–277.
  17. IL-17 and IFN- $\gamma$  expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease [Text] / Javier O. Jurado [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 91. – P. 991–1002.
  18. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review [Text] / Alice Zwerling [et al.] // Thorax. – 2012. – V. 67. – P. 62–70.
  19. Keshavjee, S. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine [Text] / S. Keshavjee, P. E. Farmer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 931–936.
  20. Ottenhoff, T. H. M. The knowns and unknowns of the immunopathogenesis of tuberculosis [Text] / T. H. M. Ottenhoff // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 1424–1432.
  21. Pulmonary tuberculosis: evaluation of interferon-gamma levels as an immunological healing marker based on the response to the Bacillus Calmette-Guerin [Text] / E. P. Moura [et al.] // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. – 2004. – Vol. 99, № 3. – P. 283–287.
  22. The immune response in tuberculosis [Text] / A. O'Garra [et al.] // Annu Rev. Immunol. – 2013. – № 31. – P. 475–527.
  23. Tuberculosis biomarkers discovery: developments, needs, and challenges [Text] / Robert S Wallis [at al] // Lancet Infect. Dis. – 2013. – V. 13. P. 362–72.
  24. The Use of Interferon Gamma Release Assays in the Diagnosis of Active Tuberculosis [Електронний ресурс] / M. Silvan [at al.] // Tuberculosis Research and Treatment. – 2012. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335531>
  25. Zhang, S. J. Changes and significance of peripheral blood T cell subsets, soluble interleukin-2 receptor and interferon-gamma in patients with retreatment pulmonary tuberculosis and initial treatment-tuberculosis [Text] / S. J. Zhang, H. P. Xiao // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2011. – V. 34, № 12. P. 884–887.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2014 р.

**О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, О. М. Рекалова, Е. Ф. Чернушенко, С. Г. Ясьрь**  
 ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
 им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

## ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Цель исследования** – исследование уровня IFN $\gamma$  у больных деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких (ДМРТБ) в зависимости от особенностей течения болезни.

**Материалы и методы.** Обследовано 36 больных ДМРТБ, 30 здоровых лиц – доноров крови. Методом иммуноферментного анализа определено содержание IFN $\gamma$  в сыворотке крови, спонтанная и индуцированная ФГА и БЦЖ продукция IFN $\gamma$  мононуклеарами крови в плазме больных и здоровых.

**Результаты.** У больных ДМРТБ определяются разнонаправленные изменения уровня IFN $\gamma$  в сыворотке и активности мононуклеаров периферической крови относительно продукции IFN $\gamma$  при стимуляции неспецифическим (ФГА) и специфическим (БЦЖ) индуктором. Повышенная продукция регистрируется соответственно у 44,5%, 48,4% и 11,1% ( $p < 0,05$ ) больных. Для большинства больных характерно низкая спонтанная продукция IFN $\gamma$  мононуклеарами периферической крови (у 68,8) % больных,  $p < 0,05$  и угнетение их способности отвечать на специфический стимул (у 66,7) % больных,  $p < 0,05$ , что может свидетельствовать о неспособности адекватного ответа лимфоцитов на микобактерии туберкулеза.

Высокие уровни  $IFN\text{-}\gamma$  в сыворотке крови и его спонтанной продукции клетками крови отображают более тяжелое течение деструктивного мультирезистентного туберкулеза легких, поскольку определяются у пациентов с более длительным течением заболевания и распространенностью специфического процесса в легких. Высокий уровень активированной неспецифическим и специфическим стимуляторами продукции  $IFN\gamma$  мононуклеарами крови ассоциирован с более благоприятным исходом деструктивного мультирезистентного туберкулеза легких.

**Выводы.** Определение активированной специфическими и неспецифическим стимулами продукции интерферона-гамма мононуклеарными клетками крови является информативным в плане прогнозирования исхода лечения деструктивного туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** деструктивный мультирезистентный туберкулез легких, интерферон-гамма.

*O. R. Panasiukova, L. P. Kadan, E. M. Rekalova, E. F. Chernushenko, S. G. Yasyr*

*SO "National Institute of Phthiology and Pulmonology*

*named by F.G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine"*

## SOME CHARACTERISTICS OF INTERFERON GAMMA PRODUCTION AT THE PATIENTS WITH DESTRUCTIVE MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

**The aim** of the work was the study of the level of serum interferon-gamma ( $IFN\gamma$ ), its spontaneous and induced by PHA and BCG production by the blood mononuclear cells in patients with destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (DMRTB) depending on the characteristics of the disease.

**Materials and methods.** 36 patients with DMRTB and 30 healthy individuals (blood donors) were examined. Immunological studies included determination of the level of serum  $IFN\gamma$  and its production by the blood mononuclear cells induced by PHA and BCG by ELISA-method.

**Results.** The patients with DMRTB had various changes of the serum  $IFN\gamma$  levels and the production of  $IFN\gamma$  by blood mononuclear cells when stimulated with PHA and BCG. Their increased values is registered respectively in 44,5%, 48,4% and 11,1% ( $p<0,05$ ) of patients. The inhibition of spontaneous  $IFN\gamma$  production by blood mononuclear cells (in 68,8) % of patients,  $p<0,05$  and the inhibition of their ability to respond to a specific stimulus (in 66,7) % of patients,  $p<0,05$  were characteristics of the majority of patients. This may show a decrease lymphocytes response to Mycobacterium tuberculosis. The patients with a more severe course of the disease (with a higher duration and greater lesion volume in the lungs) had the higher levels of serum  $IFN\text{-}\gamma$  and increased spontaneous  $IFN\text{-}\gamma$  production by cells as the result. The higher PHA- and BCG-activated  $IFN\gamma$  production by the blood cells were associated with a more favorable course for destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

**Conclusion.** Determination of interferon gamma and its production by blood mononuclear cells in response to stimulation by specific and nonspecific mitogens are the informative indicators in predicting the results of treatment of the patients with multidrug-destructive pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, interferon-gamma.