

С.О. Черенько¹, Н.О. Скороходова², О.І. Шпак¹, Т.І. Гавриленко³, М.Ф. Яцина¹

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

¹Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

²Запорізька медична академія післядипломної освіти

³КУ "Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер"

³Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України"

Ключові слова: цитокіновий профіль, хворі, туберкульоз легень

Визначали концентрацію цитокінів TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ в крові та БАЗ, та їх рівні в надосадовій рідині (супернатанті) культур макрофагів із периферичної крові та альвеолярних макрофагів із БАЗ при спонтанному та індукованому синтезі у 24 хворих на поширений та обмежений туберкульоз легень та у 10 здорових волонтерів. Цитокіновий профіль у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень має особливості, які відповідають нормальному імунопатогенезу захворювання: значне підвищення у крові концентрації прозапальних цитокінів TNF- α , IL-2, IL-6, помірне підвищення IL-4 та нормальний рівень IFN- γ . Макрофаги периферичної крові спонтанно синтезують TNF- α , IL-6, IL-2 у високій концентрації, IFN- γ – у помірній, які значно збільшуються при їх індукції специфічними чинниками (відповідно в 3, 2 та 100 разів), крім IL-2. Концентрація прозапальних цитокінів TNF- α , IL-2, IL-6 (окрім IFN- γ) в БАЗ, узятого із ураженої сторони легень, в 3-4 рази перевищує їх рівні в крові та прямо залежать від тяжкості туберкульозного процесу.

Туберкульоз розвивається менше ніж у 10% осіб, інфікованих *M. tuberculosis*, оскільки імунна система досить ефективно забезпечує персистенцію збудника туберкульозу в організмі людини, обмежуючи його розмноження, однак не здатна забезпечити його ірадикацію. Як правило, хвороба розвивається внаслідок ендегенної реактивації туберкульозної інфекції через слабкість імунної системи [6]. Набута резистентність проти розвитку активного туберкульозу пов'язана з 2 основними механізмами – активацією макрофагів цитокінами і прямою цитокіновою активністю. In vivo формування гранульоми є центральним механізмом захисту від розповсюдження та прогресування туберкульозу. Цей механізм активується та підтримується цитокінами [3]. Інтерферон-гамма (IFN- γ), продукт синтезу Т-лімфоцитів, забезпечує захист проти *M. tuberculosis* шляхом активації макрофагів. Прозапальні цитокіни інтерлейкіни-1, 6 (IL-1, 6), які синтезують макрофаги, забезпечують формування гранульоми та елімінації збудника, викликають також казеозний некроз та системний ефект внаслідок вивільнення фактору некрозу пухлин (TNF- α) в кровотоку, такий як лихоманка, та виснаження [6]. Продукція протизапальних цитокінів таких як інтерлейкін-4 (IL-4) у відповідь на *M. tuberculosis* можуть уповільнити імунну відповідь та обмежити ушкодження тканини легень внаслідок гальмування надмірної запальної реакції. Якщо продукція цього цитокіну буде надмірною, виникає прогресування туберкульозу через недостатню імунну запальну відповідь [2,6] IL-2 є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диференціювання активованих Т-лімфоцитів в ефекторні Th-лімфоцити або цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери та лімфокін-активовані кілери [4].

Таким чином, баланс між запаленням та протективною імунною відповіддю визначає прогноз туберкульозної інфекції. В цьому контексті підвищення рівня IFN- γ для утримання достатнього рівня TNF- α визначає кращий прогноз.

У свою чергу, *M. tuberculosis* та її компоненти стимулюють мононуклеарні фагоцити in vitro вивільнювати TNF- α , IL-1, 6 [3]. На підставі цього ми припустили, що у хворих на активний туберкульоз рівні цих цитокінів у бронхоальвеолярному змиві з ураженої сторони та спонтанний їх синтез альвеолярними макрофагами будуть вищими, ніж у периферичній крові залежно від поширеності туберкульозного процесу в легенях.

Мета дослідження – вивчення та порівняння рівнів основних прозапальних та антизапальних цитокінів, які відповідальні за імунопатогенез туберкульозу, в крові та бронхоальвеолярному змиві (БАЗ), узятого із ураженої сторони, вивчення їх спонтанного та індукованого синтезу макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами та визначення їх клінічного значення при туберкульозі різного ступеня тяжкості. Вивчали фактор некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкіни-2, 4, 6 (IL-2, 4, 6) та інтерферон гамма (IFN- γ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження було включено 24 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, із яких 12 осіб мали розповсюджений інфільтративний деструктивний туберкульоз із бактеріовиділенням і 12 осіб мали обмежений інфільтративний або вогнищевий туберкульоз без деструкції та бактеріовиділення, та 10 здорових волонтерів. У пацієнтів з розповсюдженим туберкульозом визначалися симптоми туберкульозу (кашель з мокротинням слизово-гнійного характеру, фебрильна та субфебрильна температура, виснаження), запальні



зміни в периферичній крові (лейкоцитоз, зсув формули вліво, підвищення ШОЕ). У хворих з обмеженим туберкульозним процесом були незначні симптоми туберкульозу (невеликий кашель, у деяких осіб субфебрильна температура), без суттєвих змін у периферичній крові. Серед хворих на туберкульоз жінок було 16 (66,6%), чоловіків – 8 (33,3%), волонтерів – відповідно 7 (70%) та 3 (30%). Вік пацієнтів становив $(33,7 \pm 2,7)$ років, здорових – $(35,7 \pm 4,2)$.

Визначали рівні цитокінів TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ в крові та БАЗ, та їх рівні в надосадовій рідині (супернатанті) культур макрофагів із периферичної крові та альвеолярних макрофагів із БАЗ при спонтанному та індукованому синтезі. Індукцію синтезу TNF- α , IL-4, 6 та IFN- γ макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами проводили пірогенамом, IL-2 - фітогемаглютиніном. БАЗ у хворих на туберкульоз брали з ураженої ділянки легень. Вивчали цитологічний склад БАЗ з ураженої ділянки легень. Вміст цитокінів в БАЗ розраховували на одиницю білка БАЗ.

Визначення TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ в крові, БАЗ та супернатанті культури макрофагів периферичної крові та альвеолярних макрофагів проводили за допомогою стандартних комерційних наборів для прямого імуноферментного аналізу компанії "ДРГ Біомедикал" (Санкт-Петербург) в лабораторії імунології Національного наукового центру "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України". В якості стандарту для порівняння служили TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ відомої концентрації, які входили в набір реагентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В БАЗ хворих на розповсюджений інфільтративний туберкульоз легень визначали підвищений вміст нейтрофілів $(25,5 \pm 6,2\%)$ порівняно зі здоровими $(46,3 \pm 8,3\%)$ та хворими з обмеженим інфільтративним процесом $(22,4 \pm 7,1\%)$, $p < 0,05$. Вміст альвеоляр-

них макрофагів в БАЗ у хворих на розповсюджений туберкульоз $(41,9 \pm 7,0\%)$ був знижений порівняно зі здоровими $(60,1 \pm 4,9\%)$ та хворими на обмежений туберкульоз легень $(66,7 \pm 3,4\%)$, $p < 0,05$. Рівень лімфоцитів в БАЗ суттєво не відрізнявся між групами хворих на розповсюджений та обмежений туберкульоз та здоровими і становив відповідно $2,5 \pm 0,3\%$, $3,3 \pm 0,6\%$, $3,2 \pm 0,4\%$. Рівні цитокінів в периферичній крові та БАЗ у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів наведено в таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1, у хворих на туберкульоз легень (поширений та обмежений) рівень TNF- α в крові в 10 та 7,9 раза перевищував рівні цього цитокіну у здорових волонтерів, а у пацієнтів з поширеним туберкульозом легень був на 20% вищим, ніж у хворих з обмеженим процесом в легенях, $p < 0,05$. Ця закономірність зберігалася при дослідженні БАЗ, але рівень цитокіну у хворих на туберкульоз, був у 4 рази вищим ніж у крові, у здорових волонтерів був вищим у 2 рази ніж у крові, а у пацієнтів з поширеним туберкульозом значення показника TNF- α перевищувало його у пацієнтів з обмеженим процесом на 100%. Така ж тенденція з десятиразовим підвищенням в БАЗ характерна і для IL-2, але у здорових підвищення рівня цього цитокіну у БАЗ порівняно з кров'ю було не суттєве. Різниця між рівнем IL-2 в БАЗ хворих на поширений туберкульоз порівняно з пацієнтами з обмеженим процесом також становила 100%. Суттєве підвищення рівнів прозапальних цитокінів TNF- α , IL-2 залежно від тяжкості туберкульозного процесу свідчить про інтенсивні реакції запалення.

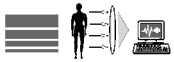
У хворих на поширений туберкульоз також визначали майже чотирихразове підвищення прозапального цитокіну IL-6 в БАЗ порівняно з кров'ю, однак у хворих на обмежений туберкульоз його рівень в БАЗ знизився в 3 рази порівняно з кров'ю, але лишився вірогідно вищим, ніж у здорових.

Таблиця 1

Рівні цитокінів в периферичній крові та БАЗ у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Показник	Хворі на поширений ТБ	Хворі на обмежений ТБ	Здорові	P		
	1	2		P1-3	P2-3	P1-2
TNF- α кров	$109,5 \pm 12,8$	$79,4 \pm 3,8$	$10,6 \pm 1,9$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
TNF- α БАЗ	$443,4 \pm 54,5^*$	$220,7 \pm 26,4^*$	$28,5 \pm 5,4^*$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IFN- γ кров	$1,3 \pm 0,7$	$15,0 \pm 5,7$	$2,1 \pm 0,4$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IFN- γ БАЗ	$3,8 \pm 1,8$	$11,2 \pm 2,3$	$4,2 \pm 1,3$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IL-6 кров	$37,6 \pm 3,8$	$32,1 \pm 2,3$	$0,08 \pm 0,02$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
IL-6 БАЗ	$126,4 \pm 20,8^*$	$10,0 \pm 3,2$	$0,9 \pm 0,3$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IL-4 кров	$4,1 \pm 1,0$	$11,4 \pm 1,4$	$0,1 \pm 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IL-4 БАЗ	$4,1 \pm 2,1$	$21,8 \pm 5,5$	$0,4 \pm 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
IL-2 кров	$35,8 \pm 8,8$	$0,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
IL-2 БАЗ	$131,4 \pm 9,4^*$	$68,4 \pm 7,8^*$	$1,6 \pm 0,2$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

* - Рівень показника БАЗ вірогідно відрізняється від такого в крові, $p < 0,05$.



Не відповідав напруженим запальним реакціям у хворих на поширений туберкульоз рівень IFN- γ як у крові, так і в БАЗ. Значення цього цитокіну, який є пусковим фактором для формування туберкульозної гранульоми, у хворих з поширеним туберкульозним процесом не відрізнялись від такого у здорових, але у хворих з обмеженим туберкульозним процесом його рівень як у крові, так і в БАЗ був вірогідно вищим, ніж у здорових. Можливо невисокий рівень IFN- γ як у крові, так і в БАЗ у хворих на поширений туберкульоз легень обумовлений тим, що *M. tuberculosis* інгібують неінфіковані макрофаги щодо відповіді на стимуляцію IFN- γ здійснювати їх фагоцитоз та клінінг [1, 5]. У той же час інфіковані МБТ макрофаги синтезують IL-6, який також призводить до гальмування як синтезу IFN- γ , так і відповіді неінфікованих макрофагів на нього [1,5]. Отже, високий рівень IL-6 при невисокому рівні IFN- γ , особливо в БАЗ, може свідчити про активне розмноження МБТ та їх внутрішньоклітинну персистенцію. Це співвідношення може визначати тяжкість туберкульозу та його прогноз в процесі лікування.

Рівень протизапального цитокіну IL-4 в крові та БАЗ у хворих з обмеженим туберкульозом легень був вірогідно вищим ніж у пацієнтів з поширеним туберкульозом та перевищували значення цього показника у здорових, $p < 0,05$.

В таблиці 2 наведені дані щодо спонтанного та індукованого синтезу TNF- α макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів. Спонтанний синтез TNF- α , як макрофагами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, у хворих з поширеним туберкульозом легень вірогідно перевищує спонтанний синтез цього цитокіну макрофагами хворих з обмеженим туберкульозом та здорових волонтерів, $p < 0,05$. Показники спонтанного синтезу TNF- α макрофагами периферичної крові у пацієнтів з обмеженим туберкульозом легень не відрізняється від значення здорових. Індуковані макрофаги периферичної крові

у хворих на туберкульоз легень та у здорових значно посилюють синтез TNF- α – при поширеному туберкульозі у 2,1 рази, при обмеженому – у 5,1 рази, у здорових – в 4 рази. Отже резервні можливості макрофагів периферичної крові хворих з поширеним туберкульозом легень вірогідно нижчі, ніж у здорових та у хворих з обмеженим процесом.

Зовсім інша картина спостерігається при індукції синтезу TNF- α альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз – індукований синтез не збільшується порівняно з спонтанним синтезом цього цитокіну, тоді як у здорових він збільшується у 6 разів. При цьому рівень TNF- α , який спонтанно синтезують альвеолярні макрофаги у хворих на туберкульоз, значно нижчий порівняно з спонтанним синтезом цього цитокіну макрофагами периферичної крові – у 2,4 рази у хворих з поширеним туберкульозом і у 1,5 рази з обмеженим процесом, що вірогідно відрізняється, $p < 0,05$. Можна допустити, що нижчі рівні TNF- α , який спонтанно синтезують альвеолярні макрофаги у хворих на туберкульоз порівняно з макрофагами периферичної крові, обумовлені не тільки різною кількістю клітин у культурі макрофагів, але й тим, що частина альвеолярних макрофагів інфікована і МБТ гальмують синтез TNF- α .

В таблиці 3 наведені дані щодо спонтанного та індукованого синтезу IFN- γ макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів. Спонтанний синтез IFN- γ макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз не відрізнявся від здорових. При індукції пірогеналом синтез IFN- γ в усіх групах обстежених різко (в 100 та більше разів) підвищувався, що свідчить про високі резервні можливості цих клітин щодо продукції даного прозапального цитокіну.

Однак індуковані альвеолярні макрофаги у хворих на туберкульоз, незалежно від його тяжкості, не тільки не збільшували синтез IFN- γ , а навпаки зменшували, що свідчить про виснаження резервних можливостей

Таблиця 2

Спонтанний та індукований синтез TNF- α макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез TNF- α	Індукований синтез TNF- α	Спонтанний синтез TNF- α	Індукований синтез TNF- α
1. Хворі з поширеним ТБ	297,1 \pm 54,8	626,1 \pm 99,4*	121,3 \pm 5,6	116,2 \pm 4,7
2. Хворі з обмеженим ТБ	155,8 \pm 15,9	809,2 \pm 84,9*	98,8 \pm 6,2	99,9 \pm 2,2
3. Здорові	157,8 \pm 15,2	633,8 \pm 98,4*	16,9 \pm 3,4	100,7 \pm 11,4
P1-3	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P2-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P1-2	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

* - Рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, $p < 0,05$.



Таблиця 3

Спонтанний та індукований синтез IFN- γ макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез IFN- γ	Індукований синтез IFN- γ	Спонтанний синтез IFN- γ	Індукований синтез IFN- γ
1 Хворі з поширеним ТБ	9,8 \pm 4,1	1261,1 \pm 159,4*	4,3 \pm 1,7	3,7 \pm 1,2
2 Хворі з обмеженим ТБ	2,3 \pm 1,1	886,1 \pm 116,7*	8,5 \pm 2,3	4,9 \pm 3,0
3 Здорові	6,3 \pm 1,5	1325,9 \pm 127,4*	6,3 \pm 1,5	26,7 \pm 11,4
P1-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P2-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P1-2	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

* - Рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, $p < 0,05$.

цих клітин щодо синтезу даного цитокіну або про інфікування макрофагів МБТ.

В таблиці 4 наведені дані щодо спонтанного та індукованого синтезу IL-6 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів.

Макрофаги периферичної крові як у хворих на туберкульоз, так і здорових спонтанно синтезують високі рівні IL-6, при їх індукції пірогеналом синтез цитокіну підвищується в 1,5 рази у хворих з поширеним туберкульозом, в 3,3 рази – з обмеженим ($p < 0,05$), та в 2,4 рази у здорових. Протилежна закономірність спостерігалась у хворих на туберкульоз щодо синтезу даного цитокіну альвеолярними макрофагами. У хворих на туберкульоз спонтанний синтез IL-6 альвеолярними макрофагами не відрізнявся від здорових, а при їх індукції пірогеналом синтез IL-6 не змінювався, тоді як у здорових осіб він збільшувався майже в 4 рази. Це також свідчить про відсутність резервних можливостей альвеолярних макрофагів у хворих на туберкульоз синтезувати IL-6.

В таблиці 5 наведені дані щодо спонтанного та індукованого синтезу IL-4 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів.

Спонтанний синтез та індукований синтез IL-4 макрофагами периферичної крові у хворих з поширеним туберкульозом легень не відрізняється від такого у здорових, а у хворих з обмеженим процесом в легенях спонтанний синтез цього цитокіну вірогідно нижчий, однак резервні можливості клітин при їх індукції пірогеналом значно кращі, ніж у хворих з поширеним туберкульозом та у здорових. Невисокий спонтанний синтез IL-4 у хворих з обмеженим туберкульозом легень вірогідно може визначати ступінь ураження легень МБТ. Відомі експериментальні дослідження, в яких встановлено, що посилення синтезу IL-4 у мишей призводить до прогресування туберкульозу. Заражені МБТ миші, в яких генетично видалений ген, відповідальний за синтез IL-4, одужують від туберкульозу без лікування. У альвеолярних макрофагів резервні можливості щодо синтезу IL-4 вичерпані, при їх індукції пірогеналом синтез цього цитокіну зменшується на відміну від здорових осіб, в яких відбувається вірогідне збільшення синтезу IL-4.

В таблиці 6 наведені дані щодо спонтанного та індукованого синтезу IL-2 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів.

Таблиця 4

Спонтанний та індукований синтез IL-6 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез IL-6	Індукований синтез IL-6	Спонтанний синтез IL-6	Індукований синтез IL-6
1. Хворі з поширеним ТБ	1442,8 \pm 175,5	2220,6 \pm 164,5*	5,2 \pm 1,7	9,0 \pm 3,1
2. Хворі з обмеженим ТБ	1094,3 \pm 131,9	3653,1 \pm 211,4*	2,3 \pm 0,4	2,4 \pm 0,5
3. Здорові	1024,3 \pm 148,5	2485,6 \pm 168,6*	6,7 \pm 2,0	22,6 \pm 2,7*
P1-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P2-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
P1-2	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

* - Рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Спонтанний та індукований синтез ІЛ-4 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез ІЛ-4	Індукований синтез ІЛ-4	Спонтанний синтез ІЛ-4	Індукований синтез ІЛ-4
1 Хворі з поширеним ТБ	14,9 ± 3,7	15,8 ± 4,6	16,2 ± 3,4	13,2 ± 2,3
2 Хворі з обмеженим ТБ	4,5 ± 0,4	10,8 ± 1,7*	17,5 ± 2,2	13,3 ± 2,3
3 Здорові	13,6 ± 5,1	18,3 ± 5,8	23,8 ± 1,8	25,5 ± 0,7
P1-3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P2-3	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P1-2	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

* - Рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, p<0,05.

Таблиця 6

Спонтанний та індукований синтез ІЛ-2 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез ІЛ-2	Індукований синтез ІЛ-2	Спонтанний синтез ІЛ-2	Індукований синтез ІЛ-2
1. Хворі з поширеним ТБ	1183,3 ± 88,5	1185,9 ± 60,7	187,9 ± 33,6	176,2 ± 21,6
2. Хворі з обмеженим ТБ	678,0 ± 70,8	654,8 ± 81,7	53,3 ± 5,5	113,2 ± 30,1
3. Здорові	1359,7 ± 122,1	1091,7 ± 122,3	107,1 ± 6,5	77,7 ± 7,5
P1-3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
P2-3	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
P1-2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05

У хворих з поширеним туберкульозом легень спонтанний та індукований синтез ІЛ-2 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами не відрізняється від такого у здорових осіб. У пацієнтів з обмеженим туберкульозним процесом спонтанний синтез ІЛ-2 цими клітинами знижений, але альвеолярні макрофаги зберігають резервні можливості і при їх індукції фітогемаглютиніном збільшують синтез ІЛ-2 вдвічі, так що його рівень перевищує такий у здорових осіб.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволяють заключити, що цитокіновий профіль у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень має особливості, які відповідають нормальному імунопатогенезу захворювання: значне підвищення у крові концентрації прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, помірне підвищення ІЛ-4 та нормальний рівень ІFN- γ . Макрофаги периферичної крові спонтанно синтезують TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2 у великій кількості, ІFN- γ – у помірній, концентрація цих цитокінів значно збільшується при їх індукції специфічними чинниками (відповідно в 3, 2 та 100 разів), крім ІЛ-2.

Концентрація прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6 (окрім ІFN- γ) в БАЗ, узятото із ураженої сторони легень, в 3-4 рази перевищує їх рівні в крові. Аль-

веолярні макрофаги спонтанно синтезують TNF- α , ІЛ-2 у великій кількості, ІFN- γ , ІЛ-6, ІЛ-4 у помірній, але їх резервні можливості щодо збільшення синтезу цих цитокінів при специфічній індукції відсутні.

Концентрація цитокінів в крові та в БАЗ, узятото з ураженої сторони та функціональні можливості макрофагів периферичної крові та альвеолярних макрофагів залежать від поширеності туберкульозного процесу в легенях. Концентрація прозапальних цитокінів в крові та БАЗ, окрім ІFN- γ , у хворих з поширеним туберкульозом легень значно вище, ніж у пацієнтів з обмеженим туберкульозним процесом. Резервні можливості макрофагів периферичної крові щодо синтезу TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6 у хворих з обмеженим туберкульозом більші, ніж з поширеним туберкульозом. У цих хворих альвеолярні макрофаги мають значні резервні можливості щодо синтезу ІЛ-2, на відміну від пацієнтів з поширеним туберкульозом. Здатність макрофагів периферичної крові до синтезу ІЛ-4 та його концентрація в супернатанті клітин крові може бути критерієм прогнозу туберкульозу. Характерні особливості цитокінового профілю, особливо в БАЗ, узятото зі сторони ураженої легень, залежність концентрації цитокінів в крові та БАЗ від тяжкості туберкульозу, можуть бути застосованими як допоміжний критерій для діагностики туберкульозу та оцінки ефективності лікування.



Здатність макрофагів периферичної крові та альвеолярних макрофагів до синтезу TNF- α , IL-2, IL-6 та їх резервні можливості при їх індукції специфічними чинниками можна використовувати для визначення прогнозу захворювання та в якості критерію ефективності лікування хворих на туберкульоз легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fortune S. M., Solache A., Jaeger A. et al. Mycobacterium tuberculosis Inhibits Macrophage Responses to IFN- γ through Myeloid Differentiation Factor 88-Dependent and -Independent Mechanisms // J. Immunol. - 2004. - V. 72. - N10. - P.6272 - 6280.
2. Buccheri, S., Reljic, R., Caccamo, N. et al. IL-4 Depletion Enhances Host Resistance and Passive IgA Protection against Tuberculosis Infection in BALB/c Mice // European Journal of Immunology. - 2007. - V. 37. - N.3. - P.729-37.
3. Law K., Weiden M., Harkin T. et al. Increased release of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis // Am. J. Reasp. Crit. Care Med. - 1996. - V.153. - N2. - P.799-804.
4. Millington K. A., Innes J. A., Hackforth S. et al. Dynamic Relationship between IFN- γ and IL-2 Profile of Mycobacterium tuberculosis-Specific T Cells and Antigen Load // J. Immunol. - 2007. - V. 178. - N.8. - P.5217-5226.
5. Nagabhushanam V., Solache A., Li-Min Ting et al. Innate Inhibition of Adaptive Immunity: Mycobacterium tuberculosis-Induced IL-6 Inhibits Macrophage Responses to IFN- γ // The Journal of Immunology. - 2003. - V. 171. - P. 4750-4757.
6. Vidvarani M., Selvaraj P., Prabhu Anand et al. Interferon Gamma (IFN γ) & Interleukin-4 (IL-4) Gene Variants & Cytokine Levels in Pulmonary Tuberculosis // The Indian Journal of Medical Research. - 2006. - V. 124. - N4. - P.403-410.

Надійшла 06.12.2007р.

С.А. Черенко, Н.О. Скороходова, А.И. Шпак, Т.И. Гавриленко, М.Ф. Яцына

Цитокиновый профиль у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от тяжести заболевания

Изучали концентрацию TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ в крови и БАС и их уровни в надосадочной жидкости (супернатанты) культур макрофагов с периферической крови и альвеолярных макрофагов из БАС при спонтанном и индуцированном синтезе у 24 больных с распространенным и ограниченным туберкулезом легких и у 10 здоровых волонтеров. Цитокиновый профиль у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких имеет особенности, которые отвечают нормальному иммунопатогенезу заболевания: значительное повышение в крови концентрации воспалительных цитокинов TNF- α , IL-2, IL-6, умеренное повышение IL-4 и нормальный уровень IFN- γ . Макрофаги периферической крови спонтанно синтезируют TNF- α , IL-6, IL-2 в высокой концентрации, IFN- γ - в умеренной, которые значительно увеличиваются при их индукции специфическими свойствами (соответственно в 3, 2 и 100 раз), кроме IL-2. Концентрация воспалительных цитокинов TNF- α , IL-2, IL-6 (кроме IFN- γ) в БАС, взятого с пораженной стороны легких, в 3-4 раза превышает их уровень в крови и прямо зависит от тяжести туберкулезного процесса.

Ключевые слова: цитокиновый профиль, больные, туберкулез легких

S.A. Cherenko, N.O. Skorohodova, O.I. Shpak, T.I. Gavrilenko, M.F. Yatsina

Cytokines profile in patients with newly detected pulmonary tuberculosis according to severity of disease

The concentration of TNF- α , IL-2, 4, 6, IFN- γ in serum, BAL and supernatant of culture of macrophages of peripheral blood and alveolar macrophages with spontaneous and induced synthesis were determined in 24 patients with disseminated and limited tuberculosis process in lung and 10 healthy controls. In patients with newly detected tuberculosis the serum concentration of TNF- α , IL-2, IL-6 were high, normal level of IL-4 and IFN- γ in comparison with healthy controls. Macrophages of peripheral blood spontaneously release increased quantities of TNF- γ , IL-6, IL-2, moderate level of IFN- γ , induced production these cytokines highly increased (accordingly in 3, 2, 100 fold), except IL-2. The concentration of TNF- α , IL-2, IL-6 (except IFN- γ) in BAL from involved sites increased in 3-4 fold and depended from severity of tuberculosis.

Key words: cytokines profile, patients, pulmonary tuberculosis

Відомості про авторів:

Черенко Світлана Олександрівна, д.мед.н., старший науковий співробітник відділення фізіотрії Національного інституту фізіотрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського;

Скороходова Наталія Олегівна, к.мед.н., асистент кафедри фізіотрії і пульмонології ЗМАПО, зав. 1-м легенеvim відділенням КУ "Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру";

Шпак Оксана Іванівна, к.мед.н., зав. ендоскопічним відділенням Національного інституту фізіотрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського;

Гавриленко Тетяна Іллівна, д.мед.н., зав. імунологічної лабораторії Національного наукового центру "Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска АМН України";

Яцына Марія Федорівна, лікар-цитолог ендоскопічного відділення Національного інституту фізіотрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського.

Адреса для листування:

Скороходова Наталія Олегівна, 69009, м. Запоріжжя, вул. Перспективна, 2, ЗОПТКД, 1 легенеve відділення.

Тел. (061) 236-64-72