

УДК 616.24-002.5:615.099]:577.175.1

ТОДОРІКО Л.Д., ЄРЕМЕНЧУК І.В.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

**Резюме. Актуальність.** Туберкульоз (ТБ) відноситься до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів із вираженими змінами в цитокіновій системі. Незважаючи на значні успіхи в досягненні контролю над ТБ, залишається невизначеною роль окремих цитокінів у формуванні резистентних його форм, не вирішені питання ідентифікації інтегральних маркерів прогресування патологічного процесу при мультирезистентному туберкульозі легень (МРТБ), а також відсутнє прогностичне визначення їх ролі в забезпеченні ефективності стандартних програм протитуберкульозної хіміотерапії. У зв'язку із вищезазначеним закономірно виникає необхідність аналізу показників окремих цитокінів у сироватці крові пацієнтів із МРТБ залежно від профілю резистентності, що може відобразити ступінь вираженості місцевого та системного характеру специфічного запалення, особливості імуноцитокінової регуляції з метою удосконалення програми лікування. ТБ відноситься до захворювань, які супроводжуються ендogenous інтоксикацією, тобто накопиченням в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму при порушеному обміні внаслідок запальної реакції. Шляхами формування ендogenous інтоксикації при ТБ є цитотоксична гіпоксія, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, масивне утворення та подальша резорбція продуктів тканинного розпаду, імуноцитокіновий та гормональний дисбаланс тощо. Мета дослідження — оцінити показники ендogenous інтоксикації, встановити особливості цитокінової регуляції у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності мікобактерій та визначити їх роль у формуванні системної запальної реакції.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження стали 116 пацієнтів із діагнозом вперше діагностованого туберкульозу легень із збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів; із МРТБ із діагностованою стійкістю як мінімум до двох препаратів I ряду; хворі на туберкульоз із розширеною резистентністю. Використано клінічні, рентгенологічні, біохімічні, мікроскопічні, мікробіологічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження.

**Результати.** Проведений кореляційний аналіз за Пірсоном між про- і протизапальними цитокінами показав, що у хворих на МРТБ коефіцієнт кореляції негативний, слабкої сили між показниками інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-10, між ІЛ-18 та ІЛ-10 ( $-0,22, p < 0,001$ ;  $-0,16, p < 0,001$ ). Продукція ІЛ-6 та ІЛ-10 у групах хворих на ТБ незалежно від резистентності зростає у відповідь на підвищення синтезу ендотоксинів мікобактерій туберкульозу, наростання ендogenous інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії створює передумови для розвитку їх резистентності. Дисбаланс співвідношення ІЛ-18 та ІЛ-10 у цих хворих характеризує збільшення ступеня тяжкості стану пацієнта, поширеність запального процесу в легенях і формування резистентності; відзначається істотна перевага лімфоцитів Тх 2-го типу (гуморального), що вказує на розвиток дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту та перевагу неефективної протизапальної імунної активації.

**Висновки.** Комплексна оцінка показників інтегральних індексів ендogenous інтоксикації та рівня окремих про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на МРТБ свідчить про помірно виражену ендogenous інтоксикацію, виснажені клітинні ланки імунної реактивності за рахунок формування умов розвитку резистентності мікобактерій туберкульозу із подальшим наростанням цитотоксичної гіпоксії та активації синдрому системної запальної відповіді. Аналіз вмісту ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-18 у плазмі крові хворих із мультирезистентністю довів, що їх рівень залежить від характеру резистентності мікобактерій туберкульозу.

**Ключові слова:** туберкульоз, мультирезистентність, інтерлейкіни, ендogenous інтоксикація.

Адреса для листування з авторами:  
Тодоріко Лілія Дмитрівна  
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

© Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., 2016  
© «Актуальна інфектологія», 2016  
© Заславський О.Ю., 2016

## Вступ

Туберкульоз (ТБ) відноситься до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів із вираженими змінами в цитокіновій системі [5]. Незважаючи на значні успіхи в досягненні контролю над ТБ, залишається невизначеною роль окремих цитокінів (ЦК) у формуванні резистентних його форм, не вирішені питання ідентифікації інтегральних маркерів прогресування патологічного процесу при мультирезистентному туберкульозі легень (МРТБ), а також відсутнє прогностичне визначення їх ролі в забезпеченні ефективності стандартних програм протитуберкульозної хіміотерапії [1, 3].

У зв'язку із вищезазначеним закономірно виникає необхідність аналізу показників окремих ЦК у сироватці крові пацієнтів із МРТБ залежно від профілю резистентності, що може відображати ступінь вираженості місцевого та системного характеру специфічного запалення, особливості імуноцитокінової регуляції з метою удосконалення програми лікування [2, 7].

ТБ відноситься до захворювань, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією (ЕІ), тобто накопиченням в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму при порушеному обміні внаслідок запальної реакції. Шляхами формування ЕІ при ТБ є цитотоксична гіпоксія, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, масивне утворення та подальша резорбція продуктів тканинного розпаду, імуноцитокіновий та гормональний дисбаланс тощо [1, 8].

**Мета дослідження:** оцінити показники ендогенної інтоксикації, установити особливості цитокінової регуляції у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності мікобактерій та визначити їх роль у формуванні системної запальної реакції.

## Матеріали та методи

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню (випадок — контроль). Об'єктом дослідження стали 116 пацієнтів із діагнозом «туберкульоз легень». Залежно від типу ТБ усі пацієнти були розподілені в 3 групи: до 1-ї групи (41 особа) увійшли хворі з діагнозом «вперше діагностований туберкульоз легень» (ВДТБ) зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів; 2-гу групу (63 особи) становили хворі із МРТБ із діагностованою стійкістю як мінімум до двох препаратів I ряду (НР); 3-тю групу (12 осіб) — хворі на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ); контрольну групу становили практично здорові особи (ПЗО; 20 осіб). Вік хворих коливався від 18 до 65 років, переважали чоловіки.

Використані клінічні, рентгенологічні, біохімічні, мікроскопічні, мікробіологічні, імуноферментні та статистичні методи дослідження. Визначення рівня ЦК, зокрема інтерлейкінів (ІЛ) (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18) проводили на імуноферментному аналізаторі Sanrise (зав. № 511000120, фірма Tesan, Австрія) із використанням наборів реагентів для визначення концентрації людських ЦК у біологічних рідинах людини (плазма

крові хворих на ТБ) фірми «Вектор-Бест» (Росія) імуноферментним методом згідно з інструкцією.

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком інтегральних індексів ЕІ [2, 3]: 1) лейкоцитарний індекс інтоксикації, модифікований за В.К. Островським (ЛІО). Норма ЛІО =  $1,5 \pm 0,5$ . ЛІО =  $(C + П + Ю + Мi + Пл. кл.) / (Лф + М + E + B)$ ; 2) індекс Кребса (ІК) — співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої ж кількості лімфоцитів. Норма =  $1,80 \pm 0,46$ . ІК =  $(C + П) / Лф$ ; 3) ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). Норма =  $0,05 \pm 0,08$ . ЯІЕ =  $(M + Ю + П) / C$ ; 4) індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ). Норма =  $1,87 \pm 0,76$ . Л/ШОЕ =  $L \times ШОЕ / 100$ .

**Примітки:** С — сегментоядерні, П — паличкоядерні, Ю — юні форми, Мi — мієлоцити, Пл. кл. — плазматичні клітини, Лф — лімфоцити, М — моноцити, E — еозинофіли, B — базофіли; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

## Результати

Аналіз індексів ЕІ, наведений у табл. 1, показав, що в пацієнтів 2-ї групи спостерігається вірогідне зниження рівня ЛІО стосовно показника 1-ї групи в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ) та встановлена невірогідна різниця показників 2-ї групи із ПЗО ( $p > 0,1$ ). Щодо ІК у 2-ї групі, встановлене вірогідне зниження його в 1,5 раза щодо показника в 1-й групі ( $p_1 < 0,001$ ), однак констатовано приріст даного показника в 2-й групі стосовно ПЗО в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ). Показник ЯІЕ в 2-й групі вірогідно зріс у 6 разів порівняно з ПЗО ( $p < 0,001$ ), та відмічається його зниження в 1,3 раза порівняно з 1-ю групою ( $p_1 < 0,1$ ). Доведено, що індекс співвідношення Л/ШОЕ в 2-й групі зріс в 1,8 раза щодо відповідного показника в 1-й групі ( $p_1 < 0,001$ ) та у 2,1 раза — порівняно з ПЗО ( $p < 0,1$ ).

Оцінка значень ЯІЕ у хворих на МРТБ (2-га група), ймовірно, вказує на стан пацієнтів із середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне зниження показників ЛІО та ІК, однак на рівні помірно вираженої ендогенної інтоксикації не є прогностично сприятливою ознакою, оскільки свідчить на користь виснаження клітинної ланки імунної реактивності за рахунок формування умов до розвитку резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) та зниження опірності організму [6–8]. Відповідно, підвищений показник співвідношення Л/ШОЕ при МРТБ свідчить на користь розвитку синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

За допомогою дисперсійного аналізу досліджувалася наявність впливу індексів ЕІ на показники периферичної крові, що в подальшому може бути критерієм ефективності призначеної програми лікування (табл. 2). Критичне значення статистики для 95% довіри буде  $F_{кр} = 3,92$ . Результати дисперсійного аналізу засвідчили, що індекси ЕІ у 95% випадків мають суттєвий вплив на показники периферичної крові у хворих як на чутливий, так і на резистентний ТБ.

Отже, у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, наявні більш виражені ознаки ендогенної інтоксикації за даними оцінки інтегральних індексів, що є прогностично несприятливим, оскільки свідчить на користь виснаження клітинної ланки імунної регуляції та вимагає застосування відповідної медикаментозної корекції виявлених змін. Ми показали, що ступені індексів ЕІ при МРТБ корелюють із тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ( $r_{xy} = 0,862$ ). Таким чином, аналіз індексів ЕІ може застосовуватися для оцінки ефективності медикаментозної терапії.

Проведений нами порівняльний аналіз показників окремих про- та протизапальних ЦК (табл. 3) показав, що в групах обстежених хворих на ТБ відмічено вірогідне підвищення вмісту ЦК порівняно із ПЗО та визначена вірогідна залежність цих показників від профілю резистентності МБТ. Так, вміст у крові ІЛ-6 у всіх групах хворих на ТБ вірогідно зріс порівняно з показником ПЗО: у 1-й групі рівень ІЛ-6 зріс в 11,08 раза, у 2-й — у 13,9 раза та в 3-й — у 4 рази ( $p < 0,001$ ). Вірогідною була міжгрупова різниця показників вмісту

цього ЦК у крові хворих на чутливий та резистентний ТБ (табл. 3). Рівень ІЛ-6 у 2-й групі зріс в 1,7 раза порівняно з 1-ю групою ( $p_1 < 0,01$ ). Однак у пацієнтів 3-ї групи відмічається зниження рівня ІЛ-6 щодо аналогічних показників у пацієнтів 1-ї групи у 2,8 раза ( $p_2 < 0,001$ ) та 2-ї групи — у 3,5 раза ( $p_3 < 0,001$ ). Низькі значення рівня ІЛ-6 у хворих на ТБ із розширеною резистентністю, на нашу думку, можуть призвести до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції, швидкопрогресуючого перебігу запального процесу, що погано піддається антимікобактеріальній терапії та, ймовірно, є одним із чинників формування власне розширеної резистентності МБТ за рахунок зсуву імунного балансу у бік менш ефективної гуморальної відповіді [1, 4, 8].

Активність ІЛ-18, роль якого полягає в підвищенні стійкості до внутрішньоклітинних патогенів і має важливе значення для формування протитуберкульозного набутого імунітету, вірогідно зростає у хворих із чутливим та МРТБ стосовно ПЗО. Так, у 1-й групі показник ІЛ-18 зріс у 2 рази ( $p < 0,001$ ), відповідно у 2-й групі — в 1,2 раза ( $p < 0,1$ ). Однак у хворих із РРТБ спостерігається тенденція до регресивного зниження вмісту цього

**Таблиця 1. Характеристика інтегральних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень ( $M \pm m$ )**

Інтегральні індекси інтоксикації	ПЗО (n = 20)	1-ша група (n = 41)	Середня похибка з 99% довірою в 1-й групі (p = 0,01)	2-га група (n = 63)	Середня похибка з 99% довірою у 2-й групі (p = 0,01)
ЛІО	1,5 ± 0,5	2,60 ± 0,33 p < 0,001	0,42	1,80 ± 0,15 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,1	0,19
ІК	1,80 ± 0,46	3,60 ± 0,52 p < 0,001	0,66	2,40 ± 0,23 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	0,29
ЯІЕ	0,05 ± 0,08	0,4 ± 0,1 p < 0,001	0,21	0,30 ± 0,04 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	0,05
Л/ШОЕ	1,87 ± 0,76	2,2 ± 0,6 p < 0,1	0,84	3,90 ± 0,94 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	1,2

**Примітки:** p — ступінь вірогідності різниці показників ПЗО та 1-ї та 2-ї груп; p<sub>1</sub> — ступінь вірогідності різниці показників 1-ї та 2-ї груп.

**Таблиця 2. Дисперсійний аналіз ступеня впливу інтегральних індексів ендогенної інтоксикації на показники периферичної крові**

Ступінь впливу	1-ша група (n = 41)			2-га група (n = 63)		
	Сегментоядерні нейтрофіли	Паличкоядерні нейтрофіли	Лімфоцити	Сегментоядерні нейтрофіли	Паличкоядерні нейтрофіли	Лімфоцити
ЛІО, %	94,2 (H1)*	57,9 (H1)*	82,5 (H1)*	95,2 (H1)*	57,3 (H1)*	89,2 (H1)*
ІК, %	93,8 (H1)*	52,5 (H1)*	80,1 (H1)*	95,1 (H1)*	53,9 (H1)*	88,7 (H1)*
ЯІЕ, %	94,6 (H1)*	66,2 (H1)*	—	95,5 (H1)*	65,3 (H1)*	—
	<b>Лейкоцити</b>	<b>ШОЕ</b>		<b>Лейкоцити</b>	<b>ШОЕ</b>	
Л/ШОЕ, %	58,8 (H1)*	29,3 (H1)	—	37,1 (H1)	44,4 (H1)	—

**Примітки:** H0 — не впливає на результуючий показник; H1 — суттєвий вплив на результуючий показник; \* — найбільший ступінь впливу; H — нейтрофіли.

**Таблиця 3. Вміст у плазмі крові окремих цитокінів при чутливому та резистентному туберкульозі легень (M ± m)**

Показники	ПЗО (n = 20)	Кількість обстежених хворих (n = 116)		
		1-ша група (n = 41)	2-га група (n = 63)	3-тя група (n = 12)
ІЛ-6, пг/мл	1,708 ± 0,015	18,92 ± 14,17 p < 0,001	23,70 ± 13,39 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01	6,84 ± 5,40 p < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,001
ІЛ-10, пг/мл	1,790 ± 0,127	4,20 ± 0,75 p < 0,05	3,38 ± 0,79 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,001	3,55 ± 0,23 p < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,4
ІЛ-18, пг/мл	268,34 ± 101,74	537,67 ± 276,67 p < 0,001	329,32 ± 148,10 p < 0,1 p <sub>1</sub> < 0,001	194,11 ± 81,89 p < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> > 0,05

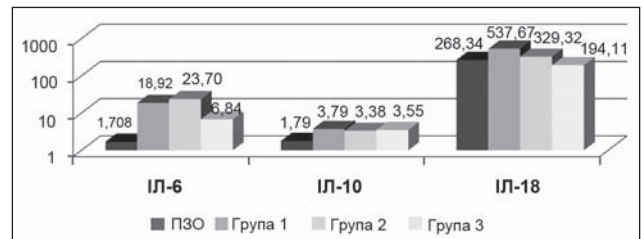
**Примітки:** P — ступінь вірогідності показників стосовно ПЗО; p<sub>1</sub> — ступінь вірогідності різниці показників 1-ї та 2-ї груп; p<sub>2</sub> — ступінь вірогідності різниці показників 1-ї та 3-ї груп; p<sub>3</sub> — ступінь вірогідності різниці показників 2-ї та 3-ї груп.

ЦК менше від показників контрольної групи. Рівень ІЛ-18 у 3-й групі знизився в 1,4 раза порівняно з ПЗО (p < 0,05) (рис. 1). Доведена міжгрупова різниця показників ІЛ-18 у хворих на чутливий та резистентний ТБ. Так, у 2-й групі спостерігається зниження рівня ІЛ-18 порівняно з 1-ю групою в 1,6 раза (p<sub>1</sub> < 0,001), відповідно, зниження рівня ІЛ-18 у 3-й групі порівняно з 1-ю групою — у 2,7 раза (p<sub>2</sub> < 0,001). Також спостерігається зниження вмісту ІЛ-18 у 3-й групі в 1,7 раза порівняно з 2-ю групою (p<sub>3</sub> < 0,05). Різниця вмісту ІЛ-18 у плазмі крові хворих на чутливий та резистентний ТБ знаходиться на абсолютному рівні статистичної значущості (p<sub>1,2</sub> < 0,001). Отримана нами низька реакція ІЛ-6 та ІЛ-18 при РРТБ свідчить про неспроможність організму протистояти формуванню резистентності МБТ.

Про виражену активацію всіх фаз запального процесу в обстежуваних групах хворих свідчить вірогідний приріст рівня протизапального ІЛ-10 щодо показників ПЗО (табл. 3). Так, у 1-й групі рівень ІЛ-10 зріс у 2,3 раза, у 2-й — в 1,8 раза, у 3-й — в 1,9 раза (p < 0,001), що свідчить про пригнічення клітинного імунітету та, можливо, про початок хронізації запального специфічного процесу. Вміст ІЛ-10 у хворих на чутливий ТБ зріс в 1,2 раза порівняно з показником 2-ї та 3-ї груп (p<sub>1</sub> < 0,001, p<sub>2</sub> < 0,01). При порівнянні вмісту показника ІЛ-10 у 2-й та 3-й групах статистично вірогідних відмінностей не виявлено (p<sub>3</sub> > 0,4).

Нами встановлено, що варіант резистентності МБТ залежить від рівня окремих про- та протизапальних ЦК: чим більш виражений дисбаланс ЦК, аж до формування синдрому виснаження імунної відповіді, тим ширший профіль фармакорезистентності (табл. 4).

Проведений аналіз рівня окремих ІЛ у хворих на МРТБ показав наявність вірогідної різниці щодо показників ПЗО. Так, ІЛ-6 у групі 2А зріс у 3,7 раза, у 2Б — у 19,4 раза, у групі 2С — у 16,8 раза порівняно з показником ПЗО (p < 0,001) (табл. 4). Вміст протизапального ІЛ-10 у групі 2А зріс у 1,9 раза, у 2Б — у



**Рисунок 1. Динаміка рівнів про- та протизапальних цитокінів (пг/мл) при чутливому та резистентному ТБ**

2,1 раза, у 2С — в 1,6 раза (p < 0,001). Рівень ІЛ-18 у групі 2А зріс в 1,2 раза порівняно з показником ПЗО (p > 0,1), відповідно в групі 2Б — в 1,3 раза (p < 0,05), у 2С — в 1,2 раза (p < 0,1).

При порівнянні міжгрупової різниці показників у хворих на МРТБ залежно від профілю стійкості рівень ІЛ-6 у групі 2А був нижчим у 5,4 раза порівняно з групою 2Б із ширшим профілем (p<sub>1</sub> < 0,001), відповідно, спостерігається зниження рівня ІЛ-6 у 4,6 раза порівняно з групою 2С (p<sub>1</sub> < 0,001). Відмічається підвищення рівня протизапального ІЛ-10 у хворих на МРТБ залежно від профілю резистентності. Так, у групі 2Б рівень ІЛ-10 зріс в 1,1 раза порівняно з показником групи 2А (p<sub>1</sub> > 0,1) та в 1,3 раза — групи 2С (p<sub>1</sub> > 0,1). Рівень ІЛ-18 у групі 2Б зріс в 1,1 раза порівняно з показником групи 2А (p<sub>1</sub> > 0,1) та групи 2С (p<sub>1</sub> > 0,1).

Провівши аналіз рівнів про- та протизапальних ЦК у хворих на РРТБ (табл. 4), також спостерігаємо вірогідний приріст щодо показників ПЗО незалежно від профілю резистентності. Так, рівень ІЛ-6 у групах 3А та 3Б зріс у 4 раза (p < 0,001). Рівень протизапального ІЛ-10 у групах 3А та 3Б зріс у 2 рази (p < 0,001). Слід звернути увагу на зниження рівня ІЛ-18 у групах 3А та 3Б в 1,4 раза порівняно з ПЗО (p < 0,1). У хворих на РРТБ залежно від профілю резистентності в групах порівняння статистично вірогідних відмінностей не виявлено (p<sub>2</sub> > 0,1).

Таблиця 4. Вміст у плазмі крові окремих цитокінів залежно від профілю резистентності МБТ ( $M \pm m$ )

Показники	ПЗО (n = 20)	Профіль резистентності				
		2-га група (n = 48)			3-тя група (n = 12)	
		Група 2А, n = 14 (HRS)	Група 2Б, n = 17 (HRSEZKm/Et)	Група 2С, n = 11 (HRSEZ)	Група 3А, n = 5 (HRSEOfIkM)	Група 3Б, n = 7 (HRSEOfIAm)
ІЛ-6, пг/мл	1,708 ± 0,015	6,27 ± 2,80 p < 0,001	34,11 ± 4,53 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	28,65 ± 9,84 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	6,74 ± 3,48 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001	6,82 ± 2,56 p < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,1
ІЛ-10, пг/мл	1,79 ± 0,127	3,46 ± 1,29 p < 0,001	3,66 ± 0,27 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,1	2,89 ± 0,51 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,1	3,54 ± 0,16 p < 0,001	3,48 ± 0,16 p < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,1
ІЛ-18, пг/мл	268,34 ± 101,74	313,11 ± 88,19 p > 0,1	345,67 ± 48,81 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,1	328,92 ± 48,98 p < 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1	191,49 ± 84,1 p < 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05	198,18 ± 87,76 p < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,1

**Примітки:** P — ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників щодо ПЗО; p<sub>1</sub> — ступінь вірогідності різниці показників груп 2А і 2Б, 2А і 2С; p<sub>2</sub> — ступінь вірогідності різниці показників груп 3А і 3Б; А, Б, С — варіант резистентності МБТ до АМБП.

Проведений кореляційний аналіз за Пірсоном між про- та протизапальними ЦК показав, що у хворих на чутливий ТБ між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10, а також між ІЛ-18 та ІЛ-10 коефіцієнт кореляції є негативним, слабкої сили ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,08$ ,  $p < 0,001$ ). У хворих на МРТБ коефіцієнт кореляції також виявився негативним, слабкої сили як між показниками ІЛ-6 та ІЛ-10, так і між ІЛ-18 та ІЛ-10 ( $r = -0,22$ ,  $r = -0,16$ ;  $p < 0,001$  в обох випадках). Однак у хворих на РРТБ установлений сильний зворотний негативний зв'язок між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 ( $r = -0,9$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як між ІЛ-18 та ІЛ-10 є наявним позитивний зв'язок середньої сили ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ). Таким чином, проведений нами кореляційний аналіз між досліджуваними ЦК у хворих на РРТБ свідчить про несприятливий прогноз перебігу туберкульозної інфекції, який, мабуть, вказує, що дефект клітинно-опосередкованого імунного захисту є більш глибоким і супроводжується недостатньою ефективністю протизапальної імунотокінової активації та поширенням специфічного запального процесу в легенях.

## Обговорення

На нашу думку, продукція ІЛ-6 та ІЛ-10 у групах хворих на ТБ незалежно від резистентності зростає у відповідь на підвищення синтезу ендотоксинів МБТ та наростання ЕІ та цитотоксичної гіпоксії, що створює передумови для розвитку їх резистентності. Чим викликана відсутність кореляції між даними ІЛ, поки що незрозуміло, однак це положення не є принциповим, оскільки найбільш важливим і прогностичним критерієм є дисбаланс між ІЛ-18 та ІЛ-10: при збільшенні ступеня тяжкості стану пацієнта, поширеності запального процесу в легенях та формуванні резистентності відмічається суттєва перевага Тх 2-го типу (гуморального), що вказує на розвиток дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту та перевагу протизапальної імунної активації.

Вірогідний приріст вмісту ІЛ-6 у плазмі крові засвідчує про високу активність системної запальної реакції, що максимально виражена при МРТБ ( $23,70 \pm 13,39$ ). Цей ЦК відіграє ключову роль у розвитку запального процесу, імунної відповіді на інфекційний чинник та пошкодження легеневої паренхіми з формуванням масивних деструктивних змін, які наявні в обстежуваних нами групах пацієнтів. ІЛ-6 відводиться особлива роль гепатоцитактивуючого фактора, який сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків загальної запальної реакції, що призводить до виходу специфічного запалення за межі бронхолегеневої паренхіми та активації синдрому системної запальної відповіді.

Високий рівень ІЛ-10 у хворих на ТБ легень є прогностично сприятливим, оскільки багатофункціональні протизапальні властивості ІЛ-10 — здатність пригнічувати синтез більшості прозапальних ЦК та блокувати апоптоз макрофагів та моноцитів — відіграють важливу роль у формуванні обмеженого специфічного запального процесу в бронхолегеневій паренхімі. З урахуванням того, що при МРТБ та РРТБ показники ІЛ-10 є не надто високими та вірогідно нижчими за такі при ВДТБ, у таких хворих переважають поширені, дисеміновані форми ТБ над інфільтративними (співвідношення 1 : 2).

## Висновки

1. Комплексна оцінка показників ендогенної інтоксикації на основі загального аналізу крові у хворих на мультирезистентний туберкульоз свідчить про помірно виражену ендогенну інтоксикацію та виснаження клітинної ланки імунної реактивності за рахунок формування умов до розвитку резистентності мікобактерій туберкульозу з подальшим розвитком синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунodefіцитного стану. Доведена наявність тісної позитивної кореляції між лейкоцитарними індексами інтоксикації та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому ( $r_{xy} = 0,862$ ).

2. Цитокиновий дисбаланс при мультирезистентному туберкульозі формується за рахунок вірогідного підвищення рівня ІЛ-6 (в 1,7 раза;  $p_1 < 0,01$ ) та вірогідного зниження рівня ІЛ-10 та ІЛ-18 (в 1,2 раза;  $p_1 < 0,001$ ); однак при туберкульозі з розширеною резистентністю спостерігається приріст рівня ІЛ-6 (у 4 рази,  $p < 0,001$ ) та рівня ІЛ-10 (у 2 рази,  $p < 0,001$ ) на тлі зниження рівня ІЛ-18 (в 1,4 раза,  $p < 0,1$ ), що свідчить на користь наростання синдрому системної запальної відповіді на тлі ендогенної інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії.

3. Порівняльний аналіз вмісту окремих про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних (ІЛ-10) цитокинів у плазмі крові хворих із хіміорезистентністю довів, що їх рівень залежить від варіанта резистентності мікобактерії туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів: чим більше значущих зрушень цитокинового балансу, тим ширший спектр резистентності.

## Список літератури

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 26-34.
2. Воробьева О.А. Взаимосвязь клинических проявлений и уровня эндогенной интоксикации больных туберкулезом легких / О.А. Воробьева // Туберкулез в России: Мат-лы VIII Российского съезда фтизиатров. — М.: ООО «Идея», 2007. — С. 170.
3. Фещенко Ю.І. Епідеміологічні та організаційні аспекти надання інтегрованої медичної допомоги хворим на ВІЛ/СНІД, туберкульоз, інфекційний гепатит та наркотичну залежність в Україні / Ю.І. Фещенко, А.М. Вієвський, В.М. Мельник та ін. // Укр. пульмон.ж. — 2013. — № 3. — С. 34-46.
4. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойнодеструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янго-

ленко, С.В. Макаров // Клиническая диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50-53.

5. Мельник В.М. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич, Т.М. Марцинюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 3. — С. 5-10.

6. Разнатовская Е.Н. Эффективность Genexpert MTB/RIF у больных с новыми случаями и рецидивами туберкулеза легких / Е.Н. Разнатовская, А.А. Михайлова, И.А. Костенко // Актуальная инфектология. — 2015. — № 2(7). — С. 55-57.

7. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу / Л.Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2014. — № 3. — С. 16-20.

8. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність / Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, М.М. Гришин // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 1(16). — С. 60-67.

9. 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. — V. 38, № 2. — P. 370-375.

10. El-Masry S. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis / S. El-Masry, M. Lotfy, W.A. Nasif et al. // Acta. Microbiol. Immunol. Hung. — 2007. — Vol. 54, № 1. — P. 65-77.

11. Todoriko L.D. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach / L.D. Todoriko, A.V. Boiko, I.V. Yeremenchuk et al. // Бук. мед. вісник. — 2011. — № 2. — С. 173-178.

12. Jonna Idh. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis / Idh. Jonna, Mekidim Mckonnen, Ebba Abate et al. // PLoSOne. — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. 1-6.

Отримано 28.01.16 ■

Тодоріко Л.Д., Еременчук І.В.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Резюме. Актуальность.** Туберкулез (ТБ) относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновой системе. Несмотря на значительные успехи в достижении контроля над ТБ, остается неопределенной роль отдельных цитокинов в формировании резистентных его форм; не решены вопросы идентификации интегральных маркеров прогрессирования патологического процесса при МРТБ, а также отсутствует прогностическое определение их роли в обеспечении эффективности стандартных программ противотуберкулезной химиотерапии. ТБ относится к заболеваниям, которые сопровождаются эндогенной интоксикацией, т.е. накоплением в организме конечных и промежуточных продуктов метаболизма вследствие нарушенного обмена при воспалительной реакции. Пути формирования эндогенной интоксикации при ТБ являются цитотоксическая гипоксия,

нарушение внутриклеточного гомеостаза, массивное образование и дальнейшая резорбция продуктов тканевого распада, иммуноцитоклинов и гормональный дисбаланс и т.д. В связи с вышеуказанным закономерно возникает необходимость анализа показателей отдельных цитокинов в сыворотке крови пациентов с МРТБ в зависимости от профиля резистентности, который может отражать степень выраженности местного и системного характера специфического воспаления, особенности иммуноцитоклиновой регуляции с целью усовершенствования программы лечения. Цель исследования — оценить показатели эндогенной интоксикации, установить особенности цитокиновой регуляции у больных с мультирезистентным туберкулезом легких в зависимости от профиля резистентности микобактерий и определить их роль в формировании системной воспалительной реакции.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали 116 пациентов с туберкулезом легких с диагнозом впервые диагностированного туберкулеза легких с сохраненной чувствительностью к антимикобактериальным препаратам; с МРТБ с диагностированной устойчивостью как минимум к двум препаратам I ряда; больные туберкулезом с расширенной резистентностью. Используются клинические, рентгенологические, биохимические, микроскопические, микробиологические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

**Результаты.** Проведенный корреляционный анализ по Пирсону между про- и противовоспалительными цитокинами показал, что у пациентов с МРТБ коэффициент корреляции отрицательный, слабой силы между показателями интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-10, между ИЛ-18 и ИЛ-10 ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,00$ ;  $r = -0,16$ ,  $p < 0,001$ ). Продукция ИЛ-6 и ИЛ-10 в группах больных ТБ независимо от резистентности возрастает в ответ на повышение синтеза эндотоксинов микобактерий туберкулеза, нарастание эндогенной интоксикации и цитотоксической гипоксии создает предпосылки для развития их резистентности. Дисбаланс соотношения ИЛ-18 и ИЛ-10 у этих больных характеризует увеличение степени тяжести состояния паци-

ента, распространенность воспалительного процесса в легких и формирование резистентности; отмечается существенное преимущество лимфоцитов Тх 2-го типа (гуморального), что указывает на развитие дефекта клеточно-опосредованной иммунной защиты и преимущество неэффективной противовоспалительной иммунной активации.

**Заключение.** Комплексная оценка показателей интегральных индексов эндогенной интоксикации и уровня отдельных про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови больных МРТБ свидетельствует об умеренно выраженной эндогенной интоксикации, истощении клеточного звена иммунной реактивности за счет формирования условий развития резистентности микобактерий туберкулеза с последующим нарастанием цитотоксической гипоксии и активации синдрома системного воспалительного ответа. Анализ содержания ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18 в плазме крови больных с мультирезистентностью доказал, что их уровень зависит от характера резистентности микобактерий туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, мультирезистентность, интерлейкины, эндогенная интоксикация.

*Todoriko L.D., Yeremenchuk I.V.*

*Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine*

#### FEATURES OF CYTOKINE REGULATION IN MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS DEPENDING ON SEVERITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION

**Summary. Introduction.** Tuberculosis (TB) belongs to interleukin-dependent immunodeficiencies with pronounced changes in cytokine system. Despite significant progress achieved in TB control, the role of some cytokines in the development of its resistant forms remains unclear; the issues of identification of integrated markers of progression of the pathological process in multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is unsolved; as well as no prognostic determination was made in terms of their role in ensuring the effectiveness of standard programs for tuberculosis chemotherapy. In view of the above, it is necessary to analyze indicators of certain cytokines in the blood serum of patients with MDR TB, depending on the resistance profile, which may reflect the severity of local and systemic nature of the specific inflammation, features of immunocytokine regulation in order to improve treatment programs. TB belongs to diseases that are accompanied by endogenous intoxication, i.e. accumulation in the body of end and intermediate products of metabolism in metabolism impaired due to inflammatory response. Pathways of endogenous intoxication development in TB are cytotoxic hypoxia, violation of intracellular homeostasis, massive generation and further resorption of tissue decay products, immunocytokine and hormonal imbalance, etc. The objective of this study — to estimate the parameters of endogenous intoxication, to determine the features of cytokine regulation in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis depending on the resistance profile of mycobacteria and to define their role in the development of systemic inflammatory response.

**Materials and methods.** The study included 116 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and preserved sensitivity to antimycobacterials; with MDR TB and diagnosed resistant to at least two first-line agents; tuberculosis patients with enhanced resistance.

Clinical, radiological, biochemical, microscopic, microbiological, immune-enzymatic and statistical study methods were used.

**Results.** Pearson correlation analysis between pro- and anti-inflammatory cytokines showed that in patients with MDR TB there is a weak negative correlation between the levels of interleukin (IL)-6 and IL-10, IL-18 and IL-10 ( $-0.22$ ,  $p < 0,001$ ;  $-0.16$ ,  $p < 0.001$ ). Production of IL-6 and IL-10 in groups of TB patients, independent of resistance, increases in response to increased synthesis of endotoxins of *Mycobacterium tuberculosis*; growth of endogenous intoxication and cytotoxic hypoxia predetermines the development of their resistance. The imbalance of IL-18 and IL-10 ratio in these patients characterizes the increase in severity of the patient's state, the spread of inflammatory processes in the lungs and the development of resistance; there is a significant advantage of the Тх-lymphocyte type 2 (humoral), which indicates the development of defect in cell-mediated immune response and prevalence of an ineffective anti-inflammatory immune activation.

**Conclusions.** Comprehensive assessment of integral indices of endogenous intoxication and level of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma of patients with MDR TB shows a moderate endogenous intoxication, break down of the cellular component of the immune reactivity due to the formation of conditions for the development of *Mycobacterium tuberculosis* resistance, with further growth of cytotoxic hypoxia and activation of systemic inflammatory response syndrome. Analysis of plasma concentration of IL-6, IL-10 and IL-18 in patients with multidrug-resistance proved, that their level depends on the nature of *Mycobacterium tuberculosis* resistance.

**Key words:** tuberculosis, multidrug-resistance, interleukins, endogenous intoxication.