

## ПОРУШЕННЯ ЛОКАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ

О.П. Мельник, М.М. Островський

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

## НАРУШЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОВМЕЩЕННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

О.П. Мельник, Н.Н. Островский

ГВНЗ “Ивано-Франковский национальный медицинский университет”

## VIOLATION OF A LOCAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE TUBERCULOSIS COMBINED WITH CHRONIC BRONCHITIS

O.P. Melnyk, M.M. Ostrovskyi

Ivano-Frankivsk National Medical University

**Резюме.** Обстежено 59 хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом. У хворих на хронічний бронхіт верифікацію діагнозу та його формулювання проводили на підставі Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Х, клінічних та фізикально-інструментальних ознак (продуктивний кашель протягом кількох місяців упродовж 2 років, хрипи, 2-3 загострення на рік протягом 2 років, збереження у фазі ремісії ознак порушення вентиляції, рентгенологічні симптоми склерозу) [8, 10]. Діагноз інфільтративного туберкульозу виставляли згідно з матеріалами наказу МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 – «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги туберкульозу» [11]. При обстеженні виявлено порушення локальної імунної відповіді, а саме при поєднаній патології зменшення ІЛ-4 та зростання ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті, порівняно з даними у хворих виключно з моноваріантом патології.

**Ключові слова:** *інфільтративний туберкульоз, хронічний бронхіт, бронхоальвеолярний вміст, цитокіни.*

**Резюме.** Обследовано 59 больных инфильтративным туберкулезом, совмещенным с хроническим бронхитом. У больных хроническим бронхитом верификацию диагноза и его формулировка проводили на основании Международной статистической классификации болезней и проблем здоровья Х, клинических и физикальных - инструментальных признаков (продуктивный кашель в течение нескольких месяцев в течение 2 лет, хрипы, 2-3 обострения в год в течение 2 лет, сохранение в фазе ремиссии признаков нарушения вентиляции, рентгенологические симптомы склероза) [8, 10]. Диагноз инфильтративного туберкулеза выставляли по материалам приказа МОЗ Украины № 1091 от 21.12.2012 - «Об утверждении унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи туберкулезу» [11]. При обследовании выявлены нарушения локального иммунного ответа, а именно при сочетанной патологии уменьшение ИЛ-4 и рост ИЛ-6 в бронхоальвеолярном содержании по сравнению с данными у больных исключительно моновариантом патологии.

**Ключевые слова:** *инфильтративный туберкулез, хронический бронхит, бронхоальвеолярные содержание, цитокины.*

**Abstract.** The study involved 59 patients with infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis. In patients with chronic bronchitis diagnosis and verification of its wording was performed basing on the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems X Clinical and instrumental and physical characteristics (productive cough for several months for 2 years, wheezing, exacerbation of 2-3 year 2 years, save in remission of impaired ventilation and radiological symptoms of multiple sclerosis) [8, 10]. The diagnosis of infiltrative tuberculosis exhibited by materials order MH of Ukraine № 1091 from 21.12.2012 - “On approval of unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (tertiary) health care tuberculosis” [11]. The examination revealed a violation of the local immune response, such as comorbidity reduction in IL-4 and increased IL-6 in bronchoalveolar content compared to patients with only one disease.

**Keywords:** *infiltrative tuberculosis, chronic bronchitis, bronchoalveolar contents cytokines.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** За останні десятиріччя відбулися суттєві зміни в епідеміології, клініці, структурі клінічних форм, ускладнень і супутньої патології туберкульозу легень [3, 4, 5, 15]. Збільшилася кількість хворих із ускладненнями та хронічною патологією бронхів, створюючи передумови для виникнення більш тяжких форм туберкульозу з порушеннями функції зовнішнього дихання і зниження ефективності лікування [5, 6, 7, 12]. Вивчення особливостей патогенезу туберкульозного процесу в умовах епідемії, стрімка еволюція функціональної та ендоскопічної діагностики, збільшення частки досконалих обстежених хворих у фтизіатричних закладах привертає увагу лікарів на супутні ендобронхіальні запальні процеси та бронхообструкцію [3, 4, 12]. На сьогодні туберкульоз в Україні є найпоширенішою інфекційною хворобою, яка посідає перше місце в структурі смертності людей від інфекційних захворювань [17, 18].

Епідемія ТБ характеризується великою кількістю пацієнтів із деструктивними формами захворювання [16]. Це означає, що кожен із таких пацієнтів може зайняти своє місце в епідемічному ланцюжку і продовжити поширення тубер-

кульозної інфекції, якщо лікування виявиться неефективним.

Наступною проміжною ознакою сучасної ситуації є те, що все частіше відзначається картина поєднання туберкульозного процесу з іншою супутньою патологією.

Наявність хронічного неспецифічного запального процесу в бронхіальному дереві при розвитку специфічного запалення, яким є інфільтративний туберкульоз легень, імовірно здатен модерувати наростання явищ бронхообструкції.

Згідно з даними літератури [5, 14, 20], чинниками виникнення БОС у хворих на ТБ легень є мета- і посттуберкульозний пневмофіброз із порушенням архітекτονіки і топографії бронхолегеневої системи, що призводить до деформації бронхів, утворення бронхоектазів, торпідного перебігу ТБ та прогресування запальних змін у слизовій оболонці бронхів із порушенням місцевого імунного захисту та формуванням мукоциліарної недостатності [7].

З'явилося багато різновекторних фактів, які свідчать про те, що порушення продукції цитокінів є її причиною й одночасно наслідком патологічних відхилень імунної відповіді при туберкульозі [19]. За даними А. Ф. Возіанова [2]

значну роль у формуванні як захисту, так і процесів розвитку й прогресування хвороби відіграє система інтерферонів. Активовані контактом з антигеном та IFN- $\gamma$  макрофаги продукують IL-12, який стимулює диференціацію незрілих CD4 лімфоцитів у Т-хелпери I-го типу, котрі після презентації їм антигену активуються й продукують цілий ряд цитокінів (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) [1]. Наслідком дії перерахованих трансмітерів є активація цитотоксичних CD8 лімфоцитів, які забезпечують цитоліз відповідних клітин-мішеней, що завершується елімінацією збудників, в тому числі й МБТ, а особливо за умови їх внутріклітинної локалізації [2, 13].

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики патогенетичних порушень у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом.

### Матеріали і методи

Обстежено 59 хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом. Верифікацію діагнозу хронічний бронхіт та його формулювання проводили на підставі Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я X, клінічних та фізикально-інструментальних ознак (продуктивний кашель протягом кількох місяців упродовж 2 років, хрипи, 2-3 загострення на рік протягом 2 років, збереження у фазі ремісії ознак порушення вентиляції, рентгенологічні симптоми склерозу) [8, 10]. Діагноз інфільтративний туберкульоз виставляли згідно матеріалів наказу МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 – «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги туберкульозу» [11]. Фібробронхоскопію проводили 59 хворим.

З метою дослідження впливу хронічного бронхіту на перебіг інфільтративного туберкульозу хворих розділили на три дослідні групи: I група складалася з 18 хворих на хронічний бронхіт; II група включала 14 пацієнтів із інфільтративним туберкульозом; III група включала 27 осіб, хворих на інфільтративний туберкульоз поєднаний із хронічним бронхітом.

Фібробронхоскопію (ФБС) проводили за допомогою фібробронхоскопу фірми „Olympus BF-20” (Японія) з одночасним взяттям бронхоальвеолярного вмісту та оцінкою запальних змін трахеобронхіального дерева згідно з загальноприйнятою методикою за J. Lemoine у модифікації Г.І.Лукомського.

### Результати та їх обговорення

Дослідження імунної відповіді на рівні ендобронхіального вмісту IFN- $\gamma$ , IL-4 та IL-6 проведено у 18 хворих на хронічний бронхіт, 14 пацієнтам із інфільтративним туберкульозом та 27 особам із інфільтративним туберкульозом, поєднаним із хронічним бронхітом. Контрольну групу склали 15 ПЗО без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту й іншої патології внутрішніх органів.

Нами оцінено ряд параметрів, які дали змогу характеризувати стан імунної відповіді при інфільтративному туберкульозі, хронічному бронхіті та при поєднанні інфільтративного туберкульозу та хронічного бронхіту. Так, у процесі проведення роботи нами встановлено, що в ПЗО рівень IL-6 бронхоальвеолярного вмісту був  $(45,52 \pm 4,14)$  пг/мл, IL-4 –  $(9,03 \pm 0,17)$  пг/мл, а показник IFN- $\gamma$  склав  $(1,31 \pm 0,12)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Хочемо особливо підкреслити, що характерною ознакою хронічного бронхіту у фазі загострення було виявлене нами різке наростання титрів IL-6 у бронхоальвеолярному вмісті (I група хворих): даний показник достовірно зріс на

момент госпіталізації в 2,05 рази, порівняно з показниками групи контролю ( $p_2 < 0,05$ ) (табл. 1). Більш виражене, ніж у осіб I групи дослідження наростання рівня IL-6 ми спостерігали у пацієнтів із інфільтративним туберкульозом легень, де даний цитокін становив  $(93,27 \pm 0,06)$  пг/мл ( $p_1 < 0,05$ ), що було в 3,20 рази ( $p_2 < 0,05$ ) більше від значень групи ПЗО.

Проте, максимально маніфестною була динаміка наростання титрів IL-6 у бронхоальвеолярному вмісті в III групі хворих: рівень IL-6 у хворих при поєднанні інфільтративного туберкульозу та хронічного бронхіту був у 4,49 рази ( $p_2 < 0,05$ ) вищий від значення аналогічного показника в групі ПЗО, в 2,21 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з I групою хворих та в 1,40 рази ( $p_1 < 0,05$ ), порівняно з II групою хворих.

Як достовірно впливає з проведених нами досліджень, рівень IL-4 у хворих на хронічний бронхіт (I група хворих) був у 1,69 рази нижчий від значення аналогічного показника в групі ПЗО ( $p_2 < 0,05$ ).

Характерною ознакою інфільтративного туберкульозу було виявлене нами різке зниження титрів IL-4 у бронхоальвеолярному вмісті: даний показник склав  $(4,98 \pm 0,47)$  пг/мл, а це 1,81 раз нижче, ніж у I групи хворих ( $p_1 < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Для поєднаної патології (III група хворих) показовим є встановлений достовірний дефіцит IL-4, який на момент госпіталізації був понижений у 3,29 рази у порівнянні з групою ПЗО ( $p_2 < 0,05$ ), а також на 7,02% нижчим від показників у I групі ( $p_1 < 0,05$ ) та на 94,52% - у II групі хворих ( $p_1 < 0,05$ ).

Для хронічного бронхіту у фазі загострення (I група хворих) характерним є також і зниження рівня IFN- $\gamma$ , який до початку лікування був понижений на 16,96% порівняно з групою ПЗО, де даний показник становив  $(1,31 \pm 0,12)$  пг/мл ( $p_2 < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Проведені подальші дослідження встановили, що вміст IFN- $\gamma$  в бронхоальвеолярному вмісті значно різнився у хворих із хронічним бронхітом у фазі загострення (I група хворих), порівняно з даними хворих на інфільтративний туберкульоз (II група хворих), зокрема нами зафіксовано зменшення рівня IFN- $\gamma$  на 34,93% ( $p_1 < 0,05$ ), порівняно з I групою хворих, та в 1,58 рази нижчим, порівняно з групою ПЗО ( $p_2 < 0,05$ ).

Хочемо особливо підкреслити, що характерною ознакою інфільтративного туберкульозу на фоні хронічного бронхіту було виявлене нами надзвичайно різке зниження титрів IFN- $\gamma$  у бронхоальвеолярному вмісті: даний показник зменшився в 2,79 рази, порівняно з показниками групи контролю ( $p_2 < 0,05$ ) (див. табл. 1), та на 38,29%, порівняно з I дослідною групою ( $p_1 < 0,05$ ) та - на 76,59%, порівняно з II групою дослідження ( $p_1 < 0,05$ ).

**Таблиця 1. Показники рівня інтерлейкінів (пг/мл) у хворих з інфільтративним туберкульозом залежно від наявності хронічного бронхіту, (M $\pm$ m)**

Показники	Групи обстежених				p1	p2
	ПЗО, n=15	Хворі з хронічним бронхітом, n=18 (група I)	Хворі з інфільтративним туберкульозом, n=14 (група II)	Хворі з інфільтративним туберкульозом на фоні хронічного бронхіту, n=27 (група III)		
IFN- $\gamma$	1,31 $\pm$ 0,12	1,12 $\pm$ 0,03	0,83 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 0,08	<0,05	<0,05
IL-4	9,03 $\pm$ 0,17	5,33 $\pm$ 0,21	4,98 $\pm$ 0,47	2,74 $\pm$ 0,24	<0,05	<0,05
IL-6	45,52 $\pm$ 4,14	93,27 $\pm$ 0,06	145,81 $\pm$ 28	204,26 $\pm$ 14	<0,05	<0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці параметрів між показниками груп дослідження; p2 - достовірність різниці параметрів між групами дослідження та контролем

Нами виявлене напруження запального ендобронхіального процесу на молекулярному рівні балансу IFN- $\gamma$ , IL-4 та IL-6 у хворих з інфільтративним туберкульозом на фоні хронічного.

### Висновки

1. Проміненною ознакою розвитку прогресування запальних змін бронхіального дерева при поєднанні інфільтративного туберкульозу легень та хронічного бронхіту є зменшення в 1,82 рази IL-4 ( $p < 0,05$ ) та в 1,77 рази IFN- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ), а також зростання на 71,38 % IL-6 ( $p < 0,05$ ) у бронхоальвеолярному вмісті, порівняно з даними у хворих виключно з моноваріантом патології.

2. Отримані нами дані свідчать про порушення локальної імунної відповіді й є свідченням прогресування локальних ознак вторинного імунodefіциту у хворих на інфільтративний туберкульоз, що мають негативну тенденцію при супутній патології у вигляді хронічного бронхіту, що доводить доцільність в подальшому пошуку модернізації лікувальних програм.

### Література

1. Авдеев С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №4. – С. 26–32.
2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П. Зак. – К.: Наукова думка, 1998. – 319 с.
3. Зайков С.В. Бронхообструктивный синдром: принципы диагностики і терапії / С.В. Зайков // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 1. – С. 45–49.
4. Зайков С.В. Возможности патогенетической терапии бронхообструктивного синдрома у хворих на туберкульоз / С.В. Зайков, А.Б. Дудник // Ліки України. – 2009. – № 8. – С. 96–99.
5. Зайков С.В. Переваги сучасної інгаляційної терапії у хворих на туберкульоз легень з бронхообструктивним синдромом / С.В. Зайков, А.Б. Дудник // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 35–38.
6. Зайков С.В. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивного синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз органів дихання / С.В. Зайков, А.Б. Дудник // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 2. – С. 37–40.
7. Ільницька Л.І. Особливості ендоскопічних проявів запалення слизової бронхіального дерева при туберкульозі органів дихання у підлітків / Л.І. Ільницька // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 4. – С. 29–32.

8. Клінічні особливості поєданого перебігу туберкульозу легень і хронічного бронхіту / Кужко М. М., Курило С. М., Процик Л. М. та ін. // Укр.пульмонолог.журнал. — 2001. — № 3. — С. 29–32.
9. Кужко М. М. Бронхообструктивний синдром, як актуальна проблема сучасної фтизіатрії (до питання про патогенез, діагностику, клінічний перебіг) [Текст] / М. М. Кужко, С. М. Курило, Л. М. Процик, І. В. Джавад. Укр. пульмонолог. Журн. — 2000. — № 1. — С. 25–28.
10. Кужко М.М. Діагностика ранньої стадії хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень / М.М. Кужко, С.М. Курило, Л.М. Процик та [та ін.] // Методичні рекомендації. – К. – 2003. – С. 16.
11. Наказ МОЗ України "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз»" від 21.12.2012 № 1091.
12. Особливості інфільтративного туберкульозу легень у підлітків за сучасних умов : Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.26 / Л.А. Суханова; Ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України. — К., 1999. — 18 с. — укр.
13. Островський М.М. Бронхообструктивний синдром: актуальні питання діагностики та лікування / О.О. Островський // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 2. – С. 14–16.
14. Савула М.М. Деякі особливості зв'язку між гострими респіраторними вірусними інфекціями, грипом та захворюваністю на туберкульоз / М. М. Савула, В. К. Паучок, Ю. С. Заводович [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 53–59.
15. Силина, Т. Ю. Интерферон-і и IgG антитела к M. tuberculosis в сыворотке крови больных активным туберкулезом [Текст] / Т. Ю. Силина, Т. И. Морозова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 11. — С. 43–45.
16. Фещенко Ю. І. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – №1. – с5-7
17. Фещенко Ю.І. Організація протитуберкульозної допомоги населенню [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2006. – 656 с.
18. Фещенко Ю.І. Фтизіоепідеміологія / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.
19. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев // Con-cillium medicum. – 2007. – № 4. – С. 5–7.
20. Pinto-Plata, V.M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers [Text] / V.M. Pinto-Plata [et al.]// Thorax.-2006.-Vol.1,№1/ - P. 23-28.

Надійшла 05.05.2014 року.