

ДИНАМІКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

Л.Д. Тодоріко. І.В. Єременчук

кафедра фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Отримані результати динаміки ендогенної інтоксикації та цитокінової регуляції при хіміорезистентному туберкульозі легень свідчать про те, що цитокіновий дисбаланс при мультирезистентному туберкульозі легень формується за рахунок достовірного підвищення рівня ІЛ-6, зниження рівня ІЛ-10 та ІЛ-18, однак, при туберкульозі із розширеною резистентністю спостерігається приріст рівня ІЛ-6 та рівня ІЛ-10 на тлі зниженого рівня ІЛ-18, що підтверджує наростання синдрому «системної запальної відповіді» на основі ендогенної інтоксикації та цитотоксичної гіпоксії і залежить від профілю резистентності мікобактерії туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів та поширеності специфічної запальної реакції у бронхолегеневій тканині.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз, ендогенна інтоксикація, цитокіни, запалення.

ДИНАМИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Л.Д. Тодоріко. І.В. Єременчук

Резюме. Полученные результаты динамики эндогенной интоксикации и цитокиневой регуляции при химиорезистентном туберкулезе легких свидетельствуют о том, что цитокиневый дисбаланс при мультирезистентном туберкулезе легких формируется за счет достоверного повышения уровня ИЛ-6 и снижения уровня ИЛ-10 и ИЛ-18, однако, при туберкулезе с расширенной резистентностью наблюдается прирост уровня ИЛ-6 и уровня ИЛ-10 на фоне снижения уровня ИЛ-18, что указывает на нарастание синдрома «системного воспалительного ответа» на основании эндогенной интоксикации и цитотоксической гипоксии и зависит от профиля резистентности микобактерий туберкулеза к антимикобактериальным препаратам и распространенности специфической воспалительной реакции в бронхолегочной ткани.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, эндогенная интоксикация, цитокіны, воспаление.

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND CYTOKINE REGULATION IN DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

L. D. Todoriko, O. V. Pidverbetska

Resume. Endogenous intoxication dynamics and cytokine regulation at drug resistant pulmonary tuberculosis witness that cytokine imbalance is formed due to significant IL-6 level increase versus IL-10 and IL-18 levels decrease. However the increase of IL-6 and IL-10 levels is observed on the background IL-18 level decrease at extensively drug-resistant TB. It benefits the growth of «systemic inflammatory response» syndrome manifestations against a background of endogenous intoxication and cytotoxic hypoxia and depends on the profile of Mycobacterium tuberculosis resistance to anti-TB drugs as well as specific inflammatory response prevalence in bronchopulmonary tissue.

Key words: drug resistant tuberculosis, endogenous intoxication, cytokines, inflammation.

Адреса для листування:

Тодоріко Лілія Дмитрівна

58002, Чернівці, вул. Українська 25, кв.3

Буковинський державний медичний університет,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

ВСТУП

Зростання частоти розвитку швидко прогресуючих форм медикаментозно-стійкого туберкульозу (ТБ) з тяжким клінічним перебігом, значною поширеністю патологічного процесу, деструкціями і бактеріовиділенням, що підтримує епідемічний процес у цілому, є проблемним питанням сучасної фтизіатрії [5]. Прогресуюче збільшення кількості випадків зараження антибіотико-рефрактерними штамми мікобактерій, стійких до двох, трьох і більше протитуберкульозних препаратів, є негативною тенденцією останніх років [3]. Враховуючи вищенаведені дані очікування швидкої ліквідації епідемії туберкульозу є сумнівним.

Туберкульоз (ТБ) відноситься до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів із вираженими змінами в цитокіновій системі [1]. Не зважаючи на значні успіхи у досягненні контролю над ТБ залишається не визначеною 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 у забезпеченні ефективності стандартних програм протитуберкульозної хіміотерапії.

ТБ належить до захворювань, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією (ЕІ), тобто накопиченням

в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму при порушеному обміні внаслідок запальної реакції [2, 6]. Шляхами формування ЕІ при ТБ є цитотоксична гіпоксія, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, масивне утворення та подальша резорбція продуктів тканинного розпаду, імунно-цитокіновий та гормональний дисбаланс тощо [1, 7].

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

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню (випадок-контроль). Об'єктом дослідження стали 116 пацієнтів із діагнозом туберкульоз легень. Залежно від типу ТБ всі пацієнти були розподілені у 3 групи: до групи 1 (гр.1 - 41 чол.) увійшли хворі з діагнозом вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) зі збережено чутливістю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП); 2 групу (гр.2 - 63 чол.) склали особи з МРТБ із діагностованою стійкістю як мінімум до трьох препаратів I ряду (HRS); 3 групу (гр.3 - 12 чол.) – хворі на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ); контрольну групу склали практично здорові особи (ПЗО - 20 чол.). Вік хворих коливався від 18 до 65 років, переважала чоловіча стать.

Використані клінічні, рентгенологічні, біохімічні, мікроскопічні, мікробіологічні, імунферментні та статистичні методи дослідження. Визначення рівня ЦК, зокрема, інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 проводили на імунферментному аналізаторі Sanrise (зав. № 511000120, ф. «Тесан», Австрія) із використанням наборів реагентів для визначення концентрації людських ЦК у біологічних рідинах людини (плазма крові хворих на ТБ) фірми «Вектор-Бест» (Росія) імунферментним методом згідно інструкції.

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно розрахунку інтегральних індексів ендогенної інтоксикації (ІЕІ) [2, 3] за формулами: лейкоцитарний індекс інтоксикації модифікований за В.К. Островським (ЛІО). Норма ЛІО = $1,5 \pm 0,5$. ЛІО = $(С + П + Ю + Мі + Пл.кл.) / (Лф + М + Е + Б)$.

Індекс Кребса (ІК) – співвідношення всієї суми відсоткового вмісту нейтрофілів до такої ж кількості лімфоцитів. Норма = $1,8 \pm 0,46$. ІК = $(С+П)/Лф$.

Ядерний індекс ендотоксикозу (ЯІЕ). Норма = $0,05 \pm 0,08$. ЯІЕ = $(М+Ю+П)/С$.

Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (Л/ШОЕ). Норма = $1,87 \pm 0,76$. Л/ШОЕ = $Л ШОЕ / 100$, де С – сегментоядерні, П – палочкоядерні, Ю – юні форми, Мі – міелоцити, Пл.кл. – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ІЕІ, наведений у табл. 1, показав, що у пацієнтів гр.2 спостерігається вірогідне зниження рівня ЛІО відносно показника гр.1 в 1,4 ($p < 0,001$) та встановлена недостовірна різниця показників гр.2 із ПЗО ($p > 0,1$). Щодо ІК у гр. 2 спостерігається вірогідне зниження у 1,5 рази відносно гр.1 ($p < 0,001$), однак констатовано приріст даного показника у гр.2 відносно ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,001$). Показник ЯІЕ у гр.2 вірогідно зріс у 6 разів відносно ПЗО ($p < 0,001$), та відмічається зниження даного показника у 1,3 рази відносно гр.1 ($p < 0,1$). Доведено, що показник співвідношення Л/ШОЕ у гр.2 зріс у 1,8 рази відносно відповідного показника у гр.1 ($p < 0,001$) та у 2,1 рази – відносно ПЗО ($p < 0,1$).

Оцінка значень ЯІЕ у хворих на МРТБ, ймовірно, вказує на стан пацієнтів із середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне зниження показників ЛІО та ІК у хворих із мультирезистентністю, 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 резистент-

Таблиця 1
Характеристика інтегральних індексів ендогенної інтоксикації у хворих на чутливий і резистентний туберкульоз легень (М±m)

Інтегральні індекси інтоксикації	ПЗО (n=20)	Гр.1 (n=41)	Середня похибка з 99% довіри у гр.1 (p=0,01)	Гр.2 (n=63)	Середня похибка з 99% довіри у гр.2 (p=0,01)
ЛІО	$1,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,33$ $p < 0,001$	0,42	$1,8 \pm 0,15$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,19
ІК	$1,8 \pm 0,46$	$3,6 \pm 0,52$ $p < 0,001$	0,66	$2,4 \pm 0,23$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,29
ЯІЕ	$0,05 \pm 0,08$	$0,4 \pm 0,1$ $p < 0,001$	0,21	$0,3 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,05
Л/ШОЕ	$1,87 \pm 0,76$	$2,2 \pm 0,6$ $p < 0,1$	0,84	$3,9 \pm 0,94$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,2

Примітка: ЛІО – лейкоцитарний індекс інтоксикації за В.К. Островським, ІК – індекс Кребса, ЯІЕ – ядерний індекс ендотоксикозу, Л/ШОЕ – індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ, p – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників між ПЗО та групами 1 і 2; p_1 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2).

ності МБТ та зниження опірності організму [6, 7]. Відповідно, підвищений показник співвідношення Л/ШОЕ при МРТБ свідчить на користь розвитку синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявність у даних пацієнтів глибокого вторинного імунодефіцитного стану.

За допомогою дисперсійного аналізу досліджувалася наявність впливу ІЕІ на показники периферичної крові, що в подальшому, може бути критерієм ефективності призначеної програми лікування (табл. 2). Критичне значення статистики для 95 % довіри буде: $F_{кр} = 3,92$.

мування власне розширеної резистентності МБТ за рахунок зсуву імунного балансу у бік менш ефективної гуморальної відповіді [1, 4, 7].

Про виражену активацію усіх фаз запального процесу в обстежуваних групах хворих свідчить вірогідний приріст рівня протизапального ІЛ-10 відносно показників ПЗО (табл. 3). Так, у гр.1 рівень ІЛ-10 зріс у 2,3 рази, у гр.2 – у 1,8 рази, у гр.3 – у 1,9 рази ($p < 0,001$), що свідчить про пригнічення клітинного імунітету та, можливо, про початок хронізації запального специфічного процесу. Вміст

Таблиця 2

Дисперсійний аналіз ступеня впливу інтегральних індексів ендогенної інтоксикації на показники периферичної крові

Ступінь впливу	Гр.1 (n=41)			Гр.2 (n=63)		
	Н. сегментояд.	Н. палочкояд.	Лімфоцити	Н. сегментояд.	Н. Палочкояд.	Лімфоцити
ЛІО	94,2% (Н1)*	57,9% (Н1)*	82,5% (Н1)*	95,2% (Н1)*	57,3% (Н1)*	89,2% (Н1)*
ІК	93,8% (Н1)*	52,5% (Н1)*	80,1% (Н1)*	95,1% (Н1)*	53,9% (Н1)*	88,7% (Н1)*
ЯІЕ	94,6% (Н1)*	66,2% (Н1)*	-	95,5% (Н1)*	65,3% (Н1)*	-
	лейкоцити	ШОЕ	-	лейкоцити	ШОЕ	-
Л/ШОЕ	58,8% (Н1)*	29,3% (Н1)	-	37,1% (Н1)	44,4% (Н1)	-

Примітка: Н0 – не впливає на результуючий показник; Н1 – суттєвий вплив на результуючий показник. * - найбільша ступінь впливу. Н- нейтрофіли.

Результати дисперсійного аналізу засвідчили, що індекси ендогенної інтоксикації (у 95 % випадків) мають суттєвий вплив на показники периферичної крові як у хворих на чутливий, так і резистентний ТБ.

Проведений нами порівняльний аналіз показників окремих про- та протизапальних ЦК (табл. 3) показав, що в групах обстежених хворих на ТБ відмічено достовірне підвищення вмісту ЦК порівняно з 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 відносно показника ПЗО: у гр.1 рівень ІЛ-6 зріс у 11,08 рази, у гр.2 – у 13,9 рази та у гр.3 – у 4 рази ($p < 0,001$). Достовірною була міжгрупова різниця показників вмісту цього ЦК у крові хворих на чутливий та резистентний ТБ (табл. 3). Рівень ІЛ-6 у гр.2 зріс у 1,7 рази відносно гр.1 ($p < 0,01$). Однак у пацієнтів гр.3 відмічається зниження рівня ІЛ-6 відповідно до аналогічних показників у пацієнтів гр.1 у 2,8 рази ($p < 0,001$) та гр.2 - у 3,5 рази ($p < 0,001$).

Низькі значення рівня ІЛ-6 у хворих на ТБ із розширеною резистентністю на нашу думку, може призвести до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції, швидкопрогресуючого перебігу запального процесу, що погано піддається протитуберкульозній хімотерапії та, ймовірно, є одним із чинників фор-

ІЛ-10 у хворих на чутливий ТБ зріс у 1,2 рази відносно показників гр.2 та гр.3 ($p < 0,001$, $p < 0,01$). При міжгруповому порівнянні за вмістом показника ІЛ-10 гр.2 та гр.3 статистично достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,4$).

Активність ІЛ-18, роль якого полягає у підвищенні стійкості до внутрішньоклітинних патогенів і має важливе значення для формування протитуберкульозного набутого імунітету, достовірно зростає у хворих із чутливим та МРТБ відносно ПЗО. Так, у гр.1 показник ІЛ-18 зріс у 2 рази ($p < 0,001$), відповідно у гр.2 – у 1,2 рази ($p < 0,1$). Однак, у хворих із РРТБ спостерігається тенденція до регресивно зниження вмісту цього ЦК нижче показників контрольної групи. Рівень ІЛ-18 у гр.3 знизився у 1,4 рази порівняно з ПЗО, ($p < 0,05$) (рис. 1). Доведена міжгрупова різниця показників ІЛ-18 у хворих на чутливий та резистентний ТБ. Так, у гр.2 спостерігається зниження рівня ІЛ-18 відносно гр.1 у 1,6 рази ($p < 0,001$), відповідно зниження рівня ІЛ-18 у гр.3 відносно гр.1 у 2,7 рази ($p < 0,001$). Також

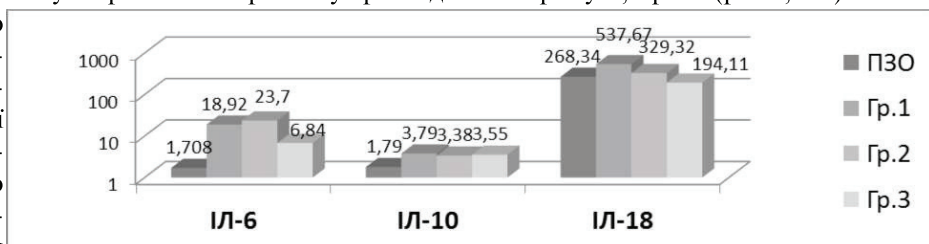


Рис. 1. Динаміка рівнів про- та протизапальних цитокінів (пг/мл) при чутливому та резистентному ТБ.

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)		
		Група 1 (n=41)	Група 2 (n=63)	Група 3 (n=12)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,708±0,015	18,92±14,17 p<0,001	23,70±13,39 p<0,001 p1<0,01	6,84±5,4 p<0,001 p2<0,01 p3<0,001
ІЛ-10 (пг/мл)	1,79±0,127	4,2±0,75 p<0,05	3,38±0,79 p<0,001 p1>0,001	3,55±0,23 p<0,001 p2<0,01 p3>0,4
ІЛ-18 (пг/мл)	268,34 ±101,74	537,67±276,67 p<0,001	329,32±148,10 p<0,1 p1<0,001	194,11±81,89 p<0,05 p2<0,001 p3>0,05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників відносно ПЗО; p1 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 2); p2 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 1 і 3); p3 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між групами 2 і 3).

спостерігається зниження вмісту ІЛ-18 у гр.3 у 1,7 раза відносно гр.2 (p3<0,05). Різниця вмісту ІЛ-18 у плазмі крові хворих на чутливий та резистентний ТБ знаходиться на абсолютному рівні статистичної значущості (p_{1,2}<0,001).

Проведений порівняльний аналіз вмісту ЦК у плазмі крові хворих на резистентний ТБ залежно від профілю стійкості. Установлено, що підвищений рівень окремих про- та протизапальних ЦК залежить до якої кількості АМБП резистентні МБТ (табл. 4).

відносно гр.2Б із ширшим профілем (p1<0,001), відповідно спостерігається зниження рівня ІЛ-6 у 4,6 раза відносно гр.2С (p1<0,001). Відмічається підвищення рівня протизапального ІЛ-10 у хворих на МРТБ залежно від профілю резистентності, так у гр.2Б рівень ІЛ-10 зріс у 1,1 раза відносно показників гр.2А (p1>0,1) та у 1,3 раза відносно показників гр.2С (p1>0,1). Рівень ІЛ-18 у гр.2Б зріс на 1,1 раза відносно показників гр.2А (p1>0,1) та гр.2С (p1>0,1), дані показники не являються вірогідними.

Таблиця 4

Вміст у плазмі крові окремих ЦК залежно від профілю резистентності МБТ (M±m)

Показники	ПЗО (n=20)	Профіль резистентності				
		Група 2 (n=48)			Група 3 (n=12)	
		Гр.2А (HRS) (n=23)	Гр.2Б (HRSEZKm /Et) (n=14)	Гр.2С (HRSE Z) (n=11)	Гр.3А (HRSEOf/Km)	Гр.3Б (HRSEOf/Et)
ІЛ-6 (пг/мл)	1,708±0,015	6,27±2,8 p<0,001	34,11±4,53 p<0,001 p1<0,001	28,65±9,84 p<0,001 p1<0,001	6,74±3,48 p<0,001 p1<0,001	6,82±2,56 p<0,001 p2>0,1
ІЛ-10 (пг/мл)	1,79±0,127	3,46±1,29 p<0,001	3,66±0,27 p<0,001 p1>0,1	2,89±0,51 p<0,001 p1>0,1	3,54±0,16 p<0,001	3,48±0,16 p<0,001 p2>0,1
ІЛ-18 (пг/мл)	268,34±101,74	313,11 ±88,19 p>0,1	345,67 ±48,81 p<0,05 p1>0,1	328,92 ±48,98 p<0,1 p1>0,1	191,49 ±84,1 p<0,1 p1<0,05	198,18 ±87,76 p<0,001 p2>0,1

Примітка: p – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників відносно ПЗО; p1 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між гр.2А і 2Б, 2А і 2С); p2 – ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників (між гр.3А і 3Б).

Проведений аналіз рівня окремих ІЛ у хворих із мультирезистентністю показав наявність вірогідної різниці відносно показників ПЗО. Так, ІЛ-6 у гр.2А зріс у 3,7 раза, у гр.2Б – у 19,4 раза, у гр.2С – у 16,8 раза відносно показників ПЗО (p<0,001) (табл. 4). Вміст протизапального ІЛ-10 у гр.2А зріс у 1,9 раза; у гр.2Б – у 2,1 раза, у гр.2С в 1,6 раза (p<0,001). Рівень ІЛ-18 у гр.2А зріс у 1,2 раза відносно ПЗО (p>0,1); відповідно у гр.2Б – у 1,3 раза (p<0,05), у гр.2С – у 1,2 раза (p<0,1).

При порівнянні міжгрупової різниці показників у хворих із мультирезистентністю залежно від профілю стійкості рівень ІЛ-6 у гр.2А був нижчим у 5,4 раза

Провівши аналіз рівнів про- та протизапальних ЦК у хворих на РРТБ (табл. 4) також спостерігається вірогідний приріст відносно показників ПЗО незалежно від профілю резистентності. Так, рівень ІЛ-6 у гр.3А та гр.3Б зріс у 4 рази (p<0,001). Рівень протизапального ІЛ-10 у гр.3А та гр.3Б зріс у 2 рази (p<0,001). Слід звернути увагу на зниження рівня ІЛ-18 у гр.3А та гр.3Б у 1,4 раза відносно ПЗО (p<0,1). У хворих на РРТБ залежно від профілю резистентності у групах порівняння статистично достовірних відмінностей не виявлено (p2>0,1).

Проведений кореляційний аналіз за Пірсоном між про- та протизапальними ЦК показав, що у

хворих на ВДТБ між рівнями ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-18/ІЛ-10 коефіцієнт кореляції негативний, слабкий ($\rho = -0,23$, $p < 0,001$ відповідно $\rho = -0,08$, $p < 0,001$). У пацієнтів із МРТБ коефіцієнт кореляції негативний, слабкої сили, між показниками ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-18/ІЛ-10 ($\rho = -0,22$, $p < 0,001$ відповідно $\rho = -0,16$, $p < 0,001$). Однак, у хворих на РРТБ установлений сильний зворотній негативний зв'язок між рівнем ІЛ-6/ІЛ-10 ($\rho = -0,92$, $p < 0,05$), тоді коли між ІЛ-18/ІЛ-10 наявний позитивний зв'язок середньої сили ($\rho = 0,34$, $p < 0,001$).

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 ендогенної інтоксикації 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 співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10: при наростанні тяжкості стану пацієнта, поширеності запального процесу в легенях та формуванні резистентності відмічається суттєва перевага Тх-2 (CD4+) типу (гуморального), що вказує на розвиток глибокого 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, яка 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 тканини з формуванням масивних деструктивних змін, які наявні в обстежуваних нами групах пацієнтів. ІЛ-6 відводиться особлива роль «гепатоцит-активуючого фактора», який сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків загальної запальної реакції, що призводить до виходу специфічного запалення за межі бронхолегеневої тканини та активації синдрому «системної запальної відповіді».

Високий рівень ІЛ-10 хворих на ТБ легень є прогностично спрятливим, 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 у бронхолегеневій паренхімі. Враховуючи те, що при МРТБ та РРТБ показники ІЛ-10 є не надто високими і достовірно нижчими за такі при ВДТБ у таких хворих переважають поширені, дисеміновані форми ТБ над інфільтративними (співвідношення 1:2).

ВИСНОВКИ

1. Дисперсійний аналіз у 95 % випадків доводить наявність суттєвого впливу інтегральних індексів ендогенної інтоксикації на показники периферичної крові у хворих на чутливий та резистентний туберкульоз. Комплексна оцінка показників інтегральних індексів інтоксикації у хворих із хіміорезистентністю свідчить про помірно ви-

ражену ендогенну інтоксикацію та виснаження клітинної ланки імунної реактивності за рахунок формування умов до розвитку резистентності МБТ із подальшим розвитком синдрому системної запальної реакції та ендогенної інтоксикації, що поглиблює вторинний імунодефіцитний стан.

2. Цитокиновий дисбаланс при мультирезистентному туберкульозі формується за рахунок достовірного підвищення рівня ІЛ-6 (у 1,7 рази; ($p < 0,01$)) та вірогідного зниження рівня ІЛ-10 та ІЛ-18 (у 1,2 рази; ($p < 0,001$)); однак, при туберкульозі із 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 (у 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 профілю резистентності мікобактерії туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів та поширеності специфічної запальної реакції у бронхолегеневій тканині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // 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: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 170.
3. 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. пульман.ж.-2013.-№№.-С.34-46.
4. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойнодеструктивных заболеваниях / Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. // Клин. лаб. 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.Т. Матусевич, Т.М. Марцинюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.-2014.-№3.-С.5-10.
6. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу / Л.Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № - С16-20.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis / Jonna Idh, Mekidim Mckonnen, Ebba Abate [et al.] // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. 39891.