

РОЛЬ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

РОЛЬ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ – Проведено аналіз літературних джерел стосовно ролі цитокінів – IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Встановлено, що зміни цитокінового профілю у цих хворих залежать від клінічної форми та характеру хіміорезистентності МБТ, з переважанням гуморально імунно відповіді та пригніченням клітинно .

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ – Проведен аналіз літературних джерел стосовно ролі цитокінів – IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Установлено, що зміни цитокінового профілю у цих хворих залежать від клінічної форми та характеру хіміорезистентності МБТ, з переважанням гуморального імунного відповіді та пригніченням клітинного.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS – The analysis of the literature regarding the role of cytokines – IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis was conducted. There was determined that the changes of cytokine profile in these patients depend on clinical form and nature of drug-resistance Mycobacterium tuberculosis in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis prevails humoral immune response and depressed cell response.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, цитокіни.

Ключевые слова: хіміорезистентный туберкулёз легких, цитокины.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, cytokines.

Прогресуючий перебіг туберкульозу, формування його деструктивного компонента запалення з утворенням множинних порожнин розпаду, що погано піддаються терапії антимікобактеріальними препаратами, значною мірою зумовлено станом імунної системи, що визначає розвиток і перебіг специфічного процесу [3, 7, 10, 12].

За даними літературних джерел виявлено, що перебіг туберкульозно інфекції у різних мірах асоційований із розвитком синдрому імунної недостатності, а наявність імунодепресії зумовлена зростанням частоти швидко прогресуючих форм туберкульозу і формуванням хіміорезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) [8, 9, 15, 19]. Так, встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень визначається пригнічення клітинного імунітету [8, 9, 15].

Одним із головних етіопатогенетичних чинників туберкульозного процесу виступає стан імунологічно резистентності [4, 13, 20, 23]. При цьому вторинна імунна недостатність призводить до маніфестації клінічних ознак захворювання, його хронізації та виникнення резистентності до протитуберкульозних препаратів [19]. Головними регуляторами імунітету, через які реалізується дія на імунну систему, виступають цитокіни, визначена кількість яких необхідна для адекватної відповіді і захисту при патології легень [1, 2, 5, 6, 10].

При хіміорезистентному туберкульозі легень стан імунітету та цитокінового профілю визначає розвиток

і результат захворювання, необхідно вірно розцінювати ступінь впливу МБТ на фактори імунітету і характер змін функціонування імунітету, що дозволить розробити адекватні методи корекції імунологічних порушень.

Метою роботи стало проведення аналізу літературних джерел стосовно ролі прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-2 (IL-2), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлин (TNF- α) та протизапальних цитокінів – інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-10 (IL-10) у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Цитокіни – це ендogenous медіатори, які регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді при багатьох захворюваннях [1, 2, 5, 6]. Туберкульоз відносять до інтерлейкінзалежних імунodefіцитів з вираженими змінами в цитокіновій мережі, у результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Вид цитокінів залежить, яким шляхом імунна система людини реагуватиме на проникнення МБТ [9, 14, 19, 21, 24, 25].

Клітини субпопуляції Т-хелперів 1-го типу (Th1) продукують прозапальні цитокіни – IL-2, IL-6, TNF- α , які є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет [11, 22].

У протитуберкульозному захисті IL-2 бере участь у реакціях гіперчутливості сповільненого типу, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію TNF- α [11, 14, 22]. За літературними даними, встановлено пряму залежність між рівнем антитіл до IL-2 і активацією Т-клітин в сироватці хворих на туберкульоз [16].

За даними K. Law et al. (1996) [27], в експериментальному туберкульозі при монотерапії ізоназидом визначається слабка активність IL-2 та підвищений синтез IL-6.

За даними дослідження Р. Р. Хасанова і соавт. (2009) [23] встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень рівень стимульованої продукції IL-2 нижчий, а резерв IL-2-секретуючої реактивності лімфоцитів крові вищий, ніж у хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ. Також ними виявлено, що стимуляція продукції ендogenous IL-2 лімфоцитами крові досягається лише при хіміорезистентному туберкульозі легень.

Дані І. А. Сахаровой і соавт. (2006) [15] також свідчать про те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень визначається зниження продукції IL-2, що вказує на пригнічення у цих хворих клітинно імунної відповіді. За даними Б. Е. Кноринга і соавт. (2001) [9], такі зміни більшою мірою спостерігаються при дисемінованому туберкульозі легень, що є імунологічним обґрунтуванням часто реактивації специфічного процесу і відповідає відсутності клініко-рентгенологічної динаміки в умовах інтенсивно хіміотерапії у 40,9 % хворих на дисемінований туберкульоз легень.

Виявлено, що при розповсюджених легеневи́х процесах з вираженими симптомами туберкульозно інтоксикації визначається супресія продукції IL-2 і підвищення IL-6 [15, 16].

IL-6 відповідає за синтез таких гострофазних білків, як С-реактивний білок та фібриноген, що створює умови для активації фагоцитозу. IL-6 інгібує продукцію TNF- α та завершує розвиток запального процесу. За даними літератури, спонтанна секреція IL-6 підвищується уже на ранніх етапах розвитку туберкульозу та зберігається протягом усього його розвитку [27]. Доведено, що однією з причин при туберкульозі легень переважання гуморально відповіді є підвищена секреція IL-6.

З TNF- α пов'язують розвиток механізмів захисту при туберкульозному процесі [28]. Нейтралізація TNF- α призводить до втрати контролю за розвитком хронічно інфекції. За даними P. L. Lin et al. (2007) [28], при зниженому рівні TNF- α у людини підвищується чутливість до туберкульозу. Існують дані, що TNF- α може бути маркером прогресування активного туберкульозного процесу [30]. Деякі дослідники отримали дані, що рівень продукції TNF- α корелює з наявністю деструктивного процесу в легенях та асоціюється з переважанням клітинного типу імунно відповіді. Деякі автори вважають [28], що недостатність TNF- α призводить до розвитку дисемінації.

На думку багатьох авторів, IL-6 і TNF- α накопичуються в крові при інтенсивних запальних процесах і адекватно відображають їх перебіг.

Клітини субпопуляції Т-хелперів 2-го типу (Th2) – протизапальні цитокіни: IL-4, IL-10 посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок інгібіції продукції прозапальних цитокінів [11, 18, 22]. Також вони забезпечують послідовність етапів, збалансованість і можливість завершення імунно відповіді. Порушення х продукції, секреті і рецепці приводить до глибоких дефектів антиінфекційного захисту та посилюють пряму пошкоджуючу дію х токсинів на легеневу тканину.

Протизапальна дія IL-4 відбувається за рахунок інгібування секреті IL-6 і TNF- α . За даними G. A. Rook (2007) [29], підвищує токсичність TNF- α , що приводить до фіброзу легень.

Підвищена продукція IL-10 спричиняє зниження антигенспецифічно імунно відповіді при туберкульозі внаслідок зміщення балансу в бік Th2-хелперів [18]. При туберкульозі IL-10 спричиняють супресорну дію на макрофаги. Доведено, що антитіла до IL-10 посилюють проліферативну відповідь Т-лімфоцитів на антигени МБТ *in vitro* [26].

Доведено, що переважно Th1-тип клітинно відповіді асоціюється із захистом та контролем за туберкульозною інфекцією, в той же час Th2-відповідь переважає у хворих, які неспроможні належним чином відповісти на інфекцію і хворіють на активну його форму [17].

За даними літературних джерел, у хворих на туберкульоз органи дихання нерідко визначаються значно нижчими рівнями цитокінів, що синтезуються Th1-типу, та превалюють цитокіни Th2-типу [12, 15, 19].

За даними досліджень И. А. Сахаровой и соавт. (2006) [15], при зростанні хіміорезистентності МБТ

імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом, тоді як клітинна імунна відповідь пригнічується. При цьому вони встановили, що максимальне пригнічення клітинно імунно відповіді спостерігається у хворих з мультирезистентними штамми МБТ. Такі зміни імунно відповіді й зміни цитокінового профілю при зростанні хіміорезистентності МБТ відображують тяжкість специфічного процесу.

На системному рівні цитокіни регулюють взаємодію між імунною та нервовою системами, модулюючи, таким чином, ключові захисні реакції макроорганізму.

Отже, встановлено, що зміни цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежать від клінічно форми та характеру хіміорезистентності МБТ, з переважанням гуморально імунно відповіді та пригніченням клітинно. Визначення цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічно форми та характеру хіміорезистентності МБТ дозволить розробити адекватне лікування цих хворих. Проведений аналіз літературних джерел вказує на те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень імунокорекуюча терапія повинна проводитися на ранніх етапах захворювання з урахуванням змін цитокінового профілю та характеру хіміорезистентності МБТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Том 86, № 3. – С. 124–128.
2. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояния вопроса / Н. М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
3. Воронкова О. В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных туберкулезом легких до и на фоне химиотерапии / О. В. Воронкова, В. А. Сеницына // Вестник РТМУ. – 2005. – № 31421. – С. 159–160.
4. Гергерт В. Я. Иммунология туберкулеза / В. Я. Гергерт // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 18–21.
5. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
6. Ершов Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов / Ф. И. Ершов // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 9–10. – С. 45–50.
7. Комогорова Е. Э. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / Е. Э. Комогорова, Е. В. Костенко, В. Ф. Стаханов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45–49.
8. Иммунокоррекция ронколейкином при туберкулезе легких / Б. Е. Кноринг, А. В. Елькин, М. Н. Смирнов [и др.] // Пробл. туб. – 1999. – № 5. – С. 26–29.
9. Изменения в продукции интерлейкина, фактора некроза опухоли- β и интерлейкина-2 в зависимости от состояния иммунитета у больных туберкулезом легких / Б. Е. Кноринг, А. С. Симбирцев, И. Я. Сахарова [и др.] // Пробл. туб. – 1999. – № 4. – С. 31–35.
10. Маянский А. Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты) / А. Н. Маянский // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 53–63.
11. Никонова М. Ф. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2-клеток человека / М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203–207.
12. Иммуноный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противо-

- туберкулезной химиотерапии / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, В. А. Серебрякова [и соавт.] // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 27–30.
13. Патология иммунитета: причина или следствие туберкулезной инфекции? / В. В. Новицкий, О. И. Уразова, А. К. Стрелис [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 70–75.
14. Бережная Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – К. : Наукова думка. – 2005. – 791 с.
15. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий / И. Я. Сахарова, Г. Ю. Васильева, Б. Е. Кноринг [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 287–288.
16. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, А. А. Остапин [и др.] // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – № 1. – С. 48–52.
17. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, Е. В. Курганова и др.]. – Пробл. туб. – 2004. – № 11. – С. 23–28.
18. Середа В. Г. Системный уровень INF-γ и IL-10 при различных формах туберкулеза органов дыхания у больных от 3-х до 17 лет / В. Г. Середа, Е. В. Маркелова // Медицинская иммунология. – 2006. – № 2 – 3. – С. 288–289.
19. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью / Л. К. Суркова, Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2007. – № 4. – С. 102–107.
20. Иммунный статус больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, страдающих частой респираторной вирусной инфекцией / Ю. Г. Суховай, С. А. Петров, А. В. Попов [и др.] // Пробл. туб. – 2004. – № 11. – С. 28–31.
21. Шаповалов В. П. Роль цитокинов у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкулез легень / В. П. Шаповалов // Укр. пульман. журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
22. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. – 2005. – № 4. – С. 347–354.
23. Реактивность лимфоцитов крови при туберкулезе легких / Р. Р. Хасанова, О. В. Воронкова, О. И. Уразова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – № 1. – С. 35–40.
24. Хонина Н. А. Особенности иммунитета у больных с различными формами туберкулеза легких / Н. А. Хонина, С. Д. Никонов, С. В. Шпилевский [и др.]. – Пробл. туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 30–32.
25. Dynamic relationship between IFN-γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load / K. A. Millington, J. A. Innes, S. Hackforth [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178, № 8. – P. 5217–5226.
26. Correlation between interleukin-10 and in situ necrosis and fibrosis suggests a role for interleukin-10 in the resolution of the granulomatous response of tuberculous pleurisy patients / T. Barbosa, S. Arruda, M. Chalhoubetal [et al.] // Microbes. Infect. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 889–897.
27. Law K. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis / Law K., Weiden M., Harkin T. [et al.] // Am. J. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – № 2. – P. 799–804.
28. Tumor necrosis factor and tuberculosis / P. L. Lin, H. L. Plessner, N. N. Voitenok [et al.] // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 22–25.
29. Rook G. A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis / Rook G. A. – Curr. Mol. Med. – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 327–337.
30. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more / S. Stenger // Ann. Rheum Dis. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 24–28.

Отримано 17.06.11