

© Гусейнов Е.М., 2019  
 УДК 616.981.21/958.7  
 DOI 10.11603/1681-2727.2019.2.10323

Е.М. Гусейнов

## ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ІЛ-4 ТА ІЛ-6 ПРИ ГОСТРОМУ БРУЦЕЛЬОЗІ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Азербайджанський медичний університет (м. Баку, Республіка Азербайджан)

Бруцельоз залишається глобальною проблемою для багатьох країн. Метою дослідження було визначення динаміки показників ІЛ-4 та ІЛ-6 у хворих на гострий бруцельоз під впливом лікування.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 178 хворих з клінікою гострого бруцельозу, які зверталися за медичною допомогою. Специфічні методи дослідження проводили методом ІФА з виявленням ІgM та ІgG. Згідно з критеріями включення в дослідження, зі 178 обстежених хворих повністю відповідало всім критеріям лише 120 осіб, які і склали основну групу. До контрольної групи увійшло 30 практично здорових осіб. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі – 75,0 %. Середній вік пацієнтів з бруцельозом становив  $(35,9 \pm 2,8)$  року.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих на гострий бруцельоз найчастіше виявлялися наступні клінічні симптоми: гарячку – у 86,7 % осіб, загальну слабкість – у 87,5 %, пітливість – у 70,0 %, а також артралгії у 64,2 % пацієнтів. Тоді як найрідше хворі вказували на наявність міалгій – у 35,0 % та втрату маси тіла – у 25,8 % хворих. При об'єктивному обстеженні було виявлено, що 77,5 % осіб мали ті чи інші проблеми з боку серцево-судинної системи, тоді як ураження статевих систем у вигляді орхіту мало місце лише в 1 хворого (0,8 %). Була встановлена достовірна різниця між показниками загального аналізу крові та біохімічних показників серед основної групи до та після лікування і здоровими особами. Так, виявлено, що рівень ІЛ-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив  $(11,3 \pm 0,7)$ , а рівень ІЛ-6 –  $(15,3 \pm 1,4)$  пг/мл проти  $(15,3 \pm 1,4)$  та  $(8,5 \pm 0,9)$  пг/мл після терапії відповідно.

**Висновки.** Рівні АЛТ та АСТ до лікування були в 1,7 та 1,9 рази вищими порівняно з показниками після терапії та в 1,9 і в 2,5 рази – порівняно з показниками контрольної групи. Рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 були в 1,6 та в 1,8 рази вищими у хворих на гострий бруцельоз до лікування, та в 1,8 та в 2,0 рази вищими порівняно зі здоровими особами.

**Ключові слова:** гострий бруцельоз, АЛТ, АСТ, ІЛ-4, ІЛ-6.

Бруцельоз залишається глобальною проблемою для багатьох країн світу. Ця хвороба характеризується великим поліморфізмом клінічних проявів, значною кількістю стертих форм, високим відсотком хронізації з інвалідизацією та втратою працездатності. Причому, як правило, на бруцельоз хворіють люди молодого працездатного віку, що лягає тягарем не тільки на систему охорони здоров'я, а й на економіку країн в цілому [1].

Найвищі показники захворюваності на бруцельоз спостерігаються в країнах Центральної Азії і Східної Європи [2]. Достатньо високий рівень захворюваності зберігається і в Азербайджані, особливо в районах, де активно займаються тваринництвом. За різними даними, у світі щорічно реєструється від декількох мільйонів до 500 тис. нових випадків бруцельозу щорічно [3].

Бруцельоз є системним захворюванням. Тому в патологічний процес може бути залучений будь-який орган або система організму людини, значне місце в патогенезі бруцельозу належить імунітоалергічному компоненту. При цьому особливе місце займають цитокіни, які є важливим компонентом імунітопатогенезу бруцельозу, виконуючи протективну роль шляхом активації як природної, так і адаптивної імунної відповіді. Серед цитокінів основне значення відводять інтерлейкінам з прозапальною активністю – ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та проти-запальною – ІЛ-4 [4].

ІЛ-6 – це плейотропний цитокін, який в основному виробляється при гострих і хронічних запаленнях, у тому числі й при бруцельозі [5]. ІЛ-6 продукується рядом клітин, зокрема мононуклеарними фагоцитами, Т-клітинами, В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, кератиноцитами, гепатоцитами, клітинами кісткового мозку та міоцитами [6]. Рівень сироваткового ІЛ-4, як правило, підвищується у пацієнтів з гострим бруцельозом. Він є протизапальним цитокіном, який активує гуморальний імунітет, а також бере участь у контролі проліферації та диференціації В-клітин і Т-хелперів [7].

На сучасному етапі накопичені нечисленні та суперечливі дані щодо рівнів IL-4 та IL-6 під час лікування гострого бруцельозу, що і визначило нашу мету дослідження.

Мета дослідження – встановити динаміку показників IL-4 та IL-6 у хворих на гострий бруцельоз під впливом лікування.

### Пацієнти і методи

Було обстежено 178 хворих із симптомами бруцельозу, які зверталися за медичною допомогою в Vaku Clinic та Центральну клінічну лікарню м. Баку протягом 2012-2017 рр. У всіх пацієнтів був отриманий письмовий дозвіл на включення їх у дослідження.

В усіх осіб був проведений збір скарг з їхньою повною деталізацією, анамнезу хвороби та життя, даних епідеміологічного анамнезу. Проведено повний огляд згідно із загальноприйнятими методиками, виконаний комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярних) та інструментальних досліджень.

При встановленні діагнозу враховувалася тривалість клінічних симптомів до 3 міс. від моменту появи перших скарг.

Специфічні методи дослідження проводили методом ІФА на апаратах Awareness та Stat Fax 3200 з використанням тест-систем Novalisa Brusella IgG, IgM (Німеччина) з виявленням IgM та IgG.

Згідно з критеріями включення в дослідження, із 178 обстежених повністю відповідало всім критеріям лише 120 осіб, які і склали основну групу. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, які проходили плановий щорічний огляд. Групи були репрезентативні за віком і статтю. Пацієнти обох груп були етнічними азербайджанцями, які постійно проживали на території республіки Азербайджан. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі – 75,0 %. Середній вік пацієнтів становив (35,9±2,8) року.

Вміст інтерлейкіну-6 (IL-6) у сироватці крові визначали методом ELISA з використанням набору «Human IL-6 Platinum ELISA» (Bender MedSystems, Австрія). Рівень інтерлейкіну-4 (IL-4) в сироватці крові був встановлений також імуноферментним методом з використанням стандартного набору «IL-4 ELISA» фірми «Diaclone», Франція.

Усі хворі на бруцельоз отримували специфічну антибактерійну терапію. 57,5 % осіб лікували за схемою: доксициклін 100 мг 2 рази на добу протягом 6 тиж та стрептоміцин 1,0 г на добу 2-3 тиж. Тоді як 42,5 % пацієнтів отримували наступну схему терапії: доксициклін 100 мг 2 рази на добу протягом 6 тиж та рифампіцин 600 мг 1 раз на добу 6 тиж.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «SPSS 20.0», «STATISTICA 6,0».

Використано параметричний тест Ст'юдента для порівняння двох незалежних вибірок та одномірний дисперсійний аналіз для порівняння більше як двох незалежних вибірок. Достовірними вважали значення  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед хворих на гострий бруцельоз найчастіше виявляли наступні клінічні симптоми: гарячку – у 86,7 % осіб, загальну слабкість – у 87,5 %, пітливість – у 70,0 %, а також артралгії – у 64,2 % осіб. Тоді як найрідше хворі вказували на наявність міалгій – у 35,0 % та втрату маси тіла – у 25,8 % осіб. При об'єктивному обстеженні було виявлено, що 77,5 % хворих мали ті чи інші проблеми з боку серцево-судинної системи (ССС), тоді як ураження статевої системи у вигляді орхіту мало місце лише в 1 хворого (0,8 %). Такий високий відсоток змін з боку ССС можна пояснити віковими аспектами, оскільки вік більшості пацієнтів перевищував 45 років ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на гострий бруцельоз

Симптом	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)	
	абс. число	%
Гарячка	104	86,7
Озноб	75	62,5
Загальна слабкість	105	87,5
Пітливість	84	70,0
Біль у спині	48	40,0
Артралгії	77	64,2
Міалгії	42	35,0
Біль голови	46	38,3
Зниження апетиту	48	40,0
Гепатомегалія	49	40,8
Спленомегалія	57	47,5
Лімфаденопатія	51	42,5
Сакроілеїт	25	20,8
Периферичні артрити	15	12,5
Зміни з боку ССС	93	77,5
Орхіт	1	0,8

Були проаналізовані показники загального аналізу крові та біохімічних показників серед основної групи до та після лікування, а також порівняно зі здоровими особами. Встановлено, що рівень гемоглобіну у хворих на гострий бруцельоз був в 1,2 разу нижчим порівняно з контрольною групою. До лікування рівень ШОЕ був у 3,2 разу вищим порівняно з показником після терапії та

в 7,8 разу перевищував значення у здорових осіб ( $p < 0,001$ ).

Також достовірну різницю визначали при аналізі показників цитолітичного синдрому. Зокрема рівні АЛТ

та АСТ до лікування були в 1,7 та 1,9 разу вищими порівняно з показниками після терапії та в 1,9 і в 2,5 разу перевищували значення контрольної групи ( $p < 0,05$ , табл. 2).

Таблиця 2

Лабораторні показники у хворих на гострий бруцельоз

Показник	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові особи (n=30)
	до лікування	після лікування	
Гемоглобін (г/л)	117,2±2,8	121,2±2,3	130,2±9,4
Тромбоцити ( $\times 10^9$ /л)	249,2±5,7	252,7±3,2	265,1±12,5
Лейкоцити ( $\times 10^9$ /л)	6,4±3,2	5,6±2,2	5,5±0,2
ШОЕ (мм/год)	40,6±1,8*, **	12,7±2,6**	5,2±0,2
Заг. білірубін (мкмоль/л)	13,3±1,8	13,1±2,5	12,5±0,9
Лужна фосфатаза (од/л)	73,0±8,7	70,2±4,1	68,9±2,4
АЛТ (од/л)	54,6±4,0*, **	32,2±4,9	28,4±1,2
АСТ (од/л)	60,5±6,9*, **	31,8±4,1**	24,6±1,7
ЛДГ (од/л)	313,5±18,4*, **	190,4±10,3**	145,8±2,1

Примітки (тут і далі): \* – достовірна відмінність порівняно з хворими після лікування ( $p < 0,05$ ), \*\* – порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи динаміку про- та протизапальних цитокінів до та після курсу антибіотикотерапії, встановили, що рівень IL-4 в сироватці крові хворих на гострий бруцельоз до лікування становив (11,3±0,7) пг/мл, а рівень IL-6 – (15,3±1,4) пг/мл проти (15,3±1,4) пг/мл та (8,5±0,9) пг/мл після терапії відповідно. Виявлено, що до лікування рівні IL-4 та IL-6 були в 1,6 та в 1,8 разу вищими, ніж після терапії та в 1,8 та в 2,0 разу вищими порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ , табл. 3).

Таблиця 3

Показники IL-4 та IL-6 у хворих на гострий бруцельоз до і після лікування

Показник	Хворі на гострий бруцельоз (n=120)		Здорові особи (n=30)
	до лікування	після лікування	
IL-4, пг/мл	11,3±0,7*, **	7,2±0,7	6,3±0,1
IL-6, пг/мл	15,3±1,4*, **	8,5±0,9	7,6±0,4

Роль IL-4 в патогенезі бруцельозу на даний час є неоднозначною і маловивченою проблемою. Так, в одному з досліджень у хворих на бруцельоз був проаналізований поліморфізм генів IFN- $\gamma$  та IL-4 в позиції +874 і -590. Rasouli M. et al. (2007) прийшли до висновку, що ті

особи, які мають генотип IL-4 C/C, виявляються стійкішими до бруцел. Таким чином, автори вважають, що генотип C/C IL-4 має протективну дію [8].

Mobaien Ahmad Reza et al. (2017) встановили, що рівень IL-4 до і після лікування перебував у межах нормального діапазону. Однак було виявлено достовірне зниження рівня IL-4 після лікування порівняно з його показником до терапії [9].

А от роль поліморфізму IL-6 та його взаємозв'язок з бруцельозом неоднозначна. Так, у більшості досліджень, які були проведені серед турецької та іранської популяції, не було встановлено асоціацій між IL-6 та сприйнятливістю до бруцел [10].

### Висновки

1. У хворих на гострий бруцельоз під впливом етіотропної терапії рівень ШОЕ зменшується у 3,2 разу. До лікування цей показник перевищував значення здорових осіб у 7,8 разу.

2. Рівні АЛТ та АСТ до лікування були в 1,7 та 1,9 разу вищими порівняно з показниками після терапії та в 1,9 і в 2,5 разу перевищували значення здорових осіб.

3. У розпал гострого бруцельозу рівні IL-4 та IL-6 були відповідно в 1,6 та 1,8 разу вищими, ніж після лікування та в 1,8 і 2,0 разу перевищували значення здорових осіб.

## Література

1. Epidemiological features, clinical manifestation and laboratory findings of patients with brucellosis / S. Mugahi, R. Nashibi, S.M. Alavi [et al.] // *Archives of Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – V. 9, N 1. – P. 426-430.
2. Outbreaks of brucellosis related to the consumption of unpasteurized camel milk / H.G. Garcell, E.G. Garcia, P.V. Pueyo [et al.] // *Journal of infection and public health*. – 2016. – V. 9, N 4. – P. 523-527.
3. Diagnosis of clinical and laboratory findings of brucellosis in Isfahan / F. Nourbakhsh, S. Borooni, S. Barangi, E. Tajbakhsh // *International Archives of Health Sciences*. – 2017. – V. 4, N 2. – P. 48.
4. Pappas G. Brucellosis in the Middle East: a persistent medical, socioeconomic and political issue / G. Pappas, Z.A. Memish // *Journal of Chemotherapy*. – 2007. – V. 19, N 3. – P. 243-248.
5. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella–Host Interactions / P. Figueiredo, T.A. Ficht, A. Rice-Ficht [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2015. – V. 185, N 6. – P. 1505-1517.
6. Wolf J. Interleukin-6 and its receptors: A highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // *Cytokine*. – 2014. – V. 70, N 1. – P. 11-20.
7. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle / A. Steensberg, C. Keller, R.L. Starkie [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – V. 283, N 6. – P. E1272-1278.
8. Rasouli M. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients / M. Rasouli, S. Kiany // *Cytokine*. – 2007. – V. 38, N 1. – P. 49-53.
9. Serum interferon-gamma and interleukin-4 in patients with brucellosis before and after treatment / M.A. Reza, A. Samira, H.A. Hossein [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. – 2017. – V. 7, N 7. – P. 396-400.
10. Asaei S. Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis / S. Asaei, M. Rasouli, A. Moravej // *Iranian Journal of Immunology*. – 2013. – V. 10, N 3. – P. 158-166.

## References

1. Mugahi, S., Nashibi, R., Alavi, S.M., Gharkholu, S. & Najafi, K. (2014). Epidemiological features, clinical manifestation and laboratory findings of patients with brucellosis. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 9 (1).
2. Garcell, H.G., Garcia, E.G., Pueyo, P.V., Martín, I.R., Arias, A. & Serrano, R.N.A. (2016). Outbreaks of brucellosis related to the consumption of unpasteurized camel milk. *Journal of Infection and Public Health*, 9 (4), 523-527.
3. Nourbakhsh, F., Borooni, S., Barangi, S. & Tajbakhsh, E. (2017). Diagnosis of clinical and laboratory findings of brucellosis in Isfahan. *International Archives of Health Sciences*, 4 (2), 48.
4. Pappas, G., & Memish, Z.A. (2007). Brucellosis in the Middle East: a persistent medical, socioeconomic and political issue. *Journal of Chemotherapy*, 19 (3), 243-248.
5. Figueiredo, P., Ficht, T.A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C.A. & Adams, L.G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella – host interactions. *The American Journal of Pathology*, 185 (6), 1505-1517.
6. Wolf, J., Rose-John, S. & Garbers, C. (2014). Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*, 70 (1), 11-20.
7. Steensberg, A., Keller, C., Starkie, R.L., Osada, T., Febbraio, M.A. & Pedersen, B.K. (2002). IL-6 and TNF- $\alpha$  expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283 (6), E1272-E1278.
8. Rasouli, M. & Kiany, S. (2007). Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*, 38 (1), 49-53.
9. Reza, M.A., Samira, A., Hossein, H.A., Behnam, S., Mohammad, A., Ronak, M.Z. & Saeede, M. (2017). Serum interferon-gamma and interleukin-4 in patients with brucellosis before and after treatment. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 7 (7), 396-400.
10. Asaei, S., Rasouli, M. & Moravej, A. (2013). Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis. *Iranian Journal of Immunology*, 10 (3), 158-166.

## DYNAMICS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS, IL-4 AND IL-6 IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

E.M. Huseynov

Azerbaijan Medical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

**SUMMARY.** Brucellosis remains a global problem for many countries around the world. **The aim of our study** was to determine the dynamics of serum levels of IL-4

and IL-6 in the patients with acute brucellosis before and after treatment.

**Materials and methods.** We examined 178 patients with clinic signs of acute brucellosis who applied for medical assistance. Specific methods of the study were conducted by ELISA with the detection of IgM and IgG. From 178 surveyed patients, only 120 persons were included in the main group according to the criteria. The control group consisted of 30 practically healthy persons. Among the surveyed, men were in the majority – 75.0 %.

The average age of the patients with brucellosis was (35.9±2.8) years.

**Results and discussion.** Among the patients with acute brucellosis, the most commonly observed were such clinical symptoms: fever – 86.7 %, general weakness – 87.5 %, sweating in 70.0 % of patients, and arthralgia in 64.2 % of patients. At the same time, the least of all patients indicated the presence of myalgia – in 35.0 % of patients and weight loss – in 25.8 % of patients. In the objective survey, it was found that 77.5 % of patients had certain problems of the cardiovascular system, whereas only one patient (0.8 %) had disorders of the sexual system in the form of orchitis. A reliable difference was found between the overall blood count and the biochemical parameters among the main group before and after treatment and healthy individuals. It was found that the level of IL-4 in the serum of patients with acute brucellosis before treatment was (11.3±0.7) and the level of IL-6 was (15.3±1.4) pg/ml versus (15.3±1.4) and (8.5±0.9) pg/ml after therapy, respectively.

**Conclusions.** The level of hemoglobin in patients with acute brucellosis was 1.2 times lower compared with the control group. The levels of ALT and AST before

treatment were 1.7 and 1.9 times higher, respectively, compared to post-treatment and 1.9 and 2.5 times higher compared to control group. IL-4 and IL-6 levels were 1.6 and 1.8 times higher in patients with acute brucellosis before and after treatment, and 1.8 and 2.0 times higher than healthy subjects.

**Key words:** acute brucellosis; ALT; AST; IL-4; IL-6.

**Відомості про автора:**

Гусейнов Ельчин Мамед огли – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Азербайджанського медичного університету; elchinhuseynov@mail.ru

**Information about author:**

Elchin Huseynov Mammad ogly – PhD, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases of Azerbaijan Medical University; elchinhuseynov@mail.ru

Конфлікту інтересів немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 30.05.2019 р.