

А.В. Бойко, С.О. Черенько

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ Т-ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЗМИВУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Київ

У 30 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з різними результатами лікування та в 10 здорових добровольців за допомогою стандартних комерційних наборів для прямого імуноферментного аналізу визначали фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-2 (IL-2), -4, -6 та IFN- γ у крові та бронхоальвеолярному змиві (БАЗ). У хворих з неефективним лікуванням порівняно з пацієнтами на початку лікування виявлений дисбаланс синтезу цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові та альвеолярними макрофагами, який полягав у відсутності в крові та зниженні в БАЗ кількості IFN- γ , зниженні в БАЗ кількості TNF- α , нижчому рівні у крові та БАЗ IL-2, великій кількості IL-6 та значно більшій кількості IL-4. Порівняно з ефективно лікованими хворими у крові пацієнтів з неефективним лікуванням визначають вірогідно нижчий рівень IFN- γ , TNF- α , однаковий – IL-2, вищий – IL-6 та значно вищий – IL-4. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2 потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN- α або IL-2.

Ключові слова: туберкульоз легень, цитокіни.

У хворих з найтяжчим перебігом туберкульозу легень відбуваються глибокі цитоморфологічні і функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, наслідком чого є значне уповільнення процесів регресії патологічних змін у легенях. Прозапальні цитокіни, IL-1, -6, які синтезують макрофаги, забезпечують формування гранульоми та елімінацію збудника [1]. Продукція протизапальних цитокінів, таких як IL-4, у відповідь на *M. tuberculosis* (МБТ) може уповільнити імунну відповідь та обмежити ушкодження тканини легень внаслідок гальмування надмірної запальної реакції. Якщо продукція цього цитокіну буде надмірною, виникає прогресування туберкульозу через недостатню імунну запальну відповідь [2, 3]. IL-2 є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диференціюван-

ня активованих Т-лімфоцитів в ефекторні Th-лімфоцити, або цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери [1]. Баланс між запаленням та протективною імунною відповіддю визначає прогноз туберкульозної інфекції. В цьому контексті підвищення рівня IFN- γ для утримання достатнього рівня TNF- α визначає кращий прогноз захворювання. На сьогодні вивчений цитокіновий профіль у хворих на туберкульоз, але клінічних даних про регуляцію цитокінів у хворих на туберкульоз залежно від результатів лікування нами не знайдено. Ці дані можуть визначати тактику щодо необхідності призначення тих чи інших імуномодуляторів.

Метою дослідження було визначення рівня основних прозапальних та антизапальних цитокінів у крові та БАЗ у хворих на туберкульоз легень залежно від результатів лікування.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 30 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень I клінічної категорії, з яких 10 осіб (1-а група) були не ліковані, 10 осіб (2-а група) були з невдачею лікування на початку 5-го міс. хіміотерапії (ХТ), 10 осіб (3-я група) – з ефективним лікуванням на кінець інтенсивної фази ХТ та 10 здорових волонтерів (4-а група). На початку лікування усі 30 хворих мали розповсюджений інфільтративний деструктивний туберкульоз із бактеріовиділенням. МБТ були чутливими до усіх протитуберкульозних препаратів I ряду. В них визначалися симптоми туберкульозу, запальні зміни в периферичній крові. У хворих 2-ї групи на початку 5 міс. лікування продовжували визначати симптоми туберкульозу, бактеріовиділення, каверни і незначне розсмоктування інфільтрації в легенях. У пацієнтів 3-ї групи на початку 5-го міс. ХТ симптоми туберкульозу зникли, припинилось бактеріовиділення та відбулася виражена регресія патологічних змін у легенях. Серед хворих на туберкульоз чоловіків було

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14 (46,7 %), жінок – 16 (53,3 %), волонтерів – відповідно 3 (30 %) і 7 (70 %). Вік пацієнтів становив (33,7±2,7) року, здорових – (35,7±4,2) року.

Вміст цитокінів в БАЗ розраховували на одиницю білка БАЗ. Визначення TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ в крові, БАЗ проводили за допомогою стандартних комерційних наборів для прямого імуноферментного аналізу компанії «ДРГ Біомедикал». За стандарт для порівняння були TNF- α , IL-2, -4, -6 та IFN- γ відомої концентрації, які входили в набір реагентів.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих 1-ї та 2-ї груп рівень TNF- α в крові в 10 та 10,5 раза перевищував рівні цього цитокіну у здорових волонтерів (табл. 1). У пацієнтів 3-ї групи кількість цього цитокіну у крові знижується порівняно з хворими 1-ї та 2-ї груп, однак його рівень зберігається високим порівняно зі здоровими. Кількість цього цитокіну в БАЗ у хворих 1-ї та 3-ї груп у 4 рази вища, ніж у крові, але у хворих 2-ї групи з неефективним лікуванням рівень TNF- α в БАЗ у 2 рази нижчий, ніж у крові, що свідчить про зниження синтезу цього цитокіну альвеолярними макрофагами.

Таблиця 1

Рівні цитокінів у периферичній крові та БАЗ хворих на туберкульоз і здорових волонтерів, пг/мл

Показник	Група хворих			Здорові особи
	1-а	2-а	3-я	
TNF- α крові	109,5±12,8	111,6±19,2	64,7±1,7**	10,6±1,9
TNF- α БАЗ	443,4±54,5	51,5±4,6*	284,1±18,3**	28,5±5,4
IFN- γ крові	2,3±0,7	0*	1,5±0,2**	2,1±0,4
IFN- γ БАЗ	23,8±1,8	11,1±2,3*	11,9±2,4*	4,2±1,3
IL-6 крові	37,60±3,80	32,60±5,10	23,50±2,30**	0,08±0,02
IL-6 БАЗ	126,4±20,8*	100,6±23,2	17,3±4,8**	0,9±0,3
IL-4 крові	4,10±1,00	136,50±6,70*	5,60±0,70**	0,10±0,01
IL-4 БАЗ	4,10±2,10	21,80±5,50*	1,70±0,40**	0,40±0,01
IL-2 крові	35,8±4,8	21,3±5,0*	20,5±1,4	1,3±0,3
IL-2 БАЗ	131,4±9,4*	64,4±11,6*	38,9±7,9**	1,6±0,2

Примітки: * – значення показника вірогідно відрізняється порівняно з хворими 1-ї групи; ** – з хворими 2-ї групи.

У крові хворих 2-ї групи з неефективним лікуванням не визначали IFN- γ , в БАЗ його рівень був у 2 рази нижчим, ніж у хворих 1-ї групи. Неприятливим є значне підвищення кількості IL-4 як у крові, так і в БАЗ у пацієнтів 2-ї групи. Рівень цього цитокіну в крові в 33 рази перевищував його кількість у хворих 1-ї та 3-ї груп. Це дослідження не дозволяє визначити, чи було таке підвищення рівня IL-4 з початку лікування, чи дисбаланс синтезу цитокінів виник на тлі захворювання.

У хворих 2-ї групи визначали дисбаланс синтезу IL-6 та IL-2 порівняно з пацієнтами 1-ї та 3-ї груп. Кількість IL-6 у крові та БАЗ представників з неефективним лікуванням така, як і у хворих 1-ї групи, а рівень IL-2 був вірогідно нижчий. У хворих 3-ї групи з ефективним лікуванням кількість IL-6 у крові вірогідно нижча, ніж у пацієнтів 2-ї групи, а рівень IL-2 не відрізнявся.

Можливо невисокий рівень IFN- γ як у крові, так і в БАЗ при неефективному лікуванні обумовлений тим, що *M. tuberculosis* пригнічують неінфіковані макрофаги щодо відповіді на стимуляцію

IFN- γ здійснювати їх фагоцитоз та кілінг [3]. У той же час інфіковані МБТ макрофаги синтезують IL-6, який також призводить до гальмування як синтезу IFN- γ , так і відповіді неінфікованих макрофагів на нього [3]. Отже, високий рівень IL-6 при невисокому рівні IFN- γ , особливо в БАЗ, може свідчити про активне розмноження МБТ та їх внутрішньоклітинну персистенцію. Саме таке співвідношення цитокінів у БАЗ було при неефективному лікуванні – низький рівень IFN- γ , TNF- α та IL-2, при дуже високому рівні IL-6. Таке співвідношення може визначати тяжкість туберкульозу та його несприятливий прогноз у процесі лікування.

Висновки

1. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з неефективним лікуванням на початку 5-го місяця ХТ при збереженій чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів встановлено дисбаланс цитокінів, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами.

2. Дисбаланс полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів при неефективному лікуванні порівняно з хворими на початку лікування та пацієнтами з ефективним лікуванням: відсутність або низький рівень IFN- γ , нижчий рівень IL-2 при великій кількості IL-6 та значно більшій кількості IL-4.

3. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, ймовірно, потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN або IL-2.

Література

1. Kaufmann S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – V. 61, Suppl. 2. – P. 54-58.
2. Buccheri S., Reljic R., Caccamo N. et al. IL-4 depletion enhances host resistance and passive IgA protection against tuberculosis infection in BALB/c mice // *Eur. J. Immunology.* – 2007. – V. 37, N 3. – P. 729-737.
3. Vidyarani M., Selvaraj P., Prabhu Anand et al. Interferon gamma (IFN γ) & Interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis // *Ind. J. Med. Res.* – 2006. – V. 124, N 4. – P. 403-410.

CYTOKINE PROFILE OF T-LYMPHOCYTES FROM PERIPHERAL BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON TREATMENT RESULTS

A.V. Boyko, S.O. Cherenko

SUMMARY. In 30 patients with newly detected pulmonary tuberculosis with different treatment results and 10 healthy volunteers were determined TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ in blood and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) with standard commercial sets for direct immune-ferment analysis. In patients with treatment failure in comparison with patients at the start of the treatment was established misbalance of synthesis of cytokines by T-lymphocytes from peripheral blood and BAL. In the blood was not determined IFN- γ , quantity of this cytokine in BAL was decreased. The level of TNF, IL-2 in blood and BAL was decreased, levels of IL-6 and IL-4 were increased. It was determined in comparison with patients with effective treatment results low level, of IFN- γ , TNF, comparable – IL-2, increased – IL-6, and significantly increased – IL-4. Misbalance of cytokines Th1/Th2 needs immunocorrection with IFN or IL-2.

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines.

© Колектив авторів, 2008
УДК 616.24:576.858.13.

**В.С. Крутько, А.В. Стаднікова, П.І. Потейко, Т.В. Сокол, Л.В. Лебедь,
Т.В. Плитник, Т.О. Тимофеева**

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Харківська медична академія післядипломної освіти

У хворих на туберкульоз (ТБ) у поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ) виявлена значніша імуносупресія, порівняно з хворими на ТБ, не інфікованими цитомегаловірусом (ЦМВ). Це свідчить про синергичний несприятливий вплив на організм поєднання туберкульозної й цитомегаловірусної інфекцій.

Ключові слова: туберкульоз легень, цитомегаловірусна інфекція, імунний статус.

Численними дослідженнями встановлено, що при ТБ легень спостерігається виражений імунодефіцит різного ступеня. Установлено також, що ступінь тяжкості й наслідки ТБ зумовлені ступенем