

УДК 616.24-002.5-017

**ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ
ВНЕЛЕГОЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

М.И. Китаев, Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова, К.М. Муканбаев, Д.К. Кожомкулов

Представлены результаты изучения продукции цитокинов и цитокинового баланса у больных внелегочными формами туберкулеза в процессе лечения.

Ключевые слова: цитокины; цитокиновый баланс; внелегочный туберкулез.

**PRODUCTION DYNAMICS OF CYTOKINES IN PATIENTS
WITH EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS UNDER TREATMENT**

M.I. Kitaev, E.V. Dudenko, S. Sydykova, K.M. Mukanbaev, D.K. Kojomkulov

The paper presents the results of an investigation of production and balance of cytokines in patients with extrapulmonary tuberculosis under treatment.

Key words: cytokines; balance of cytokines; extrapulmonary tuberculosis.

Актуальность темы. Система цитокинов (циткиновая сеть) является регуляторной сетью медиаторов [1] и контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной активности [2]. Регуляция иммунного ответа является основным видом деятельности этих биологически активных гликопротеидов [3]. Кроме того, система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных процессов [4].

Все цитокины условно делят на группы [5]:

1. *Провоспалительные.* Их высокий уровень является показателем тяжести и активности патологического процесса.
2. *Противовоспалительные.* Они регулируют специфические иммунные реакции и ограничивают развитие воспаления.

Провоспалительный интерлейкин ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию и травму. Уровень цитокина ИЛ-6 повышается при любых воспалительных процессах. Повышенный уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-8 наблюдается у больных с тяжелыми бактериальными поражениями (сепсис, хронические заболевания легких). Результаты измерения содержания ИЛ-8 могут быть использованы для контроля хода лечения.

Противовоспалительный интерлейкин ИЛ-4 играет важную роль в развитии гиперчувствитель-

ности второго типа, тормозит образование антител, подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ).

Противовоспалительный ИЛ-10 ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и других). ИЛ-10 играет важную роль при многих болезнях, включая воспалительные процессы, сепсис. Этот цитокин защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекций.

Состояние цитокиновой сети и баланс (соотношение) цитокинов во многом определяет возможность заражения туберкулезом, а при развитии туберкулезной инфекции – течение и исход заболевания [6]. Высокая продукция провоспалительных цитокинов является одной из причин неблагоприятного течения туберкулеза [7].

Данные об участии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в иммунном ответе при различных формах туберкулеза малочисленны и противоречивы [8]. В литературе практически нет информации о балансе цитокинов в динамике химиотерапии туберкулеза.

Цель исследования – изучение продукции и баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при внелегочных формах туберкулеза – ВЛТ (костно-суставном – КСТ и ту-

Таблица 1 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ВЛТ при поступлении на лечение ($M \pm m$)

Группа обследованных	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
КСТ, n = 8	4,31±0,80*	48,7±16,74*	40,50±14,26*	7,62±1,73
ТБ МПС, n = 13	5,64±0,58*	31,6±7,08*	50,77±17,96*	5,06±0,75
Норма, n = 68	0,20±0,10	2,00±0,26	2,00±0,26	5,00±0,74

Примечание: * – $P \leq 0,05$ по отношению к норме; n – количество обследованных.

Таблица 2 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ВЛТ через 2 месяца лечения ($M \pm m$)

Группа обследованных	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
КСТ, n = 8	3,05±0,51*■	12,34±2,94*•	42,00±30,75	4,00±1,24
ТБ МПС, n = 13	5,11±0,91*	9,58±2,93*•	41,00±20,79	5,20±0,83
Норма, n = 68	0,20±0,10	2,00±0,26	2,00±0,26	5,00±0,79

Примечание: * – $P \leq 0,05$ по отношению к норме; ■ – $P \leq 0,05$ по отношению к ТБ МПС; • – $P \leq 0,05$ по отношению к результату до лечения; n – количество обследованных.

беркулезе мочеполовой системы – ТБ МПС) до лечения и через 2 месяца химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Определение количественного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов у больных КСТ и ТБ МПС до лечения.
2. Определение количественного содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у данных больных ВЛТ через 2 месяца химиотерапии.
3. Изучить цитокиновый баланс при ВЛТ в процессе химиотерапии.

Материал и метод исследования. Объектом исследования являлся 21 больной ВЛТ в период стационарного лечения в Национальном центре фтизиатрии (НЦФ). Эти больные разделены на две группы: 8 больных КСТ и 13 больных ТБ МПС. Материал исследования – сыворотка венозной крови при поступлении на лечение и через 2 месяца лечения. Метод исследования – количественное определение концентрации цитокинов с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), наборы реактивов производства ЗАО “Вектор-Бест”. Результаты, полученные при изучении продукции цитокинов у больных ВЛТ, сопоставлены с показателями группы здоровых доноров (норма) с использованием методов математической статистики.

Результаты и обсуждение. Проведено исследование содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови больных ТБ МПС и КСТ

до начала интенсивной химиотерапии. Результаты представлены в таблице 1.

Во всех группах больных ВЛТ отмечено статистически значимое ($P \leq 0,05$) повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 относительно нормы. Не выявлено статистически значимых изменений продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 сравнительно с нормой ($P \geq 0,05$).

Проведено исследование содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови этих больных ТБ МПС и КСТ в процессе лечения через 2 месяца интенсивной химиотерапии. Результаты представлены в таблице 2.

Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ходе лечения снизилась во всех группах больных ВЛТ, но разница осталась статистически достоверной по отношению к норме ($P \leq 0,05$). Содержание ИЛ-6 у больных ВЛТ после химиотерапии показало статистически значимое снижение по сравнению с этим показателем до лечения ($P \leq 0,05$).

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 во всех группах больных ВЛТ после интенсивной химиотерапии остался существенно выше значения нормы ($P \leq 0,05$). Уровень ИЛ-4 в процессе химиотерапии показал тенденцию снижения у всех групп больных. Однако концентрация ИЛ-4 у больных ТБ МПС после интенсивного этапа химиотерапии стала достоверно выше уровня этого цитокина у больных КСТ ($P \leq 0,05$).

Концентрация провоспалительного ИЛ-8 у больных ВЛТ в ходе лечения показала тенденцию

снижения и достигла недостоверной разницы с нормой, хотя и осталась высокой в численном выражении ($P \geq 0,05$).

Содержание противовоспалительного ИЛ-10 в ходе лечения осталось недостоверным относительно нормы у больных ВЛТ ($P \geq 0,05$).

В рамках данного исследования проведено изучение цитокинового баланса (ЦБ) как соотношения суммы показателей двух провоспалительных цитокинов к сумме показателей двух противовоспалительных цитокинов: ИЛ-6+ИЛ-8/ИЛ-4+ИЛ-10. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Цитокиновый баланс больных ВЛТ в процессе химиотерапии ($M \pm m$)

Группа обследованных	Цитокиновый баланс	
	до лечения	через 2 месяца лечения
КСТ, n = 8	8,83±2,98*	6,11±2,12*
ТБ МПС, n = 13	8,23±2,62*	4,74±1,82*
Норма, n = 68	0,77±0,58	0,77±0,58

Примечание: * – $P \leq 0,05$ по отношению к норме.

Цитокиновый баланс больных ВЛТ до лечения и после интенсивной химиотерапии существенно превышал аналогичный показатель здоровых доноров ($P \leq 0,05$) и показал сдвиг в провоспалительном направлении.

В процессе лечения у больных ВЛТ отмечена тенденция к снижению ЦБ в сторону нормализации. В группе больных КСТ этот показатель в процессе химиотерапии снизился в 1,45 и в группе больных ТБ МПС – в 1,74 раза. Эта тенденция является статистически недостоверной ($P \geq 0,05$).

На основании результатов наших исследований сделаны следующие основные выводы:

1. В сыворотке крови больных внелегочным туберкулезом до начала химиотерапии отмечаются высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по отношению к показателям нормы ($P \leq 0,05$).
2. В процессе химиотерапии у больных внелегочным туберкулезом произошло существен-

ное снижение уровня ИЛ-6 ($P \leq 0,05$ по отношению к этому показателю до лечения).

3. В процессе химиотерапии концентрация противовоспалительного ИЛ-4 у больных ТБ МПС осталась существенно выше уровня этого цитокина у больных КСТ ($P \leq 0,05$).
4. При всех формах внелегочного туберкулеза отмечено смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительных цитокинов и статистически значимая разница с цитокиновым балансом здоровых доноров ($P \leq 0,05$). После двух месяцев химиотерапии нормализация этого показателя не происходит.

Литература

1. Маркелова Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 24–29.
2. Balkwill F. Cytokine cell biology / F. Balkwill. Oxford university press. Oxford, 2001. 272 p.
3. Китаев М.И. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана / М.И. Китаев, К.А. Собуров. Бишкек, 2009. 157 с.
4. Черешнев В.А. Иммунология воспаления, роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Иммунология. 2001. Т. 3. С. 361–364.
5. Цитокины 40 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.Biochimmack.ru>.
6. Хонина Н.А. Иммунокорректирующий эффект локорегионарной цитокинотерапии у больных туберкулезом легких / Н.А. Хонина, О.Ю. Леплина, С.Д. Никонов // Проблемы туберкулеза. 2000. № 4. С. 21–23.
7. Bowssiotis V. IL-10-producing T-cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patient / V. Bowssiotis, E. Tsai, E. Ynis // J. Clin. Invest. 2000. V. 105. № 9. P. 1317–1325.
8. Хасанова Р.Р. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Р.Р. Хасанова, О.В. Воронкова, О.И. Уразова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 3. С. 31–35.