

УДК 612.017:[616.24-002.5:615.28]

ЦИТОКИНОВЫЙ БАЛАНС В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

М.И. Китаев, Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова, А.А. Токтогонова, О.А. Чонорова

Представлены результаты изучения цитокинового баланса у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью микобактерий в процессе лечения.

Ключевые слова: цитокины; цитокиновый баланс; туберкулез легких; лекарственная устойчивость микобактерий.

BALANCE OF CYTOKINES IN PULMONARY TUBERCULOSIS WITH DRUG MYCOBACTERIAL RESISTANCE UNDER CHEMOTHERAPY

М.И. Китаев, Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова, А.А. Токтогонова, О.А. Чонорова

The paper presents the results of an investigation of cytokine balance in patients suffered from pulmonary tuberculosis with mycobacterial resistance under treatment.

Key words: cytokines; balance of cytokines; pulmonary tuberculosis; mycobacterial resistance.

Актуальность. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов и участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [1]. Цитокины обеспечивают развитие полноценной и адекватной воспалительной реакции в организме, осуществляют регуляцию воспаления, являются факторами смены фаз воспалительного процесса [2].

Многие органы (в том числе легкие) в норме находятся в состоянии “контролируемого воспаления”, которое регулируется балансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При нарушении цитокинового баланса развивается состояние хронического воспаления [3].

Высокий уровень провоспалительных цитокинов является показателем тяжести и активности патологического процесса. Уровень интерлейкина ИЛ-6 повышается при любых воспалительных процессах. Повышенный уровень концентрации ИЛ-8 наблюдается у больных с тяжелыми бактериальными поражениями.

Противовоспалительные цитокины регулируют специфические иммунные реакции и ограни-

чивают развитие воспаления. ИЛ-4 играет важную роль в развитии гиперчувствительности второго типа, тормозит образование антител, подавляет синтез провоспалительных цитокинов. ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа и его главная роль – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.). Этот цитокин защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекций [4].

Состояние цитокиновой сети и баланс (соотношение) цитокинов во многом определяют возможность заражения, а при развитии туберкулезной инфекции – течение и исход заболевания [5].

Очень велика противоречивость данных об уровнях цитокинов при различных патологических состояниях, в том числе и при туберкулезе из-за неоднородности материалов, методов исследования и их интерпретации [6]. В литературе практически нет данных о балансе цитокинов в динамике химиотерапии туберкулеза. В особенности это касается резистентных форм туберкулеза.

Цель исследования – изучение цитокинового профиля и баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью и лекарственной

чувствительностью микобактерий туберкулеза до лечения и через 2 месяца химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Определение количественного содержания провоспалительных (ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных туберкулезом легких с выделением лекарственно-устойчивых микобактерий (ЛУ ТБЛ) до лечения и через 2 месяца химиотерапии.
2. Определение количественного содержания провоспалительных (ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных туберкулезом легких с выделением лекарственно-чувствительных микобактерий (ЛЧ ТБЛ) до лечения и через 2 месяца химиотерапии.
3. Изучить цитокиновый баланс при туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью микобактерий в процессе химиотерапии.

Материал и метод исследования. *Объект исследования:* 8 больных ЛУ ТБЛ и для сравнения – 15 больных ЛЧ ТБЛ в процессе химиотерапии.

Материал исследования: сыворотка венозной крови больных ТБЛ при поступлении на лечение и через 2 месяца противотуберкулезной химиотерапии.

Метод исследования: определение количественного содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (“сэндвич-метод”). Для постановки анализа использовалось оборудование “Awareness Technology” и наборы реактивов произ-

водства ЗАО “Вектор-Бест”. Учет результатов реакции проводили на ридере Stat Fax 2100 при длине волны 450 нм. Для анализа результатов использованы методы математической статистики (среднее арифметическое M, ошибка среднего арифметического m, t-критерий Стьюдента). В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение. Проведено исследование содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови больных ЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ до начала интенсивной химиотерапии. Результаты, полученные при изучении продукции цитокинов у двух групп больных разными формами ТБЛ, сопоставлены с соответствующими показателями группы здоровых доноров (норма) с использованием методов математической статистики. Результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, до начала химиотерапии у больных ЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ отмечено статистически значимое повышение уровня провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-4 относительно нормы ($P \leq 0,05$).

Не выявлено статистически значимых изменений продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 относительно результата здоровых доноров.

Проведено исследование содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови больных ЛУ и ЛЧ ТБЛ через 2 месяца интенсивной химиотерапии.

После окончания интенсивного этапа химиотерапии концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 показала тенденцию понижения у больных ТБЛ в процессе лечения, но снижение уровня этого цитокина недостоверно ($P \geq 0,05$). Разница

Таблица 1 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных туберкулезом легких 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
ЛЧ ТБЛ, n = 15	5,21±0,45*	19,87±5,49*	6,20±0,74*	4,12±0,67
ЛУ ТБЛ, n = 8	4,89±0,37*	39,02±16,98*	5,00±0,99*	5,06±0,74
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 туберкулезом легких 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
ЛЧ ТБЛ, n = 15	4,12±0,35*	11,33±2,12*	8,73±2,98*•	3,2±0,37*
ЛУ ТБЛ, n = 8	2,71±0,51*■	22,40±10,35*	52,2±11,90*■	5,6±1,49
Норма n=68	0,20±0,10	2,00±0,26	2,00±0,26	5,0±0,79

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

концентраций ИЛ-6 до лечения и после интенсивного этапа химиотерапии осталась существенной по отношению к норме ($P \leq 0,05$). Результаты представлены в таблице 2.

Уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-8, напротив, в процессе химиотерапии повысился, и разница его уровня с нормой осталась достоверной ($P \leq 0,05$). В случае больных ЛУ ТБЛ это повышение после химиотерапии оказалось весьма существенным: $52,25 \pm 11,90$ против $5,00 \pm 0,99$ ($P \leq 0,05$). После лечения разница между показателями ИЛ-8 у больных ЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ достигла достоверной величины: $52,25 \pm 11,90$ против $8,73 \pm 2,98$ ($P \leq 0,05$).

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 после интенсивной химиотерапии остался существенно выше значения нормы ($P \leq 0,05$). Уровень ИЛ-4 в процессе химиотерапии показал тенденцию снижения у больных ЛЧ ТБЛ и существенное снижение у больных ЛУ ТБЛ ($P \leq 0,05$). Содержание противовоспалительного ИЛ-10 в ходе лечения осталось недостоверным относительно нормы у больных ЛУ ТБЛ ($P \geq 0,05$). В группе больных ЛЧ ТБЛ этот показатель значительно понизился и достиг значения существенно ниже нормы ($P \leq 0,05$).

В рамках данного исследования проведено изучение цитокинового баланса 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 туберкулезом легких ($M \pm m$)

Группы обследованных	До лечения	Через 2 месяца лечения
ЛЧ ТБЛ, n = 15	$2,70 \pm 0,61^*$	$2,56 \pm 0,32^*$
ЛУ ТБЛ, n = 8	$3,98 \pm 1,36^*$	$8,34 \pm 2,48^*$
Норма, n = 68	$0,77 \pm 0,58$	$0,77 \pm 0,58$

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

Цитокиновый баланс больных ТБЛ до лечения и после интенсивной химиотерапии существенно превышал аналогичный показатель здоровых доноров и показал сдвиг в провоспалительном направлении. В процессе лечения у больных ЛЧ ТБЛ отмечена тенденция к снижению цитокинового баланса, но у больных ЛУ ТБЛ этот показатель повысился от $3,98 \pm 1,36$ до $8,34 \pm 2,48$. Эта тенденция статистически недостоверна ($P \geq 0,05$).

Выводы

1. Высокие концентрации в сыворотке крови цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-4 по отношению

к показателям нормы ($P \leq 0,05$) являются общим признаком цитокинового статуса больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью микобактерий до начала химиотерапии.

2. У больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий в процессе лечения содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 существенно повышается ($P \leq 0,05$) по отношению к этому показателю до лечения.
3. Уровень ИЛ-8 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий после интенсивного этапа химиотерапии существенно превышает концентрацию этого цитокина у больных с лекарственной чувствительностью микобактерий после лечения ($P \leq 0,05$).
4. Уровень ИЛ-4 у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий значительно снижается ($P \leq 0,05$) в процессе лечения.
5. У больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью микобактерий отмечено смещение цитокинового баланса в провоспалительную сторону и существенная разница с цитокиновым балансом здоровых доноров ($P \leq 0,05$). После лечения нормализация этого показателя не происходит.

Литература

1. Цитокины [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.vector-best.ru/publ/booklet/cytokine.php>.
2. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 5–8.
3. Секачева М.И. Терапевтические возможности влияния на баланс цитокинов при заболеваниях кишечника и печени / М.И. Секачева, А.О. Буеверов // Русский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 40.
4. Цитокины 40 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.Biochimpack.ru>.
5. 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.
6. Чернушенко Е.Ф. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова и др. // Украинский пульмонологический журнал. 2010. № 2. С. 39–43.