

*Кадыров А.С., Китаев М.И., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С.,
Токторгазиева К.А., Абдырасулов И.А.*

**ӨПКӨНҮН КУРГАК УЧУК ООРУСУНУН КӨП ДАРЫГА
ТУРУКТУУЛУГУ БАР ТҮРҮНҮН ХИМИЯ ТЕРАПИЯ МЕНЕН ДАРЫЛОО
УЧУРУНДА ЦИТОКИНДЕРДИН СИСТЕМАСЫНЫН ӨЗГӨРҮШҮ**

*Кадыров А.С., Китаев М.И., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С.,
Токторгазиева К.А., Абдырасулов И.А.*

**ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ
ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ**

*A.S. Kadyrov, M.I. Kitaev, E.V. Dudenko, S.S. Sydykova,
K.A. Toktorgazieva, I.A. Abdurasulov*

**CHANGE IN THE PARAMETERS OF THE CYTOKINE SYSTEM
DURING CHEMOTHERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH
MULTIDRUG-RESISTANT MYCOBACTERIA**

УДК: 616.24-002.5-097-08:615.724.8:576.809.55

Цитокиндердин жана цитокиндердин тең салмактуулугу кургак учука каршы DOTS химия терапиясынын негизинде аныкталды. Аныктоого 35 көп дарыга туруктуулугу бар жана 22 дарыга сезгич түрү бар оорулар кирди. Аныктоонун жыйынтыгы ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-6 цитокиндеринин тең салмактуулугу, кургак учука каршы химия терапиясынын эффективдүүлүгүн лаборатордук кошумча критерий катары колдонууну көрсөттү.

Негизги сөздөр: өпкөнүн кургак учук оорусунун көп дарыга туруктуу түрү, цитокиндер, интерлейкиндер, цитокиндердин тең салмактуулугу.

Изучена продукция цитокинов и цитокиновый баланс на фоне противотуберкулезной химиотерапии DOTS. В исследование входили 35 больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий МЛУ ТБЛ и 22 больных лекарственно-чувствительным ТБЛ. Результаты исследования указывают на возможность использовать параметры и баланс цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-6 как дополнительный критерий лабораторного контроля эффективности противотуберкулезной химиотерапии при МЛУ ТБЛ.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость, туберкулез легких, цитокины, интерлейкины, цитокиновый баланс.

There has been studied the production of cytokines and the cytokine balance in the course of anti-TB chemotherapy DOTS. The study included 35 patients were diagnosed with MDR-TB multidrug-resistant mycobacteria and 22 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis DS-PTB. The results of the study indicate the possibility to use the study of parameters and the balance of cytokines IL-4, IL-8, IL-10 and IL-6 as an additional criterion for the laboratory control of the effectiveness of chemotherapy for MDR-TB.

Key words: multidrug resistance, pulmonary tuberculosis, cytokines, interleukins, cytokine balance.

Введение

Микобактерия туберкулеза (МБТ) является одной из основных причин заболеваемости туберкулезом, особенно в развивающихся странах [5]. Иммунный ответ на МБТ связан с тонким балансом цитокинов (ЦТ) [2]. Противотуберкулезная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса [1].

Контроль эффективности химиотерапии ТБЛ осуществляется в основном с использованием микробиологических методов. Однако, контроль параметров системы ЦТ в процессе лечения может служить иммунологическим маркером выявления ответа иммунной системы на химиотерапию [5]. Продукция ЦТ и цитокиновый баланс (ЦБ) при МЛУ МБТ на фоне проводимой химиотерапии является малоизученной областью исследований. Следовательно, изучение параметров системы ЦТ может способствовать улучшению мониторинга эффективности лечения МЛУ ТБЛ [6].

Целью работы являлось изучение уровня продукции ЦТ и ЦБ при МЛУ ТБЛ в динамическом контроле противотуберкулезной химиотерапии.

Материал и метод

Объектом исследования являлись 57 больных ТБЛ, находившиеся с 2012 по 2014 на стационарном лечении в НЦФ МЗ КР: 35 пациентов с МЛУ ТБЛ и 22 – с лекарственно-чувствительным ТБЛ. Критерий включения в исследование – рентгенологическое и микробиологическое подтверждение диагноза. Материал исследования – сыворотка венозной крови данных больных при поступлении на лечение и через 2 месяца интенсивной противотуберкулезной химиотерапии согласно стратегии DOTS. Метод исследо-

вания – определение системной спонтанной продукции ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 с использованием твердофазного иммуоферментного анализа. Определялся ЦБ как отношение суммы провоспалительных ЦТ (ИЛ-6+ИЛ-8) к сумме противовоспалительных ЦТ (ИЛ-4+ИЛ-10). Для постановки анализа использовалось оборудование «Awareness Technology» и наборы реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест». Результаты исследования сопоставлены с показателями здоровых доноров (норма). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Microsoft Excel 2010. Для определения достоверности различий использован t-критерий и показатель достоверности p. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Выполнено количественное определение системной спонтанной продукции ЦТ в динамическом контроле противотуберкулезной химиотерапии. Результаты исследований уровня ЦТ при поступлении больных ТБЛ на лечение представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ТБЛ при поступлении на лечение

№ пп	Группа	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
1	ЛЧ ТБЛ n=22	3,79 ± 0,37***	17,61 ± 4,11	6,06 ± 0,69	3,60 ± 0,50
2	р: к здоровым донорам	< 0,001	< 0, 01	< 0,001	> 0,05
3	МЛУ ТБЛ n=35	1,53 ± 0,20	24,26 ± 5,54	9,57 ± 2,09	3,01 ± 0,46
4	р: к здоровым донорам	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
5	здоровые доноры n=68	0,20 ± 0,10	2,00 ± 0,26	2,00 ± 0,26	5,00 ± 0,74

Примечание – *** P < 0,001 к МЛУ ТБЛ; n количество обследованных.

Таким образом, до начала химиотерапии произошло существенное повышение уровня ЦТ относительно здоровых доноров, за исключением противовоспалительного ИЛ-10. Отмечено статистически значимое повышение ИЛ-4 у больных ЛЧ ТБЛ по отношению к уровню МЛУ ТБЛ.

Результаты исследования содержания ЦТ через 2 месяца интенсивной химиотерапии представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ТБЛ через 2 месяца лечения

№ пп	Группа	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
1	ЛЧ ТБЛ n=22	3,06 ±0,30	12,32 ±2,04	9,68 ±2,23**	2,80 ±0,28
2	р: к здоровым донорам	< 0,001	< 0,001	< 0, 01	< 0,05
3	МЛУ ТБЛ n=35	3,54 ±3,61	13,64 ±3,47	36,44 ±8,23	2,75 ±0,48
4	р: к здоровым донорам	>0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,05
5	Здоровые доноры n=68	0,20 ±0,10	2,00 ±0,26	2,00 ±0,26	5,0 ±0,79
6	Изменения в ходе лечения	нет	нет	МЛУ ТБЛ p < 0,01	нет

Примечание – ** p < 0,01 к МЛУ ТБЛ; n – количество обследованных.

После окончания интенсивного этапа химиотерапии через два месяца лечения концентрация ИЛ-6 показала тенденцию снижения, но разница осталась существенно повышенной по отношению к норме. Уровень ИЛ-4 у больных ЛЧ ТБЛ остался существенно выше значения нормы ($p < 0,001$). Содержание ИЛ-10 в группах МЛУ и ЛЧ ТБЛ, напротив, показало тенденцию понижения и после лечения значительно снижено по отношению к норме ($p < 0,05$).

Синтез ИЛ-8 активизировался в процессе химиотерапии. Концентрация ИЛ-8 в группе ЛЧ ТБЛ показала тенденцию повышения и осталась существенно выше ($p < 0,01$) нормального значения здоровых доноров. В группе больных МЛУ ТБЛ концентрация ИЛ-8 в процессе лечения значительно повысилась ($p < 0,01$). После лечения разница между показателями больных МЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ достигла достоверной величины: 36,44±8,23 против 9,68±2,23 ($p < 0,01$).

В рамках данного исследования проведено изучение ЦБ. До лечения ЦБ значительно превышал показатель здоровых доноров. Результат ЦБ в группе ЛЧ ТБЛ до лечения существенно ниже ($p < 0,05$), чем у больных МЛУ ТБЛ. В динамике химиотерапии не произошло существенного изменения ЦБ. По отношению к МЛУ ТБЛ значение ЦБ ЛЧ ТБЛ осталось достоверно пониженным ($p < 0,05$).

Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Цитокиновый баланс больных туберкулезом

№ пп	Группа	До лечения	Через 2 месяца лечения
1.	ЛЧ ТБЛ n=22	3,20±0,91*	3,75±0,47*
2.	p: к здоровым донорам	< 0,05	< 0,001
3.	МЛУ ТБЛ n=35	7,45±1,30	7,96±1,88
4.	p: к здоровым донорам	< 0,001	< 0,001
5.	Здоровые доноры n=68	0,77±0,58	0,77±0,58

Примечание – * p < 0,05 к МЛУ ТБЛ; n – количество обследованных.

Обсуждение

С целью улучшения мониторинга эффективности лечения МЛУ ТБЛ выполнено исследование влияния множественной лекарственной устойчивости МБТ на уровень ЦТ в сыворотке крови больных МЛУ ТБЛ. Гиперпродукция ЦТ может служить причиной развития патологических состояний с деструкцией тканей [3]. До начала лечения выявлена гиперпродукция ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных МЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ. До начала лечения средний уровень спонтанной продукции ИЛ-4 у больных МЛУ ТБЛ существенно превышал данный показатель ЛЧ ТБЛ (p < 0,001). Результаты исследования соответствуют литературным данным, которые указывают на то, что МЛУ способствует повышению уровня ИЛ-4 и ИЛ-6 и понижению ИЛ-10 [6]. После окончания интенсивного этапа химиотерапии при МЛУ ТБЛ выявлено превышение активности синтеза ИЛ-8 по сравнению с ЛЧ ТБЛ (p < 0,01) и снижение ИЛ-10 относительно нормы (p < 0,05). Увеличение уровня ИЛ-8 на фоне противотуберкулезной химиотерапии свидетельствует о сохранении воспалительного процесса [4]. На фоне химиотерапии изменений цитокинового балан-

са не отмечено. Сравнение ЦБ больных МЛУ ТБЛ и ЛЧ ТБЛ показало значительно более существенный сдвиг в провоспалительном направлении у больных МЛУ ТБЛ как до, так и после интенсивного этапа химиотерапии (p < 0,05).

Вывод

Таким образом, результаты исследования указывают на возможность использовать изучение изменения количественных параметров и баланса цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-6 в качестве дополнительного критерия лабораторного контроля эффективности противотуберкулезной химиотерапии при МЛУ ТБЛ.

Литература:

1. Cardoso de Oliveira LR, Peresi E, De Assis Golim M, Gatto M, Araujo Junior JP, Nunes de Costa EAP, Ayres JA, Fortes MRP, Calvi SA: Analysis of toll-like receptors, inos and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment. Plos one. 2014, 9 (2): 1-10.
2. Kumar NP: IL-10 dependent suppression of type 1, type 2 and type 17 cytokines in active pulmonary tuberculosis. Plos one. 2013, 8 (1): 1-9.
3. Manderscheid PA, Bodkin RP, Davidson BA: Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2004, 11 (4): 742-751.
4. Маркелова ЕВ, Костюшко АВ, Красников ВЕ: Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008, 3: 24-29.
5. Riou C, Peixoto BP, Roberts L, Ronacher K, Walzl R, Manca C, Rustomjee R, Mthiyane T, Fallows D, M. Gray C, Kaplan G: Effect of standart tuberculosis treatment on plasma cytokine levels in patients with active pulmonary tuberculosis. Plos one, 2012. 7 (5): 1-12.
6. Tan Q, Xie WP, Min R, Dai GQ, Xu CC, Pan HQ, Miao CD, Yang Z, Xu WG, Wang H: Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2012, 31 (6): 1233-1242.

Рецензент: д.м.н. Гаипов Р.Г.