

УДК 616.24-002.5:612.017.1

Цитокиновая активность при различных вариантах течения туберкулеза легких

Н.С. Шпаковская, Л.К. Суркова, Е.М. Скрыгина, М.И. Дюсьмикеева, Ю.В. Чалый, Н.П. Антонова

ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ, Минск, Беларусь

Cytokine activity at various variants of pulmonary tuberculosis

N. S. Shpakovskaya¹, A. M. Skrahina¹, M. I. Dziusmikeyeva¹, L.K. Surkova¹, J.V. Chaly², N.P. Antonova¹

¹ Research Institute of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk,

² Republic Research-Practice Center of Hematology and Transfusiology, Minsk, Belarus

Аннотация

Исследована продукция цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α , Г-КСФ в бронхоальвеолярных смывах, полученных из участков резецированных легких у 62 больных туберкулезом, прооперированных в клинике ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии». В предоперационном периоде у этих больных определяли уровень продукции цитокинов в периферической крови. Исследовали уровень растворимого рецептора ФНО- α P55 в плазме крови у 43 больных прогрессирующим туберкулезом легких с бактериовыделением. При остром и умеренном прогрессировании туберкулеза легких выявлены статистически значимые различия по частоте уровней исследуемых цитокинов в периферической крови и БАС. Усиление продукции провоспалительных цитокинов при недостаточном компенсаторном повышении уровня противовоспалительных цитокинов лежит в основе прогрессирования туберкулеза легких. Определение цитокинового статуса и уровня растворимого рецептора ФНО-P55 в плазме крови при туберкулезе легких можно рекомендовать для прогнозирования течения туберкулезного процесса и мониторинга эффективности химиотерапии с целью ее своевременной коррекции.

Ключевые слова

Туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, цитокины, периферическая кровь, бронхоальвеолярный смыв

Summary

Cytokine production (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , G-CSF) in broncho-alveolar lavage from resected lungs at 62 operated in Research Institute of Pulmonology and Phthisiology patients with pulmonary tuberculosis was studied. We detected the cytokine production level in peripheral blood at the preoperative period at these patients too. The level of soluble receptor of TNF- α (molecular mass - 55 kD) was detected in blood plasma at 43 patients with progressing tuberculosis with bacilli shedding. We revealed significant differences of cytokines levels both in peripheral blood and in broncho-alveolar lavages at the acute and moderate progressing pulmonary tuberculosis. Increasing of pro-inflammatory cytokines production at insufficient compensatory increase of anti-inflammatory cytokines level is the base of progressive development of pulmonary tuberculosis. The definition of cytokine status and of level of soluble receptor TNF-P55 in blood plasma at pulmonary tuberculosis may be recommended for forecasting current of tubercular process and monitoring of efficiency of chemotherapy with the purpose of its duly correction.

Key words

Cytokine activity, tuberculosis

В последние годы все большее внимание в клинической иммунологии уделяется цитокинам, продуцируемым клетками иммунной системы и являющимися медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе и воспалении [1, 2, 3, 4, 5]. На местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного иммунного ответа на внедрение патогена, его локализацию, удаление и восстановление поврежденной структуры ткани. В случае несостоятельности местных защитных механизмов развивается воспалительная реакция, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне.

Некоторым принципам функционирования цитокинов при туберкулезе посвящен ряд работ, в которых определяли уровень цитокинов в сыворотке крови и бронхоальвеолярном смыве. В сыворотке крови больных туберкулезом среднее содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α превышало таковое в контрольной группе здоровых лиц [2, 6]. В организме человека ФНО является центральным патогенетическим фактором развития системных и местных воспалительных процессов и заболеваний, при которых активация макрофагов играет важную роль, особенно, при туберкулезе легких. Однако определение самого ФНО в биологических жидкостях не имеет значительной диагностической ценности, так как он быстро сорбируется на клетках и тканях. Биологическая активность ФНО опосредуется двумя клеточными рецепторами – p55 и p75. Связывание со специфическими рецепторными белками, главным образом, с p55, приводит к его отщеплению с поверхности и переходу в растворимую форму. Растворимые рецепторы ФНО являются чувствительными и стабильными маркерами воспалительных реакций, опосредованных ФНО [6, 7, 8]. Исследование растворимого рецептора P55 ФНО α рассматривается как чувствительный показатель, отражающий биологическую активность ФНО α . Показано, что повышение уровня P55 ФНО α свидетельствует об его активности, а снижение является своего рода показателем эндогенной недостаточности противовоспалительного (анти- ФНО α) потенциала.

Механизмы реализации цитокиновой активности непосредственно в очаге туберкулезного воспаления и на системном уровне при разных вариантах течения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) изучены недостаточно.

Цель исследования: выявить наиболее значимые отклонения в показателях цитокинового статуса и жидкости бронхоальвеолярных смывов (БАС) больных туберкулезом легких в зависимости от выраженности прогрессирования туберкулезного процесса.

Материал и методы

Уровни цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α , Г-КСФ определяли с помощью «Сэндвич» метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в бронхоальвеолярных смывах, полученных из участков резецированного легкого у 62 больных прогрессирующим туберкулезом (туберкулемы – 25 человек, фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 32, неактивный туберкулез – 5 человек), оперированных в клинике ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии». В предоперационном периоде у этих больных определялся уровень продукции тех же цитокинов в периферической крови.

Анализ продукции цитокинов в очагах поражения в сопоставлении с уровнем их в периферической крови проведен в зависимости от характера и темпов прогрессирования туберкулезного воспаления при ФКТ. По данным морфологических исследований установлено: умеренное (n=19) и острое (n=9) прогрессирование туберкулеза. В 4-х наблюдениях морфологическая картина соответствовала стабилизации туберкулезного воспаления.

В плазме крови 43 больных туберкулезом исследовался уровень растворимого рецептора ФНО- α (ФНО-P55) с применением ИФА тест-систем, разработанных ГУ РНПЦ гематологии и трансфузиологии. 90,5% больных ФКТ и 59,4% с туберкулемами выделяли микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены уровни цитокинов в БАС в сопоставлении с аналогичными показателями периферической крови при разных формах туберкулеза легких. При ФКТ отмечен более высокий уровень ИЛ-1 α в крови по сравнению с туберкулемами, однако различие статистически недостоверно ($p > 0,05$) и, наоборот, в БАС выявлен более высокий уровень ИЛ-1 α при туберкулемах. При ФКТ уровень ИЛ-1 β ($p < 0,05$) и ИЛ-8 при туберкулемах ($p < 0,05$) в БАС был выше, чем при неактивном туберкуле-

зе. Уровень ИЛ-1 β был несколько выше в крови по сравнению с БАС в обеих группах больных; отмечена выраженная тенденция усиления продукции ИЛ-1Ra в БАС в сопоставлении с периферической кровью, главным образом, при ФКТ и в сравнении с группой неактивного туберкулеза; уровень ИЛ-8 в БАС при ФКТ был аналогичен в сопоставлении с кровью, а при туберкулезах значительно выше в сопоставлении с неактивным туберкулезом ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-1 β в крови больных обеих групп достоверно выше, чем в референтной группе здоровых лиц и в группе неактивного туберкулеза, особенно при туберкулезах ($p < 0,01$).

Уровень ИЛ-1Ra в сыворотке крови при ФКТ и туберкулезах был значительно выше, чем в сыворотке крови при неактивном туберкулезе ($327,2 \pm 112,3$ пг/мл, $p < 0,05$ и $427,8 \pm 86,7$ пг/мл, $p < 0,001$, соответственно).

В БАС уровень ИЛ-1 β был аналогичным при ФКТ и туберкулезах, но существенно выше, чем при неактивном туберкулезе ($p < 0,05$). Выявленных различий по уровню ИЛ-1Ra в БАС в группе больных не обнаружено, а локальный синтез ИЛ-8 был высоким при туберкулезах в сравнении с ФКТ ($p > 0,05$) и неактивным туберкулезом ($p < 0,05$).

Отмечались более низкие уровни продукции противовоспалительных цитокинов, главным образом ИЛ-4, в БАС как при ФКТ, так и при туберкулезах в сопоставлении с периферической кровью, однако различия статистически

недостойны ($p > 0,05$). Различий в продукции ИЛ-10 в крови при прогрессирующем туберкулезе не обнаружено по сравнению с кровью здоровых лиц. Уровень ИЛ-4 в крови и в БАС в группах больных с ФКТ и туберкулезами не отличался.

Определялась тенденция к повышению концентрации ФНО- α в БАС по сравнению с кровью ($p > 0,05$), но достоверных различий по содержанию ФНО- α в крови и БАС во всех исследуемых группах не обнаружено (табл.2). Продукция ФНО- α в БАС при туберкулезном поражении легких выше, чем в БАС при неактивном туберкулезе (различия статистически не достоверны).

В крови больных туберкулезами содержание Г-КСФ достоверно ниже, чем в референтной группе здоровых лиц ($p < 0,01$); локальный синтез Г-КСФ был выше при ФКТ в сопоставлении с туберкулезами ($p < 0,05$).

Содержание ИНФ- γ было высоким в обеих группах больных туберкулезом, как в периферической крови, так и в БАС. В БАС его продукция была в 4 и более раза выше в сравнении с уровнем ИНФ- γ в БАС при неактивном туберкулезе ($p < 0,05$). Уровень ИНФ- γ в крови больных ФКТ и туберкулезами был выше, чем при неактивном туберкулезе ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) и выше, чем среднее групповое значение его у здоровых лиц.

Отмечается высокая прямая корреляционная взаимосвязь продукции ИНФ γ в крови и БАС как при туберкулезах, так и ФКТ ($r = 0,99$, $p < 0,001$ и $r = 0,54$, $p < 0,05$ соответственно); в группе сравнения она отсутствует ($r = 0,14$).

Таблица 1

Взаимосвязь продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАС при разных формах туберкулеза легких (M \pm m, пг/мл)

Форма туберкулеза	Кровь				БАС			
	ИЛ-1 α	ИЛ-1 β	ИЛ-1Ra	ИЛ-8	ИЛ-1 α	ИЛ-1 β	ИЛ-1Ra	ИЛ-8
1.ФКТ (n=19)	341,8 \pm 116,4	98,4* \pm 30,5	327,2* \pm 112,3	115,8 \pm 37,8	88,0 \pm 18,4	61,2* \pm 18,4	569,1 \pm 144,3	138,2 \pm 58,4
2.Туберкулема (n=25)	145,1 \pm 58,7	112,4** \pm \pm 28,0	427,8*** \pm \pm 86,7	116,4 \pm 36,7	173,9 \pm 57,2	55,4 \pm 24,2	449,3 \pm 92,6	402,6* \pm 128,2
3.Референтная группа (здоровые лица) (n=13-33)	128,6 \pm 25,0	26,7 \pm 5,7	427,2*** \pm \pm 48,4	105,2 \pm 28,0				
4.Неактивный туберкулез (n=5) (контрольная группа)	-	16,0 \pm 16,0	45,0 \pm 45,0	46,0 \pm 34,0	23,5 \pm 16,5	13,0 \pm 13,0	313,0 \pm 215,0	62,5 \pm 29,4

Примечание. Достоверность различий по сравнению с 4-ой группой:
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таблица 2

Продукция ИФН- γ , ФНО- α , Г-КСФ в сыворотке крови и БАС при разных формах туберкулеза легких ($M \pm m$, пг/мл)

Форма	Кровь			БАС		
	ИФН- γ	ФНО- α	Г-КСФ	ИФН- γ	ФНО- α	Г-КСФ
1. ФКТ (n=19)	320,0* \pm 103,1	7,0 \pm 2,7	99,6 \pm 41,4	168,3* \pm 64,7	10,2 \pm 3,6	63,8* \pm 9,0
2. Туберкулема (n=25)	212,7** \pm 53,1	16,0 \pm 6,1	40,9** \pm 7,1	183,6* \pm 51,7	17,9 \pm 7,7	35,4* \pm 6,1
3. Референтная группа (здоровые лица) (n=21-25)	106,6 \pm 21,6	8,3 \pm 2,5	77,8** \pm 9,0	-	-	-
4. Неактивный туберкулез (контрольная группа) (n=5)	52,0 \pm 10,0	3,5 \pm 1,5	-	27,5 \pm 14,5	5,0 \pm 1,7	-

Примечание. Достоверность различий по сравнению с 4 группой:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таким образом, при умеренном прогрессировании туберкулеза легких отмечено увеличение провоспалительных цитокинов на локальном (ИЛ-1 β , ИЛ-8) и системном (ИЛ-1 β) уровнях и рецепторного антогониста ИЛ-1, преимущественно на системном уровне по сравнению с группой неактивного туберкулеза.

Анализ продукции цитокинов в очагах поражения в сопоставлении с уровнем их в периферической крови в зависимости от характера и темпов прогрессирования туберкулезного воспаления при ФКТ показал, что значительных различий в уровнях провоспалительных цитокинов и ИЛ-1 Ra в крови и в БАС в зависимости от выраженности и темпов прогрессирования ФКТ не выявлено, за исключением уровня ИЛ-1 β (ниже при остром прогрессировании в БАС, $p < 0,01$; и высокий уровень в крови, $p < 0,05$) (Табл. 3). В БАС отмечалась выраженная тенденция к увеличению ИЛ-1 β при остром и умеренном прогрессировании ФКТ в сравнении с неактивным туберкулезом легких ($p < 0,05$), а также увеличение ИЛ-1 β ($p < 0,05$), ИЛ-1Ra и ИЛ-8 ($p > 0,05$) при умеренном прогрессировании процесса в легких также в сравнении с группой неактивного туберкулеза.

При остром прогрессировании в крови наблюдается значительное увеличение ИЛ-1 β ($p < 0,05$) и ИЛ-1Ra ($p > 0,05$) в сравнении с референтной группой и с группой больных с умеренным прогрессированием. В БАС эти показатели, напротив, были наименьшими при остром прогрессировании, а ИЛ-1Ra был максимальным при стабилизации патологического процесса.

Уровень ИЛ-1 α ($p > 0,05$) был повышенным в крови во всех группах больных в сравнении с груп-

пой здоровых лиц, а ИЛ-8 был наименьшим при стабилизации процесса и неактивном туберкулезе.

При остром прогрессировании фиброзно-кавернозного туберкулеза выявлялась высокая обратная корреляционная зависимость уровня ИЛ-1 α в крови в сопоставлении с БАС ($r = -0,85$, $p < 0,001$) т.е. высоким уровням их в крови соответствуют низкие значения в БАС, при умеренном прогрессировании ФКТ - значительно ниже ($r = -0,36$).

При стабилизации патологического процесса в легких выявляются высокие корреляционные зависимости цитокинов крови и БАС по ИЛ-1Ra ($r = 0,95$, $p < 0,001$) и высокая обратная по ИЛ-1 β ($r = -0,85$, $p < 0,02$) и ИЛ-8 ($r = -0,50$) (при остром прогрессировании эти взаимосвязи не достоверны, т.е. наблюдается разбалансировка корреляционных взаимосвязей, их снижение). Уровень ИЛ-1 α крови имел высокую положительную связь с ИЛ-10 БАС ($r = 0,99$, $p < 0,001$), ИФН- γ и ФНО- α БАС ($r = 0,98$, $p < 0,001$); ИЛ-1Ra крови имел высокие прямые взаимосвязи с ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8 БАС, ИЛ-8 крови – средние и высокие отрицательные взаимосвязи со всеми цитокинами БАС.

Уровень ИЛ-10 был наиболее высоким в крови при стабилизации процесса в сравнении с умеренным и острым прогрессированием фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ($p < 0,01$), а ИЛ-4, напротив, имел тенденцию к повышению при прогрессировании заболевания (Табл.4).

Локальный синтез ИЛ-4 был наименьшим при стабилизации процесса в сравнении с острым прогрессированием ($p < 0,05$) и умеренным прогрессированием ($p < 0,001$), также как и

Таблица 3

Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАС в зависимости от характера и темпов прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (M±m, пг/мл)

Фаза туберкулеза	Кровь				БАС			
	ИЛ-1α	ИЛ-1β	ИЛ-1Ra	ИЛ-8	ИЛ-1α	ИЛ-1β	ИЛ-1Ra	ИЛ-8
1. Прогрессирование:	341,8±	98,4*±	327,2	115,8	88,0±	61,2**	569,1±	138,2±
а) умеренное (n=19)	116,7	30,5	±112,3	±37,8	18,4	±18,4°	144,3	58,4
б) острое (n=9)	250,8±	198,3*±	863,5±	78,5±	96,4°±	4,2**±	347,5±	110,1±
	103,4	83,5°	678,5	10,8	24,9	2,7	81,9	40,6
2. Стабилизация (n=4)	362,7±	94,0±	314,7±	44,3±	45,0±	15,0±	988,7±	97,3±
	256,7	56,7	160,4	40,4	23,0	15,0	666,2	61,8
3. Неактивный туберкулез (контрольная группа)(n=5)	16,0°±	45,0±	48,5±	23,5±	13,0±	313,0±	62,5±	
	16,0	45,0	45,0	16,5	13,0	215,0	29,4	
4. Референтная группа (n=13-33)	128,6±	26,7±	427,2±	105,2±				
	25,0	5,7	48,4	28,0				

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контрольными группами: * - $p_{1-5,2-5} < 0,05$; ° - $p_{2-4} < 0,05$; ** - $p_{1-2} < 0,05$, ° - $p_{1-4, 2-4} < 0,05$

Таблица 4

Уровни противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАС в зависимости от характера и темпов прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (M±m, пг/мл)

Фаза туберкулеза	Кровь		БАС	
	ИЛ-4	ИЛ-10	ИЛ-4	ИЛ-10
1. Прогрессирование:				
а) умеренное (n=19)	45,1±17,7	22,3**±6,7	28,1***±6,0	33,7*±10,0
б) острое (n=9)	34,3±19,0	25,0**±4,7	27,6*±9,1	17,5*±4,7
2. Стабилизация (n=4)	27,7±0,9	60,7±8,8	2,3±1,4	6,0±2,0
3. Референтная группа (n=14)	25,1±6,2	37,4±8,3	-	-
4. Неактивный туберкулез (n=5) (контрольная группа)	46,0±34,0	-	29,8*±10,8	-

Примечание. Достоверность различий по сравнению со 2 группой. * - $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$.

уровни ИЛ-10 ($p < 0,05$). В периферической крови эти показатели были значительно выше, чем в БАС при стабилизации патологического процесса в легких ($p < 0,001$) и были аналогичными показателям в группе здоровых доноров.

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи уровня ИЛ-4 крови и исследуемыми цитокинами БАС выявлялись при стабилизации процесса (положительная тесная с ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-8 ($p < 0,05$) и отрицательная с ИФН-γ, ИЛ-10 и ФНО-α ($p < 0,001$)), аналогично значимые взаимосвязи были между содержанием ИЛ-10 крови и цитокинами БАС; уровень ИЛ-10 в крови в сопоставлении с БАС имел высокую об-

ратную зависимость ($r = -0,93$, $p < 0,001$), а ИЛ-4 – слабую положительную ($r = 0,43$, $p > 0,05$).

Содержание ИФН-γ в крови больных прогрессирующим туберкулезом легких имело выраженную тенденцию к увеличению по сравнению с группой здоровых лиц ($p > 0,05$) и в сравнении с неактивным туберкулезом, особенно при умеренном прогрессировании ($p < 0,05$); сходная картина характерна и для БАС. Достоверных различий в продукции ИФН-γ в периферической крови и очагах поражения при ФКТ не отмечалось, тем не менее уровень его в БАС был в 2 и более раз ниже чем в крови как при остром, так и умеренном прогрессировании (Табл.5). Наименьшим

Таблица 5

Уровни цитокинов γ -ИФН, ФНО- α и Г-КСФ в сыворотке крови и БАС в зависимости от темпов прогрессирования фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (M \pm m, пг/мл)

Фаза туберкулеза	Кровь			БАС		
	γ ИФН	ФНО- α	Г-КСФ	γ ИФН	ФНО- α	Г-КСФ
1. Прогрессирование:	320,0 ^o \pm	7,0 \pm	99,6 \pm	168,3 \pm	10,2 \pm	63,8 \pm
а) умеренное (n=19)	103,1	2,7	41,4	64,7	3,6	9,0
б) острое (n=9)	244,8 \pm	5,3 \pm	31,3* \pm	117,8 ^o \pm	8,2 \pm	78,8 \pm
	105,8	1,5	15,7	37,0	2,9	17,8
2. Стабилизация(n=4)	269,3 \pm	5,3 \pm	34,7 \pm	41,3 \pm	17,5 \pm	64,0 \pm
	243,3	2,2	17,7	15,2	9,5	24,6
3. Референтная группа (n=21-25)	106,6 \pm	8,3 \pm	77,8 \pm			
	21,6	2,5	9,0			
4. Неактивный туберкулез (n=5) (контрольная группа)	52,0* \pm	3,5 \pm	-	27,5 \pm	5,0 \pm	-
	10,0	1,5		14,5	1,7	

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий по сравнению с референтной группой; ^o – p<0,05 достоверность различий по сравнению с 4 группой.

уровень ИФН- γ в БАС был при неактивном туберкулезе и при стабилизации процесса при ФКТ.

Уровень ФНО- α был несколько выше в БАС в сравнении с кровью независимо от фазы заболевания (p>0,05).

Существенных различий в продукции Г-КСФ в крови и БАС не получено, однако низкий его уровень был в крови при остром прогрессировании и при стабилизации (p<0,05).

Уровень ИФН- γ в крови и БАС имел высокую прямую корреляционную зависимость во всех группах больных ФКТ; ФНО- α – низкую отрицательную при прогрессировании и остром и умеренном и высокую при стабилизации (r=-0,99, p<0,001); положительная корреляционная связь уровня ГКСФ в крови и БАС была высокой при остром (r=0,70, p<0,05) и средней при умеренном прогрессировании (r=0,59, p<0,05), слабая – при стабилизации.

Выявлены статистически значимые различия по частоте уровней исследуемых цитокинов в крови при остром и умеренном прогрессировании ФКТ ($\chi^2=221,6$, p<0,0001), а также их местном синтезе ($\chi^2=84,6$, p<0,0001).

Повышенный уровень растворимого рецептора ФНО-55P наблюдался у всех больных прогрессирующими формами туберкулеза легких с бактериовыделением. Взаимосвязи уровня ФНО-Р55 с множественной лекарственной устойчивостью МБТ не выявлено. Среднегрупповое значение показателя

у больных с лекарственной чувствительностью МБТ составило 3133 \pm 901 пг/мл, а при множественной лекарственной устойчивости МБТ оно было несколько выше (3541 \pm 980, p> 0,05).

В динамике на фоне эффективного лечения туберкулеза легких через 4 месяца отмечено снижение уровня ФНО-Р55 в 94,1% случаев (до 2338,0 \pm 1170,0 пг/мл в сравнении с 3600,0 \pm 1160,0 пг/мл в начале лечения, r =0,454, p<0,02).

У больных туберкулезом легких уровень ФНО-Р55 отражал степень тяжести и распространенности процесса. Так, при инфильтративном туберкулезе легких его средний уровень составил 4025 \pm 1209 пг/мл, при казеозной пневмонии – 5106 \pm 3112 пг/мл. Самый высокий уровень растворимого рецептора ФНО-Р55 был зарегистрирован в случае летального исхода у больного с казеозной пневмонией (9750 пг/мл).

В процессе химиотерапии при инфильтративном туберкулезе легких отмечалось снижение уровня ФНО-Р55 с 4025 \pm 1209 пг/мл в начале лечения до 2632 \pm 807 через 2 месяца и до 1733 \pm 708 через 4 месяца лечения. Снижение отмечалось в 94,1%, коэффициент корреляции Пирсона составил –0,68 (p<0,001). При диссеминированном туберкулезе легких в процессе химиотерапии отмечалось снижение содержания ФНО 55P от исходного уровня при поступлении на стационарное лечение

3335 ± 850 пг/мл до уровня 2258 ± 285 пг/мл к 4 месяцам лечения и к 5-7 месяцам до 1772 ± 762 пг/мл (коэффициент корреляции составил -0,72, $p < 0,02$).

Исходно высокие уровни ФНО-Р55 у больных с казеозной пневмонией (5106 ± 3112 пг/мл) снижались в процессе химиотерапии, но к 4 месяцам лечения они оставались еще достаточно высокими (2875 ± 796 пг/мл), $r = -0,42$, $p > 0,05$. При тяжелом течении туберкулезного процесса снижение или нормализация уровня ФНО 55Р происходит более медленно в более поздние сроки - к 5-7 месяцам лечения, что позволяет рассматривать ФНО-Р55 как дополнительный маркер в оценке динамики туберкулеза.

Литература

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление. 2003, т.2, №3: с. 20 – 35
2. Рябичева Т.Г., Варакин Н.А., Тимофеева Н.В., Рукавишников М.Ю. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. Новости «Вектор-Бест». 2004, № 4 (34): с. 7-14
3. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002, т.1, №1: с. 9 – 16
4. Baggiolini M., Dewald B., Moser B.. Human chemokines: an update. Annu. Rev. Immunol. 1997, Vol.15: p. 675-705
5. Ben-Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. J. Biochem, 1995, Vol.270: p. 11703-11706
6. Tsao T.S., Hong Jh., Li L.F. Imbalances between tumor necrosis factor – alpha and its soluble receptor forms, and interleukin-1b and interleukin-1 receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis. Chest, 2000, Vol.117: p. 103-109
7. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Растворимые рецепторы Р55 альфа-фактора некроза опухоли у больных с хронической сердечной недостаточностью и признаками сердечной кахексии. Известия национальной академии наук Беларуси. 2007, №4: с. 26-30
8. Степанец О.В., Чичасова Н.В., Насонова М.Б. и др. Растворимые рецепторы ФНО-α с молекулярной массой 55 кДа при ревматоидном артрите: клиническое значение. Клиническая медицина. 2003, №4: с. 42-46

Заключение

Таким образом, усиление продукции провоспалительных цитокинов, недостаточное компенсаторное повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) с переключением защитного Т-клеточного иммунитета на Th2-тип лежат в основе прогрессирования туберкулеза легких. Дисбаланс регуляции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови и БАС может служить маркером общего и местного иммунодефицита и неадекватности воспалительной реакции, требующей иммунокоррекции. Определение уровня растворимого рецептора ФНО-Р55 в плазме крови позволяет прогнозировать течение и эффективность лечения туберкулеза легких.

Статья поступила 10.12.2008 г.