



Д.О. Бутов

Харківський національний медичний університет

Динаміка імунологічних гострофазових показників крові у хворих з рецидивом туберкульозу легень у процесі лікування

Мета роботи — вивчення змін динаміки імунологічних гострофазових показників крові у хворих з рецидивом туберкульозу легень у процесі лікування.

Матеріали та методи. Досліджували динаміку С-реактивного білка, сіалових кислот, інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-8 й інтерферону- γ сироватки крові у 250 хворих з рецидивом та вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ) і 30 відносно здорових донорів. У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. Дослідження проводили до початку лікування та через 2 міс терапії.

Результати та обговорення. Під час дослідження у хворих на туберкульоз легень спостерігалася вірогідне підвищення наведених показників порівняно з відносно здоровими донорами. Після 2 міс вони вірогідно знизилися. Виявлено вірогідну різницю показників С-реактивного білка, сіалових кислот, інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-8 та інтерферону- γ як до початку лікування, так і після 2 міс терапії у хворих з рецидивом та ВДТБЛ. Згадані показники були вищими у хворих з рецидивом туберкульозу легень, ніж з уперше діагностованим туберкульозом. Зафіксовано невірогідну різницю показників С-реактивного білка, сіалових кислот, інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-8 та інтерферону- γ у хворих з рецидивом і без цього ускладнення туберкульозу легень як до лікування, так і через 2 міс терапії.

Висновки. У хворих з рецидивом туберкульозу легень та вперше діагностованим захворюванням досліджувані показники були вірогідно вищими, ніж у здорових донорів. У разі рецидиву хвороби спостерігалася вірогідно вища різниця показників С-реактивного білка, сіалових кислот, інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-8 та інтерферону- γ , ніж у хворих з ВДТБЛ, як до початку лікування, так і через 2 міс протитуберкульозної терапії. Розглянуто можливість використання наведених показників для оцінки ефективності терапії.

Ключові слова

Туберкульоз легень, рецидив туберкульозу легень, вперше діагностований туберкульоз легень, імунітет, гострофазові показники, цитокіни.

На початку 90-х років відбувся переломний момент у епідеміологічній ситуації з туберкульозу, розпочалося її погіршення. Нині в Україні це найпоширеніша інфекційна хвороба, яка посідає 1-ше місце в структурі смертності людей від інфекційної патології. Особливої уваги останнім часом надають розв'язанню проблеми повторного захворювання на туберкульоз, тобто його рецидиву. Актуальність питання визначається й тим, що в останні роки частота повторного захворювання на туберкульоз легень має тенденцію до відносного зростання [13, 14]. Кількість

випадків рецидивів в Україні за період від 2000 до 2011 р. не тільки збільшилася від 6,5 до 10,0 на 100 тис. населення [12], але й з огляду на нинішню епідеміологічну ситуацію з туберкульозу можна припустити тенденцію до подальшого зростання їх. У літературі наводять чинники ризику за значущістю щодо рецидивування туберкульозу в різних поєднаннях і послідовності. Чимало авторів пріоритетне значення в реактивації туберкульозу відводять супутнім хворобам [6, 9], наявності великих залишкових змін у легенях [16], неповноцінності основного курсу хіміотерапії під час першого захворювання [2, 8]. Хоча проблему рецидиву туберкульозу органів дихан-

ня досить добре висвітлено в літературі [4], однак залишаються відкритими питання ролі імунологічних показників у реактивації специфічних змін, а саме гострофазових показників.

Одним із основних гострофазових показників є рівні С-реактивного білка (СРБ) та сіалових кислот (СК), які визначають за різних видів патології. Зв'язано це з тим, що стимулювання синтезу СРБ належить до найраніших реакцій у формуванні системної запальної відповіді основних прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та інтерферону- γ (ІFN- γ) та сприяє активізації фагоцитозу різних патогенів [1, 11, 20, 21]. За літературними даними [10], підвищення рівнів СРБ та СК відображає гуморальну фазу запалення, яка передуює фагоцитозу. Таким чином, комплекси, які утворюються фагоцитуючими макрофагами за посередництва і спорідненості СРБ та СК, лежать на відповідних рецепторах на поверхні фагоциту [10]. У хворих на туберкульоз рівні СРБ досліджували за різних форм вторинного туберкульозу, поширеності специфічного процесу, виразності інтоксикації під час диференціальної діагностики з неспецифічним процесом як у легенях, так і у плеврі тощо [17–19].

Наведені дані свідчать про актуальність цих гострофазових показників. Але ми не знайшли у доступній нам літературі визначення СРБ та СК на тлі змін ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN- γ у хворих з рецидивом (РТБЛ) та вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ) залежно від наявності деструктивного процесу в тканині.

Мета роботи — вивчення змін динаміки імунологічних гострофазових показників крові у хворих з РТБЛ у процесі лікування.

Матеріали та методи

Під спостереженням було 250 хворих на туберкульоз, з них: 100 хворих з РТБЛ (І група), 150 з ВДТБЛ (ІІ група) та 30 відносно здорових донорів (ІІІ група) віком від 20 до 70 років. Хворих І групи було поділено на дві підгрупи: ІА — без деструктивного процесу в легенях (29 пацієнтів), ІБ — з деструктивним процесом (71 пацієнт). Хворих ІІ групи відповідно також було поділено на підгрупи: ІІА — без деструктивного процесу в легенях (52 пацієнти), ІІБ — з деструктивним процесом (98 пацієнтів). У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. Хворі перебували на обстеженні та лікуванні в Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 та Обласній туберкульозній лікарні № 1 Харкова, Обласному протитуберкульозному диспансері № 3 м. Змієва та Обласному протитуберкульозному диспансері № 4 м. Ізюма.

Рівень СРБ, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN- γ у сироватці венозної крові вимірювали імунферментним способом із використанням набору для імунферментного дослідження фірми «Вектор-Бест», (Росія). СК у сироватці венозної крові визначали за спектрофотометричним методом за літературними джерелами [3].

Кров для дослідження брали о 8–9-й годині ранку натще у перші дні госпіталізації та через 2 міс перебування у стаціонарі. Усі зразки крові центрифугували. Виділену сироватку заморожували та одноразово використовували для визначення рівня перерахованих показників після розморожування.

Результати дослідження обробили з використанням *t*-критерію Стьюдента [5]. Оцінювали дані з визначенням середнього значення (*M*) та його стандартного відхилення (*m*). Різницю вважали вірогідною при значенні *t*-критерію, яке відповідало 95 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

До лікування (табл. 1) спостерігали вірогідно ($p < 0,05$) вищу різницю показників СРБ та СК у хворих на туберкульоз легень порівняно з відносно здоровими донорами. Крім того, різниця СРБ та СК була вірогідною між хворими з РТБЛ та ВДТБЛ, де показники були вищими у хворих з РТБЛ ($p < 0,05$). Що стосується цитокінів (табл. 2), то тут помічено аналогічні результати. Так, рівні цитокінів були вірогідно вищими у хворих на туберкульоз, ніж у практично здорових донорів ($p < 0,05$). Під час порівняння зазначених показників цитокінів зауважено, що до лікування (див. табл. 2) спостерігалася вірогідно ($p < 0,05$) вища різниця у хворих І групи, ніж у ІІ. Виняток склав показник ІЛ-8, де розбіжність була невірогідною ($p > 0,05$). Таким чином, наведені показники до початку протитуберкульозної терапії свідчать про вірогідно більше напруження про- та протизапальних механізмів.

Після протитуберкульозної терапії протягом 2 міс ми спостерігали вірогідне ($p < 0,05$) зниження наведених показників (див. табл. 1, 2) у всіх групах та підгрупах порівняно з показниками до лікування. Але виразніше кількісне зниження їх виявлено у хворих ІІ групи порівняно з І ($p < 0,05$). Крім того, під час порівняння показників І та ІІ груп після 2 міс лікування помічено вірогідну різницю між ними: всі показники були вірогідно нижчими у хворих на ВДТБЛ, ніж у РТБЛ ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про ймовірну індукційну продукцію гострофазових показників. Елімінація антигену, що зумовлює активізацію лімфоцитів, призводить до зниження синтезу згаданих гострофазових показників й

Таблиця 1. Рівні гострофазових показників у хворих на туберкульоз легень та відносно здорових донорів (M ± t)

Група (N)	С-реактивний білок, мг/л		Сіалові кислоти, ммоль/л	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
I (100)	5,70 ± 0,08*♦	5,17 ± 0,07*♦♦	4,50 ± 0,13*♦	2,44 ± 0,07*♦♦
IA (29)	5,70 ± 0,15*□	5,07 ± 0,16*♦□	4,66 ± 0,25*□	2,36 ± 0,12*♦□
IB (71)	5,69 ± 0,10*	5,22 ± 0,08*•	4,43 ± 0,15*	2,47 ± 0,09*•
II (150)	5,43 ± 0,07*	4,94 ± 0,07*•	3,91 ± 0,08*	2,03 ± 0,02*•
IIA (52)	5,44 ± 0,12*□	4,76 ± 0,13*♦□	3,86 ± 0,12*□	2,01 ± 0,04*♦□
IIB (98)	5,43 ± 0,08*	5,04 ± 0,09*•	3,94 ± 0,10*	2,04 ± 0,03*•
III (30)	3,91 ± 0,20		2,12 ± 0,05	

Примітка. ♦ розбіжність невірогідна (p > 0,05) порівняно з відносно здоровими донорами (III група); * розбіжність вірогідна (p < 0,05) порівняно з відносно здоровими донорами (III група); • розбіжність вірогідна (p < 0,05) порівняно з показниками до лікування і через 2 міс; ♦ розбіжність вірогідна (p < 0,05) між I та II групами як до лікування, так і після терапії; □ розбіжність невірогідна (p > 0,05) між підгрупами.

Таблиця 2. Рівень прозапальних цитокінів у хворих на туберкульоз легень та відносно здорових донорів (M ± t), пг/л

Група (N)	Інтерлейкін-2		Інтерлейкін-8		Інтерферон-γ	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
I (100)	39,44 ± 0,71*♦	29,59 ± 0,55*♦♦	21,14 ± 0,32*◊	18,22 ± 0,22*♦♦	106,20 ± 0,67*♦	71,14 ± 1,21*♦♦
IA (29)	37,93 ± 1,34*□	28,64 ± 0,91*♦□	21,38 ± 0,53*□	18,24 ± 0,33*♦□	107,20 ± 1,34*□	73,43 ± 2,34*♦□
IB (71)	40,06 ± 0,83*	29,97 ± 0,68*•	21,05 ± 0,40*	18,21 ± 0,27*•	105,70 ± 0,77*	70,21 ± 1,41*•
II (150)	35,34 ± 0,71*	27,06 ± 0,93*•	21,80 ± 0,30*	17,28 ± 0,24*•	103,40 ± 0,86*	65,76 ± 1,21*•
IIA (52)	33,97 ± 0,81*□	26,25 ± 1,96*♦□	21,51 ± 0,41*□	17,17 ± 0,37*♦□	103,70 ± 1,41*□	65,94 ± 2,04*♦□
IIB (98)	36,07 ± 1,00*	27,49 ± 0,99*•	21,96 ± 0,40*	17,34 ± 0,31*•	103,20 ± 1,09*	65,66 ± 1,51*•
III (30)	21,60 ± 0,80		9,96 ± 0,62		63,82 ± 2,27	

Примітка. ♦ розбіжність невірогідна (p > 0,05) порівняно з відносно здоровими донорами (III група); * розбіжність вірогідна (p < 0,05) порівняно з відносно здоровими донорами (III група); • розбіжність вірогідна (p < 0,001) порівняно з показниками до лікування і через 2 міс між групою; ♦ розбіжність вірогідна (p < 0,05) між I та II групами як до лікування, так і після терапії; ◊ розбіжність невірогідна (p > 0,05) між I та II групами до лікування; □ розбіжність невірогідна (p > 0,05) між підгрупами.

експресії його рецепторів, а також до згасання проліферативної відповіді [7, 15]. Тобто можна припустити, що тенденція до зниження рівнів гострофазових показників після 2 міс лікування посередньо відображає зниження інтенсивності антигенного подразнення у хворих, особливо з ВДТБЛ порівняно з РТБЛ.

Отже, можна припустити, що на підставі вивчення динаміки вмісту наведених гострофазових показників у сироватці крові можна контролювати антигенне навантаження і тим самим визначати ефективність та доцільну тривалість антимікобактеріальної терапії.

У процесі дослідження зазначених показників у підгрупах як до лікування, так і після 2 міс терапії ми спостерігали невірогідність результатів у всіх підгрупах. Таким чином, наявність або відсутність деструктивного процесу не залежить від показників СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ у хворих з ВДТБЛ та РТБЛ.

Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень спостерігається вірогідне підвищення показників СРБ,

СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ порівняно із відносно здоровими донорами.

2. Стандартна двомісячна антимікобактеріальна терапія у хворих на туберкульоз легень забезпечує вірогідне зниження показників СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ.

3. Спостерігається досить суттєва вірогідна різниця показників СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ між хворими з рецидивом та ВДТБЛ як до стандартної протитуберкульозної терапії, так і після 2 міс лікування.

4. Виявлено невірогідну різницю показників СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ у хворих з деструкцією туберкульозу легень і без такого ускладнення як до лікування, так і через 2 міс терапії.

5. На підставі вивчення динаміки вмісту СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ можна опосередковано контролювати рівень антигенного навантаження у хворих на туберкульоз легень.

6. Дослідження вмісту СРБ, СК, ІЛ-2, ІЛ-8 та ІFN-γ у сироватці крові у хворих з рецидивом та ВДТБЛ у динаміці може бути використане для комплексної оцінки ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

Список літератури

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка // Клини. лаб. диагност.— 2004.— № 11.— С. 16–18.
2. Ильина Т.Я. и др. Распространенность рецидивов туберкулеза органов дыхания при напряженной эпидемической ситуации // Пробл. туб.— 2005.— № 7.— С. 15–17.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник.— М.: МЕДпресс, 2002.— 207 с.
4. Комиссарова О.Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения рецидивов туберкулеза легких у больных с различным уровнем генерации оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2005.— 24 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
6. Максимова О.Н. Особенности развития и течения рецидивов туберкулеза легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2004.— 22 с.
7. Петренко В.І., Варченко Ю.А. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунокорекції у хворих на туберкульоз легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2010.— № 2 (02).— С. 78–85.
8. Петренко В.М., Черенько С.О., Бялик Й.Б. та ін. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивом туберкульозу легень // Укр. пульмонол. журн.— 2009.— № 3.— С. 14–19.
9. Петренко В.М., Черенько С.О., Литвиненко Н.А. та ін. Проблема рецидивів туберкульозу легень // Укр. пульмонол. журн.— 2008.— № 2.— С. 60–64.
10. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клини. лаб. диагност.— 2004.— № 6.— С. 3–10.
11. Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства // Клини. лаб. диагност.— 2004.— № 8.— С. 3–9.
12. Туберкульоз в Україні (аналітико-статистичний довідник за 2000–2011) / МОЗ України.— К.: Поліум, 2012.— 98 с.
13. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу // Укр. пульмонол. журн.— 2009.— № 1.— С. 5–7.
14. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г., Ареф'єва Л.В. Двадцять четверте березня 2008 р.— Всесвітній день боротьби із захворюванням на туберкульоз // Укр. пульмонол. журн.— 2008.— № 1.— С. 7–8.
15. Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р. и др. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких // Укр. пульмонол. журн.— 2010.— № 2.— С. 39–43.
16. Чеченова Р.А. Организация раннего выявления рецидивов туберкулеза легких / XI съезд врачей-фтизиатров.— СПб, 1992.— С. 94–95.
17. Breen R.A., Leonard O., Perrin F.M. et al. How good a systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis? // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2008.— Vol. 12, N 1.— P. 44–49.
18. Caner S.S., Koksall D., Ozkara S. et al. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis // Tuberk. Toraks.— 2007.— Vol. 55, N 3.— P. 238–245.
19. Choi C.M., Kang C.J., Jeung W.K. et al. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2007.— Vol. 11, N 2.— P. 233–236.
20. Wilson D., Badri M., Maartens G. Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population // PLoS One.— 2011.— Vol. 6, N 1.— P. 15248–15252.
21. Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon, Ho IL Yoon et al. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia // Korean J. Intern. Med.— 2009.— Vol. 24, N 4.— P. 337–342.

Д.А. Бутов

Харьковский национальный медицинский университет

Динамика иммунологических острофазовых показателей крови у больных с рецидивом туберкулеза легких в процессе лечения

Цель работы — изучение изменений динамики иммунологических острофазовых показателей крови у больных с рецидивом туберкулеза легких в процессе лечения.

Материалы и методы. Исследовали динамику С-реактивного белка, сиаловых кислот, интерлейкина-2 и интерлейкина-8, а также интерферона-γ сыворотки крови у 250 больных с рецидивом и впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБЛ) и у 30 относительно здоровых доноров. У всех больных наблюдался инфильтративный туберкулез легких. Исследования проводили до начала лечения и через 2 мес терапии.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования у больных туберкулезом легких наблюдалось достоверное повышение приведенных показателей по сравнению с относительно здоровыми донорами. После 2 мес они достоверно снизились. Выявлено достоверную разницу показателей С-реактивного белка, сиаловых кислот, интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона-γ как до начала лечения, так и после 2 мес терапии у больных с рецидивом и ВДТБЛ. Упомянутые показатели были выше у больных с рецидивом туберкулеза легких, чем с впервые диагностированной болезнью. Зафиксировано недостоверную разницу показателей С-реактивного белка, сиаловых кислот, интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона-γ у больных с деструкцией и без этого осложнения туберкулеза легких как до лечения, так и через 2 мес терапии.

Выводы. У больных с рецидивом ВДТБЛ исследуемые показатели были достоверно выше, чем у здоровых доноров. В случае рецидива болезни разница показателей С-реактивного белка, сиаловых кислот, интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерферона-γ была достоверно выше, чем у больных с

ВДТБЛ, як до початку лікування, так і через 2 міс противотуберкульозної терапії. Розглянута можливість використання приведених показателів для оцінки ефективності терапії.

Ключевые слова: туберкульоз легких, рецидив туберкульоза легких, вперше діагностований туберкульоз легких, імунітет, острофазові показателі, цитокіни.

D.O. Butov

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Dynamics of immunological acute phase parameters of blood in patients with pulmonary tuberculosis relapses during treatment

Objective – to study changes in the dynamics of immunological acute phase parameters of blood in patients with pulmonary tuberculosis relapses (RTBL) during treatment.

Materials and methods. A study of the dynamics of C-reactive protein (CRP), sialic acid (SA), interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8) and interferon- γ (IFN- γ) serum levels in 250 relapse cases and newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDTBL) cases and 30 relatively healthy donors were conducted. All patients experienced infiltrative pulmonary tuberculosis. The study was conducted before treatment and after two months of therapy.

Results and discussion. The study revealed a significant increase in studied indices in comparison to the healthy donors that were observed to significantly decrease after the two-month treatment. There was a significant difference in CRP, SA, IL-2, IL-8 and IFN- γ serum levels, both before treatment and after two months of ongoing therapy between patients with RTBL and NDTBL, being higher in patients with RTBL. The presence of destruction didn't influence CRP, SA, IL-2, IL-8 and IFN- γ both before the treatment and after two months of therapy.

Conclusions. Studied indices appeared to be significantly higher in patients with RTBL and NDTBL than in healthy donors. Significant difference in CRP, SA, IL-2, IL-8 and IFN- γ was observed being higher at relapse of pulmonary tuberculosis than in patients with NDTBL both before treatment and after two months of antituberculosis therapy. The possibility of use of indicators to assess the effectiveness of therapy was considered.

Key words: pulmonary tuberculosis, pulmonary tuberculosis relapse, newly diagnosed pulmonary tuberculosis, immune system, acute phase parameters, cytokines.

Контактна інформація:

Бутов Дмитро Олександрович, к. мед. н., асист. кафедри фізіотрії та пульмонології
61096, м. Харків, вул. Ньютона, 145
Тел. (057) 357-11-08
E-mail: dddimad@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2013 р.