

Показники цитокінової регуляції при вперше діагностованому туберкульозі легень з різною чутливістю до хіміопрепаратів залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу



Л.Д. Тодоріко,
А.О. Герман

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета роботи — оцінити показники цитокінової регуляції при туберкульозі легень (ТБЛ) з різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів залежно від функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) та рівня кортизолу.

Матеріали та методи. Вивчали показники активності окремих інтерлейкінів (ІЛ), зокрема прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-18 і протизапального ІЛ-10, у сироватці крові хворих на ТБЛ за допомогою імуноферментного аналізу. Виокремлено дві клінічно-патогенетичні групи залежно від чутливості до протитуберкульозних препаратів та функціонального стану ЩЗ.

Результати та обговорення. Результати дослідження засвідчили, що у хворих зі збереженою секрецією ЩЗ, незалежно від варіанта чутливості, визначається вірогідне зростання рівня ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10. Установлено, що в пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією та гіперкортизолемією рівень ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10 вірогідно нижчий ($p < 0,05$), ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

Висновки. У пацієнтів із ТБЛ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та в резистентних хворих з нормальною секрецією ЩЗ визначається вірогідне зростання рівня як прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18, так і протизапального ІЛ-10, коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності. При ТБЛ із тиреоїдною дисфункцією та гіперкортизолемією визначається зростання рівня як ІЛ-6, ІЛ-18, так і ІЛ-10, однак їх рівень вірогідно нижчий, ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

Ключові слова:

туберкульоз легень, цитокіни, щитоподібна залоза, резистентність, запалення.

Сьогодні у світі, і в Україні зокрема, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на туберкульоз (ТБ) хіміорезистентних форм, що становить неабияку епідеміологічну небезпеку. Резистентність мікобактерій ТБ та дефекти імунної системи — основні причини невдалого лікування ТБ легень (ТБЛ).

Реалізація запальної реакції при ТБЛ пов'язується із впливом на різні гомеостатичні системи організму цілої низки універсальних медіаторів, серед яких особливого значення набуває цитокінова мережа, що контролює процеси імунної та запальної реактивності [5]. Одна з найважливіших функцій системи цитокінів (ЦК) — забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем організму у відповідь на стресову реакцію. Основними продуцентами при ТБЛ є Т-клітини та активовані макрофаги, а також (тією чи іншою мірою) інші види лейкоцитів, ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити й різні типи

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Тодоріко Лілія Дмитрівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри
фтизіатрії та пульмонології

58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: mutia2@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
8 липня 2015 р.

резидентних стромальних клітин [3, 5]. ЦК пріоритетно діють у вогнищі запалення й на території лімфодних органів, які реагують, виконуючи, у підсумку, цілу низку захисних функцій [7]. До найважливіших чинників міжклітинної кооперації, що підсилюють ріст та диференціацію ефекторних клітин при ТБ, зараховують інтерлейкін (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерферон γ (ІНФ- γ). Здійснювати функцію імунного захисту при ТБЛ дає змогу здатність клітин імунної системи до міграції, що реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії [8, 10].

Отже, закономірно виникає необхідність аналізу якісного й кількісного складу ЦК при ТБЛ з різним характером чутливості до антимікобактеріальних препаратів, який може відображати ступінь вираженості локального й системного характеру запалення, особливості регуляції і кооперації залежно від варіанта функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ) і рівня кортизолу та роль цих гормонів у формуванні системних виявів і прогресуванні захворювання, намітити та обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції виявлених змін.

Мета роботи — оцінити показники цитокинової регуляції при туберкульозі легень з різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів залежно від функціонального стану щитоподібної залози та рівня кортизолу.

Матеріали та методи

Усіх пацієнтів розподілили на дві клінічно-патогенетичні групи залежно від чутливості до протитуберкульозних препаратів та функціонального стану ЩЗ. До 1-ої групи (55 осіб) увійшли пацієнти із ТБЛ та збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, які залежно від функціональної активності ЩЗ були розподілені на такі підгрупи: 1А (33 особи) — з нормальною функцією ЩЗ та 1Б (22 особи) — з тиреоїдною дисфункцією (низько нормальні значення вільного тироксину та високий вміст вільного трийодтироніну). До 2-ої групи (36 осіб) увійшли хворі на ТБЛ з резистентністю до протитуберкульозних препаратів. Підгрупа 2А (21 особа) — зі збереженою функцією ЩЗ та 2Б (15 осіб) — із тиреоїдним дисбалансом. У пацієнтів усіх підгруп визначали гіперкортизолемію. Групу практично здорових осіб (ПЗО) становили 20 осіб. Вік пацієнтів коливався в межах 30–57 років. Рівні ІЛ у пацієнтів були оцінені шляхом визначення рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «Sunrise» (Tecan, Австрія) з використанням авто-

матичного промивача ELx50 (США) і термощейкера «Biosan» (Австрія). Рівні ІЛ у плазмі крові визначали з використанням набору реагентів «Інтерлейкін-6-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин 0–10 пг/мл. Для дослідження вмісту ІЛ-10 використовували набори реагентів «Інтерлейкін-10-ІФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-18-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія). Нормальні показники для ІЛ-10 становили 0–20 пг/мл, для ІЛ-18 — 104–640 пг/мл. Визначення проводили згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Статистична обробка даних здійснена за допомогою статистичної програми Statistica 13 (StatSoft Inc., США). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну величину вибірки (M) стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Достовірності різниці між отриманими даними оцінювали за критерієм Спірмена. За достовірну приймали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У всіх групах обстежуваних хворих із ТБЛ відмічено підвищення кількості ЦК порівняно з ПЗО та залежно від клінічно-патогенетичного варіанта перебігу недуги (таблиця). Під час проведення порівняльного аналізу встановлено, що вміст ЦК характеризується підвищенням рівня ІЛ-6 в усіх підгрупах відносно ПЗО. Зростання рівня ІЛ-6 у підгрупах 1А та 1Б порівняно з показниками ПЗО (у 9,96 разу ($p < 0,05$) та у 5,59 разу ($p < 0,05$)) свідчить на користь системного характеру запальної реакції, так як при ТБЛ цей ЦК, що синтезується макрофагами, відіграє ключову роль у розвитку запалення та імунної відповіді на інфекційний чинник чи тканинне пошкодження, регулює процеси дозрівання клітин, що продукують антитіла, і саму продукцію імуноглобулінів, сприяє індукції синтезу багатьох гострофазових білків, зокрема фібриногену, С-реактивного білка [6]. Оскільки ІЛ-6 володіє здатністю гальмувати синтез таких прозапальних ЦК, як ІЛ-1 β та ФНП- α , то зростання його рівня при ТБЛ з тиреоїдною дисфункцією є компенсаторною реакцією.

Показник вмісту у крові ІЛ-6 у підгрупах 2А та 2Б порівняно з таким у ПЗО достатньо високий (вищий у 7,24 разу ($p < 0,05$) та у 3,79 разу ($p < 0,05$)). Рівень ІЛ-6 у підгрупі 1А порівняно з підгрупою 2А зростав у 1,38 разу ($p < 0,05$), у підгрупі 1Б порівняно з підгрупою 2Б — у 1,47 разу ($p < 0,05$). Низькі значення рівня ІЛ-6, зокрема в пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією, що відповідають за направленість руху нейтро-

Таблиця. Вміст цитокінів у пацієнтів із вперше діагностованим ТБЛ зі збереженою чутливістю та з резистентністю залежно від тиреоїдної і глюкокортикоїдної функції ($M \pm m$)

| Показник | ПЗО (n = 20) | Підгрупа 1А (n = 33) | Підгрупа 1Б (n = 22) | Підгрупа 2А (n = 21) | Підгрупа 2Б (n = 15) |
|--------------|-----------------|---|----------------------------|---|---|
| ІЛ-6, пг/мл | 1,708 ± 0,015 | 17,01 ± 1,39 p ≤ 0,05 p ₁ ≤ 0,05 | 9,56 ± 2,29 p ≤ 0,05 | 12,37 ± 3,21 p ≤ 0,05 p ₂ ≤ 0,05 p ₃ ≤ 0,05 | 6,49 ± 2,03 p ≤ 0,05 p ₄ ≤ 0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 1,79 ± 0,127 | 4,96 ± 0,323 p ≤ 0,05 p ₁ ≤ 0,05 | 3,61 ± 0,383 p ≤ 0,05 | 4,15 ± 0,237 p ≤ 0,05 p ₂ ≥ 0,05 p ₃ ≥ 0,05 | 3,71 ± 0,134 p ≤ 0,05 p ₄ ≥ 0,05 |
| ІЛ-18, пг/мл | 268,34 ± 101,74 | 724,94 ± 54,66 p ≤ 0,05 p ₁ ≤ 0,05 | 315,51 ± 38,11 p ≤ 0,05 | 251,424 ± 47,16 p ≥ 0,05 p ₂ ≥ 0,05 p ₃ ≤ 0,05 | 250,59 ± 78,19 p ≥ 0,05 p ₄ ≤ 0,05 |

Примітка. Стулінь вірогідності різниці показників: p — порівняно з ПЗО; p₁ — підгрупи 1А порівняно з підгрупою 1Б; p₂ — підгрупи 2А порівняно з підгрупою 2Б; p₃ — підгрупи 1А порівняно з підгрупою 2А; p₄ — підгрупи 1Б порівняно з підгрупою 2Б.

філів у вогнище запалення при ТБЛ із системним дефіцитом ТГ та гіперкортизолемією, можуть призводити до хронічного носійства внутрішньоклітинної інфекції та запального процесу з торпідним перебігом [1, 2], що погано піддається етіотропній терапії та, ймовірно, може сприяти формуванню клінічно важко діагностованого автоімунного тиреоїдиту, який у більшості випадків [3, 10] стає основою формування субклінічного гіпотиреозу при ТБЛ, оскільки зниження продукції ІЛ-6 може порушувати проліферацію і диференціацію інтратиреоїдних В-лімфоцитів [6, 7].

Про виражену активацію запального процесу в обстежуваних пацієнтів із ТБЛ свідчить зростання рівня протизапального ІЛ-10. Так, рівень ІЛ-10 у підгрупах 1А та 1Б зростає порівняно з ПЗО у 2,77 та 2,02 разу відповідно ($p < 0,05$). ІЛ-10 у підгрупах 2А та 2Б також зростає порівняно з ПЗО у 2,32 та 2,1 разу відповідно ($p < 0,05$). Це свідчить про хороші прогнози щодо завершення запалення в цієї когорти пацієнтів, оскільки ІЛ-10 — це багатофункціональний ЦК із різним впливом на більшість гемопоетичних клітин і здатністю до пригнічення активації та ефекторної функції Т-клітин, природних кілерів, моноцитів-макрофагів [3], що, зрештою, приводить до завершення запального процесу. Високі рівні ІЛ-10 частково пояснюють природу й механізм імуносупресії при ТБЛ, а саме: пригнічення синтезу інтерферону лімфоцитами, макрофагами та нейтрофілами, що узгоджується з результатами інших досліджень. Крім того, слід зазначити, що ІЛ-10 володіє авторегуляторною активністю (підвищує активність Th2 і синтез ІЛ-4 та ІЛ-10, котрі вони синтезують) і має здатність потужно пригнічувати синтез мРНК, ІЛ-10 [4, 9].

Результати нашого дослідження показали, що рівень ІЛ-10 у підгрупах 1Б і 2Б був вірогідно

нижчим, ніж у підгрупах 1А та 2А, відповідно у 1,37 та 1,12 разу ($p < 0,05$). На нашу думку, при ТБЛ із тиреоїдною дисфункцією виникає порушення продукції ЦК імункомпетентними клітинами. Гіперкортизолемія, яка супроводжує тиреоїдну недостатність, також сприяє пригніченню синтезу ІЛ-10.

ІЛ-18 становить собою протеїн, який належить до ІЛ-1, подібно до ІЛ-1β та ФНП-α, та є про-запальним ЦК. Він відіграє важливу роль в імунних та запальних реакціях і особливо представлений у деяких автоімунних процесах. Найновітніші дослідження показали контрастність його функцій. Наприклад, у синергізмі з ІЛ-12 або ФНП-α ІЛ-18 викликає посилену продукцію цитокінів Th1-типу, таких як інтерферон (ІНФ)-γ, що призводить до продукції молекул, які викликають деструкцію тканини (ФНП-α, монооксиду нітрогену, вільні радикали кисню). Водночас у синергізмі з ІЛ-2, ІЛ-18 індукує продукцію цитокінів Th2-типу, таких як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, які можуть посилювати алергійні реакції. Тому функції ІЛ-18 зумовлені не так ним самим, як посиленням активності інших цитокінів. Так, ІЛ-18 зсуває баланс цитокінів у бік клітинного імунітету, стимулюючи продукцію ІНФ-γ, ФНП-α, ІЛ-2 та інших, регулює перфоринзалежну цитотоксичність та Fas ligand опосередкований апоптоз; стимулює продукцію молекул адгезії, які беруть участь у механізмах клітинної міграції, що має значення як при формуванні імунної відповіді, так і в патогенезі багатьох захворювань. ІЛ-18 секретується різними органами та тканинами, зокрема підшлунковою залозою, скелетними м'язами, шкірою, нирками. Активовані макрофаги продукують високі рівні ІЛ-18, однак його можуть виробляти практично всі типи імункомпетентних і неімункомпетентних клітин. Особливо вони

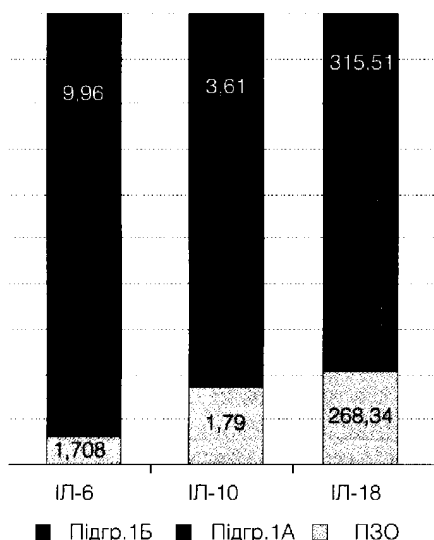


Рис. 1. Динаміка рівня про- і протизапальних ЦК (пг/мл) при вперше діагностованому ТБ залежно від функціонального стану ЩЗ

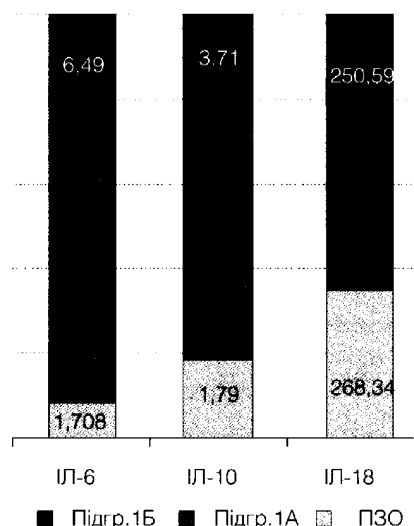


Рис. 2. Динаміка рівня про- і протизапальних ЦК (пг/мл) при хіміорезистентному ТБ залежно від функціонального стану ЩЗ

утворюються в тканинах при різних патологічних станах.

В експериментах показано, що ІЛ-18 здатний стимулювати експресію молекул адгезії, бере участь у процесі інфільтрації тканин імунокомпетентними клітинами [9].

Результати наших досліджень продемонстрували: рівень ІЛ-18 у підгрупі 1А був вищий за показник ПЗО у 2,7 разу ($p < 0,05$), у підгрупі 1Б — у 1,18 разу ($p < 0,05$), що свідчить про активацію клітинного імунітету в цих пацієнтів. У підгрупах 2А і 2Б показники ІЛ-18 від ПЗО суттєво не відрізнялися (рис. 1, 2), що може свідчити про зниження його здатності активувати клітинний імунітет у цієї когорти пацієнтів як потенційного індуктора протективного імунітету, що, як очевидно, не залежить від рівня вільного тиреотропного гормону. Оскільки ІЛ-18 синтезується різними органами і тканинами, можливо, такі його значення зумовлені виснаженням захисних сил організму на тлі інтоксикаційного синдрому при хіміорезистентному ТБЛ. Гіперкортизолемія в обох групах — це компенсаторний вияв організму на дію стресового чинника.

У хворих на ТБЛ наявні істотні порушення рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 в обох групах, але більш

виражені вони в групі пацієнтів з тиреоїдною дисфункцією, що, очевидно, має негативний вплив на перебіг туберкульозного процесу. Доведена значуща асоціація цитокінового балансу зі зниженням тиреоїдної функції, а саме з такими гормональними складовими, як вільний тироксин, вільний трийодтиронін, тиреотропний гормон, що не компенсується високим рівнем кортизолу.

Висновки

1. При туберкульозі легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та в резистентних хворих із нормальною секрецією щитоподібної залози визначається вірогідне зростання рівня як прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18, так і протизапального ІЛ-10, що є компенсаторною реакцією моноцитарно-макрофагальної ланки на активатори запалення; коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності на тлі збереженої тиреоїдної функції.

2. При туберкульозі легень з тиреоїдною дисфункцією та гіперкортизолемією визначається зростання рівня як ІЛ-6, ІЛ-18, так і ІЛ-10, однак їх рівень вірогідно нижчий, ніж у групах зі збереженою тиреоїдною активністю.

Список літератури

- Герман А.О. Характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту чутливості до хіміопрепаратів // Клінічна та експериментальна патологія.— 2013.— № 3.— С. 55—57.
- Герман А.О., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В. Функціональний стан

щитоподібної залози при туберкульозі легень — сучасний стан проблеми // Буковинський медичний вісник.— 2012.— № 3.— С. 132—135.

- Скрягина Е.М. Характеристика Т- и В-лимфоцитів у больних туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2008.— № 4.— С. 49—55.
- Тодоріко Л.Д. Особливості цитокінової регуляції та кооперації

- при ХОЗП в літньому та старечому віці залежно від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу // Проблеми старіння і довголіття.— 2009.— № 2.— С. 230—239.
5. Чернушенко К.Ф. та ін. Продукція деяких цитокінів та її залежність від стану імунної системи у хворих на туберкульоз легень // Імунологія та алергологія.— 2007.— № 4.— С. 109—110.
 6. Шаповалов В.П. Роль цитокінів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн.— 2006.— № 2.— С. 53—55.
 7. Ehlers S. Tumornecrosisfactor (TNF) in host defence against tuberculosis // Ann. Rheum. Diseases.— 2003.— Vol. 6, N 2.— P. 37—42.
 8. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function // J. Endocrinol. Invest.— 2004.— Vol. 27, N 4.— 38 p.
 9. Millingtonetal K.A. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T Cells and antigenload // J. Immunol.— 2007.— Vol. 178, N 8.— P. 5217—5226.
 10. Rey A., Mahual C.V., Bozza V.V., Boque C. et al. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis // Brain, Behavior, and Immunity.— 2007.— N 21.— P. 171—179.

Л.Д. Тодорико, А.А. Герман

ВГУЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Показатели цитокиновой регуляции при впервые диагностированном туберкулезе легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам в зависимости от функциональной активности щитовидной железы и содержания кортизола

Цель работы — оценить показатели цитокиновой регуляции при туберкулезе легких (ТБЛ) с различной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам в зависимости от функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) и уровня кортизола.

Материалы и методы. Изучали уровни интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 в сыворотке крови больных с ТБЛ с помощью иммуноферментного анализа. Выделены две клинико-патогенетические группы в зависимости от чувствительности к противотуберкулезным препаратам и функционального состояния ЩЖ.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что у больных с сохраненной секрецией ЩЖ, независимо от варианта чувствительности, определяется вероятный рост уровня ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-10.

Установлено, что у пациентов с тиреоидной дисфункцией и гиперкортизолемией уровень ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-10 достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группах с сохраненной тиреоидной активностью.

Выводы. У пациентов с ТБЛ с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и у резистентных больных с нормальной секрецией ЩЖ определяется вероятный рост уровня как провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-18, так и противовоспалительного ИЛ-10, коэффициент баланса сдвинут в сторону провоспалительной активности. При ТБЛ с тиреоидной дисфункцией и гиперкортизолемией определяется рост как уровня ИЛ-6, ИЛ-18, так и ИЛ-10, однако их уровень достоверно ниже, чем в группах с сохраненной тиреоидной активностью.

Ключевые слова: туберкулез легких, цитокины, щитовидная железа, резистентность, воспаление.

L.D. Todorico, A.O. German

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Indicators of cytokine regulation in newly diagnosed pulmonary tuberculosis with different sensitivity to chemotherapeutic drugs, depending on the functional activity of the thyroid gland and the level of cortisol

Objective. To evaluate the indices of the cytokine regulation of pulmonary tuberculosis with varying sensitivity to anti-TB drugs according to thyroid function and cortisol levels.

Materials and methods. The levels of interleukins (IL) IL-6, IL-10, IL-18 in serum of patients with pulmonary tuberculosis (TBP) has been studied with immunoenzymatic analysis. Two clinical and pathogenetic groups has been defined depending on the sensitivity to anti-TB drugs and thyroid gland (TG) function.

Results and discussion. The obtained results showed that in patients with preserved thyroid secretion, the possible increase of the IL-6, IL-18 and IL-10 levels has been defined regardless of the sensitivity variant. In patients with thyroid dysfunction and high level of cortisol, the levels of IL-6, IL-18 and IL-10 were significantly lower ($p < 0.05$) than in the group with preserved thyroid activity.

Conclusions. Pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity to anti-TB drugs and resistant patients with normal thyroid secretion is defined as the likely increase in the proinflammatory cytokines IL-6, IL-18 and antiinflammatory IL-10 ratio balance shifted toward the proinflammatory activity. Pulmonary tuberculosis with thyroid dysfunction and high level of cortisol defined as increase in IL-6, IL-18 and IL-10, however, their levels are significantly lower than in the group with preserved thyroid activity.

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines, thyroid gland, resistance, inflammation.