

УДК: 616.24-002.5-097-085.37

Ю.Є.Роговий,
М.М.Кузьмін,
В.П.Шаповалов

Буковинська державна медична
академія, м. Чернівці

ВПЛИВ ПРОТЕФЛАЗИДУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРІОКОНДЕНСОВАНОГО ЕКСПІРАТУ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИХ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: туберкульоз,
цитокіни, протефлазид.

Резюме. У роботі проаналізовано зміни локального цитокінового профілю у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за умов лікування препаратом протефлазид. У кріоконденсованому експіраті хворих, які приймали протефлазид, спостерігалось значне підвищення вмісту $IFN-\gamma$ та $TGF-\beta_1$.

Вступ

У перебігу туберкульозного запалення виділяють дві фази (ексудативно-некротичну та продуктивно-некротичну), які послідовно змінюють одна одну [1,2]. У регуляції цих фаз важливе значення надається цитокінам. Розробка препаратів, що впливають на їх продукцію, є перспективним напрямком у лікуванні туберкульозу. Беручи до уваги один із провідних принципів лікування хворих на туберкульоз – його максимально ранній початок, особливий інтерес викликає застосування одного з таких препаратів – протефлазиду в ранню, ексудативно-некротичну фазу процесу.

Мета роботи

З'ясувати вплив препарату протефлазид на динаміку локального профілю цитокінів у вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз.

Матеріал і методи

З хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень в ексудативно-некротичній фазі процесу були сформовані 2 групи. Пацієнти групи порівняння (10 чол.) впродовж 1,5 міс. отримували звичайну етіопатогенетичну терапію. Хворі основної групи (10 чол.) впродовж того ж часу на фоні інтенсивної фази стандартної антимікобактеріальної терапії приймали препарат протефлазид. У хворих обох груп до та після інтенсивної фази лікування були взяті проби кріоконденсованого експірату (ККЕ), де методом ІФА визначені концентрації цитокінів $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$ та $TGF-\beta_1$.

Препарат протефлазид являє собою рослинний біофлавоноїд з групи рутину та володіє антиоксидантним, цитопротекторним, інтерферогенним ефектами, підвищує фізичну та розумову

працездатність. Форма випуску – спиртовий розчин. Препарат приймають усередину в краплях, на грудочку цукру за схемою. Протефлазид є ефективним противірусним препаратом та застосовується в лікуванні герпес-вірусних інфекцій, вірусного гепатиту та ВІЛ-інфекції [4].

Обговорення результатів дослідження

Імуноферментний аналіз вмісту цитокінів у кріоконденсованому експіраті хворих із вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень у ексудативно-некротичній фазі запалення (інфільтративний і дисемінований процеси) показав, що рівень прозапальних цитокінів $IL-1\beta$ та $TNF-\alpha$ перевищував контрольні величини у 3,3 рази ($p<0,01$), вміст $TGF-\beta_1$ вірогідно не відрізнявся від контрольних величини, а концентрація $IFN-\gamma$ більш як у 2 рази перевищувала контроль ($p<0,01$). Динаміка показників локального цитокінового профілю у легенях через 1,5 міс. лікування в основній групі була наступною: для концентрацій $IL-1\beta$ і $TNF-\alpha$ була характерна тенденція до більш швидкого, ніж у групі порівняння, зниження. Рівень $IFN-\gamma$ у ККЕ хворих основної групи перевищував такий у групі порівняння більш ніж у 2 рази, а темп зростання концентрації $TGF-\beta_1$ у основній групі також був вірогідно вищим.

Отримані дані можна пояснити наступним чином. В ексудативно-некротичну фазу туберкульозного запалення у кріоконденсованому експіраті переважають прозапальні цитокіни першої хвилі $IL-1\beta$ та $TNF-\alpha$, які забезпечують формування туберкульозної гранульоми, запального інфільтрату, утворення казеозу, а також прояв численних ефектів (інтоксикація і т.п.) [2]. Одним з основних "бійців" проти туберкульозних мікобактерій є макрофаг. Для ефективної елімінації міко-

бактерій потрібна його активація IFN- γ . У хворих на туберкульоз практично у кожному випадку виявляється дефіцит його продукції, обумовлений дефектом продукуючих його T₁-хелперів [3]. Таким чином, виявлене у хворих підвищення локальної концентрації IFN- γ є недостатнім для ефективної елімінації збудника. Для гострої, ранньої фази також характерні низькі концентрації протизапального цитокіну TGF- β_1 , який буде виявляти свою активність пізніше. Після 1,5 міс. лікування починає розсмоктуватися зона інфільтрації у легенях, знижується інтоксикація, закінчують своє формування гранульоми (тенденція до зниження концентрацій IL-1 β та TNF- α у обох групах хворих). Введення у терапію туберкульозу інтерфероногенного препарату протефлазид дозволяє відновити дефіцит IFN- γ (підвищення концентрації у 2 рази по відношенню до групи порівняння). Починаються процеси репарації (підвищення концентрації TGF- β_1), що є важливим з точки зору формування менших залишкових змін.

На користь застосування протефлазиду свідчить і вивчення його клінічної ефективності. Зокрема, при подальшому клінічному спостереженні в пацієнтів основної групи вірогідно скоріше зникали явища інтоксикації, припинялось бактеріовиділення, зменшувався сумарний об'єм інфільтративно-вогнищевих тіней у легенях, закривалися порожнини розпаду.

Висновки

1. У ККЕ хворих, які приймали препарат, на відміну від хворих групи порівняння, що отримували звичайну етіопатогенетичну протитуберкульозну терапію, спостерігалось значне підвищення вмісту IFN- γ ($p < 0,001$), за суттєвого збільшення (на 12,4%; ($p < 0,01$)) продукції TGF- β_1 – основного антагоніста прозапальних цитокінів;

2. Клінічна ефективність лікування була вірогідно вищою у групі хворих, які отримували протефлазид на відміну від групи пацієнтів на

фоні стандартної протитуберкульозної терапії.

Перспектива подальших досліджень полягає у з'ясуванні нових механізмів дії протефлазиду в хворих на деструктивний туберкульоз легень з синдромом пульмо-ренальної дисфункції.

Література. 1. Пат. 43658 Україна. МКИ А61В10/00. Спосіб діагностики фази патологічного процесу у хворих на туберкульоз легень; Пат. 43658 Україна. МКИ А61В10/00 / Шаповалов В.П., Кухарчук О.Л., Сливка В.І., Самараши В.С., Кузьмін М.М. (Україна). – № 20011042871; Заявл. 26.04.2001; Опубл. 17.12.2001; Бюл. № 11, 2 с. 2. Hernandez-Pando R., Orozco H.E., Arriaga K. et al. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1b, tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β , during the course of experimental pulmonary tuberculosis // J. Immunology. – 1997. – V. 90, №4. – P. 607-617. 3. Van Crevel R., Ottenhoff T.H., van der Meer J.W. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – V. 15, № 2. – P.294-309. 4. Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. – Киев, 2002. – 64 с.

ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРИОКОНДЕНСИРОВАННОГО ЭКСПИРАТА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ю.Е.Роговий, Н.М.Кузьмин, В.П.Шаповалов

Резюме. В работе проанализированы изменения локального цитокинового профиля у больных впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких в условиях лечения препаратом протефлазид. В криоконденсированном экспирате больных, получавших протефлазид, наблюдалось значительное повышение содержания IFN- γ и TGF- β_1 .

Ключевые слова: туберкулез, цитокины, протефлазид.

AN INFLUENCE OF PROTEFLAZID ON THE PROFILE OF CYTOKINES IN THE CRIOCONDENSED EXPIRATE OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS

Yu. Ye. Rohovyy, M. M. Kuzmin, V. P. Shapovalov

Abstract. The changes of the local cytokine profile in newly diagnosed TB-patients during treatment including Proteflazid were analysed. In the cryocondensed expirate of the patients who received Proteflazid, a significant rising of IFN- γ and TGF- β_1 was detected.

Key words: tuberculosis, cytokines, Proteflazid.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. 2004. – Vol.3, №2. P.104–105.

Надійшла до редакції 06.04.2004