



О. М. Разнатовська

Динаміка показників цитокінового профілю під впливом імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрію у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: цитокіни, глутамін-цистиніл-гліцин динатрію, деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень.

Актуальність проблеми визначена підвищенням ефективності лікування хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ). З метою вивчення динаміки показників цитокінів під впливом імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрію (ГЦГД) здійснили контрольоване дослідження, до якого включили 60 хворих на деструктивний МРТБ: 30 хворих, які отримували на тлі поліхіміотерапії ГЦГД, та 30 хворих, яким виконали тільки поліхіміотерапію. Вивчили показники цитокінів у сироватці крові методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Встановили: застосування у хворих на деструктивний МРТБ у комплексному лікуванні імуномодулятора ГЦГД сприяє нормалізації цитокінів у 46,7%, що свідчить про доцільність його застосування.

Динамика показателей цитокінового профиля под влиянием иммуномодулятора глутамин-цистинил-глицин динатрия у больных деструктивным мультирезистентным туберкулёзом лёгких

Е. Н. Разнатовская

Актуальность проблемы определена повышением эффективности лечения больных деструктивным мультирезистентным туберкулёзом лёгких (МРТБ). С целью изучения динамики показателей цитокінов под влиянием иммуномодулятора глутамин-цистинил-глицин динатрия (ГЦГД) проведено контролируемое исследование, в которое были включены 60 больных деструктивным МРТБ: 30 больных, получавших на фоне полихимиотерапии ГЦГД, и 30 больных, которым выполняли только полихимиотерапию. Изучены показатели цитокінов в сыворотке крови методом косвенного твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что применение у больных деструктивным МРТБ в комплексном лечении иммуномодулятора ГЦГД способствует нормализации цитокінов в 46,7%, что свидетельствует о целесообразности его применения.

Ключевые слова: цитокіны, глутамин-цистинил-глицин динатрия, деструктивный мультирезистентный туберкулёз лёгких. *Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 95–98*

The evolution of the cytokine profile under the influence of immunomodulator glutamine-cystine-glycine disodium in patients with destructive multidrug-resistant lung tuberculosis

E. N. Raznatovskaya

Importance of the problem caused by the necessity of treatment efficiency improving in patients with multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis (MDR).

Aim. To study the dynamics of cytokine profile indicators under the influence of immunomodulator Glutamyl-cysteinyl-glycine disodium (GCGD) controlled trial was conducted.

Methods and results. The study included 60 patients with destructive MDR: 30 patients were treated with implementation of GCGD on the basis of standard chemotherapy course and 30 patients were treated with standard chemotherapy course alone. Cytokine profile indicators were studied in serum by indirect ELISA method. It was found that the usage of immunomodulator GCGD in patients with destructive MDR allows to normalize cytokine profile indicators in 46.7% of cases.

Conclusion. This data demonstrates the advisability of its using.

Key words: Cytokines, Immunomodulator, Multidrug-resistant Tuberculosis.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 95–98

Мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ) – важке та дуже небезпечне інфекційне захворювання з великим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки [1–3]. Хворі на МРТБ мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано з великими економічними витратами.

Правильно призначена протитуберкульозна поліхіміотерапія (ПХТ) при деструктивному МРТБ впливає лише на мікобактерії туберкульозу (МБТ), але не усуває всіх змін, які відбулися в організмі в результаті хвороби, а тому не може забезпечити повноцінного видужання. Отже, ефективність лікування деструктивного МРТБ безпосередньо залежить від стану імунної системи. Зміни в імунологічному статусі хворих на туберкульоз асоційовані зі зниженням ефективності терапевтичних заходів, що призводить до прогресування специфічного процесу [4–6]. Не виключено, що поява та розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі

стандартної хіміотерапії є наслідком ослаблення імунного статусу організму. Туберкульоз належить до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів із вираженими змінами в цитокіновій мережі, у результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів [5,6,10].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (ГЦГД) – це засіб вибору у фтизіатрії для потенціювання антибактеріального ефекту протитуберкульозних препаратів, подолання лікарської стійкості МБТ, зменшення токсичних ускладнень ПХТ і стимуляції репаративних процесів [7–9].

Дотепер відсутні дані про вплив ГЦГД на цитокіновий профіль у хворих на деструктивний МРТБ.

Мета роботи

Вивчити у хворих на деструктивний МРТБ динаміку показників цитокінового профілю під впливом імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрію на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії.

Динаміка показників цитокінів у хворих на деструктивний МРТБ у процесі лікування при застосуванні імуномодулятора глютамін-цистиніл-гліцин динатрію

Показник, пкг/мл	Основна група, (n=30)		p ₁₋₂	Контрольна група, (n=30)		p ₃₋₄	p ₂₋₄
	На початку ІФХТ	Після завершення ІФХТ		На початку ІФХТ	Після завершення ІФХТ		
	1	2		3	4		
TNF-α	35,1±4,2	8,2±1,5	<0,05	34,0±7,1	35,8±6,4	>0,05	<0,05
IL-6	26,4±3,5	5,4±0,9	<0,05	27,4 ±7,1	20,6 ±4,7	>0,05	<0,05
IL-4	1,2±0,1	1,0±0,1	>0,05	1,3±0,3	1,5±0,3	>0,05	>0,05
IL-2	3,4±0,5	1,9±0,2	<0,05	4,5±1,4	3,9±0,7	>0,05	<0,05
IL-10	3,0±0,3	1,3±0,2	<0,05	3,8±1,4	4,2±1,3	>0,05	<0,05

Пацієнти і методи дослідження

У дослідження включили 60 хворих на деструктивний МРТБ, які перебували на лікуванні в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» із 2013 по 2015 р. Основну групу становили 30 хворих, які отримували на тлі ПХТ імуномодулятор ГЦГД, контрольну – 30 хворих, які отримували лише ПХТ. Групи порівняння були ідентичні між собою за призначеними режимами хіміотерапії, тяжкості туберкульозного процесу, випадками захворювання на туберкульоз, віком і статтю. Середній вік становив 37,8±2,0 року.

Імуномодулятор ГЦГД застосовували внутрішньом'язово один раз на день по 2 мл 3% розчину (60 мг) щоденно перші 10 днів, потім – по 2 мл 3% розчину (60 мг) через день ще 10 днів, надалі – по 2 мл 3% розчину (60 мг) 1 раз на тиждень 4 ін'єкції. Курс лікування – 24 ін'єкції.

Дослідження показників цитокінового профілю (інтерлейкінів – ІЛ-2,6,4,10 та туморнекротичного фактора альфа – TNF-α) виконали методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою наборів «Ani Biotech Oy, Origenium Laboratories Business Unit» (Finland) і «Bender MedSystems GmbH» (Austria). Усі показники визначали у пкг/мл. Матеріал для визначення системи цитокінів – сироватка крові. Експериментальні роботи здійснили з дотриманням вимог біоетики. Дослідження виконали на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету – свідоцтво про атестацію № 03914, що видане Головною організацією метрологічної служби ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет МОЗ України» 25.06.2014 р. і чинне до 24.06.2019 р.

Результати опрацьовані сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведена динаміка показників цитокінів у хворих на деструктивний МРТБ у процесі комплексного лікування під час застосування імуномодулятора ГЦГД. Показники цитокінового профілю оцінювали на початку інтенсивної фази лікування (ІФХТ) та після завершення ІФХТ. Як свідчать дані, що отримали, у хворих на тлі застосування в комплексному лікуванні імуномодулятора ГЦГД фіксувалося зниження усіх показників із тенденцією до їх нормалізації. TNF-α – у 4,2 раза (p<0,05), що нижче у 4,1 раза (p<0,05), ніж у контрольній групі; ІЛ-6 – у 4,5 раза

(p<0,05) та у 3,8 раза (p<0,05) відповідно; ІЛ-2 – у 1,7 раза (p<0,05) та удвічі (p<0,05); ІЛ-10 – у 2,3 раза (p<0,05) та у 3,2 раза (p<0,05). У контрольній групі статистично значущої динаміки не виявили.

Під час тяжкого перебігу туберкульозу розвивається імунодефіцит, що пов'язаний із секрецією та виділенням великої кількості біологічно активних з'єднань, котрі підтримують запальну реакцію в легеневій тканини, а це призводить до ще більшого ушкодження. При цьому гіперпродукція цитокінів є причиною розвитку низки патологічних станів, що супроводжуються розвитком масивної деструкції тканин. Баланс між запаленням і протекторною імунною відповіддю визначає прогноз специфічної інфекції. Тому виконали аналіз показників цитокінового профілю залежно від наявності деструктивного процесу.

Виявили, що у 14 хворих (46,7%) основної групи із нормалізацією показників цитокінового профілю: TNF-α – 1,8±0,5 пкг/мл, ІЛ-6 – 2,0±0,3 пкг/мл, ІЛ-4 – 1,1±0,3 пкг/мл, ІЛ-2 – 1,4±0,2 пкг/мл та ІЛ-10 – 1,0±0,2 пкг/мл відзначалося зникнення деструктивних змін у легенях.

Дисбаланс співвідношення та надмірне підвищення рівнів TNF-α, ІЛ-6 та ІЛ-10 призводить до розвитку імносупресії на тлі дефіциту Th1-лімфоцитів, активації гуморальної ланки імунітету, що поглиблює запалення, яке прогресивно наростає, та впливає на виразність клініко-лабораторних даних. Про стан балансу раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора дав змогу судити розрахунок коефіцієнтів TNF-α/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10. Співвідношення раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора вказували практично на нормалізацію балансу між ними: коефіцієнти TNF-α/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 становили 1,8 та 2,0 відповідно (рис. 1).

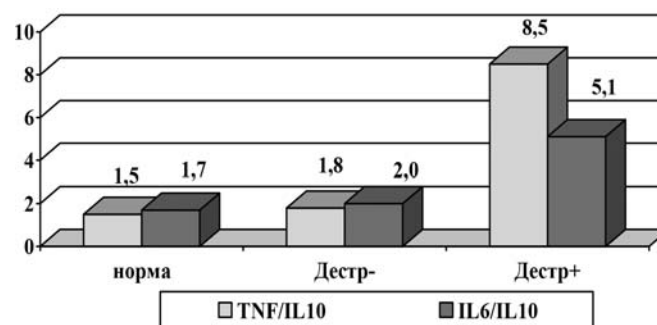


Рис. 1. Співвідношення раннього і пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора залежно від наявності деструктивного процесу у ході лікування хворих основної групи.



У 16 хворих (53,3%) на тлі вираженої позитивної динаміки зниження рівня показників цитокінів із тенденцією до їхньої нормалізації деструктивні зміни у легенях зберігалися: TNF- α – у 2,5 раза, $13,7 \pm 2,3$ пкг/мл ($p < 0,05$), IL-6 – у 3,1 раза, $8,3 \pm 1,5$ пкг/мл ($p < 0,05$), IL-10 – у 2,1 раза, $1,6 \pm 0,3$ пкг/мл ($p < 0,05$) та не статистично значуще ($p > 0,05$) – IL-2 – у 1,4 раза, $2,4 \pm 0,4$ пкг/мл та IL-2 – у 1,3 раза, $0,9 \pm 0,2$ пкг/мл. Співвідношення раннього та пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора показували на збереження дисбалансу вказаних цитокінів із переважанням продукції раннього прозапального цитокіну – TNF- α : коефіцієнти TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 становили 8,5 та 5,1 відповідно.

Висновки

Виконання у хворих на деструктивний МРТБ корекції порушень цитокінового профілю шляхом призначення в комплексному лікуванні на тлі протитуберкульозної хіміотерапії імуномодулятора ГЦГД дало можливість:

1. Статистично значуще ($p < 0,05$) знизити рівень майже всіх досліджуваних показників цитокінового профілю з тенденцією до їхньої нормалізації: TNF- α – у 4,2 раза, IL-6 – у 4,5 раза, IL-2 – у 1,7 раза, IL-10 – у 2,3 раза;

2. У 46,7% випадків визначали нормалізацію показників цитокінового профілю зі зникненням деструктивних змін у легенях;

3. У 53,3% відзначали статистично значуще ($p < 0,05$) зниження: TNF- α – у 2,5 раза, IL-6 – у 3,1 раза та IL-10 – у 2,3 раза з тенденцією до їхньої нормалізації, збереженням незначного дисбалансу раннього та пізнього прозапальних цитокінів до протизапального медіатора з переважанням продукції раннього прозапального цитокіну (TNF- α), виражена позитивна динаміка деструктивних змін у легенях, що показувало як на залежність прогресування активності специфічного процесу від зростання показників гуморального імунітету, так і на зниження активності та тяжкості специфічного процесу в цих хворих.

Список літератури

1. Черенько С.О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу [Електронний ресурс] / С.О. Черенько. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>.
2. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2011. – №4. – С. 41–43.
3. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам / В.Ю. Мишин, О.Г. Комиссарова, В.И. Чуканов, А.С. Кононец // Проблемы туберкулеза. – 2009. – №2. – С. 50–51.
4. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / І.Л. Платонова, О.А. Ткач, М.І. Сахелашвіліта ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – №2. – С. 21–25.
5. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулёзный иммунитет (Часть I) / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – №4. – С. 53–58.
6. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулёзный иммунитет (Часть II) / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №1. – С. 29–32.
7. Фещенко Ю.И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии / Ю.И. Фещенко, С.Г. Ишук, Ю.А. Матвиенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №3. – С. 50–54.
8. Баласанянц Г.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – №8. – С. 21–24.
9. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом глутоксим / А.Е. Антушевич, В.Г. Антонов, К.П. Василенко, Е.Б. Бузова // Первый Всероссийский научный форум «Инновационные технологии в медицине XXI в.» : сборник тезисов. – 2005. – С. 405–407.
10. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis / E. Peresi, S.M. Silva, S.A. Calvi, J. Marcondes-Machado // Jornal Brasileiro de Pneumologia. – 2008. – Vol. 34. – №11. – P. 942–949.

References

1. Cherenko, S. A. Problema khimiorезystentnoho tuberkulozu [Problem multidrug-resistant tuberculosis tuberculosis]. Retrieved from <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>. [in Ukrainian].
2. Feschenko, Y. I. (2011). Antybiotykorезystentnist mikroorganizmv. Stan problemy ta shliakhy yii vyrisshennia [Antibiotic resistance of microorganisms. State the problem and ways to solve]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 4, 41–43. [in Ukrainian].
3. Mishin, V. Yu., Komissarov, O. G., Chukanov, V. I. & Kononets, A. (2009). Osobennosti techeniya processa i e'ffektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulyozom lyogkikh, vydelyayuschikh mikobakterii tuberkulyoza s obshirnoy lekarstvennoy ustojchivost'yu k protivotuberkulyoznym preparatam [The course of a process and the efficiency of treatment of pulmonary tuberculosis patients excreting Mycobacterium tuberculosis with extensive drug resistance to antituberculous drugs]. *Problemy tuberkuleza*, 2, 50–51. [in Russian].
4. Platonova, I. L., Tkach, O. A., Sakhelashvili, M. I., Schurko, G. V., Lapovets, N. Ye. & Shtybel, G. D. (2011). Otsinka efektyvnosti antymikobakterialnoi terapii u khvorykh na tuberkuloz lehen za pokaznykamy imunolohichnykh doslidzhen [Evaluation of antimycobacterial therapy in patients with pulmonary tuberculosis on indicators of immunological research]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, 2, 21–25. [in Ukrainian].
5. Chernushenko, E. F. & Procyuk, R. G. (2010). Protivotuberkuleznyj immunitet (Chast' I) [Antituberculous immunity (Part I)]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4, 53–58. [in Ukrainian].
6. Chernushenko, E. F. & Procyuk, R. G. (2011). Protivotuberkuleznyj immunitet (Chast' II) [Antituberculous immunity (Part II)]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 1, 29–32. [in Ukrainian].
7. Feschenko, Yu. I., Ischuk, S. G. & Matvienko, Yu. A. (2012). Terapevticheskie vozmozhnosti innovacionnogo immunomodulyatora v pul'monologii i ftiziatrii [Therapeutic opportunities of innovative immunomodulator in pulmonology and phthisiology]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 3, 50–54. [in Ukrainian].
8. Balasanyants, G. S. & Sukhanov, D. S. (2011). Nekotorye aspekty patogeneti4eskoj terapii pri tuberkuleze v sovremennykh usloviyah [Current aspects of pathogenetic therapy in tuberculosis]. *Terapevniceskij arkhiv*, 83(8), 21–24. [in Russian].



9. Antushevich, A. E., Antonov, V. G., Vasilenko, K. P. & Burova, E. B. (2005). *Vozmozhnyj mekhanizm ustraneniya antibiotikorezistentnosti mikobakterij tuberkuleza preparatom glutoksim* [A possible mechanism for eliminating antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* glutoxim]. *Innovacionnye tehnologii v medicine XXI v.*: Abstracts of Papers of the First All-Russian Scientific Forum, (p. 405–407). [in Russian].
10. Peresi, E., Silva, S. M., Calvi, S. A., & Marcondes-Machado, J. (2008). Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 11, 942–949. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100009>.

Відомості про автора:

Разнатовська О. М., к. мед. н., доцент каф. фтизіатрії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru.

Сведения об авторе:

Разнатовская Е. Н., к. мед. н., доцент каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru.

Information about author:

Raznatovskaya E. N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: raznatovskaya.zp@mail.ru.

Поступила в редакцию 22.05.2015 г.