

Содержание интерлейкина, интерферона, фактора некроза опухолей в крови больных туберкулезом легких при применении краткосрочных курсов химиотерапии

М.Д. Сафарян, А.В. Гаспарян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра фтизиопульмонологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: туберкулез, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерферон- γ , химиотерапия, программа DOTS

В последние годы в центре внимания ряда исследователей находятся цитокины, являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций в рамках иммунного ответа.

Внимание исследователей к цитокинам обусловлено тем, что они обеспечивают последовательность и завершенность иммунного ответа с момента его начала. Установлено, что при туберкулезе имеют место иммунопатологические процессы, в регуляции которых принимают участие цитокины [1,2,6]. Микобактерии туберкулеза мононуклеарными фагоцитами стимулируют продукцию интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерферона- γ (ИФН- γ) [3,7]. По мнению некоторых авторов [1], данные цитокины могут участвовать в образовании казеозного некроза и гранулем.

Следует отметить, что представленные в литературе исследования в основном посвящены изучению сдвигов в продукции тех или иных цитокинов при длительных курсах химиотерапии туберкулеза (до 1 года). В последние годы ВОЗ рекомендует применять краткосрочные курсы химиотерапии, известные во всем мире как стратегия DOTS (Directly Observed Treatment Short-course). Программа основана на одновременном применении основных 4 противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этиambutол) в течение 2 месяцев в стационаре и последующем применении 2 препаратов (изониазид, рифампицин) в течение 4 месяцев в диспансере.

Целью настоящего исследования явилось изучение интенсивности продукции ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИФН- γ у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при применении стратегии DOTS.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи проведено комплексное клинично-иммунологическое обследование 104 больных первичным туберкулезом легких. Большую часть обследованных больных (85 %) составляли лица молодого возраста (18–30 лет). Среди пациентов преобладали больные инфильтративным туберкулезом (90%) с распадом легочной ткани. Следует отметить, что у всех обследованных туберкулез был выявлен впервые, а бактериовыделение обнаружено в 60% случаев. У 50% обследованных нами больных отмечены поражения легких ограниченной протяженности в пределах 1–2 бронхолегочных сегментов, у остальных – долевые и полисегментарные поражения.

Иммунологическое обследование выполнено у 30 больных инфильтративным туберкулезом легких до начала курса химиотерапии и спустя 2 месяца по окончании стационарного этапа лечения. Содержание ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ было изучено в сыворотке крови больных туберкулезом легких.

Кровь забирали в утренние часы до приема пищи и выдерживалась в термостате при температуре 37°C в течение часа, после чего центрифугировалась со скоростью 2000 об/мин в течение 15 мин. Сыворотка крови хранилась при температуре – 40°C.

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа совместно с НИЦ ЕрГМУ на автоматическом спектрофотометре Stat-Fax 303 plus (США) с использованием тест-набора «DRG International, Inc.» (США). Полученный материал был подвергнут статистической обработке с оценкой степени достоверности по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, при применении краткосрочных курсов химиотерапии наблюдаются сдвиги в содержании изучаемых цитокинов. Так, содержание ИЛ-1 в сыворотке крови

больных до лечения было значительно повышено ($29,02 \pm 4,72$ пг/мл, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми ($16 \pm 3,7$ пг/мл). На фоне применения краткосрочных курсов химиотерапии через 2 месяца лечения концентрация ИЛ-1 понижалась и доходила до контрольных величин ($16,17 \pm 2,89$ пг/мл, $p < 0,05$).



Рис. Содержание ФНО, ИЛ-1, γ -ИФН в сыворотке больных туберкулезом до и после лечения

Как видно из рисунка, у лиц контрольной группы ФНО- α в сыворотке крови здоровых лиц не определялся. Содержание ФНО- α у больных туберкулезом до начала лечения составляло $58,03 \pm 8,5$ пг/мл. Исследования показали, что при применении краткосрочных курсов химиотерапии были обнаружены видимые сдвиги в продукции ФНО- α . Так, уже на 2-м месяце лечения уровень ФНО- α в сыворотке крови понижался до уровня $36,58 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Литературные данные [4] позволяют рассматривать ФНО- α как полифункциональный цитокин, участвующий в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа, он является продуктом мононуклеарных фагоцитов, способствует развитию лихорадки, кахексии, активации полиморфноядерных клеток, адгезии нейтрофилов, индуцирует синтез ИЛ-1 *in vivo* и *in vitro*. По мнению некоторых авторов [5], динамика уровня ФНО- α может отражать ход репаративных процессов. Снижение продукции ФНО- α свидетельствует о снижении способности иммунной системы координировать функцию регуляторного и эффекторного звеньев иммунного ответа и сопровождается тяжелым течением туберкулеза. Однако результаты наших исследований свидетельствуют скорее об обратном. У обследованных нами больных на фоне пониженного уровня ФНО- α в

сыворотке после 2-месячного курса лечения наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика. Обнаруженное нами понижение содержания ФНО- α в сыворотке крови больных свидетельствует о положительной динамике течения заболевания.

Интересные данные были получены нами и при исследовании уровня ИФН- γ . Его содержание в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем $22,37 \pm 2,95$ пг/мл. У больных первичным туберкулезом было обнаружено значительное понижение его содержания ($8,4 \pm 2,01$ пг/мл, $p < 0,05$). Следует отметить, что изучению продукции ИФН- γ при туберкулезе посвящено сравнительно меньше исследований, чем изучению других цитокинов. Известно, что ИФН- γ обладает достаточно широким спектром действия на иммунокомпетентные, цитотоксические и фагоцитирующие клетки (усиление их специализированных и синтетических функций). Более того ИФН- γ , по некоторым данным [1], нашел клиническое применение в комплексной терапии туберкулеза. Основанием к его применению явились сведения о снижении его продукции при туберкулезе, т. е. обнаруженное нами понижение продукции ИФН- γ совпадает с данными литературы.

Дальнейшие наши исследования показали, что

после применения краткосрочных курсов химиотерапии в сыворотке крови больных наблюдается достоверное повышение уровня ИНФ- γ до $14,3 \pm 1,42$ нг/мл ($p < 0,05$), не достигающее, однако, контрольных величин (рис.). Хотя уровень ИНФ- γ за 2 мес. лечения не доходит до контрольных величин, однако, как мы полагаем, такая тенденция к увеличению свидетельствует об эффективности применяемого лечения. Аналогичное повышение уровня ИНФ- γ после лечения было обнаружено и другими авторами, но ими были изучены сдвиги при применении долго-

срочных курсов химиотерапии [1].

Таким образом, уже в конце второго месяца химиотерапии наблюдается тенденция к нормализации изученных показателей – существенное понижение уровня ИЛ-1 и ФНО- α и повышение содержания ИНФ- γ . Полученные нами результаты подтверждают эффективность краткосрочных курсов химиотерапии и могут явиться предпосылкой для дальнейших исследований иммунного статуса больных при лечении туберкулеза.

Поступила 15.05.03

Ինտերլեյկինի, ինտերֆերոնի և ուռուցքի նեկրոզի գործոնի պարունակությունը թոքային պալարախտով հիվանդների արյան մեջ կարճաժամկետ քիմիոթերապիայից հետո

Մ.Դ. Սաֆարյան, Ա.Վ. Գասպարյան

Կատարվել է թոքերի առաջնային պալարախտով տառապող հիվանդների արյան շիճուկում մի շարք ցիտոկինների ուսումնասիրություն կարճաժամկետ քիմիոթերապիայից առաջ և հետո համաձայն DOTS ծրագրի: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ

բուժումից արդեն 2 ամիս հետո հիվանդների արյան շիճուկում նկատվում է ինտերլեյկին-1 և ուռուցքի նեկրոզի գործոնի մակարդակների անկում:

Ստացված տվյալները հաստատում են կարճաժամկետ քիմիոթերապիայի արդյունավետությունը:

The contents of interleukine, interferon and tumor necrosis factor in the blood of patients with pulmonary tuberculosis after short-term chemotherapy courses

M.D. Safaryan, A.V. Gasparyan

A study of some cytokines levels in the blood serum of the primary patients with lung tuberculosis before and after short-term courses of chemotherapy by DOTS program has been conducted.

A reduction of the levels of IL-1 and TNF after 2 months' treatment has been observed. At the same time

the interferon- γ level has been increased.

The obtained results suggest the efficiency of the short-term courses of chemotherapy and can be premise for further investigations of the immune status of patients during the treatment of tuberculosis.

Լիտերատուրա

1. Гергерт В.Я., Касмиади Г.А., Абрамова З.П. Проблемы туберкулеза, 1995, 2, с. 32.
2. Заболотных Н.В., Александрова А.Е., Прокопьева Е.Д., Пигарева Н.В. Проблемы туберкулеза, 1996, 1, с. 32.
3. Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я., Котов А.Ю. Проблемы туберкулеза, 1996, 5, с.35.
4. Олд Л. В мире науки, 1988, 7, с. 22.
5. Суркова Л.К., Панютин А.В., Шпаковская Н.С. Проблемы туберкулеза, 1993, 4, с. 2.
6. Barnes P.F., Fong S.Y., Brennan P.J. et al. J. Immunology, 1990, 145, p. 54.
7. Ellner J.J., Wallis R.S. Rev. Infect. Dis., 1989, 11, 2, p. 455.