

## О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Запорізький державний медичний університет

**Мета:** виявити особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТБ) в залежності від типу специфічного процесу.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження цитокінового профілю проводили на початку лікування в 60 хворих на ХРТБ. Значення аналогічних показників порівнювали з такими в 30 здорових добровольців. Середній вік хворих на ХРТБ склав  $(42,6 \pm 1,6)$  років. Чоловіків було 47 (78,3 %), жінок 13 (21,7 %). За типами специфічного процесу хворих на ХРТБ на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) було 24 (40,0 %), з рецидивами специфічного процесу (РТБ) — 18 (30,0 %) та з хронічним процесом (ХТБ) — 18 (30,0 %).

Дослідження рівнів інтерлейкінів IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та туморнекротичного фактору альфа (TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів "Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Busines Unit" (Finland), пкг/мл. Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712 D833214FAN5).

**Результати та їх обговорення.** Серед клінічних форм переважав інфільтративний туберкульоз — у 32 (53,3 %), ( $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,005$ ). Дисемінований встановлено в 12 (20,0 %), фіброзно-кавернозний — в 16 (26,6 %). Деструктивний процес у легенях та бактеріовиділення діагностовано у всіх хворих (100,0%). Встановлено профілі резистентності МБТ: монорезистентність — у 8,3 %, полірезистентність — у 35,0 %, мультирезистентність — у 26,7 %, розширена медикаментозна резистентність — у 30,0 %.

При аналізі цитокінів виявлено вірогідне зростання TNF- $\alpha$  при ВДТБ у 52,2 рази ( $p < 0,02$ ), при РТБ — у 53,3 рази ( $p < 0,02$ ), при ХТБ — у 19,5 рази ( $p < 0,005$ ); IL-6 при ВДТБ у 28,3 рази, при РТБ — у 24,0 рази ( $p < 0,005$ ), при ХТБ — у 11,9 рази ( $p < 0,005$ );

IL-2 при ВДТБ у 2,7 рази ( $p < 0,04$ ), при РТБ — у 1,6 рази, при ХТБ — у 3,2 рази ( $p < 0,05$ ); на тлі підвищення IL-4 при ВДТБ у 3,5 рази, при РТБ — у 1,6 рази та IL-10 при ВДТБ у 8,9 рази, при РТБ — у 6,4 рази ( $p < 0,02$ ), при ХТБ — у 4,7 рази ( $p < 0,05$ ). У хворих на ХТБ: TNF- $\alpha$  був вірогідно нижчим по відношенню до ВДТБ та РТБ у 2,6 та в 2,7 рази, відповідно; IL-6 в 2,4 рази по відношенню до РТБ; IL-2 — в 1,9 рази по відношенню до РТБ.

Про стан балансу раннього й пізнього прозапальних цитокінів до протизапальних дозволило судити розрахунок коефіцієнтів TNF- $\alpha$ /IL-10 та IL-6/IL-10. Встановлено, що незалежно від типу процесу в усіх хворих спостерігався дисбаланс цитокінів з переважанням продукції TNF- $\alpha$ .

Проведено аналіз кореляційних зв'язків між цитокінами. Встановлено вірогідно високі прямі кореляційні зв'язки при ВДТБ між TNF- $\alpha$  та IL-6 ( $r = 0,689$ ;  $p < 0,001$ ), IL-4 ( $r = 0,675$ ;  $p < 0,001$ ) та IL-10 ( $r = 0,696$ ;  $p < 0,001$ ); IL-6 й IL-4 ( $r = 0,991$ ;  $p < 0,001$ ) та IL-10 ( $r = 0,996$ ;  $p < 0,001$ ); IL-4 та IL-10 ( $r = 0,993$ ;  $p < 0,001$ ). При РТБ між: TNF- $\alpha$  та IL-6 ( $r = 0,899$ ;  $p < 0,001$ ), IL-4 ( $r = 0,934$ ;  $p < 0,001$ ) та IL-10 ( $r = 0,930$ ;  $p < 0,001$ ); IL-6 й IL-4 ( $r = 0,869$ ;  $p < 0,001$ ) та IL-10 ( $r = 0,877$ ;  $p < 0,001$ ); IL-4 та IL-10 ( $r = 0,956$ ;  $p < 0,001$ ). При ХТБ між: TNF- $\alpha$  та IL-10 ( $r = 0,488$ ;  $p < 0,05$ ); IL-6 та IL-10 ( $r = 0,944$ ;  $p < 0,001$ ). Так, при всіх типах визначалась вірогідно висока сильна пряма кореляція між раннім і пізнім прозапальними цитокінами (TNF- $\alpha$  і IL-6) й протизапальними цитокінами (IL-4 і IL-10).

**Висновки.** У всіх хворих на ХРТБ переважав гуморальний тип імунітету. Найбільш глибокі порушення зафіксовано серед хворих з ВДТБ та РТБ з найвищими показниками TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-10, вираженим дисбалансом цитокінів з переважанням продукції TNF- $\alpha$ , вказуючи не лише на переважання гуморального імунітету, але й на прогресування активності специфічного процесу. У хворих на ХТБ прогресивне зниження TNF- $\alpha$  вказувало на утворення фокального некрозу та поширення фіброзу.

## О. С. Шальмін, Р. М. Ясінський, О. А. Растворов КОНЦЕНТРАЦІЯ $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Запорізький державний медичний університет

Одним із головних інгібіторів протеїназ крові є  $\alpha_1$ -антитрипсин ( $\alpha_1$ -АТ). Активний туберкульоз легень супроводжується підвищенням рівня  $\alpha_1$ -АТ, який є маркером прогресуючого перебігу туберкульозу легень. Високий рівень  $\alpha_1$ -АТ свідчить про наявність вираженої протеолітичної агресії. В той же час подальше зниження рівню  $\alpha_1$ -АТ вказує на несприятливий перебіг туберкульозу в результаті розвитку дефіциту захисних механізмів.

**Мета роботи.** Визначити рівні  $\alpha_1$ -АТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз та рецидив туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та встановити особливості його розподілу в залежності від перебігу ко-інфекції, клініко-лабораторних та рентгенологічних показників при ко-інфекції.

**Матеріали та методи.** Обстежено 51 пацієнта, які лікувалися в Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері та 18 практично здорових осіб. Хворих роз-

поділено на 4 групи. 1 групу склали 19 хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень (ВДТБ/СНІД), 2 групу — 17 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ), 3 — 7 пацієнтів з рецидивом туберкульозу при ко-інфекції (РТБ/СНІД), 4 — 8 хворих на рецидив туберкульозу (РТБ). Використовували клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, лабораторні та біохімічні методи досліджень. Ступінь інтоксикації визначали за клінічними (загально-інтоксикаційні симптоми) та біохімічними показниками: рівнями тимолової проби, сіромукоїдів, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору, АСЛО, альбуміну та білкових фракцій. Рівні CD<sub>4+</sub>-клітин та  $\alpha_1$ -АТ визначали методом імуноферментного аналізу. Для визначення  $\alpha_1$ -АТ використовували набір Immundiagnostik. Статистичну обробку матеріалів проводили з використанням програми Statistica Stat soft inc 8.0.360.

**Результати дослідження.** Встановлено підвищені рівні

$\alpha_1$ -АТ у хворих всіх груп порівняно з контролем:  $527,8 \pm 75,6$  мг/дл при ВДТБ/СНІД ( $p < 0,0005$ ),  $470,9 \pm 71,1$  мг/дл при ВДТБ ( $p < 0,001$ ),  $405,1 \pm 97,5$  мг/дл при РТБ/СНІД ( $p < 0,01$ ) та  $509,8 \pm 125$  мг/дл при РТБ ( $p < 0,005$ ) проти  $221,2 \pm 16,8$  мг/дл при контролі.

У пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом при вираженому інтоксикаційному синдромі рівень  $\alpha_1$ -АТ перевищував показник хворих зі слабо вираженою або відсутньою інтоксикацією:  $607,4 \pm 77,7$  мг/дл проти  $282,1 \pm 47,6$  мг/дл відповідно ( $p < 0,01$ ).

Виявлено відмінності у рівнях  $\alpha_1$ -АТ залежно від поширеності туберкульозного ураження. При поширеному ураженні легеневої тканини концентрація  $\alpha_1$ -АТ становила  $756,4 \pm 136,4$  мг/дл і перевищувала таку при обмеженому туберкульозі —  $334,5 \pm 68,2$  мг/дл ( $p < 0,01$ ). У випадках поширеного ураження

з деструкціями спостерігалася тенденція до зниження концентрації  $\alpha_1$ -АТ —  $498,1 \pm 93,4$  мг/дл.

Встановлено зв'язок між концентрацією  $\alpha_1$ -АТ в плазмі крові та рівнем  $CD_{4+}$ -клітин ( $r = + 0,8$ ;  $p < 0,05$ ). Достовірна різниця в рівнях  $\alpha_1$ -АТ хворих з ко-інфекцією з рівнем  $CD_{4+}$ -клітин менше 100 порівняно з іншими пацієнтами:  $319,6 \pm 32,7$  мг/дл проти  $612,1 \pm 85,8$  мг/дл ( $p < 0,05$ ).

*Висновки.* При ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі легень зростає концентрація  $\alpha_1$ -АТ в плазмі крові пацієнтів, переважно при вираженому інтоксикаційному синдромі та поширеному туберкульозному ураженні. При вираженому імунodefіциті та появі розпаду в легенях відбувається зниження концентрації  $\alpha_1$ -АТ, що свідчить про виснаження компенсаторних можливостей організму.

**О. С. Шевченко, О. І. Чопорова**

## ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗА ДАНИМИ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОЇ РЕОВАЗОГРАФІЇ

*Мета:* проаналізувати вплив змін внутрішньопечінкової гемодинаміки (ВПГ) на переносимість та ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТЛ). Для цього були співставлені результати реовазогепаграфічного обстеження (РВГО), частота токсичних й алергічних побічних реакцій (ПР) та ефективність лікування хворих на ВДТЛ.

*Матеріали й методи.* Під спостереженням було 89 хворих на ВДТЛ, переважно з інфільтративною формою у фазі розпаду, чоловіки (87 %), середній вік ( $39,3 \pm 4,7$ ) років, які отримували стандартну антимікобактеріальну терапію (САМТ). Проаналізовано мікробіологічні й рентгенологічні методи оцінки ефективності лікування, а також клінічні ознаки та лабораторні маркери переносимості терапії.

*Результати та їх обговорення.* За даними РВГО виявлено два типи порушень ВПГ. У 41 (46,0 %) пацієнта виявлена гіпокінетична дистонія судин печінки (ДСП), у 32 (36,0 %) пацієнтів — гіперкінетична ДСП, причому перший тип порушення ВПГ відповідав більшій активності ВДТЛ. Ймовірність виникнення ПР на фоні САМТ залежала від стану ВПГ. Токсико-алергічні ПР при гіперкінетичній ДСП виникали у ( $15,60 \pm 0,06$ ) % хворих, що в 2,1 рази частіше ( $p < 0,05$ ), ніж при гіпокінетичній ДСП. Токсичні реакції виникали при гіпокінетичній ДСП у ( $26,82 \pm 0,07$ ) % хворих, що в 1,5 рази частіше ( $p < 0,05$ ), ніж при гіперкінетичній ДСП. Алергічні реакції виникали при гіперкінетичній ДСП у ( $21,80 \pm 0,07$ ) % хворих, що у 1,5 рази частіше ( $p < 0,05$ ), ніж при гіпокінетичній ДСП. Встановлено, що зміни ВПГ впливають на ефективність САМТ: при гіпокінетичній ДСП виликуван-

ня туберкульозу легень досягнуто майже в 2 рази менше, ніж при гіперкінетичній ДСП. Найбільш інформативними показниками РВГ для оцінки ураження судинного русла печінки є інтервал В-D (час максимального кровонаповнення печінки), ПТСД (периферійний тонус судин середнього та дрібного калібру), As/Ad (співвідношення амплітуд анакроти/катакроти реографічної хвилі).

*Висновки:* У 46 % хворих на вперше діагностований туберкульоз легень виникає гіпокінетична дистонія судин печінки, у 36 % хворих — гіперкінетична дистонія цих судин. Перший тип дистонії судин печінки відповідає більшій вираженості бронхолегеневих ознак і симптомів інтоксикації, занедбаності туберкульозного процесу.

Гіперкінетична дистонія судин печінки сприяє виникненню токсико-алергічних й алергічних побічних реакцій, а гіпокінетична дистонія судин печінки сприяє розвитку токсичних побічних реакцій на фоні антимікобактеріальної терапії.

Ефективність лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень при гіпокінетичній дистонії судин печінки в 2 рази менша, ніж при гіперкінетичній дистонії цих судин, що потрібно враховувати при складанні індивідуального режиму комплексної терапії.

4. Найбільш інформативними показниками реовазогепаграфії є інтервал В-D (час максимального кровонаповнення печінки), ПТСД (периферійний тонус судин середнього та дрібного калібру), As/Ad (співвідношення амплітуд анакроти/катакроти реографічної хвилі).