

УДК 616. 71/72-002.5-08: 616.9-097

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА БОЛЬНЫХ КОСТНО-СУСТАВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

*М.И. Китаев, А.С. Кадыров, Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова,
Д.К. Кожомкулов, М.Д. Кожомкулов, И.А. Абдырасулов*

Приведены данные изучения цитокинового баланса больных костно-суставным туберкулезом до лечения и через 2 месяца терапии. Выявлено изменение цитокинового баланса больных костно-суставным туберкулезом.

Ключевые слова: костно-суставной туберкулез; провоспалительные цитокины; противовоспалительные цитокины; цитокиновый баланс.

BALANCE OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS CHANGED IN PROCESS OF TREATMENT

*M.I. Kitaev, A.S. Kadyrov, E.V. Dudenko, S. Sydykova,
D.K. Kojomkulov, M.D. Kojomkulov, I.A. Abdyrasulov*

It is given the results of studying of the cytokines balance in patients with osteoarticular tuberculosis before treatment and after 2 months therapy. It is revealed the change of the cytokines balance in patients with osteoarticular tuberculosis.

Keyword: osteoarticular tuberculosis; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines; cytokines balance.

Актуальность. Система обладающих биологической активностью низкомолекулярных медиаторов-гликопротеидов (цитокинов-ЦТ) контролирует воспалительные процессы [1]. Одни цитокины (провоспалительные – про-ЦТ) инициируют и поддерживают воспаление, другие (противовоспалительные – против-ЦТ) – снижают выраженность процесса [2]. Повышенный уровень про-ЦТ ИЛ-6 наблюдается при многих патологических состояниях. Значительный рост содержания про-ЦТ ИЛ-8 наблюдается при тяжелых бактериальных поражениях (сепсис, заболевания легких и др.). Против-ЦТ ИЛ-4 и ИЛ-10 ингибируют избыточный синтез про-ЦТ.

Таким образом, регуляция воспаления определяется балансом (соотношением) про-ЦТ и против-ЦТ. При нарушении цитокинового баланса (ЦБ) развивается хроническое воспаление [3]. Возможность заражения туберкулезом, течение этого заболевания во многом определяются продукцией ЦТ и их соотношением [4].

Микробиологические исследования являются основным лабораторным методом диагностики туберкулеза и контроля эффективности химиоте-

рапии. При костно-суставном туберкулезе (КСТ) микробиологическая диагностика затруднительна, так как получение биологических образцов ткани из очага поражения связано с хирургическим вмешательством. В этих случаях есть смысл прибегать к иммунологическим методам диагностики и мониторинга терапии. Это может быть исследование ЦТ, если их уровень в крови коррелирует с наличием туберкулеза [5]. При КСТ продукция ЦТ и ЦБ на фоне проводимой терапии является малоизученной областью исследований. Следовательно, изучение продукции и баланса ЦТ может способствовать улучшению диагностики и мониторинга эффективности лечения КСТ [5–7].

Целью работы являлось определение продукции цитокинов и цитокинового баланса у больных КСТ в динамическом контроле лечения.

Материал и методы. Дизайн исследования – клиническое испытание. Материал исследования – сыворотка периферической крови 23 больных КСТ при последовательном поступлении на лечение и через 2 месяца терапии. Больные находились на лечении в костно-хирургическом отделении НЦФ МЗ КР в течение 2014 года. Критерий включения

Таблица 1 – Усредненные показатели продукции цитокинов (M ± m)

Цитокины	Больные КСТ до лечения, пг/мл, n = 23		Больные КСТ через 2 месяца пг/мл, n = 23		Здоровые доноры, пг/мл, n = 68
	М ± m	P	М ± m	P	
ИЛ-4	4,59 ± 3,78	P > 0,05	1,28 ± 0,27	P > 0,05	0,20 ± 0,10
ИЛ-6	40,15 ± 17,04	P < 0,05	11,74 ± 1,84	P < 0,001	2,00 ± 0,26
ИЛ-8	46,50 ± 13,25	P < 0,01	27,04 ± 13,41	P > 0,05	2,00 ± 0,26
ИЛ-10	4,23 ± 0,97	P > 0,05	31,37 ± 27,04	P > 0,05	5,00 ± 0,74

Примечание. 1. P < 0,05, P < 0,01, P < 0,001, P > 0,05 к здоровым донорам. 2. n – количество обследованных.

Таблица 2 – суммарные уровни ЦТ и ЦБ до начала лечения и через 2 месяца терапии (M ± m)

Показатель	Больные КСТ до лечения, n = 23		Больные КСТ через 2 месяца, n = 23		Здоровые доноры, n = 68
	М ± m	P	М ± m	P	
Про-ЦТ, пг/мл	86,66 ± 2,37***	P < 0,001	38,79 ± 7,26	P < 0,001	4,00 ± 0,26
Против-ЦТ, пг/мл	8,82 ± 1,41	P < 0,05	32,65 ± 16,80	P > 0,05	5,20 ± 0,40
ЦБ	9,82 ± 1,68	P < 0,001	1,19 ± 0,43	P > 0,05	0,77 ± 0,14

Примечание. – 1. P < 0,05, P < 0,001 к здоровым донорам. 2. *** – P < 0,001 к показателю через 2 месяца лечения. 3. n – количество обследованных.

в исследование – гистологическое подтверждение диагноза по результату исследования биоматериала, полученного при проведении хирургической операции. Лечение больных КСТ состояло из трех этапов:

1. Предоперационная подготовка – химиотерапия по первой категории DOTS продолжительностью 30 дней.

2. Хирургический метод лечения КСТ.

3. Послеоперационный этап химиотерапии по первой категории DOTS продолжительностью 3–4 недели.

Определение спонтанной продукции цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Использовался ридер «Stat Fax 2100», основной фильтр длиной волны 450 нм и дополнительный – 630 нм. Наборы реактивов ЗАО «Вектор-Бест». Определение ЦБ выполнялось вычислением отношения суммы уровней про-ЦТ (ИЛ-6+ИЛ-8) к сумме уровней против-ЦТ (ИЛ-4+ИЛ-10). Результаты больных КСТ сопоставлены с показателями здоровых доноров (норма) с применением методов математической статистики. Для определения достоверности различий количественных признаков использован t-критерий Стьюдента и показатель достоверности P. Статистическая обработка проводилась на компьютере с использованием пакета стандартных статистических программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Выполнено определение спонтанной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных костно-суставным туберкулезом на фоне проводимого лечения. Выполнено вычисление усредненных показателей уровня про-

дукции цитокинов, суммарных уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и цитокинового баланса.

До начала лечения усредненные показатели спонтанной продукции про-ЦТ ИЛ-6 и ИЛ-8 существенно (P < 0,05 и P < 0,01 соответственно) превышали уровень данных ЦТ у здоровых доноров. Через 2 месяца содержание ИЛ-6 осталось повышенным (P < 0,001). Уровень ИЛ-8 повышен после терапии в цифровом выражении, но показал тенденцию к снижению (P > 0,05 по отношению к норме).

Продукция против-ЦТ ИЛ-4 до лечения несколько активизирована по сравнению с нормой и в процессе лечения отмечена тенденция к снижению уровня этого ЦТ (P > 0,05 по отношению к норме). Продукция против-ЦТ ИЛ-10, напротив, в процессе лечения показала тенденцию значительного роста в цифровом выражении (4,23 ± 0,97 при поступлении в стационар и 31,37 ± 27,04 через 2 месяца интенсивного этапа лечения).

В таблице 1 представлены усредненные показатели продукции ЦТ до начала лечения и через 2 месяца терапии.

В рамках данного исследования выполнено вычисление суммарных уровней продукции про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 и против-ЦТ ИЛ-4, ИЛ-10 у 23 обследованных больных КСТ в динамическом контроле процесса лечения. На основании этих данных исследовано изменение ЦБ на фоне проводимого лечения. В таблице 2 представлены суммарные уровни ЦТ и ЦБ до начала лечения и через 2 месяца терапии.

До лечения суммарная концентрация про-ЦТ существенно (P < 0,001) превышала показатели здоровых доноров.

До начала лечения уровень спонтанной продукции про-ЦТ повышался у всех 23 больных КСТ (100 %). Содержание против-ЦТ было повышено у 8 пациентов из 23 (34,78 %). В пределах нормы содержание против-ЦТ отмечено у 15 (65,22 %) человек.

Следовательно, при нормальных уровнях против-ЦТ до лечения отмечены высокие показатели про-ЦТ. Вследствие этого до лечения ЦБ показал сдвиг в провоспалительном направлении ($P < 0,05$ относительно нормы).

В процессе лечения произошло значительное ($P < 0,001$) снижение продукции про-ЦТ сравнительно с данным показателем при поступлении больных в стационар. Однако усредненный уровень про-ЦТ в процессе лечения не достиг показателей здоровых доноров ($P < 0,05$).

Через 2 месяца лечения концентрация про-ЦТ нормализовалась у 3 (13,04 %) больных КСТ из 23 обследованных. У остальных 20 (86,96 %) содержание про-ЦТ осталось повышенным. При высоких уровнях про-ЦТ, содержание против-ЦТ у этих пациентов показало значительную тенденцию повышения за счет роста концентрации ИЛ-10.

В результате этих изменений продукции ЦТ, через 2 месяца терапии произошла нормализация ЦБ ($P > 0,05$ относительно здоровых доноров).

На основании результатов исследования сделаны следующие основные выводы:

1. До лечения у больных костно-суставным туберкулезом наблюдался сдвиг цитокинового баланса в провоспалительном направлении за счет высокого уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8.

2. На фоне проводимой терапии у больных костно-суставным туберкулезом произошло значительное снижение суммарного содержания провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8.

3. Через 2 месяца лечения цитокиновый баланс больных костно-суставным туберкулезом нормализовался за счет подавления суммарной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6,

ИЛ-8 при значительной тенденции к активизации выработки противовоспалительного ИЛ-10.

4. Изменение цитокинового баланса больных костно-суставным туберкулезом может использоваться как дополнительный критерий контроля эффективности проводимого лечения.

Литература

1. *Balkwill F.* Cytokine cell biology / F. Balkwill. Oxford university press. Oxford, 2001. 272 p.
2. *Серебренникова С.Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Селинский // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 5–8.
3. *Секачѳва М.И.* Терапевтические возможности влияния на баланс цитокинов при заболеваниях кишечника и печени / М.И. Секачѳва, А.О. Буеверов // Русский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 40–42.
4. *Yang Q.* IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after antituberculosis treatment [Online resource] / Q. Yang, Y. Cai, W. Zhao et al. // Clinical and vaccine immunology. 2014. V. 21. № 12. P. 1635–1644. – access mode: <http://cvi.asm.org/content/21/12/1635>.
5. *Delogu G.* Microbial and immunological diagnosis of tuberculosis spondylodiscitis / G. Delogu, A. Zumbo, G. Fadda // European review medical and pharmacological sciences. 2012. V. 1. № 2. P. 73–78.
6. *Sharma D.* Osteoarticular tuberculosis: in search of new biomarkers [Online resource] / D. Sharma, P. Dhiman, S. Rajendiran et al. // European orthopaedics and traumatology. 2015. published online. access mode: www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x.
7. *Clifford V.* Do anti-tuberculosis antibiotics or steroid therapy influence cytokine production in quantiferon-TB gold in tube-based immunoassays? / V. Clifford, C. Zufferey, S. Germano et al. // Pathology. 2014. V. 46. № 1. P. 99–100.