

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА ПРИ ВНЕЛЁГОЧНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЁЗА ДО И В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

К.М. МУКАНБАЕВ<sup>1</sup>, М.Д. АБДИЕВ<sup>2</sup>, Д.К. КОЖОМКУЛОВ<sup>2</sup>, Т.Х. КУДАЙБЕРДИЕВ<sup>1</sup>, М.Д. КОЖОМКУЛОВ<sup>2</sup>, Е.В. ДУДЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение внелёгочной хирургии, Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Отделение хирургии костно-суставного туберкулёза, Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>3</sup> Лаборатория иммунологии и молекулярной биологии, Национальный центр фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

**Цель:** изучение продукции и баланса цитокинов (ЦТ) для улучшения диагностики и мониторинга эффективности лечения внелёгочного туберкулёза (ТБ).

**Материалы и методы:** за период с 2012-2015 г.г. проведено исследование спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови 137 больных разными формами ТБ в динамике процесса химиотерапии (до начала интенсивной химиотерапии и через 2 месяца лечения). Для сопоставления определён уровень ЦТ у 31 больного с туберкулёзом мочеполовой системы (ТБ МПС) и у 28 пациентов с костно-суставным туберкулёзом (КСТ).

**Результаты:** изучение цитокинового баланса при ТБ лёгких с множественной лекарственной устойчивостью и с лекарственной чувствительностью, а также при внелёгочных формах туберкулёза (КСТ и ТБ МПС) на фоне противотуберкулёзной химиотерапии, может служить иммунологическим методом мониторинга эффективности лечения.

**Заключение:** ЦТ и цитокиновый баланс можно использовать в качестве маркёров ответа иммунной системы на противотуберкулёзное лечение и дополнительных критериев оценки остроты воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** цитокины, цитокиновый баланс, внелёгочный туберкулёз, костно-суставной туберкулёз, мочеполовой туберкулёз.

**Для цитирования:** Муканбаев КМ, Абдиев МД, Кожомкулов ДК, Кудайбердиев ТХ, Кожомкулов МД, Дуденко ЕВ. Особенности цитокинового баланса при внелёгочных формах туберкулёза до и в процессе лечения. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2-3):254-260. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-254-260>.

## FEATURES OF THE CYTOKINE BALANCE IN EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS BEFORE AND DURING THE TREATMENT

К.М. MUKANBAEV<sup>1</sup>, М.Д. ABDIEV<sup>2</sup>, Д.К. KOZHOMKULOV<sup>2</sup>, Т.Х. KUDAYBERDIEV<sup>1</sup>, М.Д. KOZHOMKULOV<sup>2</sup>, Е.В. DUDENKO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Extrapulmonary Surgery, National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Department of Bones and Joints Tuberculosis Surgery, National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>3</sup> Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

**Objective:** To study the products and balance of cytokines (CK) to improve the diagnosis and monitoring of the effectiveness of treatment of extrapulmonary tuberculosis (TB).

**Methods:** During the period 2012-2015, the spontaneous production of cytokines IL-6, IL-8, IL-4 and IL-10 in the blood serum has been investigated of 137 patients with different forms of TB in the dynamics of the chemotherapy process (before the onset of intensive chemotherapy and after 2 months of treatment). The level of CK is determined for comparison, in 31 patients with tuberculosis of the urogenital system (TB UGS) and in 28 patients with tuberculosis of bones and joints (TB BJ) was determined.

**Results:** Study of CK balance in patients with pulmonary TB with multiple drug resistance and drug sensitivity, as well as in extrapulmonary forms of tuberculosis (TB BJ and TB UGS) in the background of anti-tuberculous chemotherapy, can serve as an immunological method of monitoring the effectiveness of treatment.

**Conclusions:** CK and cytokine balance can be used as response markers of the immune system to anti-tuberculosis treatment and additional evaluation criteria for assessing the severity of the inflammatory process.

**Keywords:** Cytokines, cytokine balance, extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis of bones and joints, urogenital tuberculosis.

**For citation:** Mukanbaev KM, Abdiev MD, Kozhomkulov DK, Kudayberdiev TKh, Kozhomkulov MD, Dudenko EV. Osobennosti tsitokinovogo balansa pri vnelyogochnykh formakh tuberkulyoza do i v protsesse lecheniya [Features of the cytokine balance in extrapulmonary tuberculosis before and during the treatment]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(2-3):254-260. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-254-260>.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследование цитокинов (ЦТ) является иммунологическим методом диагностики и мониторинга противотуберкулёзной терапии при условии, что их уровень в крови коррелирует с наличием туберкулёза (ТБ) [1]. Цитокины – биологически активные

гликопротеиды, синтезируются практически всеми активированными клетками организма. Система ЦТ (цитокиновая сеть) является регуляторной сетью медиаторов и контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной активности [2]. ЦТ выделяются клетками только при внешних воздействиях, они обеспечивают гомеостаз и иммунную защиту [3].

Все ЦТ условно делят на группы [4]:

- Провоспалительные (про-ЦТ), которые действуют на клетки иммунocyты и инициируют воспалительный ответ. Их высокий уровень является показателем тяжести и активности патологического процесса.
- Противовоспалительные (против-ЦТ), которые регулируют специфические иммунные реакции и ограничивают развитие воспаления.

Провоспалительный интерлейкин ИЛ-6 продуцируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Регулирует иммунный ответ и острофазовые реакции, играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию и травму. Уровень ИЛ-6 повышается при любых воспалительных процессах.

Провоспалительный интерлейкин ИЛ-8 продуцируется многими клетками (моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы и др). Повышенный уровень концентрации ИЛ-8 наблюдается у больных с тяжёлыми бактериальными поражениями (сепсис, хронические заболевания лёгких). Повышенное содержание ИЛ-8 при лёгочных заболеваниях коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Результаты измерения содержания ИЛ-8 могут быть использованы для контроля хода лечения и прогнозирования исхода заболевания.

Противовоспалительный интерлейкин ИЛ-4 синтезируется Т-хелперами второго типа. Клетками-мишенями для них являются Т- и В-лимфоциты, макрофаги и NK-клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Проявляет свое действие после предварительной активации антигеном. Играет важную роль в развитии гиперчувствительности второго типа. Тормозит образование антител, подавляет синтез провоспалительных цитокинов.

Противовоспалительный интерлейкин ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа. ИЛ-10 обладает противовоспалительным действием и его главная роль – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных ЦТ (ИЛ-6, ИЛ-8 и других). Продукцию ИЛ-10 стимулируют ИЛ-4 и ИЛ-6. ИЛ-10 играет важную роль при многих болезнях, включая воспалительные процессы, сепсис. Этот ЦТ защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекций.

Некоторые ЦТ (ИЛ-10, ИЛ-8 и другие) применяются в лечении и профилактике различных заболеваний. Однако побочные эффекты ограничивают их широкое внедрение и диктуют необходимость всестороннего изучения их биологического воздействия.

Многие органы (в том числе лёгкие, слизистая оболочка кишечника, печень) в норме находятся в состоянии «контролируемого воспаления», которое регулируется балансом про-ЦТ и против-ЦТ. При нарушении цитокинового баланса (ЦБ) развивается состояние хронического воспаления [5]. Таким образом, система ЦТ играет важную роль в регуляции воспалительных процессов. Состояние цитокиновой сети и ЦБ во многом определяет возможность заражения, а при развитии туберкулёзной инфекции – течение и исход заболевания [6]. Данные об участии про-ЦТ и против-ЦТ в иммунном ответе при различных формах ТБ противоречивы [7-9].

Контроль эффективности химиотерапии туберкулёза лёгких (ТБЛ) осуществляется в основном с использованием микробиологических методов. Однако контроль параметров системы ЦТ в процессе лечения может служить иммунологическим маркером выявления ответа иммунной системы на химиотерапию [10]. Продукция ЦТ и ЦБ на фоне химиотерапии при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) является малоизученной областью исследований. Изуче-

ние параметров системы ЦТ может способствовать улучшению мониторинга эффективности лечения МЛУ ТБЛ [11].

При внелёгочном туберкулёзе (ВЛТ) продукция ЦТ и ЦБ на фоне проводимого лечения также является малоизученной областью исследований. Следовательно, изучение продукции и баланса ЦТ может способствовать улучшению диагностики и мониторинга эффективности лечения ВЛТ [12, 13].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение продукции и баланса ЦТ для улучшения диагностики и мониторинга эффективности лечения ВЛТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 2012-2015 г.г. проведено исследование спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови 137 больных разными формами ТБ в динамике процесса химиотерапии (до начала интенсивной химиотерапии и через 2 месяца лечения). Для сопоставления определён уровень ЦТ с туберкулёзом мочеполовой системы (ТБ МПС) – у 31 пациента и костно-суставным туберкулёзом (КСТ) – у 28 больных.

Изучение цитокинового баланса проводили на фоне противотуберкулёзной химиотерапии, и оно включало: определение количественного содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) ЦТ в сыворотке крови больных до лечения и через 2 месяца после химиотерапии. Для постановки анализа использовалось оборудование «AwarenessTechnology» и наборы реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест». Цитокиновый баланс вычислялся как отношение суммы концентраций про-ЦТ (ИЛ-6+ИЛ-8) к сумме концентраций против-ЦТ (ИЛ-4+ИЛ-10). Определение лекарственной устойчивости МБТ выполнялось в Республиканской Референс Лаборатории.

Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения ( $\pm m$ ) для абсолютных величин и относительные доли (P, %) для качественных величин. Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для двух зависимых групп использовали T-критерий Вилкоксона. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных табл. 1 следует, что до начала лечения у больных ВЛТ выявлено существенное повышение среднего суммарного уровня про-ЦТ ИЛ-6.

Как известно, противотуберкулёзная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ, а с другой стороны эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса (табл. 2).

В рамках исследования по плану проводилось изучение ЦБ. По данным табл. 2 содержание про-ЦТ у больных ВЛТ при поступлении воздействует на иммунный ответ организма. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса.

Мы изучили цитокиновый баланс (ЦБ) на фоне противотуберкулёзной химиотерапии. Побудило нас к данному решению то, что количественный и качественный состав цитокиновой сети, в связи с многообразием проявлений инфекции, в динамическом контроле химиотерапии является малоизученным аспек-

**Таблица 1** Концентрация цитокинов крови у больных внелёгочным туберкулёзом до лечения пг/мл ( $M \pm m$ )

Анализируемые группы	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
ТБ МПС До лечения n=31	2,40±0,46	18,58±4,16	16,37±4,38	4,43±0,49
КСТ До лечения n=28	1,25±0,35	24,52±5,92	26,50±5,20	4,09±0,74
Здоровые доноры n=68	0,20±0,10	2,00±0,26	2,00±0,26	5,00±0,74
$p_{1-2}$	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
$p_{1-3}$	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
$p_{2-3}$	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей

**Таблица 2** Цитокиновый баланс больных внелёгочным туберкулёзом в контроле процесса лечения ( $M \pm m$ )

Анализируемые группы	Про-ЦТ пг/мл	Против-ЦТ пг/мл	Цитокиновый баланс, абс. ед.
ТБ МПС До лечения n=31	34,95±8,39	6,83±0,93	4,04±0,36
КСТ До лечения n=28	51,02±11,05	5,34±1,08	8,62±0,41
Здоровые доноры n=68	4,00±0,26	5,20±0,42	0,77±0,58
$p_{1-2}$	>0,05	>0,05	<0,001
$p_{1-3}$	<0,001	<0,05	<0,001
$p_{2-3}$	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей

том. Следовательно, изучение продукции и баланса ЦТ может способствовать улучшению диагностики и мониторинга эффективности лечения ВЛТ.

Результаты исследования концентрации ЦТ больных ТБ МПС и КСТ при поступлении на лечение и через 2 месяца химиотерапии представлены в табл. 3. Из данных следует, что до начала и через 2 месяца лечения у больных выявлено существенное

повышение среднего суммарного уровня про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 и против-ЦТ ИЛ-4 относительно здоровых доноров.

За период с 2012 по 2015 годы проведено исследование спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови 137 больных разными формами ТБ в динамике процесса химиотерапии (до начала интенсивной химиотерапии и через 2 месяца лечения). Обследованы 47 больных МЛУ ТБЛ.

**Таблица 3** Концентрация цитокинов сыворотки крови больных туберкулёзом МС в процессе лечения пг/мл ( $M \pm m$ )

Анализируемые группы	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
ТБ МПС До лечения n=31	2,40±0,46 $p_1 < 0,001$	18,58±4,16 $p_1 < 0,001$	16,37±4,38 $p_1 < 0,001$	4,43±0,49 $p_1 > 0,05$
ТБ МПС После лечения n=31	2,61±0,45 $p_1 < 0,001$	7,41±1,29 $p_1 < 0,001$	10,65±2,76 $p_1 < 0,001$	3,85±0,42 $p_1 < 0,05$
p	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
КСТ До лечения n=28	1,25±0,35 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	24,52±5,92 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	26,50±5,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	4,09±0,74 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
КСТ После лечения n=28	0,88±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	10,92±1,47 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	12,84±2,91 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3,90±0,94 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
p	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Здоровые доноры, n=68	0,20±0,10	2,00±0,26	2,00±0,26	5,00±0,74

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона);  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению со здоровыми донорами;  $p_2$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе с ТБ МПС ( $p_1$  – по U-критерию Манна-Уитни)

**Таблица 4** Цитокиновый баланс больных внелёгочным туберкулёзом до и в процессе лечения (M±m)

Анализируемые группы	Про-ЦТ пг/мл	Против-ЦТ пг/мл	Цитокиновый баланс, абс.ед.
ТБ МПС До лечения (n=31)	34,95±8,39 p <sub>1</sub> <0,001	6,83±0,93 p <sub>1</sub> <0,01	4,04±0,36 p <sub>1</sub> <0,001
ТБ МПС После лечения (n=31)	18,38±4,02 p <sub>1</sub> <0,001	6,43±0,85 p <sub>1</sub> <0,05	2,43±0,19 p <sub>1</sub> <0,001
р	<0,05	>0,05	<0,001
КСТ До лечения (n=28)	51,02±11,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	5,34±1,08 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	8,62±0,41 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
КСТ После лечения (n=28)	23,75±4,25 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	4,77±1,14 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	4,91±0,22 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
р	<0,01	>0,05	<0,001
Здоровые доноры (n=68)	4,00±0,26	5,20±0,42	0,77±0,58

**Примечание:** р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению со здоровыми донорами; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе с ТБ МПС (p<sub>1</sub> – по U-критерию Манна-Уитни)

Для сопоставления определён уровень ЦТ у 31 больного с ЛЧ ТБЛ, с ТБ МПС – у 31 пациента и КСТ – у 28 больных.

Концентрация против-ЦТ ИЛ-10 у данных больных при поступлении на лечение не отличалась существенно от нормы (p>0,05). Через 2 месяца лечения у больных туберкулёзом МПС отмечено значимое снижение ИЛ-10 относительно данного показателя здоровых доноров (p<0,05).

В динамическом контроле процесса лечения в группе туберкулёза МПС выявлено существенное (p<0,001) снижение спонтанной выработки провоспалительного ИЛ-6 с 18,58±4,16 при поступлении до 7,41±1,29 через 2 месяца. В группе КСТ при контроле лечения отмечено значительное снижение про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 сравнительно с аналогичными показателями при поступлении (p<0,01): от 24,52±5,92 и 26,50±5,20 до 10,92±1,47 и 12,84±2,91 соответственно.

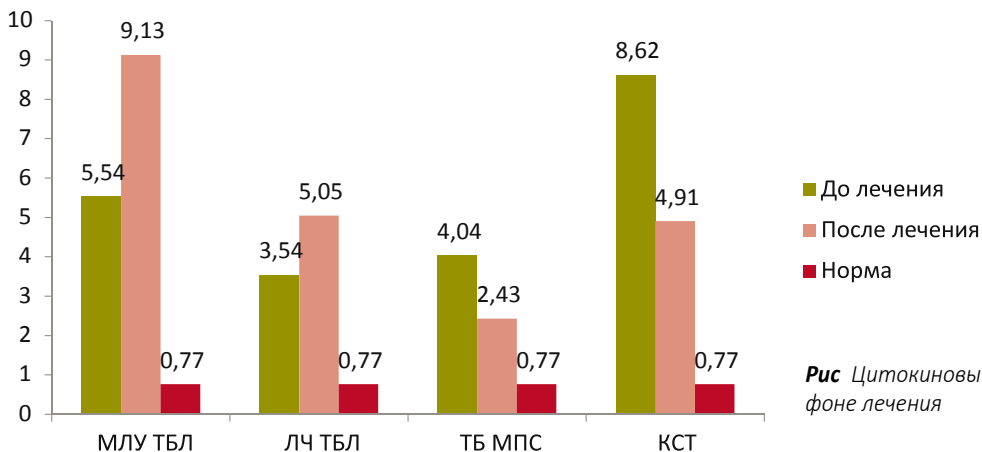
При сравнении результатов исследования туберкулёза МПС и КСТ по показателям ИЛ-6 и ИЛ-10 при поступлении значимых различий между этими группами не выявлено (p>0,05) Через 2 месяца лечения данные 2-х групп больных существенно различаются по уровню ИЛ-4 (p<0,001) и ИЛ-6 (p<0,01): у больных с туберкулёзом МПС содержание ИЛ-4 составило 2,61±0,45, у больных КСТ – 0,88±0,22. При сравнении с туберкулёзом МПС до лечения выявлено, что уровень против-ЦТ ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных ТБЛ существенно ниже (p<0,05 и p<0,01, соответствен-

но). Через 2 месяца концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 при МЛУ ТБЛ осталась значительно ниже, чем при туберкулёзе МПС (p<0,001 и p<0,05 соответственно). Содержание ИЛ-8 у больных ТБЛ, напротив, превысило этот показатель у ТБ МПС (p<0,01). При сравнении с КСТ, до лечения уровень ИЛ-8 у больных МЛУ ТБЛ снижен (p<0,001). После 2-х месяцев лечения концентрация ИЛ-8 в группе МЛУ существенно выше сравнительно с КСТ (p<0,05).

В рамках исследования проводилось изучение ЦБ. По данным табл. 4, содержание про-ЦТ у больных ВЛТ при поступлении и через 2 месяца лечения существенно превышает соответствующие показатели здоровых доноров (p<0,001). При изучении содержания против-ЦТ при КСТ до начала и в ходе лечения не выявлено значимых отклонений от нормы (p>0,05). В динамическом контроле процесса лечения больных КСТ отмечено значимое понижение активности секреции про-ЦТ: от 51,02±11,05 при поступлении до 23,75±4,25 после 2-х месяцев лечения (p<0,01).

ЦБ больных ВЛТ до и после лечения показал существенный сдвиг в про-воспалительном направлении сравнительно с нормой (p<0,001).

В рамках проводившегося исследования выполнено сопоставление суммарных концентраций про-ЦТ, против-ЦТ и ЦБ в группах МЛУ ТБЛ и ВЛТ. При сравнении продукции против-ЦТ МЛУ ТБЛ и туберкулёзом МПС до лечения выявлено, что уровень против-ЦТ у ТБ МПС выше (p<0,01). У группы МЛУ ТБЛ ЦБ повы-



**Рис** Цитокиновый баланс больных туберкулёзом на фоне лечения

шен сравнительно с ТБ МПС ( $p < 0,001$ ). После лечения наблюдается превышение про-ЦТ у МЛУ ТБЛ ( $p < 0,01$ ) и понижение против-ЦТ у МЛУ ТБЛ сравнительно с туберкулёзом МПС ( $p < 0,01$ ). При сравнении МЛУ ТБЛ с КСТ до лечения: уровень про-ЦТ выше у больных КСТ ( $p < 0,05$ ). До лечения ЦБ КСТ показал более существенный сдвиг в провоспалительную сторону ( $p < 0,001$ ). После лечения ЦБ у больных МЛУ ТБЛ значительно превышал ЦБ КСТ ( $p < 0,001$ ).

Относительно показателей отдельных ЦТ выявлено сходство по изменению содержания про-ЦТ ИЛ-6, которое снижается к уровню до начала лечения ( $p < 0,001$  у ТБ МПС и  $p < 0,01$  у КСТ), и различие по изменению содержания про-ЦТ ИЛ-8, которое значимо снижается только у больных КСТ ( $p < 0,01$ ). Суммарная продукция про-ЦТ у 2-х групп больных туберкулёзом (туберкулёз МПС и КСТ) существенно повышена относительно здоровых доноров ( $p < 0,001$ ) как при поступлении на лечение, так и через 2 месяца. Содержание против-ЦТ на фоне лечения не отличается значимо от нормы ( $p > 0,05$ ). У больных ТБ МПС через 2 месяца отмечено снижение ИЛ-10 сравнительно с нормой ( $p < 0,05$ ). На втором этапе исследования, в рамках выполнения второй задачи, проведено изучение изменений активности суммарной спонтанной секреции ЦТ на фоне лечения у больных ТБЛ с МЛУ и ЛЧ МБТ. Относительно показателей отдельных ЦТ, выявлено сходство по активности продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8, содержание которых существенно выше в ходе химиотерапии, чем у здоровых доноров ( $p < 0,001$ ) и по продукции ИЛ-10, которая понижена относительно нормы ( $p < 0,001$ ) у групп МЛУ и ЛЧ ТБЛ.

Отмечены и различия групп по показателям отдельных ЦТ. У больных ЛЧ ТБЛ до лечения уровень против-ЦТ ИЛ-4 и ИЛ-10 значительно выше, чем у больных МЛУ ТБЛ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ , соответственно). После 2-х месяцев химиотерапии выявлена существенная разница уровней ИЛ-4 (у ЛЧ ТБЛ этот показатель выше сравнительно с МЛУ,  $p < 0,001$ ) и ИЛ-8 (у МЛУ ТБЛ содержание ИЛ-8 повышено относительно ЛЧ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, в ходе лечения сохраняется значимое различие уровня против-ЦТ ИЛ-4 между группами больных ТБЛ. Суммарный уровень против-ЦТ у больных резистентным туберкулёзом существенно понижен к норме ( $p < 0,05$  при поступлении и  $p < 0,01$  через 2 месяца интенсивной химиотерапии). Выявлено также значимое различие показателя против-ЦТ до лечения: в группе ЛЧ ТБЛ его уровень существенно выше показателя МЛУ ТБЛ ( $p < 0,01$ ). Продукция про-ЦТ на фоне химиотерапии показала повышенные результаты сравнительно со здоровыми донорами ( $p < 0,001$ ).

Изменения ЦБ 4-х групп больных для наглядности представлены на рис. Цитокиновый баланс больных ТБ МПС и КСТ на фоне лечения существенно повышен сравнительно с нормой ( $p < 0,001$ ) и значительно снижается в ходе лечения ( $p < 0,001$ ), но не достигает нормального значения. Причина этого состоит в повышенной секреции про-ЦТ и отсутствии активации продукции против-ЦТ в ходе лечения. Отмечено существенное различие по ЦБ между этими группами больных ВЛТ. При КСТ ЦБ по отношению к ТБ МПС значительно выше как при поступлении, так и через 2 месяца ( $4,04 \pm 0,36$  и  $8,62 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ;  $2,43 \pm 0,19$  и  $4,91 \pm 0,22$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

ЦБ больных МЛУ ТБЛ существенно увеличился в ходе химиотерапии и показал более значительный сдвиг в провоспалительную сторону, чем до начала химиотерапии (ЦБ МЛУ ТБЛ до лечения –  $5,54 \pm 0,24$  и через 2 месяца –  $9,13 \pm 1,13$ ,  $p < 0,01$ ). Причина данного явления – аномальное увеличение продукции про-ЦТ ИЛ-8. При поступлении у 46 из 47 больных с МЛУ уровень ИЛ-8 показал результат выше нормы, после 2-х месяцев терапии ИЛ-8 повышен относительно нормы у 45 больных из этой группы. Следовательно, активация секреции ИЛ-8 на фоне лечения произошла практически у всех больных МЛУ ТБЛ. У группы ЛЧ ТБЛ до и после лечения ЦБ существенно ниже, чем у больных МЛУ ТБЛ ( $p < 0,001$ ;  $3,54 \pm 0,23$ ;  $5,54 \pm 0,24$  до лечения  $p < 0,01$ ; и  $5,05 \pm 0,81$ ;  $9,13 \pm 1,13$  через 2 месяца соответственно). У группы МЛУ ТБЛ ЦБ повышен сравнительно с ТБ МПС ( $p < 0,001$ ) при поступлении на лечение. До лечения ЦБ КСТ по отношению к ЦБ МЛУ ТБЛ показал более существенный сдвиг в провоспалительную сторону ( $p < 0,001$  за счёт активной продукции про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 до начала химиотерапии). После лечения ЦБ у больных МЛУ ТБЛ значительно превышал ЦБ КСТ ( $p < 0,001$ ), так как продукция про-ЦТ ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных КСТ снизилась на фоне лечения, а у больных МЛУ ТБЛ повысилась за счёт активации выработки ИЛ-8.

Противотуберкулёзная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса [15]. Таким образом, иммунный ответ организма на МБТ и противотуберкулёзную химиотерапию связан с тонким балансом ЦТ [16]. Исследование продукции про-ЦТ, против-ЦТ и ЦБ может служить иммунологическим методом мониторинга эффективности лечения туберкулёза [17-19]. Исследование проведено для определения возможности использования цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и соотношения данных ЦТ (цитокринового баланса) в качестве маркёров ответа иммунной системы на противотуберкулёзное лечение и разработки дополнительных критериев оценки остроты воспалительного процесса при МЛУ ТБЛ сравнительно с другими формами туберкулёза (ЛЧ ТБЛ, ТБ МПС, КСТ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов выполненных исследований сделаны следующие выводы о возможности использования ЦТ и ЦБ в качестве маркёров ответа иммунной системы на противотуберкулёзное лечение и дополнительных критериев оценки остроты воспалительного процесса:

- при ТБ МПС на фоне лечения происходит существенное снижение цитокинового баланса ( $p < 0,001$ ) и содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 ( $p < 0,01$ );
- при КСТ на фоне лечения происходит существенное снижение ( $p < 0,01$ ) суммарного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6+ИЛ-8) и, как следствие, цитокинового баланса ( $p < 0,001$ );
- при ЛЧ ТБЛ на фоне химиотерапии значительно снижается продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Delogy G, Zumbo A, FaddaDelogu G. Microbial and immunological diagnosis of tuberculosis spondylodiscitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;2:73-8.

## REFERENCES

1. Delogy G, Zumbo A, FaddaDelogu G. Microbial and immunological diagnosis of tuberculosis spondylodiscitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;2:73-8.

- Маркелова ЕВ, Костюшко АВ, Красников ВЕ. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008;3:24-9.
- Balkwill F. Cytokine cell biology. Oxford, GB: Oxford University Press; 2001. 272 p.
- Китаев МИ, Собуров КА. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана. Бишкек, КР: Илим; 2009. 157 с.
- Цой ЛГ. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность. *Вестник КРСУ*. 2017;17(7):72-5.
- Серебренникова СН, Селинский ИЖ. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал*. 2008;6:5-7.
- Макарова ВИ, Макаров АИ. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. *Экология человека*. 2008;5:31-5.
- Зайцева ГА, Вершинина ОА, Матрохина ОИ, Сенькина ЕА, Карпова МВ. Цитокиновый статус доноров крови и её компонентов. *Фундаментальные исследования*. 2011;3:61-5.
- Секачёва МИ, Буюверов АО. Терапевтические возможности влияния на баланс цитокинов при заболеваниях кишечника и печени. *Русский медицинский журнал*. 2010;5:40.
- Хасанова РР, Воронкова ОВ, Уразова ОИ. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулёзом лёгких. *Проблемы туберкулёза и болезней лёгких*. 2008; 3:31-5.
- Sharma D, Dhiman P, Rajendiran S. Osteoarticular tuberculosis: in search of new biomarkers. *European Orthopaedics and Traumatology: Published online*; 2015. Available from: [www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x](http://www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x).
- Clifford V, Zufferey C, Germano S, Ryan N, Leslie D, Street A, et al. Do anti-tuberculosis antibiotics or steroid therapy influence cytokine production in quantiferon-TB gold in tube-based immunoassays? *Pathology*. 2014;46(1):99-100.
- Tan Q. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;6:1233-42.
- Oliveira LRC, Peresi E, Golim MA, Gatto M, Araújo Junior JP, Costa ÉAPN, et al. Analysis of toll-like receptors, iNOS and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2014; 0088572. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088572>
- Kumar NP, Gopinath V, Sridhar R, Hanna LE, Banurekha VV, Jawahar MS, et al. IL-10 dependent suppression of type 1, type 2 and type 17 cytokines in active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013; 0059572. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059572>.
- Markelova EV, Kastyushko AV, Krasnikov VE. Patogeneticheskaya rol' narusheniy v sisteme tsitokinov pri infektsionno-vozpалitel'nykh zabolovaniyakh [Pathogenetic role of disturbance in the system of cytokines in infectious and inflammatory diseases]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;3:24-9.
- Balkwill F. Cytokine cell biology. Oxford, GB: Oxford University Press; 2001. 272 p.
- Kitaev MI, Soburov KA. Regional'nye normy pokazateley immuniteta i immunogeneticheskie markery u gornogo naseleniya Kyrgyzstana [Regional norms of immunogenetic markers in the mountainous populations of Kyrgyzstan]. Bishkek, KR: Ilim; 2009: 157 p.
- Tsoy LG. Tsitokiny i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Cytokines and chronic heart failure]. *Vestnik KRSU*. 2017;17(7):72-5.
- Serebrennikova SN, Selinskiy IZh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshchenie 1) [The role of cytokines in the inflammatory process (part 1)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;6:5-7.
- Makarova VI, Makarov AI. Rol' tsitokinov v realizatsii vospalitel'noy reaksii [The role of cytokines in realization of inflammatory reaction]. *Ekologiya cheloveka*. 2008;5:31-5.
- Zaytseva GA, Vershinina OA, Matrokhina OI, Senkina EA, Karpova MV. Tsitokinovyy status donorov krovi i eyo komponentov [Cytokine status of blood donors and its components]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;3:61-5.
- Sekachyova MI, Bueverov AO. Terapevticheskie vozmozhnosti vliyaniya na balans tsitokinov pri zabolovaniyakh kishhechnika i pecheni [Therapeutic possibilities of influence on the balance of cytokines in diseases of the intestine and liver]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;5:40.
- Khasanova RR, Voronkova OV, Urazova OI. Rol' tsitokinov v modulyatsii subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov krovi u bol'nykh tuberkulyozom lyogkikh [The role of cytokines in modulating the subpopulation of lymphocytes in the blood in patients with pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuloza i bolezney lyogkikh*. 2008; 3:31-5.
- Sharma D, Dhiman P, Rajendiran S. Osteoarticular tuberculosis: in search of new biomarkers. *European Orthopaedics and Traumatology: Published online*; 2015. Available from: [www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x](http://www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x).
- Clifford V, Zufferey C, Germano S, Ryan N, Leslie D, Street A, et al. Do anti-tuberculosis antibiotics or steroid therapy influence cytokine production in quantiferon-TB gold in tube-based immunoassays? *Pathology*. 2014;46(1):99-100.
- Tan Q. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;6:1233-42.
- Oliveira LRC, Peresi E, Golim MA, Gatto M, Araújo Junior JP, Costa ÉAPN, et al. Analysis of toll-like receptors, iNOS and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2014; 0088572. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088572>
- Kumar NP, Gopinath V, Sridhar R, Hanna LE, Banurekha VV, Jawahar MS, et al. IL-10 dependent suppression of type 1, type 2 and type 17 cytokines in active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013; 0059572. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059572>.

## И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Муканбаев Касымбек Муканбаевич**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения внелёгочной хирургии, Национальный центр фтизиатрии

**Абдиев Марат Джумадилович**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке Национального центра фтизиатрии

**Кожомкулов Джумабай Кожомкулович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник костно-хирургического отделения, Национальный центр фтизиатрии

**Кудайбердиев Туратбек Халматович**, научный сотрудник отделения внелёгочной хирургии, Национальный центр фтизиатрии

**Кожомкулов Медер Джумабаевич**, научный сотрудник отделения хирургии костно-суставного туберкулёза, Национальный центр фтизиатрии

**Дуденко Елена Вячеславовна**, научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, Национальный центр фтизиатрии

## И AUTHOR INFORMATION

**Mukanbaev Kasymbek Mukanbaevich**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Extrapulmonary Surgery, National Center for Phthisiology

**Abдиеv Marat Dzhumadylovich**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Science of the National Center for Phthisiology

**Kozhomkulov Dzhumabay Kozhomkulovich**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Bones and Joints Tuberculosis Surgery, National Center for Phthisiology

**Kudayberdiev Turatbek Khalmatovich**, Researcher, Department of Extrapulmonary Surgery, National Center for Phthisiology

**Kozhomkulov Meder Dzhumabaevich**, Researcher, Department of Bones and Joints Tuberculosis Surgery, National Center for Phthisiology

**Dudenko Elena Vyacheslavovna**, Researcher of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology, National Center for Phthisiology

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Национального центра фтизиатрии (номер государственной регистрации 0007011). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

 **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Абдиев Марат Джумадылович**

кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке Национального центра фтизиатрии

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а  
Тел.: (+996) 312 570925  
E-mail: marat.abdievtbc@gmail.com

 **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

**Abdiev Marat Dzhumadylovich**

Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Science of the National Center for Phthisiology

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev str., 90a  
Tel.: (+996) 312 570925  
E-mail: marat.abdievtbc@gmail.com

*Submitted*      20.06.2018  
*Accepted*      28.08.2018

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: МКМ, АМД, КДК, КТХ

Сбор материала: КМД, ДЕВ

Статистическая обработка данных: КМД, ДЕВ

Анализ полученных данных: МКМ, АМД, КДК, КТХ

Подготовка текста: МКМ, АМД, КДК, КМД, ДЕВ

Редактирование: МКМ, АМД, КДК, КТХ

Общая ответственность: МКМ, АМД, КДК

*Поступила*                      20.06.2018  
*Принята в печать*            28.08.2018