

УДК:616.24-002.5-078.73:616.89

DOI: 10.14427/jipai.2016.2.74

## Определение TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких в Астраханской области

Н.А. Степанова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Generation TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ in newly diagnosed patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis in the Astrakhan Region

N.A. Stepanova, Kh.M. Galimzyanov, B.I. Kantemirova

Astrakhan State Medical University Russian Ministry of Health

### Аннотация

**Цель:** изучение спонтанного уровня TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких, русской популяционной группы, проживающих в Астраханской области.

**Материалы и методы:** на базе стационара № 1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани, выполнено комплексное клинико-иммунологическое обследование 60 пациентов впервые заболевших туберкулезом легких. Мужчин 44 (73,3%), женщин 16 (26,7%). Возраст – от 18 до 56 лет. Жителей города Астрахань было 29 (48,3%), сельских районов области — 31 (51,7%). Уровень провоспалительных цитокинов определяли в периферической крови до начала специфического лечения, используя наборы реагентов фирмы ЗАО «Вектор-БЕСТ» Россия.

**Результаты.** В ходе исследования сформировались две группы сравнения: I – 31 пациент с ограниченными специфическими изменениями легочной ткани с преобладанием продуктивного компонента воспаления; II – 29 пациентов с объемными специфическими изменениями с распадом легочной ткани с преобладанием экссудативного компонента воспаления. При диссеминированном туберкулезе у пациентов I группы сывороточный TNF- $\alpha$  выявлялся в более высокой концентрации, чем у пациентов II группы ( $8,16 \pm 0,14$  pg/ml против  $4,01 \pm 0,09$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Такая же тенденция наблюдалась и при инфильтративном туберкулезе у пациентов, сравниваемых групп,  $p < 0,05$ . Уровни IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, ранее не болевших туберкулезом пациентов, сравниваемых групп следующая: при диссеминированном – в I группе концентрация  $10,11 \pm 1,07$  pg/ml против  $8,91 \pm 1,07$  pg/ml во II группе,  $p > 0,05$ ; при инфильтративном – в I группе концентрация  $9,04 \pm 0,94$  pg/ml против  $18,01 \pm 1,04$  pg/ml во II группе,  $p < 0,05$ ; при туберкулемах только в I группе концентрация составила  $6,81 \pm 0,21$  pg/ml; при

### Summary

**Objective:** To study the spontaneous production of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) in newly diagnosed patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis, Russian population groups living in the Astrakhan region.

**Materials and Methods:** on the basis of hospital № 1 "Regional Clinical TB Dispensary" Astrakhan, performed a comprehensive clinical and immunological examination of 60 patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. Men 44 (73.3%), 16 women (26.7%). Age - from 18 to 56 years. Residents of the city of Astrakhan was 29 (48.3%), rural area - 31 (51.7%). The level of proinflammatory cytokines in peripheral blood was measured before the start of a specific treatment, using a firm "VECTOR-BEST" Russia reagent kits.

**Results.** In a study comparing the two groups were formed: I - 31 patients with limited specific changes in lung tissue with a predominance of the productive component of inflammation; II - 29 patients with bulky specific changes with the collapse of the lung tissue with a predominance of exudative inflammation component. In patients with disseminated tuberculosis patients I group serum TNF- $\alpha$  was detected in higher concentrations than patients II group ( $8,16 \pm 0,14$  pg / ml vs.  $4,01 \pm 0,09$  pg / ml;  $p < 0.05$ ). The same trend was observed at infiltrative tuberculosis patients, comparison groups,  $p < 0.05$ . Development of IL-1 $\beta$  in serum, previously without a history of patients with tuberculosis compared groups is as follows: with disseminated - in group I concentration  $10,11 \pm 1,07$  pg / ml vs.  $8,91 \pm 1,07$  pg / ml in group II,  $p > 0.05$ ; in infiltrative - in group I concentration  $9,04 \pm 0,94$  pg / ml vs.  $18,01 \pm 1,04$  pg / ml in group II,  $p < 0.05$ ; when Tuberculomas only I group concentration was  $6,81 \pm 0,21$  pg / ml; at the cavernous and fibro-cavernous pulmonary tuberculosis concentration was  $9,15 \pm 1,09$  pg / ml.

**Conclusion.** High concentrations of interleukin-1b potentiate

кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких концентрация составила  $9,15 \pm 1,09$  pg/ml.

**Выводы.** Высокие концентрации интерлейкина-1 $\beta$  потенцируют развитие экссудативно-некротического компонента специфического воспаления и деструкцию легочной ткани.

### Ключевые слова

Туберкулез легких, клинические формы, провоспалительные цитокины.

Возникновение и развитие туберкулеза практически всегда сопровождается явлениями дисфункции со стороны иммунной системы. Спектр иммунологических нарушений при этом в каждом отдельном случае отличается большим разнообразием. Существенным моментом в развитии вторичных иммунодефицитов является не только изменение числа и функции различных иммунокомпетентных клеток, но и подавление или усиление продукции цитокинов [1]. Каскад действия TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12, IL-18 обуславливает развитие воспалительных и иммунных реакций [2, 3, 4]. Определение ключевых цитокинов с провоспалительными свойствами в плевральной жидкости и сыворотке крови, а также их соотношение, имеет важное диагностическое значение. Маркером парапневмонического плеврального выпота является интерлейкин — 8, в формировании плеврального выпота опухолевой и туберкулезной этиологии активно участвует интерлейкин—1 $\beta$  [5]. Высокие значения интерлейкина-10 определяются при распространенных клинических формах туберкулеза с деструкцией легочной ткани [6]. Для инфильтративного туберкулеза характерно сочетание высокого уровня продукции IL-1 $\beta$  и IL-8, при фиброзно-кавернозном отмечается интенсивная выработка IL-2, максимально высокие концентрации TNF- $\alpha$  установлены при диссеминированном туберкулезе легких, максимально низкие концентрации TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-2 – при казеозной пневмонии [7, 8]. Данные литературы свидетельствуют о возможности использования TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-2-продуцирующей способности мононуклеаров и их уровней в периферической крови для оценки характера течения заболевания, его прогноза [9].

Целью исследования явилось изучение спонтанного уровня цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в крови у впервые выявленных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких,

the development of exudative-necrotic component specific inflammation and destruction of the lung tissue.

### Keywords

Pulmonary tuberculosis, clinical forms, pro-inflammatory cytokines.

русской популяционной группы, проживающих в Астраханской области.

### Материалы и методы

На базе стационара №1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани выполнено комплексное клинико-иммунологическое обследование 60 пациентов впервые заболевших туберкулезом легких. Мужчин 44 (73,3%), женщин 16 (26,7%). Возраст – от 18 до 56 лет. Жителей города Астрахань было 29 (48,3%), сельских районов области — 31 (51,7%). Уровень провоспалительных цитокинов определяли в периферической крови до начала специфического лечения, используя наборы реагентов фирмы ЗАО «Вектор-БЕСТ» Россия. В качестве контрольных значений провоспалительных цитокинов использовали данные, полученные при исследовании сыворотки крови доноров Областного центра переливания крови г. Астрахани. Объем поражения легочной ткани, деструкцию, преобладание экссудативного или продуктивного типов воспаления устанавливали с помощью рентгено-томографического исследования. Все пациенты получали лечение согласно основным положениям приказа МЗ РФ №951 от 29. 12. 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Statistica для Windows 7,0, применяя методы описательной статистики (среднее значение, t-критерий Стьюдента).

### Результаты и обсуждение

Распределение больных туберкулезом легких по клиническим формам с учетом наличия или отсутствия распада легочной ткани отражено в таблице 1, из которой видно что деструктивные процессы, с выраженной инфильтрацией легочной паренхимы, составили 48,3% случаев.

В ходе исследования сформировались две группы сравнения: I – 31 пациент с ограниченными специфическими изменениями легочной ткани с преобладанием продуктивного компонента воспаления; II – 29 пациентов с объемными специфическими изменениями с распадом легочной ткани с преобладанием экссудативного компонента воспаления. При диссеминированном туберкулезе у пациентов I группы сывороточный TNF-α выявлялся в более высокой концентрации, чем у пациентов II группы ( $8,16 \pm 0,14$  pg/ml против  $4,01 \pm 0,09$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Такая же тенденция наблюдалась и при инфильтративном туберкулезе у пациентов, сравниваемых групп,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Уровень TNF-α у пациентов с диагнозом: «Туберкулема» составил  $5,71 \pm 0,74$  pg/ml, эта клиническая форма представляет собой продуктивный воспалительный очаг, в данном случае не сопровождалась распадом и поэтому отнесена только к I группе. Диаметрально схожая картина с кавернозным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, эти клинические формы — деструктивные, и определялись только во II группе пациентов, концентрация TNF-α составила  $6,03 \pm 0,04$  pg/ml и  $13,01 \pm 0,71$  pg/ml соответственно. Количество IL-1β в сыворотке крови, ранее не бо-

левших туберкулезом пациентов, сравниваемых групп следующая: при диссеминированном — в I группе концентрация  $10,11 \pm 1,07$  pg/ml против  $8,91 \pm 1,07$  pg/ml во II группе,  $p > 0,05$ ; при инфильтративном — в I группе концентрация  $9,04 \pm 0,94$  pg/ml против  $18,01 \pm 1,04$  pg/ml во II группе,  $p < 0,05$ ; при туберкулемах только в I группе концентрация составила  $6,81 \pm 0,21$  pg/ml; при кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких концентрация составила  $9,15 \pm 1,09$  pg/ml.

Таким образом, количество TNF-α при диссеминированном и инфильтративном туберкулезе легких у пациентов I группы увеличено в 2 раза по сравнению со II группой ( $8,16 \pm 0,14$  pg/ml против  $4,01 \pm 0,09$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Концентрация интерлейкина-1β при диссеминированном туберкулезе легких у пациентов I группы незначительно выше чем у пациентов II группы ( $10,11 \pm 1,07$  pg/ml против  $8,91 \pm 1,07$  pg/ml), тогда как при инфильтративном туберкулезе с распадом легочной ткани спонтанная выработка данного цитокина усилена более чем в 2 раза ( $9,04 \pm 0,94$  pg/ml против  $18,01 \pm 1,04$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Концентрация провоспалительных цитокинов при таких клинических формах как туберкулема, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких

**Таблица 1. Распределение больных туберкулезом легких по клиническим формам**

Клиническая форма туберкулеза легких	Число больных		CV «-», ИНФ «-»		CV «+», ИНФ «+»	
	абс	%	абс	%	абс	%
диссеминированный	11	18,3	9	15	2	3,3
инфильтративный	30	50	16	26,7	14	23,3
туберкулема	6	10	6	10	-	-
кавернозный	5	8,3	-	-	5	8,3
фиброзно-кавернозный	8	13,4	-	-	8	13,4
Всего	60	100	31	51,7	29	48,3

Примечание: CV «-», ИНФ «-» - отсутствие распада и выраженной инфильтрации легочной ткани, CV «+», ИНФ «+» - наличие распада и выраженной инфильтрации легочной ткани.

**Таблица 2. Уровни цитокинов TNF-α и IL-1β в крови пациентов групп сравнения, (M ± m)**

Клиническая форма туберкулеза легких	Группы сравнения			
	I (n = 31)		II (n = 29)	
	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)
диссеминированный	$8,16 \pm 0,14$	$10,11 \pm 1,07$	$4,01 \pm 0,09$	$8,91 \pm 1,07$
инфильтративный	$14,04 \pm 0,28$	$9,04 \pm 0,94$	$7,18 \pm 1,01$	$18,01 \pm 1,04$
туберкулема	$5,71 \pm 0,74$	$6,81 \pm 0,21$	-	-
кавернозный	-	-	$6,03 \pm 0,04$	$6,71 \pm 0,28$
фиброзно-кавернозный	-	-	$13,01 \pm 0,71$	$9,15 \pm 1,09$

Примечание: контроль (n = 94) концентрация TNF-α -  $0,98 \pm 0,02$  (pg/ml); IL-1β -  $2,3 \pm 0,14$  (pg/ml).

сравнению не подлежали, т. к. определялись только в одной из групп. В то же время при сравнении с контрольной группой видно, что концентрация, исследуемых цитокинов высокая (см. табл.2), причем при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких («запущенная», длительно существующая клиническая форма) фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) имел усиленную продукцию. Из вышеизложенного можно предположить, что высокие концентрации интерлейкина-1 $\beta$  потенцируют развитие экссудативно-некротического компо-

нента специфического воспаления и деструкцию легочной ткани.

*Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых докторов наук на выполнение научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе». – МД – 6325.2015.7.*

## Литература

1. Левашев Ю.Н., Репин Ю.М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. Спб.: ЭЛБИ-СПб; 2006: 516 с.
2. Степанова Н.А., Кантемирова Б.И., Касимова Н.Б. Продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания с сопутствующей социально-значимой патологией Новая наука: современное состояние и пути развития. 2016; (2): 57-60.
3. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2008; (8): 34-37.
4. Price N.M., Gilman R.H., Uddin J. et al. Unopposed matrix metalloproteinase-9 expression in human tuberculosis granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyct networks. J. Immunol. 2003; 171 (10): 5579-86.
5. Байгозина Е.А., Совалкин В.И., Подгурская Е.П. Содержание провоспалительных цитокинов в плевральных выпотах различной этиологии. Туберкулез и болезни легких. 2015; (11): 4-8.
6. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Попова Н.А. Патогенетическая роль TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких Туберкулез и болезни легких. 2015; (5): 177-178.
7. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М.: 2000: 18-21.
8. Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Кноринг Б.Е. И др. Особенности субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов у больных туберкулезом с различным пролиферативным ответом на туберкулин. Медицинская иммунология. 2004; 6(3-5): 312-313.
9. Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я., Котов А.Ю., Писарева Н.В., Реснянская Т.Б. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких. Пробл. туберкулеза и болезней легких. 1998; (3): 67-71.

## Сведения об авторах:

Степанова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 89275689470, e-mail: stepaniida@yandex.ru. – Автор ответственный за переписку с редакцией. Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru. Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Поступила 12.04.2016 г.