

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

Кожзахметова Дана Кенжебаевна

магистрант по специальности «Медицина», Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

E-mail: dana_ken@mail.ru

Маукаева Сауле Боранбаевна

канд. мед. наук, доцент, Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

E-mail: solly66@mail.ru

Куанышева Анагуль Галымовна

канд. мед. наук, ассистент, Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

Кудайбергенова Назым Коныровна

канд. мед. наук, ассистент, Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

Тусупова Карлыгаш Нурғалиевна

канд. мед. наук, ассистент, Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

Нуралинова Гульнар Инжаскановна

канд. мед. наук, доцент, Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан, г. Семей

CYTOKINE PROFILE AS CRITERION OF TREATMENT EFFICIENCY OF PATIENTS WITH CHRONIC DECOMPENSATED BRUCELLOSIS

Kozhakhmetova Dana Kenzhebayevna

master student on specialty "Medicine", Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

Maukayeva Saule Boranbayevna

PhD, Associated Professor, Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

Kuanysheva Anargul Galimovna

PhD, assistant, Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

Kudaibergenova Nazym Konyrovna

PhD, assistant, Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

Tusupova Karlygash Nurgalievna

PhD, assistant, Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

Nuralinova Gulnar Inzhakanovna

PhD, Associated Professor, Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan, Semey

АННОТАЦИЯ

У больных хроническим бруцеллезом в фазе декомпенсации процесса повышенный уровень цитокина ИЛ 10, снижение содержания ИФН γ и соотношения ИФН γ /ИЛ 10 свидетельствуют о преимущественной дифференцировке Т хелперов в сторону Th2 фенотипа, что проявляется подавлением специфического иммунного ответа и макрофагальной системы и ассоциируется с длительной персистенцией возбудителя. В мониторинге эффективности терапии больных рекомендуется использовать динамику перечисленных показателей цитокинового профиля, которые характеризуются высокой диагностической ценностью.

ABSTRACT

In patients with chronic brucellosis in the decompensation phase elevated levels of the cytokine IL-10, reduction of IFN γ and relations and IFN γ /IL-10 show preferential differentiation of T helper cells toward Th2 phenotype, which is manifested with suppression of the specific immune response and macrophage system and is associated with long-term persistence of the pathogen. In monitoring of treatment effectiveness of patients the dynamics of these indicators of cytokines characterized by a high diagnostic value is recommended to use.

Ключевые слова: Th1/Th2 соотношение; диагностическая ценность показателя; критерии эффективности лечения бруцеллеза.

Keywords: Th1/Th2 relation; diagnostic value of index; criterion of efficiency of brucellosis treatment.

В ряде экспериментальных и клинических исследований были изучены механизмы, способствующие формированию хронического воспалительного процесса при бруцеллезной инфекции и к развитию декомпенсации процесса: это и свойства самого возбудителя, и незавершенный фагоцитоз, и системное воспаление и эндотоксикоз, и изменение реологических свойств крови и функционального состояния систем организма [4, с. 575; 7, с. 123; 3, с. 58]. В патогенезе хронического декомпенсированного бруцеллеза большая роль также

отводится нарушению баланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза провоспалительных. Доказано, что некоторые цитокины определяют дифференцировку субпопуляций Т-хелперов: образуются две разновидности клеток — Т-хелперы 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов. Развитию Th1-клеток способствует интерлейкин 12 (ИЛ 12), вырабатываемый макрофагами и дендритными клетками, а ключевыми цитокинами, продуцируемыми Th1, являются интерферон гамма (ИФН γ) и интерлейкин 2 (ИЛ 2). ИФН γ способен активировать мононуклеарные фагоциты, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры, замедляя повреждение суставных тканей [6; 8, с. 72]. Дифференцировке хелперов в Th2 путем подавления Th1 клеток (и их продуцентов — фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), ИФН γ) способствует цитокин ИЛ 4, продуцируемый тучными клетками и стромальными клетками костного мозга [12; 9, с. 23]. Ингибирование продукции Th1-цитокинов возможно также через выработку интерлейкина 10 (ИЛ 10) макрофагами, CD5⁺ В-клетками, CD4⁺ Т-клетками и моноцитами. ИЛ 10 способствует блокированию Т-клеточного ответа на специфические антигены и подавляет активность макрофагов [10, с. 154]. Очевидно, что между Th1 и Th2 хелперами существует антагонизм, реализуемый с участием их продуктов — в частности, ИФН γ и ИЛ 10. Динамическое равновесие функций Th1 и Th2 клеток обеспечивает гибкость и адекватность иммунного ответа: Th1-клетки опосредуют реакции клеточного иммунитета, а Th2-клетки — реакции гуморального иммунного ответа [11].

Цель исследования — оценить возможность использования цитокинового профиля (сывороточное содержание цитокинов ФНО α , ИФН γ , ИЛ 4 и ИЛ 10, соотношение ИФН γ и ИЛ 10, соотношение ФНО α и ИЛ 10) как критерия эффективности терапии больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом.

Материалы и методы исследования. В условиях взрослого отделения Городской инфекционной больницы г. Семей обследовано 56 больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом, средний возраст больных составил $45 \pm 4,6$ лет. Диагноз хронического бруцеллеза выставлялся согласно классификации Е.С. Белозерова (1984) на основании анамнеза, клинико-эпидемиологических и лабораторных данных [2]. Критериями степени компенсации процесса служили активность процесса, выраженность симптомов интоксикации, наличие очаговости и осложнений, нарушение трудоспособности больных [1]. Исследование цитокинового профиля больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом включало определение уровня ФНО α , ИФН γ , цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10 в сыворотке крови методом ИФА при поступлении в стационар и по окончании терапии, расчет соотношений ИФН γ и ИЛ 10, ФНО α и ИЛ 10. В качестве референтных взяты средние показатели 30-ти здоровых лиц. Для всех показателей были рассчитаны коэффициенты диагностической значимости (КДЗ) с последующим их ранжированием по модулю величины. Использовалась формула А.М. Земскова (1997) [5].

$$\text{КДЗ} = (\delta_1^2 + \delta_2^2) / (M_2 - M_1),$$

где: δ_1 — среднеквадратичное отклонение параметров здоровых лиц;

δ_2 — то же больных лиц,

M_1 и M_2 — соответственно средние значения показателей. КДЗ показателя позволяет судить о его ценности в диагностике заболевания. Показатели с КДЗ от 0 до 1,0 считались высокозначимыми.

Комплексное лечение больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом включало антибактериальную терапию не менее 20 дней, терапию нестероидными противовоспалительными и антигистаминными препаратами не менее 14 дней, поливитамины. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Как видно из таблицы 1, у пациентов с хроническим декомпенсированным бруцеллезом при обследовании до лечения отмечается сниженное в 2,4 раза по сравнению со здоровыми лицами содержание ИФН γ . Содержание, интерлейкинов ИЛ 4 и ИЛ 10 было достоверно выше показателей здоровых лиц. Соотношение ФНО α / ИЛ 10 у больных практически не отличалось от показателя здоровых лиц, тогда как соотношение ИФН γ / ИЛ 10 было снижено в 4,3 раза.

После курса комплексного лечения уровень ФНО α повышается с $1,69 \pm 0,10$ пг/мл до $2,46 \pm 0,30$ пг/мл, что превышает норму в 1,9 раза. Содержание ИФН γ также несколько повышается, но динамика показателя недостоверна и показатель остается ниже нормы ($18,2 \pm 0,75$ пг/мл при норме $39,4 \pm 3,14$ пг/мл). Приближаются к показателям здоровых лиц уровни ИЛ 4 ($13,9 \pm 0,24$ пг/мл при норме $15,2 \pm 2,13$ пг/мл), ИЛ 10 ($28,8 \pm 2,33$ пг/мл при норме $26,5 \pm 1,26$ пг/мл), в обоих случаях отличие от нормы недостоверно. В 1,8 раза повышается показатель соотношения ИФН γ / ИЛ 10 ($0,63 \pm 0,10$ при норме $1,49 \pm 0,11$), оставаясь, тем не менее, ниже показателя здоровых лиц в 2,4 раза.

Таблица 1.

Динамика цитокинового профиля больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом на фоне комплексного лечения, n=56

Показатель	До лечения	После лечения	Здоровые лица, n=30	p1	p2
ФНО α , пг/мл	$1,69 \pm 0,10$	$2,46 \pm 0,30$ p<0,05	$1,30 \pm 0,17$	>0,05	<0,05
ИФН γ , пг/мл	$16,7 \pm 0,75$	$18,2 \pm 0,75$ p>0,05	$39,4 \pm 3,14$	<0,01	<0,01
ИЛ 4, пг/мл	$28,70 \pm 4,60$	$13,9 \pm 0,24$ p<0,05	$15,2 \pm 2,13$	<0,05	>0,05
ИЛ 10, пг/мл	$48,3 \pm 5,11$	$28,8 \pm 2,33$ p<0,05	$26,5 \pm 1,26$	<0,01	>0,05
ФНО α / ИЛ 10	$0,03 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,13$ p>0,05	$0,05 \pm 0,01$	>0,05	>0,05
ИФН γ / ИЛ 10	$0,35 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,10$ p>0,05	$1,49 \pm 0,11$	<0,01	<0,01

p — достоверность различия показателей до и после лечения,
p1 — показателей до лечения с показателями здоровых лиц
p2 — показателей после лечения с показателями здоровых лиц

Для всех показателей цитокинового профиля больных хроническим бруцеллезом до лечения и после лечения были рассчитаны коэффициенты диагностической значимости - результаты представлены в таблице 2.

После ранжирования по модулю величины были исключены показатели, имеющие КДЗ свыше 1,0 до лечения и / или после лечения — это показатели содержания ИЛ 4 (КДЗ=1,93 до лечения и 3,53 после лечения), ИЛ 10 (КДЗ=1,27 до лечения и 3,05 после лечения).

Таблица 2.

Коэффициенты диагностической значимости показателей цитокинового профиля больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом

Показатель	Коэффициент диагностической значимости	
	До лечения	После лечения
ФНО α , пг/мл	0,10	0,10
ИФН γ , пг/мл	-0,46	-0,49
ИЛ 4, пг/мл	1,90	3,53
ИЛ 10, пг/мл	1,27	3,05
ФНО α / ИЛ 10	-0,03	0,46
ИФН γ / ИЛ 10	-0,01	-0,03

Результаты оценки диагностической значимости показателей цитокинового профиля больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом графически отражены на рисунке 1.

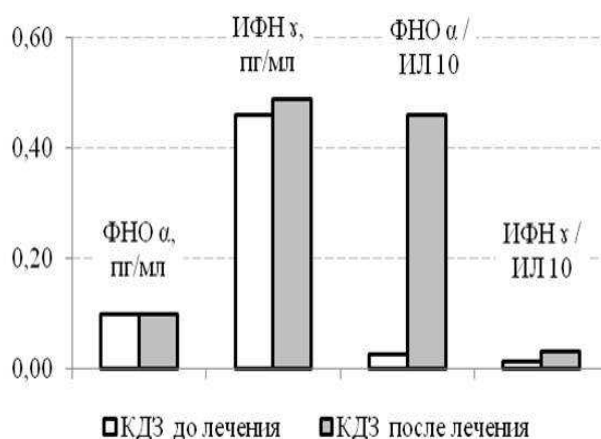


Рисунок 1. Коэффициенты диагностической значимости (КДЗ) показателей цитокинового профиля больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом до и после лечения

При хроническом декомпенсированном бруцеллезе у соотношения ФНО α / ИЛ 10 существенно различаются КДЗ до лечения (0,03) и после (0,46); тем не менее, оба коэффициента менее 1,0, что характеризует показатель как диагностически ценный. Наибольшей ценностью в представленном цитокиновом профиле отличается соотношение ИФН γ / ИЛ 10 (КДЗ=0,01 до лечения и 0,03 после лечения). Для показателей содержания ФНО α до и после лечения КДЗ=0,10; для показателя ИФН γ КДЗ — 0,46 до лечения и 0,49 — после.

Выводы.

1. У больных хроническим декомпенсированным бруцеллезом повышенный уровень цитокина ИЛ 10, снижение содержания ИФН γ и соотношения ИФН γ / ИЛ 10 свидетельствуют о преимущественной дифференцировке Т-хелперов в сторону Th2 фенотипа, что проявляется подавлением специфического иммунного ответа и макрофагальной системы и ассоциируется с длительной персистенцией возбудителя;

2. В мониторинге эффективности терапии хронического декомпенсированного бруцеллеза рекомендуется использовать динамику показателей цитокинового профиля (сывороточный уровень ФНО α , ИФН γ , ИЛ 10, соотношения ИФН γ / ИЛ 10), которые характеризуются высокой диагностической ценностью.

Список литературы:

1. Беклемишев Н.Д. Хронический бруцеллез. Алма-Ата: Издательство АН Каз. ССР, 1957. — 304 с.
2. Белозеров Е.С. Бруцеллез. Ленинград: «Медицина», 1985. — 184 с.

3. Борисов В.А., Малов И.В., Аитов К.А. Современное состояние проблемы бруцеллеза (лекция для практических врачей) // Журнал инфекционной патологии. — 2000. — Т. 7. — № 1, 2. — С. 57—79.
4. Евдокимов А.В., Анащенко А.В., Понукалин А.Н., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А. Формирование урогенитальной патологии у мужчин с хроническим бруцеллезом // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). — 2013. — Т. 3. — № 3. — [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-urogenitalnoy-patologii-u-muzhchin-s-hronicheskim-brutsellezom> (дата обращения 27.03.2013).
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Доступные методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных // Клиническая лабораторная диагностика. — 1997. — № 3. — С. 3—4.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30—44.
7. Магомедов Р.К., Ахмедов Д.Р. Состояние мононуклеарно-фагоцитарной и антиоксидантной систем у больных бруцеллезом и коррекция его нарушений // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т. XIV. — № 1. — С. 122—125.
8. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С. 71—82.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3(2). — С. 16—23.
10. Татарко С.В. Содержание маркерных цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови при остром инфекционном воспалении // Український медичний альманах, — 2008. — Том 11. — № 4. — С. 153—154.

11. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
12. Ohmura K., Nguyen L., Locksley R. et al. Interleukin-4 can be a key positive regulator of inflammatory arthritis // *Arthrology & Rheumatology*. — 2005. — № 52(6): — p. 1866-75