

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМУ СИНДРОМІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Вольницька Х. І.¹, Костик О. П.¹, Рудницька Н. Д.¹,
Галишич Н. М.¹, Старічек Г. В.¹, Чуловська У. Б.¹,
Лагошняк О. Р.², Мандрига О. Я.², Боржівська О. Є.³

¹ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
м. Львів, Україна

²КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний
лікувально-діагностичний центр»
м. Львів, Україна

³КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
м. Львів, Україна

Анотація. Ріст захворюваності, інвалідності та смертності від поширеності хвороб органів дихання став актуальною проблемою пульмонології в сучасних умовах. До таких захворювань належать хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА), туберкульоз (ТБ), пневмонії (ПН), які мають однакові симптоми і синдроми, зокрема, бронхообструктивний синдром (БОС), що вимагає верифікації діагнозу.

Мета роботи. Вивчити роль цитокінового профілю сироватки крові у хворих на туберкульоз та неспецифічні захворювання легень, які перебігають з наявністю бронхообструктивного синдрому.

Матеріали та методи. Обстеження проведені у 65 хворих на туберкульоз легень з явищами БОС, 64 хворих на пневмонію з БОС. Контрольну групу склали 27 хворих на ХОЗЛ та 25 хворих на БА. У хворих обстежених груп проведено визначення в сироватці крові вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів.

Результати та обговорення. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α в сироватці крові при БОС, зумовленому ХОЗЛ, у хворих на туберкульоз перевищував аналогічні у донорів та в контролі більше, ніж у 2,4–5,5 рази, в той же час, рівні ІЛ-4 та ІЛ-2 були нижчі у 2 рази за відповідні у донорів. Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6) вказує на високу вірогідність несприятливого перебігу з ймовірною пролонгацією основного захворювання. При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, зростання вмісту прозапальних цитокінів у хворих на туберкульоз може бути передумовою більш частих

загострень ХОЗЛ та формування, внаслідок цього, його ускладнень, а при пневмонії з БОС є фактором обтяженого перебігу БА та збільшення обсягу лікування.

Висновки. Вивчення показників інтерлейкінового профілю сироватки крові хворих на туберкульоз або неспецифічні захворювання легень з явищами бронхіальної обструкції дозволило визначити їх роль в диференціації генезу БОС та прогнозуванні розвитку ускладнень.

Ключові слова: інтерлейкіни, туберкульоз, неспецифічні захворювання легень, бронхообструктивний синдром.

Вступ. Бронхообструктивний синдром являє собою стан, який проявляється обмеженням потоку повітря при диханні і відчувається пацієнтами як задишка, яка в більшості випадків носить експіраторний характер [1; 4; 9]. Більшість захворювань бронхолегеневої системи, які перебігають з БОС, умовно можна розділити на три великі групи: захворювання, при яких БОС є обов'язковою і, навіть, провідною складовою клініко-патогенетичного перебігу процесу; захворювання, при яких БОС не завжди є обов'язковим і може бути присутнім в якості факультативної, тимчасової обструкції та поєднані захворювання, при яких БОС є обґрунтуванням супутньої ХОЗЛ чи БА як самостійної нозології [5; 8; 10].

Основна роль у розвитку запалення та формуванні гіперреактивності і обструкції бронхів належить клітинам-ефекторам і цитокінам, які мають відношення до хронізації запалення в дихальних шляхах [1; 6].

Тому питання регуляції цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові при запальних захворюваннях легень вимагають подальшого дослідження, особливо в плані використання їх як критерії для диференційної діагностики генезу а також, як маркерів тяжкості перебігу захворювання.

Мета дослідження – вивчення роль особливостей інтерлейкінового профілю сироватки крові у хворих на туберкульоз та неспецифічні захворювання легень з наявністю бронхообструктивного синдрому для верифікації його генезу.

Матеріали та методи досліджень. Обстеження проведені у 65 осіб з БОС на тлі туберкульозу, 64 осіб з БОС на тлі неспецифічних захворювань легень. Контрольну групу склали 27 хворих на ХОЗЛ та 25 хворих на БА, які перебували на лікуванні у Львівському Центрі Легеневого Здоров'я.

Обстежені хворі були розподілені на групи: I-а група – 33 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на туберкульоз; I-б група – 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на туберкульоз; перша контрольна група (I-К) – 27 хворих на ХОЗЛ; II-а група – 32 пацієнти з БОС, зумовленим ХОЗЛ у хворих на пневмонію; II-б група – 32 пацієнти з БОС, зумовленим БА у хворих на пневмонію; друга контрольна група (II-К) – 25 хворих на БА.

Визначення рівнів прозапальних інтерлейкінів IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α та протизапального IL-4 проведено в сироватці крові за допомогою тест-системи «Вектор-Бест» [2]. Рівень IL-2 визначали за допомогою тест-систем “ELISA-Diaklon” методом імуоферментного аналізу (ІФА) на ІФА-Rider виробництва “Tecan” (Austria GmbH) [3].

Результати та їх обговорення. Вивчення цитокінового профілю в сироватці крові обстежених хворих виявило (табл.), що вміст прозапального цитокіну IL-1 β у сироватці крові пацієнтів І-К групи був вищим за відповідний у донорів у 1,5 рази, у І-а групі він перевищував такий у донорів у 2,4 рази, відповідно $2,42 \pm 0,58$ пг/мл і $3,91 \pm 1,42$ пг/мл проти $1,65 \pm 0,63$ пг/мл, $p < 0,01$, а у хворих І-К групи – у 1,6 рази. У пацієнтів ІІ-К групи вміст IL-1 β був вищим за такий у донорів ($1,86 \pm 0,22$ пг/мл проти $1,65 \pm 0,63$ пг/мл, $p > 0,05$), але визначався у 1,3 рази нижчим за аналогічний у пацієнтів І-К групи ($1,86 \pm 0,22$ пг/мл проти $2,42 \pm 0,58$ пг/мл, $p < 0,05$), що підкреслює більшу вираженість системного запалення при ХОЗЛ, ніж при БА. Концентрація IL-1 β у хворих ІІ-а групи була у 1,3 рази вищою, а у ІІ-б групі вищою у 1,7 рази за такий у донорів ($2,79 \pm 0,26$ пг/мл проти $1,65 \pm 0,63$ пг/мл, $p < 0,05$) та у 1,5 рази вищою за такий у ІІ-К групі ($2,79 \pm 0,26$ пг/мл проти $1,86 \pm 0,22$ пг/мл, $p < 0,05$).

Вміст IL-2 у І-а групі був у 1,4 рази вищим за такий у І-К групі ($1,64 \pm 0,12$ пг/мл проти $1,18 \pm 0,40$ пг/мл, $p < 0,05$), але нижчим за такий у донорів у 1,8 рази ($1,64 \pm 0,12$ пг/мл проти $2,96 \pm 0,40$ пг/мл, $p < 0,05$) і суттєво не відрізнявся від значень IL-2 у пацієнтів І-б групи. У обстежених ІІ-а групи вміст IL-2 переважав аналогічний у донорів у 2,1 рази ($6,23 \pm 0,82$ пг/мл проти $2,96 \pm 0,40$ пг/мл, $p < 0,01$), переважав дані у ІІ-К групі у 1,5 рази ($6,23 \pm 0,82$ пг/мл проти $4,10 \pm 0,43$ пг/мл, $p < 0,05$) та у І-а групі – у 3,8 рази ($6,23 \pm 0,82$ пг/мл проти $1,64 \pm 0,12$ пг/мл, $p < 0,01$). У хворих ІІ-б групи рівень IL-2 був вищим за такий у донорів в 1,3 рази ($3,78 \pm 0,62$ пг/мл проти $2,96 \pm 0,40$ пг/мл, $p < 0,05$), а за відповідну в ІІ-а групі – у 1,6 рази ($3,78 \pm 0,62$ пг/мл проти $6,23 \pm 0,82$ пг/мл, $p < 0,05$).

Рівень IL-6 у хворих І-К групи був вищим за такий у донорів у 8,7 рази ($14,80 \pm 1,62$ пг/мл проти $1,70 \pm 0,82$ пг/мл, $p < 0,01$), а у хворих І-а групи перевищував відповідний у донорів у 11,3 рази ($19,21 \pm 0,58$ пг/мл проти $1,70 \pm 0,82$ пг/мл, $p < 0,01$) та рівень в І-К групі у 1,3 рази ($19,21 \pm 0,58$ пг/мл проти $14,80 \pm 1,62$ пг/мл, $p < 0,05$). Значення IL-6 у хворих ІІ-К групи були у 9,9 рази вищі, а у ІІ-а групі був найвищим серед усіх обстежених хворих, перевищував аналогічний у донорів у 13,1 рази відповідно $16,80 \pm 1,35$ пг/мл і $22,24 \pm 2,17$ пг/мл проти $1,70 \pm 0,82$ пг/мл, $p < 0,001$ та у 1,3 рази – рівень в ІІ-К групі ($22,24 \pm 2,17$ пг/мл проти $16,80 \pm 1,35$ пг/мл, $p < 0,05$). У ІІ-б групі рівень IL-6 перевищував дані у донорів у 8,6 рази та у ІІ-а групі – у 1,5 рази

($14,6 \pm 2,28$ пг/мл проти $22,24 \pm 2,17$ пг/мл, $p < 0,05$), а пацієнтів І-б групи – у 8,0 разів ($14,6 \pm 2,28$ пг/мл проти $1,82 \pm 0,26$ пг/мл, $p < 0,001$).

Концентрація TNF- α у сироватці крові хворих І-К групи перевищувала дані у донорів у 4,5 рази ($17,61 \pm 1,39$ пг/мл проти $3,90 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$), а у І-а групі у 5,5 рази ($21,4 \pm 1,83$ пг/мл проти $3,90 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$), був більшим за відповідний в І-К групі у 1,2 раза ($21,4 \pm 1,83$ пг/мл проти $17,61 \pm 1,39$ пг/мл, $p < 0,05$) і не відрізнявся від аналогічного в І-б групі ($21,4 \pm 1,83$ пг/мл проти $22,47 \pm 1,78$ пг/мл, $p > 0,05$).

Таблиця 1

Вміст деяких про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові хворих обстежених груп (М $\pm$ m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	І-К (n = 27)	І-а (n = 33)	І-б (n = 32)	ІІ-К (n = 25)	ІІ-а (n = 32)	ІІ-б (n = 32)
ІЛ-1 β , пг/мл	$1,65 \pm 0,63$	$2,42 \pm 0,58^*$	$3,91 \pm 1,42^{*,\Delta,**}$	$2,88 \pm 0,33^*$	$1,86 \pm 0,22$	$2,26 \pm 0,31^{*,\Delta}$	$2,79 \pm 0,26^*$
ІЛ-2, пг/мл	$2,96 \pm 0,40$	$1,18 \pm 0,40^*$	$1,64 \pm 0,12^{*,\Delta}$	$1,49 \pm 0,43^*$	$4,10 \pm 0,43^*$	$6,23 \pm 0,8^{*,\Delta,**}$	$3,78 \pm 0,62^*$
ІЛ-6, пг/мл	$1,70 \pm 0,82$	$14,80 \pm 1,62^*$	$19,21 \pm 1,58^{*,\Delta,**}$	$16,82 \pm 1,26$	$16,80 \pm 1,35^*$	$22,24 \pm 2,17^{*,\Delta,**}$	$14,6 \pm 2,28^*$
TNF- α , пг/мл	$3,90 \pm 0,48$	$17,61 \pm 1,39^*$	$21,4 \pm 1,83^{*,\Delta}$	$22,47 \pm 1,78^*$	$14,10 \pm 0,59^*$	$17,0 \pm 1,04^{*,\Delta}$	$16,42 \pm 0,28^{*,\Delta}$
ІЛ-4, пг/мл	$1,62 \pm 0,48$	$0,91 \pm 0,14^*$	$0,75 \pm 0,12^{*,\Delta}$	$1,53 \pm 0,27^{*,\Delta,**}$	$8,47 \pm 1,18^*$	$11,2 \pm 1,06^{*,\Delta,**}$	$9,41 \pm 0,68^*$

Примітки: * – різниця вірогідна стосовно показників у донорів ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна між групами порівняння хворих на ХОЗЛ або БА ($p < 0,05$); Δ – різниця вірогідна з відповідною контрольною групою ($p < 0,05$).

Показник протизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих І-К групи був у 1,8 рази нижчим за відповідний у донорів ($0,91 \pm 0,14$ пг/мл проти $1,62 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$). У І-а групі ІЛ-4 був найнижчим серед хворих на ХОЗЛ і визначався у 2,2 рази нижчим за такий у донорів ($0,75 \pm 0,12$ пг/мл проти $1,62 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-4 у обстежених І-б групи перевищував у 1,7 рази такий в І-К групі ($1,53 \pm 0,27$ пг/мл проти $0,91 \pm 0,14$ пг/мл, $p < 0,05$) та був удвічі вищим за відповідний у хворих І-а групи ($1,53 \pm 0,27$ пг/мл проти $0,75 \pm 0,12$ пг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів ІІ-К групи рівень ІЛ-4 перевищував рівень у донорів у 5,2 рази ($8,47 \pm 1,18$ пг/мл проти $1,62 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$). В ІІ-а групі рівень ІЛ-4 був вищим і переважав такий у донорів у 6,9 рази ($11,2 \pm 1,06$ пг/мл проти $1,62 \pm 0,48$ пг/мл, $p < 0,05$), у хворих ІІ-К групи – у 1,3 рази ($11,2 \pm 1,06$ пг/мл проти $8,47 \pm 1,18$ пг/мл, $p < 0,05$).

та такий в II-б групі – у 1,2 рази ($11,2 \pm 1,06$ пг/мл проти $9,41 \pm 0,68$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів I-а групи у сироватці крові вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α був вищим за аналогічний у донорів та пацієнтів I-К групи, IL-2 – за відповідний в I-К групі, в той же час рівні IL-4 та IL-2 були нижчими за відповідні показники у донорів. У хворих II-а групи концентрація всіх досліджених цитокінів перевищувала аналогічні у донорів та була найвищою серед досліджених осіб із БА та переважала відповідні у групі II-К.

Висновки та перспективи. Виявлена експресія інтерлейкінів прозапального ряду відображає гостроту запалення при специфічних та неспецифічних запальних захворюваннях легень, дає можливість застосовувати їх в якості додаткових критеріїв верифікації генезу захворювання, проведення диференційної діагностики для попередження хронізації патологічного процесу, незалежно від причин його виникнення

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Островський М. М. Коморбідність бронхіальної астми та туберкульозу легень: труднощі лікування та перспективи вирішення проблеми *Укр.пільмонол. журн.* 2018. № 1. С. 47–48.
2. Набір реагентів для кількісного визначення “in vitro” людського інтерлейкіну-2 в культурі клітин, плазмі і сироватці Франція, «Діаклон». 2003. 4 с.
3. Набір реагентів для кількісного визначення людського TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах ЗАО «Вектор-Бест», 2007. 22 с.
4. Тодоріко Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Укр. терапевт. журн.* 2010. № 2. С. 107–112.
5. Фещенко Ю. І. Актуальні проблеми сучасної пульмонології *Укр. пільмонол. журн.* 2018. № 4. С. 8–12.
6. Черенько С. О., Скороходова Н. О., Шпак О. І. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та не госпітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою. *Укр. пільмонол. журн.* 2009. № 3. С. 24–27.
7. Шевчук В. І., Маленький В. П., Забурянова В. Ю. та ін. Сучасний стан та тенденції інвалідності населення працездатного віку внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми. *Укр. пільмонол. журн.* 2013. № 2. С. 31–35.
8. Abramson M. J. Respiratory symptoms and lung function in older people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Med. J. Austr.* 2005. Vol. 183. S. 23–25.
9. Beeh K. M., Kornmann O., Beier J. et al. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. P. 591–597.

10. Beutger D. A. Overweight Obesity, and Incident Asthma – A Metaanalysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. P. 661–666.

REFERENCES

1. Ostrovsky M. M. (2018). Comorbidity of bronchial asthma and pulmonary tuberculosis: difficulties of treatment and prospects for solving the problem. *Ukr. pulmonol. magazine*, 1, 47–48.
2. Reagent kit for the quantitative determination of “in vitro” human interleukin-2 in cell culture, plasma and serum [Text] / France, “Diaklon”. 2003. 4 p.
3. Reagent set for quantitative determination of human TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 in human biological fluids and culture media [Text] ZAO “Vector-Best”, 2007. 22 p.
4. Todoriko L. D. (2010). Pathogenetic characteristics of the progression of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr.terapevtichnyj zhurn.*, 2, 107–112.
5. Feshchenko Yu. I. (2018) Current problems of modern pulmonology. *Ukr. pulmonol. zhurn.*, 4, 8–12.
6. Cherenko S. O., Skorokhodova N. O., Shpak O. I. (2009). Determination of the cytokine profile of peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with tuberculosis and community-acquired pneumonia for differential diagnostic purposes. *Ukr. Pulmonology Journa*, 3, 24–27.
7. Shevchuk V. I., Malenky V. P., Zaburyanova V. Yu. et al. (2013). Current status and trends of disability of the working-age population due to chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Ukr. Pulmonology Journal*, 2013, 2, 31–35.
8. Abramson M. J. (2005). Respiratory symptoms and lung function in older people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Med. J. Austr.*, 183, 23–25.
9. Beeh K. M., Kornmann O., Beier J. et al. (2004). Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.*, 98, 591–597.
10. Beutger D. A. (2007). Overweight Obesity, and Incident Asthma – A Metaanalysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 175, 661–666.

CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM IN BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND NON-SPECIFIC LUNG DISEASES

**Volnytska K. I., Kostyk O. P., Rudnytska N. D., Halyshych N. M.,
Starichek G. V., Chulovska U. B., Lagoshniak O. R., Mandryga O. Y.,
Borzhievska O. E.**

Abstract. *The increase in morbidity, disability, and mortality from the prevalence of respiratory diseases has become a pressing problem in pulmonology in modern conditions. Such diseases include chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), tuberculosis (TB), pneumonia (PN), which at a certain*

stage of their development have the same symptoms and syndromes, in particular, bronchoobstructive syndrome (BOS), which requires verification of the diagnosis.

The aim of the work is to study the role of the serum cytokine profile in patients with tuberculosis and nonspecific lung diseases accompanied by bronchoobstructive syndrome.

Materials and methods. The examinations were conducted in 65 patients with pulmonary tuberculosis with BOS phenomena, 64 patients with pneumonia with BOS. The control group consisted of 27 patients with COPD and 25 patients with asthma. The content of pro- and anti-inflammatory interleukins in the blood serum of patients in the examined groups was determined.

Results and discussion. The level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α in the blood serum in COPD-induced BOS in tuberculosis patients exceeded the similar ones in donors and controls by more than 2.4–5.5 times, at the same time, the levels of IL-4 and IL-2 were 2 times lower than those in donors. In case of COPD or asthma-induced COPD, an increase in the content of pro-inflammatory cytokines in tuberculosis patients may be a prerequisite for more frequent exacerbations of COPD and, as a result, the formation of its complications, and in case of pneumonia with COPD, it is a factor in the aggravated course of asthma and an increase in the volume of treatment.

Conclusions. The study of the interleukin profile of blood serum in patients with tuberculosis or nonspecific lung diseases with bronchial obstruction phenomena allowed us to determine their role in differentiating the genesis of BOS and predicting the development of complications.

Key words: interleukins, tuberculosis, nonspecific lung diseases, broncho-obstructive syndrome.

Вольницька Христина Ігорівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1474-3329>,
+38 0676950758, christinka.rud86@gmail.com

Костик Ольга Петрівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-7931>

Рудницька Надія Дмитрівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8928-369X>

Галишич Наталія МIRONІВНА ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9418-5614>

Старічек Галина Володимирівна ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5226-897X>

Чуловська Уляна Богданівна ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7280-3098>

Лагошняк Ольга Романівна, лікар-пульмонолог

Мандрига Олена Ярославівна, лікар-пульмонолог

Боржієвська Оксана Євгенівна, лікар-пульмонолог