

# ВПЛИВ ПРОТЕФЛАЗИДУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРІОКОНДЕНСОВАНОГО ЕКСПІРАТУ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИХ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ю.Є.Роговий, М.М.Кузьмін, В.П.Шаповалов  
Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

**Ключові слова:** туберкульоз, цитокіни, протекфлазид.

**Резюме.** У роботі проаналізовано зміни локального цитокінового профілю у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за умов лікування препаратом протекфлазид. У кріоконденсованому експіраті хворих, які приймали протекфлазид, спостерігаються значне підвищення вмісту IFN- $\gamma$  та TGF- $\beta_1$ .

## Вступ

У перебігу туберкульозного запалення виділяють дві фази (ексудативно-некротичну та продуктивно-некротичну), які послідовно змінюють одна одну [1,2]. У регуляції цих фаз важливе значення надається цитокінам. Розробка препаратів, що впливають на їх продукцію, є перспективним напрямком у лікуванні туберкульозу. Беручи до уваги один із провідних принципів лікування хворих на туберкульоз - його максимально ранній початок, особливий інтерес викликає застосування одного з таких препаратів - протекфлазиду в ранню, ексудативно-некротичну фазу процесу.

## Мета роботи

З'ясувати вплив препарату протекфлазид на динаміку локального профілю цитокінів у вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз.

## Матеріал і методи

З хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень в ексудативно-некротичній фазі процесу були сформовані 2 групи. Пацієнти групи порівняння (10 чол.) впродовж 1,5 міс. отримували звичайну етіопатогенетичну терапію. Хворі основної групи (10 чол.) впродовж того ж часу на фоні інтенсивної фази стандартної антимікобактеріальної терапії приймали препарат протекфлазид. У хворих обох груп до та після інтенсивної фази лікування були взяті проби кріоконденсованого експірату (ККЕ), де методом ІФА визначені концентрації цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  та TGF- $\beta_1$ .

Препарат протекфлазид являє собою рослинний біофлавоноід з групи рутину та володіє антиоксидантним, цитопротекторним, інтерферогенним ефектами, підвищує фізичну та розумову працездатність. Форма випуску - спиртовий розчин. Препарат приймають усередину в краплях, на грудочку цукру за схемою. Протекфлазид є ефективним противірусним препаратом та застосовується в лікуванні герпес-вірусних інфекцій, вірусного гепатиту та ВІЛ-інфекції [4].

## Обговорення результатів дослідження

Імуноферментний аналіз вмісту цитокінів у кріоконденсованому експіраті хворих із вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень у

ексудативно-некротичній фазі запалення (інфільтративний і дисемінований процеси) показав, що рівень прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  перевищував контрольні величини у 3,3 рази ( $p < 0,01$ ), вміст TGF- $\beta_1$ , вірогідно не відрізнявся від контрольних величини, а концентрація IFN- $\gamma$  більш як у 2 рази перевищувала контроль ( $p < 0,01$ ). Динаміка показників локального цитокінового профілю у легенях через 1,5 міс. лікування в основній групі була наступною: для концентрацій IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  була характерна тенденція до більш швидкого, ніж у групі порівняння, зниження. Рівень IFN- $\gamma$  у ККЕ хворих основної групи перевищував такий у групі порівняння більш ніж у 2 рази, а темп зростання концентрації TGF- $\beta_1$ , у основній групі також був вірогідно вищим.

Отримані дані можна пояснити наступним чином. В ексудативно-некротичну фазу туберкульозного запалення у кріоконденсованому експіраті переважають прозапальні цитокіни першої хвилі IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , які забезпечують формування туберкульозної гранульоми, запального інфільтрату, утворення казеозу, а також прояв численних ефектів (інтоксикація і т.п.) [2]. Одним з основних "бійців" проти туберкульозних мікобактерій є макрофаг. Для ефективної елімінації мікобактерій потрібна його активація IFN- $\gamma$ . У хворих на туберкульоз практично у кожному випадку виявляється дефіцит його продукції, обумовлений дефектом продукуючих його T $_1$ -хелперів [3]. Таким чином, виявлене у хворих підвищення локальної концентрації IFN- $\gamma$  є недостатнім для ефективної елімінації збудника. Для гострої, ранньої фази також характерні низькі концентрації протизапального цитокіну TGF- $\beta_1$ , який буде виявляти свою активність пізніше. Після 1,5 міс. лікування починає розсмоктуватися зона інфільтрації у легенях, знижується інтоксикація, закінчують своє формування гранульоми (тенденція до зниження концентрацій IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  у обох групах хворих). Введення у терапію туберкульозу інтерфероногенного препарату протекфлазід дозволяє відновити дефіцит IFN- $\gamma$  (підвищення концентрації у 2 рази по відношенню до групи порівняння). Починаються процеси репарації (підвищення концентрації TGF- $\beta_1$ ), що є важливим з точки зору формування менших залишкових змін.

На користь застосування протекфлазиду свідчить і вивчення його клінічної ефективності. Зокрема, при подальшому клінічному спостереженні в пацієнтів основної групи вірогідно скоріше зникали явища інтоксикації, припинялось бактеріовиділення. зменшувався сумарний об'єм інфільтративно-вогнищевих тіней у легенях, закривалися порожнини розпаду.

### **Висновки**

1. У ККЕ хворих, які приймали препарат, на відміну від хворих групи порівняння, що отримували звичайну етіопатогенетичну протитуберкульозну терапію, спостерігалось значне підвищення вмісту IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), за суттєвого збільшення (на 12,4%; ( $p < 0,01$ )) продукції TGF- $\beta_1$ , - основного антагоніста прозапальних цитокінів;

2. Клінічна ефективність лікування була вірогідно вищою у групі хворих, які отримували протекфлазід на відміну від групи пацієнтів на фоні стандартної протитуберкульозної терапії.

Перспектива подальших досліджень полягає у з'ясуванні нових механізмів дії протефлазиду в хворих на деструктивний туберкульоз легень з синдромом пульмо-ренальної дисфункції.

### **Література**

1. Пат. 43658 Україна, МКИ А61В10/00. Спосіб діагностики фази патологічного процесу у хворих на туберкульоз легень: Пат. 43658 Україна, МКИ А61В10/00/ Шаповалов В.П., Кухарчук О.Л., Сливка В.І., Самараш В.С., Кузьмін М.М. (Україна).-№ 20011042871; Заявл. 26.04.2001; Опубл. 17.12.2001; Бюл. № 11, 2 с.
2. Hernandez-Pando R., Orozco H.E., Arriaga K. et al. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1b, tumour necrosis factor-a, and transforming growth factor-b, during the course of experimental pulmonary tuberculosis // Immunology. - 1997. - V. 90. № 4. - P. 607-617.
3. Van Crevel R., Ottenhoff T.H., van der Meer J.W. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. // Clin. Microbiol. Rev. - 2002. - V.15, № 2. - P. 294-309.
4. Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002. - 64 с.

**Клінічна та експериментальна патологія. Том 3, № 2, 2004**