

# БИОМАРКЕРИ НА ВОСПАЛЕНИЕ КАЈ ДЕЦА СО ТУБЕРКУЛОЗА

## BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

Виолета Мирчевска<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт за респирациски болести кај деца, Скопје, Република Македонија

Автор за кореспонденција: Виолета Мирчевска, e-mail: viki\_mircevska@yahoo.com

### Извадок

Целта на трудот беше да се оцени ефикасноста на употребата на соодветни биомаркери на воспаление за дијагноза на туберкулозата кај деца, следење на болеста и ефектите од применетата терапија. Материјал и методи: Во рамките на оваа истражувачка студија беа вклучени 60 испитаници, поделени во две групи: контролна група од 40 здрави деца и група од 20 деца со туберкулоза. Испитаниците од двете групи беа на возраст од 1 до 15 години, компарабилни по возраст. Децата со туберкулоза беа хоспитализирани поради дијагностички и терапевтски третман. Ниту едно од нив не примаше кортикостероидна терапија пред третманот. Крв за анализа кај пациентите со туберкулоза беше земена непосредно пред започнувањето со терапијата и по 2 месеца. Беа анализирани три биомаркери во крвниот серум кои се во тесна релација со еволуцијата на болеста: тумор некрозниот фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), C-реактивниот протеин (CRP) и прокалцитонин (PCT) во крвниот серум. Серумските концентрации на TNF- $\alpha$  беа одредувани in vitro со IMMULITE 1000 анализаторот за квантитативно мерење на TNF- $\alpha$  во серум (EIA). Одредувањето на CRP и PCT во серум се правеше со квантитативната метода (ELFA), на i-CHROMA имунолошки анализатор. Резултати: Беше утврдена статистички сигнификантна разлика во серумската концентрација на TNF $\alpha$  пред и по терапијата ( $18,54 \pm 1,94$  v.s.  $10,02 \pm 0,64$  pg/ml,  $p < 0,05$ ), на CRP пред и по терапијата ( $99,59 \pm 9,23$  v.s.  $9,13 \pm 1,13$  mg/L,  $p < 0,05$ ), и на PCT ( $0,31 \pm 0,02$  v.s.  $0,04 \pm 0,01$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). Заклучок: Резултатите покажаа дека испитуваните биомаркери на инфламација кои беа одредувани се значајни за рано дијагностицирање и следење на ефектите од анти-туберкулозната терапија.

**Клучни зборови:** TNF- $\alpha$ , CRP, PCT, туберкулоза, деца

### Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy of using appropriate biomarkers of inflammation for diagnosis of tuberculosis in children, monitoring the disease and the effects of the applied therapy. Material and methods: In this study, 60 patients were included and divided into two groups: control group of 40 healthy children and a group of 20 children with tuberculosis. The subjects from both groups were aged from 1 to 15 years, matched by age. The children with tuberculosis were hospitalized for diagnostic and therapeutic treatment. None of them received corticosteroid therapy before treatment. Blood samples from patients with tuberculosis were taken just before the therapy and after 2 months. The concentration of three biomarkers close-related with the evolution of the disease was analyzed in blood sera: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). Serum concentrations of TNF- $\alpha$  were measured in vitro using IMMULITE 1000 analyzer for quantitative measurement of TNF- $\alpha$  in serum (EIA). Determination of CRP and PCT in serum was done with the quantitative method (ELFA) using i-CHROMA - immune analyzer. Results: A statistically significant difference was found in the concentrations of TNF $\alpha$  serum before and after treatment ( $18.54 \pm 1.94$  v.s.  $10.02 \pm 0.640$  pg/ml,  $p < 0.05$ ), CRP before and after therapy ( $99.59 \pm 9.23$  v.s.  $9.13 \pm 1.13$  mg/L,  $p < 0.05$ ), and PCT ( $0.31 \pm 0.02$  v.s.  $0.04 \pm 0.01$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). Conclusion: The results showed that tested biomarkers of inflammation are important for early diagnosis and monitoring the effects of the anti-tuberculosis therapy.

**Key words:** TNF- $\alpha$ , CRP, PCT, tuberculosis, children

## Вовед

Туберкулозата (ТВС) е системско заболување кое има своја посебна тежина во патологијата на детската возраст, особено поради фактот што сè уште се јавува во своите тешки форми, а и бројот на новозаболени во последниве години сè повеќе се зголемува во светот и кај нас. Светската здравствена организација ја дефинира туберкулозата како „инфективна бактериска болест предизвикана од *Mycobacterium tuberculosis* (MT)“<sup>1</sup>. Главен извор се болни од белодробна туберкулоза, од чијшто спутум се изолирани бацилите на MT. ТВС кај децата најчесто се јавува како резултат од близок, интрафамилијарен контакт со спутум од позитивен болен од белодробна ТВС<sup>2</sup>. Лекувањето со антитуберкулозостатиците доведе до скратување на периодот на лекување и прекинување на синџирот на пренесување на туберкулозата<sup>3</sup>.

Најчесто инфекцијата се шири од човек на човек, болниот човек преку кашлање, кивање, зборување, смеење и плукање исфрла „pfuge“-ови капки во кои има туберкулозни бацили од хуманиот тип на микобактерии. Инфективноста на овие капки зависи од бројот на микроорганизмите во нив. Бројот е најголем во секрет кај лица со позитивен спутум на култура или кавитарно пулмонално заболување<sup>4</sup>. Исто така, со контактна инфекција најчесто заболуваат децата кои се наоѓаат во непосредна близина на болниот од ТВС. Туберкулозата на белите дробови е најчестата форма на туберкулоза во детската возраст. Првиот одговор на организмот на инфекцијата со MT е неспецифичен. Дијагнозата на туберкулоза кај децата се базира на анамнестички податоци, епидемиолошки податоци, клиничка слика, лабораториски анализи, рендгенолошки испитувања, имунолошки тестови, „tuberculin skin test“ (TST), а единствен сигурен доказ за дијагноза е изолацијата на причинителот од биолошки материјал<sup>5</sup>. Исто така, забележано е дека инфекцијата со MT е придружена со интензивен локален инфламаторен одговор којшто би можело да биде критичен за патогенезата на ТВС<sup>6</sup>. Активноста од компонентите на имуниот одговор доведува до регрутација на полиморфонуклеарните (PMN) и мононуклеарните фагоцити, како и индукција на проинфламаторни цитокини. Така, TNF- $\alpha$ , со MT поттикнувач се јавува веднаш по MT инфекцијата, меѓутоа може да перзистира во организмот заедно со грануломите. Полиморфните леукоцити постепено го отстапуваат местото на макрофагите кои се трансформираат во епителоидни клетки<sup>7</sup>. Одредувањето на TNF- $\alpha$  во серумот придонесува за подобра дијагноза на туберкулозата, особено при појава на нејасноти во нејзиното одредувањесо што се намалува непотреб-

ната медикаментозна превенција<sup>8,9</sup>. Употребата на TNF- $\alpha$  во серумот, како маркер, може да биде алтернативна алатка во дијагностицирањето на ТВС во земјите каде е широко распространета вакцинацијата со BCG. Латентната туберкулозна инфекција (ЛТБИ) е дефинирана како инфекција со *M. tuberculosis* во внатрешноста на грануломот, каде останува во нереплицирачка состојба, но ја задржува способноста да излезе од состојбата на мирување и да предизвика активна туберкулоза<sup>10</sup>. Веројатноста ЛТБИ во текот на животот да премине во активна туберкулоза кај деца на возраст од 1 до 5 години изнесува 29%, а кај деца на возраст од 11 до 15 години изнесува 15%. Постојат главно две групи на деца кај кои се бара ЛТБИ: деца во контакт со активна ТВС и деца кои се туберкулински хиперреактивни по редовно тестирање со пречистен протеински дериват (ППД)<sup>11</sup>. Најважни заштитни механизми на белите дробови се: локалниот имунитет, остварен со учеството на IgA, при инфекции, фагоцитоза со учество на алвеоларните макрофаги регулирана со помош на Т-лимфоцитите и нивните медијатори. Овој механизам има важна улога кај белодробната ТВС<sup>12,13</sup>.

Основна функција на лимфокините во имунолошките реакции од продолжен тип е да започнат воспалителна реакција на местото на одигрување на реакцијата преку дејството врз макрофагите и други фагоцити. Лимфокините ја зголемуваат и циркулацијата на крвта и обновувањето на ткивото на местото на антигената стимулација<sup>14</sup>.

Гама-интерферон (IFN- $\gamma$ ) и TNF- $\alpha$  се резултат на макрофагите. Околу туберкулозните бацили кои продреле во здравиот детски организам се собираат макрофаги и полиморфонуклеарни леукоцити, кои ги фагоцитираат микобактериите и интрацелуларно ги разоруваат. Во тој процес макрофагите создаваат таканаречена „антигена информација“, којашто се пренесува на лимфоцитите. На местото на вгнездувањето на туберкулозниот бацил се задржуваат мали лимфоцити (тимус-зависни Т-клетки) кои по примањето на „антигената информација“ стануваат клетки кои се специфично ориентирани против антигенот на туберкулозниот бацил<sup>15</sup>. Улогата на туморнекротскиот фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) кај човечкиот имун одговор на туберкулозата останува нејасна. Овој цитокин може да биде одговорен за некои од клиничките манифестации на туберкулозните заболувања, вклучувајќи го губењето на тежината, ноќните потења и деструкцијата на ткивото. Гликокортикоидите, кои се слични антагонисти на ендотоксинот, доколку се вбризгаат пред инфективниот или ендотоксичниот напад, комплетно ја инхибираат биосинтезата на кахектилот. Овие хормони својот ефект го изразуваат

преку намалување на количеството на кахектинска mRNA и спречување на транслацијата<sup>16</sup>. Гликокортикоидите се ефективни само ако се имплицираат на макрофагите пред тие да се активираат. Инфилтрацијата на полиморфонуклеарните гранулоцити во белите дробови, по внесувањето на TNF- $\alpha$ , може да се должи на создавањето на овие секундарни медијатори<sup>17</sup>.

Активната туберкулозна инфекција кај луѓето со вирулентни бацили скоро редовно се манифестира со појава на туберкулинска преосетливост<sup>18</sup>. Туберкулозната инфекција се докажува не само со бактериолошко испитување, туку и со туберкулинско тестирање како скрининг метода во испитувањето и докажувањето на туберкулозата кај децата.

Лекувањето на туберкулозата е комплексно. Основа на современото лекување на туберкулозата е хемотерапијата. Со примената на современите лекови настануваат широки можности за лекување не само на примарната туберкулоза, туку и на нејзините најтешки компликации<sup>19</sup>. Такви се анти-туберкулозостатиците, кои делуваат врз метаболичкиот процес на бацилот на туберкулозата. Примената на кортикостероидите е неопходна при нарушување на белодробната вентилација во примарната туберкулоза<sup>20</sup>. Се даваат 2 до 4 седмици, а може и подолго, во зависност од клиничката состојба на пациентот, со постепено намалување на дозата на секои 4 до 5 дена.

Напорите за превенција и контролирање на туберкулозата се вршат со помош на вакцинирање на децата и откривање и лечење на активните случаи на болни<sup>21</sup>. Светската здравствена организација постигна одреден успех во примената на подобри начини на лекување, а со тоа и до намалување на бројот на случаи со оваа болест.

Во клиничката пракса постојат поголем број маркери за дијагностицирање и следење на текот на туберкулозата. Но во нашата студија се определивме за мерењето на индуцираната продукција на TNF- $\alpha$ , CRP и PCT во серум, што претставува релативно ново средство за следење на туберкулозата и нејзиното диференцирање, како и мониторирање на ефектите од терапијата<sup>22,23</sup>.

Целта на трудот беше да се оцени ефикасноста на употребата на биомаркерите на воспаление, како што се TNF- $\alpha$ , CRP и PCT во серум за дијагноза на туберкулозата кај деца, следење на болеста и ефектите од применетата терапија.

## Материјал и методи

Во рамките на оваа истражувачка студија, спроведена во периодот меѓу 2010 година и 2014 година беа вклучени 60 испитаници, поделени во две групи: контролна група од 40 здрави деца и

испитувана група од 20 деца со туберкулоза, пред и по примената терапија. Сите испитаници беа третирани во Одделот за туберкулоза, при Институтот за белодробни заболувања кај деца. Направените дијагностички и терапевтски процедури во студијата се во рутинска клиничка практика. Кај испитуваната група со туберкулоза пред терапија, тие немаа користено кортикостероидна терапија заради нејзиното влијание врз концентрацијата на тумор-некротичкиот фактор-алфа.

Крв за анализа кај пациентите со туберкулоза беше земена непосредно пред започнувањето со терапијата и по 2 месеца. Од сите испитаници кои беа вклучени во оваа клиничка студија, крв за анализа беше земена на гладно, рано наутро, без давање антикоагулациони средства. По коагулацијата на крвта и центрифугирањето, серумите веднаш беа издвојувани во пластични епрувети за еднакратна употреба и анализирани. Се одредуваше концентрацијата на: тумор-некротичкиот фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), C-реактивниот протеин (CRP) и прокалцитонинот (PCT) во крвниот серум. Во вториот дел од испитувањето, каде основната цел беше да се утврди влијанието на анти-туберкулозатската терапија врз серумските концентрации на биомаркерите, беа опфатени истите 20 пациенти со силно изразена симптоматологија, кај кои со спроведувањето на терапевтските мерки и со препишаната терапија од 2 месеца, веднаш беа земени и мерени серумските концентрации на биомаркерите. Серумските концентрации на TNF- $\alpha$  беа одредувани *in vitro* со IMMULITE 1000 анализаторот за квантитативно мерење на TNF- $\alpha$  во серум, користејќи ја ензим-имунолошката метода (EIA). Одредувањето на CRP и PCT во серум се правеше со квантитативната метода, која се базира на имунолошка ласер-епофлуоресцентна реакција на *i-CHROMA* -имунолошки анализатор.

Статистичката обработка на податоцие ги опфати: сите варијанти на Student-овиот t-тест (Student-ов t-тест за независни групи податоци со еднаква варијанса; Student-ов t-тест за независни групи податоци со нееднаква варијанса; Student-ов t-тест за зависни групи податоци) и Pearson-овиот коефициент на корелација и непараметарскиот коефициент на рангови. Пресметките беа извршени со помош на компјутерската програма EXCEL. Како статистички значајни ги сметавме оние разлики каде вредноста на p беше помала од 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Резултати

Испитаниците од испитуваната група беа на возраст од 1 до 15 години со средна возраст од  $\pm sd = 7,7 \pm 4,4$  години и не се разликуваа ста-

**Табела 1.** Просечни вредности на TNF-а во серум кај децата од контролната група и кај испитуваната група пред и по терапија

	Контролна група $\bar{x} \pm sd$	Испитувана група пред терапија $\bar{x} \pm sd$	Испитувана група по терапија $\bar{x} \pm sd$
TNF (pg/ml)	8,48± 0,25	18,54±1,94*	10,02± 0,64

\*p<0,05

**Табела 2.** Просечни вредности на CRP во серум кај испитаници од контролната група и кај испитуваната група пред и по терапија

	Контролна група $\bar{x} \pm sd$	Испитувана група пред терапија $\bar{x} \pm sd$	Испитувана група по терапија $\bar{x} \pm sd$
CRP (mg/L)	5,0± 0,38	99,59± 9,23**	9,13±1,13*

\* p < 0,05; \*\*p<0,001

**Табела 3.** Просечни вредности на PCT во серум кај испитаници од контролната група и испитуваната група пред и по терапија

	Контролна група $\bar{x} \pm sd$	Група пациенти со туберкулоза пред ерапија $\bar{x} \pm sd$	Група пациенти со туберкулоза по терапија $\bar{x} \pm sd$
PCT (ng/ml)	0,03±0,0020	0,31±0,02**	0,04±0,01**

\*\* p<0,001

тистички значајно ( $p > 0,05$ ) од контролната група која имаше средна возраст од  $\pm sd = 5,9 \pm 1,3$  години. Дистрибуцијата според половата застапеност покажа доминација на женскиот пол (13 или 65%) во однос на машкиот пол (7 или 35%) кај испитаниците со туберкулоза.

Резултатите кои се однесуваат на концентрацијата на TNF-а во серумот на испитаниците се прикажани во табелата 1.

Од статистичката обработка на податоците, евидентен е трендот на пораст на просечните вредности на TNF-а на почетокот на болеста, односно измерените просечни концентрации кај децата со туберкулоза се значајно повисоки во однос на оние кај контролната група ( $p < 0,05$ ). За разлика од нив, кај испитаниците по терапијата, просечната концентрација на TNF-а во серумот не се разликува значајно во однос на контролната група ( $p > 0,05$ ), а во исто време е статистички значајно пониска во однос на вредноста измерена кај групата пациенти пред терапија ( $p < 0,05$ ).

Вредностите за С-реактивниот протеин се прикажани во табелата 2. Од статистичката обработка на податоците, евидентен е трендот на пораст на просечните вредности на С-реактивниот протеин во серумот како што болеста напредува, односно измерените просечни концентрации во испитуваната група се значајно повисоки во однос на оние кај контролната група ( $p < 0,001$ ). Исто така, постои сигнифи-

кантна разлика во испитуваната група пред и по третманот ( $p < 0,05$ ), што укажува за тежината на болеста. Од резултатите во табелата се гледа дека кај децата со туберкулоза по анти-туберкулозната терапија, просечната концентрација на С-реактивниот протеин не се разликува значајно во однос на контролната група ( $p > 0,05$ ).

Вредностите за прокалцитонин кај испитаниците се прикажани во табелата 3. Од статистичката обработка на податоците, се забележува дека и кај прокалцитонинот постои статистичка сигнификантна разлика меѓу контролната група и испитуваната група пред терапија ( $p < 0,001$ ). Исто така постои сигнификантна разлика во серумската концентрација на PCT кај децата со туберкулоза пред и по анти-туберкулозната терапија ( $p < 0,001$ ), што укажува на степенот на инфламација. Но, се забележува исто така дека просечната концентрација на PCT во серумот кај децата со туберкулоза по анти-туберкулозната терапија не се разликува значајно во однос на контролната група ( $p > 0,05$ ).

Евалуирајќи го соодносот меѓу измерената концентрација на CRP во серумот и просечната вредност на PCT во серумот кај испитуваната група пред терапија, утврдено е дека постои корелација меѓу CRP и PCT (Pearson's correlation coefficients  $r = 0,42$ ,  $p = 0,002$ ,  $p < 0,01$ ).

## Дискусија

Туберкулозата (ТВС) е системско заболување кое има своја посебна тежина во патологијата на детската возраст, особено поради фактот што сè уште се јавува во своите тешки форми, а и бројот на новозаболени во последниве години сè повеќе се зголемува во светот и кај нас<sup>12,24</sup>. Barnes FP и сор. во нивните иследувања пронашле зголемена концентрација на TNF- $\alpha$  во плеврален пунктат кај пациентите со туберкулоза. Нивните резултати, како и резултатите презентирани од други автори се слични со оние кои ги добивме во нашето истражување<sup>25,26</sup>. Овие резултати укажуваат на недостаток во регулацијата на создавањето на клетките (моноцитите, макрофагите, гранулоцитите и др.) кои учествуваат во заштитата против *M. Tuberculosis*. Pivet A. и Chedevergne FM. зборуваат во нивниот труд дека овие видови клетки се активираат од различни проинфламаторни цитокини, вклучувајќи ги : IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  и IFN-g<sup>27</sup>.

Нашите резултати, кои покажаа повисоки вредности за концентрацијата на TNF- $\alpha$  во серумот на пациенти со туберкулоза во споредба со вредностите за TNF- $\alpha$  кај контролните групи, се во согласност и со резултатите објавени од страна на Sester M. и сор. кои пронашле значајно високи вредности на TNF- $\alpha$  во серумот на пациенти со туберкулоза<sup>28</sup>. Литературните податоци, како и податоците од нашата лабораторија укажуваат на тоа дека одредувањето на концентрацијата на TNF- $\alpha$  во серумот е значаен параметар за пациентите заболени од туберкулоза, којшто зборува за степенот на компликации и прогнозата на болеста кај овие пациенти<sup>25</sup>.

Исто така, Keane J. и сор. вршеле испитувања на пациенти со туберкулоза, кои биле подложни на одредена терапија, па дошле до заклучок дека мерењето на индуцираната продукција на TNF- $\alpha$  претставува средство за следење на туберкулозата и терапијата кај истата, што ги потврдува и нашите резултати<sup>22</sup>.

Покрај рутинските параметри, карактеристични за туберкулозата, во рамките на оваа клиничка студија беа одредувани и серумските концентрации на CRP и PCT кај децата со туберкулоза.

Концентрацијата на С-реактивниот протеин, како биомаркер во крвниот серум кај пациентите, како и прокалцитонинот во серумот, се во прилог на резултатите од студијата спроведена од страна на Johnston W. и сор.<sup>29</sup>, кои наведуваат дека во втората фаза алвеолите се исполнуваат со голем број неутрофили и фибрин, а во последниот стадиум на болеста ексудатот останува густ, се зголемува бројот на макрофагите,

неутрофилите и настанува некроза. Тогаш доаѓа и до зголемување на седиментацијата на еритроцитите, како и на бројот на леукоцитите. Клеточниот имунитет е важен механизам во одбранбениот арсенал кон овие интрацелуларни патогени според Wilson CB. и сор.<sup>30</sup>, што е потврдено и во нашето истражување со резултатите за бројот на неутрофили во крвната слика.

Резултатите од нашето испитување покажаа дека мерењето на CRP е корисно и за проценка на напредувањето на болеста, односно за проценка на ефикасноста на терапијата. Со потребната терапија, нивото на концентрацијата на CRP во серумот ќе падне побрзо отколку што ќе се случат промени во седиментацијата на еритроцитите (SE); со следење на концентрацијата на CRP може да се спречи непотребното земање на терапијата, или на време да се додадат други, поефикасни и поделотворни анти-туберкулозостатици. Gerbeaux J. и сор. наведуваат дека намалувањето во употребата на анти-туберкулозостатиците е есенцијална цел во современата медицина, што ќе доведе до намалени трошоци. Избегнувањето на несакани ефекти на терапијата пред сè ќе доведе кон намалување на бактериската резистентност<sup>19</sup>. Нашето истражување ги потврди овие согледувања преку констатацијата дека концентрациите на С-реактивниот протеин во серумот кај испитаниците со докажана туберкулоза, по примената анти-туберкулозна терапија, значајно се намалија.

PCT е ран маркер на бактериска инфекција, а неговата концентрација во крвта се зголемува по само 2-3 часа од појавата на инфекцијата, со максимални вредности кои се постигнуваат за 6-12. Следењето на концентрацијата на PCT овозможува точен мониторинг на ефикасноста на антибиотската терапија и следење на воспалителниот процес. Локализираните инфекции и вирусните инфекции не предизвикуваат зголемување на циркулирачкиот PCT. Многу високи вредности се забележани за време на акутна болест, условени со тешки системски инфламации. Од повеќето лабораториски параметри, PCT се покажал како најкорисен, наведуваат авторите Al-Nawas и сор. во своите истражувања<sup>31</sup>. PCT покажал најдобри резултати во разликувањето на пациентите со бактериска инфекција од оние со системска инфламаторна реакција. Наспроти вообичаено покачените нивоа на CRP при вирусна инфекција, PCT дава негативни резултати. Добиениот негативен резултат од PCT тестот наведува на потребата од исклучување на антибиотска терапија. Atanasova, Rosmanova и други автори во своите истражувања наведуваат дека при компарација

со останатите маркери, PCT делувал супериорно во дијагностиката на бактериските инфекции<sup>32</sup>. Ова може да се примени и кај пневмонијата, која се дефинира како инфламација на пулмонален паренхим, честопати предизвикана од бактериски причинител, а за којашто е карактеристично покачено ниво на PCT.

Според Lawn и Zumla една третина од светското население е заразено од *Mycobacterium tuberculosis*, а секоја секунда се јавува по еден нов случај на инфекција<sup>33</sup>. Ahmed и Hasnain процениле дека во 2007 година имало околу 3,7 милиони активни случаи на болеста, а во 2010 година бројот се зголемил на 8,8 милиони, од кои 1,5 милион со оваа болест завршиле летално, највеќе во земјите на развој<sup>34</sup>. Во земјите во развој, повеќето луѓе заболуваат од туберкулоза поради ослабениот имунолошки систем. Shingadia и Novelli, пак, тврдат дека во најголем број од случаите (90%) туберкулозата се јавува на белите дробови, а во само 10–15% како друг вид туберкулоза, т.н. екстрапулмонална туберкулоза која се појавува во другите органи<sup>35</sup>.

Затоа е значајно одредувањето на овие биомаркери во крвниот серум, бидејќи тие придонесуваат за попрецизна дијагноза на туберкулозата, особено при појава на нејасноти во нејзиното одредувањето. Интерпретацијата е наједноставна кога повеќе дијагностички маркери ќе ја потврдат состојбата, или поточно кажано, кога ќе се потврди присуство на бактеријата *Mycobacterium tuberculosis* во спутумот. Овие маркери придонесуваат за подобра дијагноза на туберкулозата со што се намалува непотребната медикаментозна превенција (WHO, 2010)<sup>8</sup>.

## Заклучок

Врз основа на добиените резултати од нашата студија може да заклучиме дека концентрацијата на TNF- $\alpha$ , CRP и PCT во серум кај пациентите со туберкулоза корелира со тежината на болеста, како и со еволутивниот тек на болеста. Нивото на серумскиот PCT исто така корелира со степенот на инфламацијата.

Оваа студија покажува дека одредувањето на серумската концентрација на овие три маркери на инфламација е од значење за навремено дијагностицирање и следење на текот на болеста, како и следење на ефектите од анти-туберкулозната терапија. Ваквите тврдења поврзани со борбата за спречување и намалување на појавата на туберкулозата, односно намалување на морбидитетот се поткрепени од страна на Светската здравствена организација.

## Референци

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Casarini M, Aneaglio F, Alemanno L. Cytokine levels correlate with a Radiologic Score in Active Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 143-148.
3. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adult and Children. *Am Respir Crit Care Med.* 2000; 161:1376-1395.
4. Andersen P, Munk ME, Doherty TM, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000; 356:1099-104.
5. Alatas F, Alatas O, Metintas M. The rule of IL-12, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and TGF- $\beta$ 1 in pulmonary tuberculosis. *Turkish Thoracic Society.* 2002; 3 (Suppl. 1):20-23
6. Toossi Z. The inflammatory response in Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Immunol Ther Exp.* 2000; 48(6): 513-9.
7. Gerbeaux J. Tuberculose primaire de L enfant. *Rev Tuberc.* 1967; 35:315.
8. WHO. Global tuberculosis control: Surveillance, Planning, Financing. Genova : World Health Organization; 2010.
9. Roach DR, Briscoe H. Tumor necrosis factor (TNF) and a TNF-mimetic peptide modulate the granulomatous response to Mycobacterium bovis BCG infection in vivo. *Infect Immun.* 1999; 67(10): 5473-6.
10. Che L, Lu J. Measurement of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-8 in children with low respiratory tract infection (LRTI) caused by Mycoplasma pneumonia. *ECACI.* 1999; (1): 50-2.
11. Comstock G. The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. *Clin Infect Dis.* 1994. 19 (3): 528–540.
12. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006; 118:1350-9.
13. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 446-52.
14. Kapotis C, Samara E. Determination of IL-4, IL-6, IL-8 interleukins and TNF  $\alpha$  in patients with tuberculosis during treatment. *DMBS.* 2003; (Suppl 2) : 22-23 .
15. Knoring VE, Simbertsev AS. Changes in the production of interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-2 in relation to the immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk.* 1999; 4: 31-5.
16. Beutler B, Krochin N. Control of cachectin/tumor necrosis factor. *Science.* 1986; 232: 977- 80.
17. Schlag G, Redl H. Mediators of Injury and inflammation. *World J Surg.* 1996; 20: 406- 410
18. Schiffman G. Tuberculosis Symptoms. *Medicine Health;* 2009.
19. Gerbeaux J, Hanoteau J. Medications recentes dans le traitement de la tuberculose primaire. *Rev Tuberc.* 1971; 35:315
20. Lebel H.M, Bishara J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1988; 319: 964-71.
21. Lambert H. The Chemioprophylaxis of Tuberculosis. *Amer Rev Resp Dis.* 1959; 80:648
22. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15):1098-104.
23. Mitrevski A. Using protein as a marker for inflammation and sepsis. *Mac.Med.Review.* 2005; 12: 25-26.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for Its Prevention and Control. *Clinical guideline 117.* 2011.

25. Barnes FP, Fong SJ, Brennan JP. Local production of tumor necrosis factor and IFN-g in tuberculosis pleuritis. *The Journal of Immunology*. 1990;145: 149- 154.
26. Casarini M, Aneglio F, Alemanno L. Cytokine levels correlate with a radiologic score in active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 143-148
27. Pivet A, Chedevergne FM. Cytokine transcripts in pediatric tuberculosis: a study with bronchoalveolar cells. *Tuber Lung Dis*. 2000; 80(6): 249-58.
28. Sester M et al. Interferon- release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*. 2011; 37: 100-11.
29. Johnston W, Saltzman H, Bufkin J, Smith D. The Tuberculin Test and the Diagnosis of Clinical Tuberculosis. *Amer Rev Resp Dis*. 1960; 81: 189.
30. Wilson CB, Lewis DB. Basis and implications of selectively diminished cytokine production in neonatal susceptibility to infection. *Rev Infect Dis*. 1990;12: 410-20.
31. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Bur J Med Res*. 1996; 1(7): 331-3.
32. Atanasova V, Rosmanova R, Andreeva H. Procalcitonin: an inovative marker for bacterial infections. *Biochemical, immunologieal and clinical aspects. Clin Appl Immunol Invest*. 2001; 1: 153-60.
33. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011; 378: 57-72.
34. Ahmed N, Hasnain S. Molecular epidemiology of tuberculosis in India: Moving forward with a systems biology approach. *Tuberculosis*. 2011; 91: 407-413.
35. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 624-31.