



УДК 616.24-002.592-071:616.15:577.15
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-77-84



Показатели системы «матриксные металлопротеиназы и ингибиторы» периферической крови в оценке клинического течения туберкулемы легких

Эсмедляева Д.С.¹, Алексеева Н.П.², Дьякова М.Е.¹, Каростик Д.В.¹, Григорьев И.В.², Соколович Е.Г.^{3,4,5}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (СПб НИИФ) Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

² Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ) Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

³ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (НМИЦФтиИФ) Россия, 127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4/2

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможность использования показателей системы «матриксные металлопротеиназы (ММП) / ингибиторы периферической крови» в оценке клинического течения туберкулемы легкого.

Материалы и методы. Обследованы 87 больных (55 мужчин и 32 женщины), средний возраст 33 [28; 43] года, с бактериологически и морфологически верифицированным диагнозом «туберкулема», находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Всем пациентам выполнены компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия и оценка функции внешнего дыхания (ФВД). В сыворотке крови определяли концентрации ММП-1, -8, -9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 методом ELISA (R&D Systems, США), а также активность α 2-макроглобулина (МГ) энзиматическим методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргининэтилового эфира. Применяли Statistica 10.0 и R.

Результаты. В исследуемой группе единичные и множественные туберкулемы определены в 37 и 63% случаев соответственно, наличие распада – в 50%, нарушения ФВД – в 48% и неспецифические поражения трахеобронхиального дерева в виде катарального эндобронхита (КЭБ) – в 77% случаев. Табакокурльщики (ТК) выявлены в 69% случаев. Выделено четыре комбинации (паттерна) из характеристик, принятых для клинико-рентгенологической оценки активности специфического процесса, соответствующие различной степени повышения концентраций ММП в периферической крови. Показано, что повышение уровня ММП-1 и ММП-9 может являться предиктором прогрессирования туберкулемы, обусловленного распространенным процессом с наличием распада и бронхогенной диссеминации (паттерны № 1, 2). Изменения уровня ММП-8, ТИМП-1 или МГ отражают значимость вклада перманентного воздействия неспецифического компонента воспаления (ТК или КЭБ) в оценку тяжести специфического процесса и не исключают возможности его прогрессирования (паттерны № 3, 4).

Заключение. Изменения показателей системы «ММП / ингибиторы периферической крови» могут быть использованы в качестве объективных лабораторных белковых биомаркеров для оценки клинического течения специфического процесса при туберкулезе легких.

✉ Эсмедляева Диляра Салиевна, diljara-e@yandex.ru

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы протеиназ, туберкулема легких

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СПб НИИФ (протокол № 9 от 15.09.2016).

Для цитирования: Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Дьякова М.Е., Каростик Д.В., Григорьев И.В., Соколов Е.Г. Показатели системы «матриксные металлопротеиназы и ингибиторы» периферической крови в оценке клинического течения туберкулемы легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):77–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-77-84>.

Parameters of the mmp / timp system in assessing the clinical course of pulmonary tuberculoma

Esmedlyaeva D.S.¹, Alekseeva N.P.², Dyakova M.Ye.¹, Karostik D.V.¹, Grigoriev I.V.², Sokolovich E.G.^{3,4,5}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology
2–4, Ligovsky Av., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

² St. Petersburg University
7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
68, Leningradskaya Str., Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases
2/4, Dostoevskogo Str., Moscow, 127473, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy for Continuing Professional Education
2/1 Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the parameters of the matrix metalloproteinase (MMP) / tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) system in assessing the clinical course of pulmonary tuberculoma.

Materials and methods. We examined 87 patients (55 men and 32 women), average age 33 [28; 43] years, with a morphologically and bacteriologically confirmed diagnosis of tuberculoma, who received treatment at St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology. In all patients, computed tomography of the chest, fiberoptic bronchoscopy, and lung function tests were performed. In the blood serum, concentrations of MMP-1, -8, -9, and their tissue inhibitor TIMP-1 were determined using ELISA (R&D Systems, USA), and the activity of α_2 -macroglobulin (MG) was determined by the enzyme assays. For statistical data processing, Statistica 10.0 and R were used.

Results. In the study group, single and multiple tuberculomas were revealed in 37 and 63% of cases, respectively, necrotic areas – in 50% of patients, external respiration disorders – in 48% of cases, and catarrhal bronchitis (CB) – in 77% of cases. Tobacco smokers (TS) were identified in 69% of cases. Significant differences between MMP concentrations allowed us to distinguish four patterns from the characteristics adopted for the clinical and radiological assessment of disease intensity. It was shown that an increase in the levels of MMP-1 and MMP-9 can be a predictor of tuberculoma progression caused by a diffuse process with necrotic areas and bronchogenic

dissemination (pattern 1, 2). Changes in the levels of MMP-8, TIMP-1 or MG (pattern 3, 4) were associated with permanent exposure to a non-specific component of inflammation (TS or CB).

Conclusion. Changes in the MMP / TIMP system parameters can be used as objective laboratory protein biomarkers to assess the clinical course of pulmonary tuberculoma.

Keywords: extracellular matrix, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, pulmonary tuberculoma

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology (Protocol No. 9 of 15.09.2016).

For citation: Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Dyakova M.Ye., Karostik D.V., Grigoriev I.V., Sokolovich E.G. Parameters of the mmp / timp system in assessing the clinical course of pulmonary tuberculoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):77–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-77-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулема легких – клиническая форма туберкулеза, объединяющая в себе разные по генезу инкапсулированные казеозные фокусы величиной более 1,0 см в диаметре, которые рентгенологически характеризуются как синдром округлой тени. Источником формирования туберкулем в основном служат инфильтративный и очаговый туберкулез легких [1]. Кроме того, туберкулема может имитировать заполненную казеозом каверна при кавернозном туберкулезе (казеома). Удельный вес туберкулемы в структуре туберкулеза легких в России составляет около 10%.

Клинические варианты течения туберкулемы отражают морфологические различия в развитии специфического воспаления. В случае регрессирующего течения туберкулема представляет собой результат разрешения более обширного инфильтративно-пневмонического воспаления в процессе его угасания и отграничения, казеозный некроз при этом носит гомогенный характер, иногда с очагами кальцинации (гомогенные туберкулемы). В случаях прогрессирующего течения, напротив, туберкулема представлена разрастающимся из центра к периферии казеозно-пневмоническим процессом, без грубой инкапсуляции и часто без выраженных клинических проявлений (слоистая туберкулема) [2, 3].

Оценка направленности развития специфического процесса при туберкулеме сохраняет клиническую актуальность, так как вследствие ограниченного туберкулезного воспаления, как правило, отсутствуют признаки интоксикации, а нередко и бактериовыделение. Сформированная фиброзная капсула препятствует проникновению в очаг воспа-

ления противотуберкулезных химиопрепаратов. Лучевые признаки активности воспаления при наличии фиброзной капсулы ограничены и требуют оценки размеров туберкулемы в динамике 2–3 мес [4].

Потенциальная опасность наличия туберкулемы без бактериовыделения определяется вероятностью ее прогрессирования в связи с возможной лекарственной устойчивостью возбудителя и риска прерывания больным лечения ввиду субъективности самооценки состояния. Морфологическое исследование операционного материала с определением его активности является наиболее объективным методом для прогноза направленности развития туберкулезного воспаления. При этом инвазивные методы получения биологического материала имеют свои ограничения и противопоказания, поэтому поиск белковых биомаркеров будет способствовать расширению арсенала методов объективной оценки клинического течения специфического процесса [5].

В основе различных фаз клинического течения туберкулемы лежат изменения легочной паренхимы, опосредованные нарушениями метаболизма внеклеточного матрикса соединительной ткани (ВКМ), характеризующиеся увеличением объема поражения, распадом, истончением капсулы туберкулемы или ее фиброзной трансформацией [5]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству внеклеточных цинк-зависимых протеолитических ферментов, участвующих в метаболизме внеклеточного матрикса (ВКМ), и являются конечными эффекторами врожденной воспалительной реакции. Патологическая роль ММП связана с их участием в развитии и поддержании воспаления, моделированием

эффектов цитокинов, факторов роста и гормонов, что позволяет рассматривать их не только в качестве маркеров деструкции и ремоделирования соединительной ткани, но и, возможно, активности воспалительного процесса. Согласно субстратной специфичности, выделяют различные семейства ММП: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и др. [6].

Инфицирование клеток *M. tuberculosis* приводит к повышению экспрессии про-ММП, вызывая нарушение баланса между активированными ММП и их ингибиторами, способствует деструкции легочной ткани и диссеминации [7]. Нарушение равновесия в системе «ММП – ингибиторы» лежит в основе структурных изменений легочной паренхимы, определяя функциональные нарушения системы дыхания (ФВД) при различных заболеваниях легких и туберкулезе в том числе [8, 9].

Важным условием получения значимых прогностических данных является адекватный выбор методов статистической обработки материала. Применение симптомного анализа оказывается эффективным тогда, когда для итоговой характеристики требуется оценить набор данных, информативных только в комплексе [10]. Преимуществом этого метода является возможность формировать группы, различающиеся по совокупности характеристик, которые не выявляются при их изолированной оценке.

Цель – изучить возможность использования показателей системы «матриксные металлопротеиназы – ингибиторы» периферической крови в оценке клинического течения туберкулемы легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2017 по 2021 г. в исследование были включены 87 больных (55 мужчин и 32 женщины), средний возраст составил 33 [28; 43] года, с бактериологически и морфологически верифицированным диагнозом «туберкулема легких», находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Критериями исключения служили наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, беременность. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров с сопоставимыми по полу и возрасту характеристиками. В большинстве (95%) случаев туберкулемы сформировались в ходе инволюции инфильтративного туберкулеза легких на фоне длительной химиотерапии до 1 года. При наличии бактериовыделения до момента начала лечения в 90% случаев выявлены штаммы возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли concentra-

ции коллагеназ – ММП-1 и ММП-8, желатиназы – ММП-9 и их тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) с использованием наборов реагентов (R&D Systems, США) согласно протоколу производителя. Активность α_2 -макроглобулина (МГ) определяли энзиматическим методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргининэтилового эфира (ICN, Biomedicals Inc., США).

Всем больным была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Исследование проводили на 64-рядном мультidetекторном компьютерном томографе-сканере Somatom Sensation (Siemens, Германия) с оценкой структурных изменений легочной паренхимы (пакет прикладных программ Lung Nodule Analysis (LUNA16) и Lung Volume Analysis (Canon Medical Informatics, Inc., США)) [11]. Исследование ФВД (спирометрия и бодиплетизмография) проводили с помощью диагностического комплекса MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии со стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [12]. Фибробронхоскопию (ФБС) по стандартному протоколу для гибкой бронхоскопии проводили с использованием бронхофиброскопа BF-B2 (Olympus, Япония).

Для статистического анализа использовали пакеты прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и R (свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом). Для ряда метрических переменных (показатели системы «ММП – ингибиторы») применяли логарифмическое шкалирование (*Log*), снижающее асимметрию распределений. Данные представлены в виде медианы (*Me* или *MeLog*) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Применяли критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, коэффициент корреляции Спирмена (*r*). При помощи симптомного анализа были выявлены наиболее значимые для показателей системы «ММП – ингибиторы» паттерны, представляемые в виде логических функций от категориальных показателей [10]. Паттерн в данном случае рассматривался как сочетание характеристик лучевых, функциональных и эндоскопических методов исследований, представленных в виде некоторой логической функции, описываемой полиномом над конечным полем характеристики два. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол № 9 от 15.09.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемая группа пациентов с туберкулемой была неоднородна по результатам инструментальных методов исследования: наличие распада отме-

чалось в половине случаев, у 54 (63%) пациентов рентгенологически выявлялись множественные фокусы. Медиана суммарного объема фокусов составила 5 700 мм³ [2 920; 13 600], а суммарного объема зоны распада – 192 мм³ [0; 590]. Основные показатели, характеризующие вентиляционную способность, находились в пределах допустимых диапазонов, хотя нарушения проходимости дыхательных путей выявлялись у каждого второго пациента (табл. 1).

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания в группе пациентов с туберкулезом		
Показатель	Me [Q ₁ ; Q ₃], p	Условная граница нормы
ФЖЕЛ, % от должной	108,85 [95,80;121], >0,05	80–120
ОФВ ₁ , % от должной	99,75 [93,0;100,2], >0,05	80–120
Индекс Генслера, %	78,6 [71,4;84,], >0,05	>70
СОС _{25–75} , % от должной	77,0 [56,0;94,0], >0,05	>60

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; индекс Генслера = ОФВ₁/ФЖЕЛ (модификация индекса Тиффно); СОС_{25–75} – средняя объемная скорость форсированного выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ; p – уровень статистической значимости различий с нормой (U-критерий Манна – Уитни).

Среди нарушений ФВД преобладал обструктивный тип (60%), рестриктивный вариант был выявлен в единичных случаях (7,1%), тогда как смешанный тип нарушения вентиляции отсутствовал.

Неспецифические изменения слизистой оболочки бронхов с картиной катарального эндобронхита (КЭБ) были отмечены у 67 пациентов (77%). Табакокурение (ТК) в анамнезе выявлено более чем у половины пациентов (69%). Медиана индекса курильщика составила 15 пачка/лет [6,30; 22,50], а средний стаж курения свыше 10 лет был выявлен в 87% случаев.

Специфический процесс в группе пациентов с туберкулезом характеризовался значимым увеличением концентраций коллагеназ (ММП-1 и ММП-8) и желатиназы ММП-9 в периферической крови. Рост уровня протеиназ происходил на фоне снижения ингибиторной активности МГ (p = 0,00003) и отсутствия изменений концентрации другого ингибитора ММП – ТИМП-1, что свидетельствовало о смещении баланса в системе «ММП – ингибиторы» в сторону протеолиза (табл. 2). Согласно результатам бинарной оценки, ни одна из характеристик клинико-рентгенологической активности туберкулеза не сопровождалась значимыми различиями в уровнях изучаемых биомаркеров (табл. 3).

Таблица 2

Уровень показателей системы «ММП – ингибиторы» в периферической крови пациентов с туберкулезом, Me [Q ₁ ; Q ₃]			
Аналиты	Пациенты с туберкулезом	Контрольная группа	p
ММП-1Log, нг/мл	1,74 [1,31; 2,30]	1,17 [0,89; 1,72]	0,002
ММП-8Log, нг/мл	3,27 [2,64; 3,94]	2,58 [2,22; 2,70]	0,003
ММП-9, нг/мл	1638,00 [50,80; 2557,69]	71,99 [51,33; 73,94]	0,00004
ТИМП-1Log, нг/мл	6,72 [6,58; 6,89]	6,66 [6,55; 6,80]	0,05
МГ, нмоль/мин	1,70 [1,40; 2,16]	3,00 [2,46; 3,28]	0,00003

Примечание. Уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой – p (U-критерий Манна – Уитни).

Таблица 3

Уровень показателей системы «ММП – ингибиторы» в зависимости от клинико-рентгенологических характеристик воспалительного процесса пациентов с туберкулезом, Me и MeLog [Q ₁ ; Q ₃]						
Патологические изменения		Аналиты				
		ММП-1Log, нг/мл	ММП-8Log, нг/мл	ММП-9, нг/мл,	ТИМП-1Log, нг/мл	МГ, нмоль/мин
Распад туберкулем	1	1,57 [1,02; 2,09]	3,15 [2,59; 3,83]	1721,00 [950,00; 2665,00]	6,68 [6,57; 6,84]	1,94 [1,35; 2,25]
	2	1,85 [1,46; 2,37]	3,50 [3,21; 3,93]	1771,00 [950,00; 2665,00]	6,77 [6,60; 6,93]	1,90 [1,57; 2,10]
Число туберкулем	1	1,84 [1,41; 2,23]	3,12 [2,73; 3,50]	1544,00 [924,00; 2343,00]	6,74 [6,61; 6,92]	1,84 [1,38; 2,10]
	2	1,96 [1,48; 2,46]	3,39 [3,07; 3,98]	1905,00 [1140,00; 2643,00]	6,71 [6,59; 6,89]	2,04 [1,43; 2,25]
Нарушения вентиляции	1	1,54 [1,02; 1,96]	3,51 [3,36; 3,64]	1823,00 [1079,00; 2638,00]	6,74 [6,57; 6,98]	2,09 [1,35; 2,78]
	2	1,89 [1,38; 2,74]	3,49 [3,07; 3,89]	1769,00 [1100,00; 2185,00]	6,68 [6,59; 6,83]	1,96 [1,43; 2,16]
Катаральный эндобронхит	1	1,84 [1,41; 2,24]	3,60 [2,77; 4,44]	1355,00 [761,00; 2036,00]	6,58 [6,52; 6,82]	2,09 [1,35; 2,78]
	2	1,80 [1,36; 2,27]	3,21 [2,68; 3,76]	1778,00 [1058,00; 1778,00]	6,75 [6,65; 6,93]	1,96 [1,43; 2,16]
Табакокурение	1	1,74 [1,01; 2,46]	3,03 [2,72; 3,42]	1574,00 [651,00; 2447,00]	6,59 [6,54; 6,78]	2,30 [1,59; 2,99]
	2	1,85 [1,56; 2,26]	3,53 [3,05; 3,98]	1863,00 [1186,00; 2376,00]	6,73 [6,59; 6,93]	1,98 [1,50; 2,20]

Примечание. 1 – отсутствие распада, единичные туберкулемы, отсутствие нарушений вентиляции, катарального эндобронхита, некурящие пациенты; 2 – наличие распада, множественные туберкулемы, наличие нарушений вентиляции, катарального эндобронхита, табакокурение пациенты.

Симптомный анализ позволил выявить соответствие каждого из биомаркеров определенным сочетаниям результатов инструментальных методов исследования (паттернам). Формирование паттернов возможно по любому числу характеристик, но в данном случае для получения значимых различий достаточным было рассмотрение трех из них.

В результате расслоения выборки пациентов по концентрациям коллагеназы ММП-1 или желатиназы ММП-9 был выделен паттерн № 1, включающий в себя данные о суммарном объеме поражения легочной ткани, наличии нарушений ФВД и состояния слизистой оболочки бронхов ($p = 0,01$). В основной группе двукратные различия по уровню ММП-1Log позволили выделить более «тяжелую» подгруппу пациентов с множественными туберкулемами в сочетании с нарушениями ФВД и катаральным эндобронхитом. Медиана ММП-1Log в этой группе ($n = 37$) достигла 1,96 нг/мл (1,66; 2,33), а в менее тяжелой ($n = 35$) составила 1,23 нг/мл (0,86; 1,56). Аналогичное превышение в 1,5 раза выявлено и в отношении желатиназы: в «тяжелой», по клинико-рентгенологической оценке, подгруппе медиана ММП-9 составила 2008,00 нг/мл (1148,00; 2648,00), а в менее тяжелой – 1351,00 нг/мл (874,00; 1971,00).

Предполагается, что прогрессирование туберкулемы возрастает по мере увеличения объема поражения легочной ткани. Сформированный паттерн свидетельствует о том, что делать вывод о прогрессировании воспалительного процесса только по различиям в его распространенности не всегда корректно. Согласно паттерну № 1, увеличение объема морфологических изменений легочной паренхимы приобретает клиническое значение в случае, когда сопровождается нарушениями ФВД. Настоящим исследованием установлена прямая корреляция между нарушениями ФВД и объемом поражения легких ($r = 0,27$; $p = 0,03$, критерий Спирмена), что согласуется с данными литературы о наличии значимой зависимости изменения параметров вентиляционной и газообменной функций легких при туберкулезе от выраженности таких изменений, как объем наиболее крупной полости, суммарный объем зон распада, наличие поражения плевры и распространенность очагов отсева [13].

Состав паттерна № 1 также свидетельствует о значимости отрицательного влияния на течение основного инфекционного процесса в легких неспецифической воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек бронхов. Эндобронхит, нарушая дренажную функцию бронхов и изменяя микроциркуляцию в пораженных бронхолегочных сегментах, способствует утяжелению процесса [14]. Различия в

концентрации ММП-1Log позволили сформировать паттерн № 2, объединивший характеристику суммарного объема поражения, суммарного объема распада легочной паренхимы и наличие катарального эндобронхита (КЭБ) ($p = 0,0017$).

В группу с более высокой концентрацией протеиназы вошли пациенты ($n = 42$), у которых наблюдались множественные туберкулемы с наличием КЭБ или распадом легочной ткани. В этой группе медиана ММП-1Log составила 6,63 нг/мл (3,62; 9,83). В группе больных, у которых отсутствовал распад или сочетание множественных туберкулем с КЭБ ($n = 19$), медиана ММП-1Log была в 2,5 раза ниже, составив 2,56 нг/мл (1,56; 4,09). Значимость паттерна № 2 подтверждает целесообразность применяемой в клинической практике динамической оценки изменений объема деструкции туберкулемы как одного из критериев оценки течения специфического процесса.

Известно, что туберкулемы с распадом прогрессируют чаще, чем без него (44,7 против 10,5%), при этом небольшие фокусы склонны к дальнейшему уменьшению, а крупные туберкулемы характеризуются преимущественно сохранением распада с увеличением объема деструкции. Прогрессирование туберкулем обусловлено лизисом казеозного некроза с последующей кавернизацией туберкулемы и бронхогенной диссеминацией ее содержимого [15]. Деструкция туберкулемы возникает в результате воздействием протеолитических ферментов, а ведущая роль в формировании казеозного центра принадлежит ММП-1 [16].

Таким образом, состав паттернов, сформированных при анализе подгрупп, связанных со статистически значимыми различиями в уровнях ММП-1Log и ММП-9, представляет собой наиболее неблагоприятное сочетание характеристик клинико-рентгенологической активности туберкулемы с точки зрения клинического течения заболевания. Присутствие таких характеристик, как наличие множественных туберкулем с нарушениями ФВД и воспалением трахеобронхиального дерева, как правило, является отражением прогрессирования специфического воспалительного процесса.

Различия в концентрации нейтрофильной коллагеназы (ММП-8) позволили сформировать паттерн № 3, основанный на сочетании не менее двух из обсуждаемых характеристик. Так, например, в группе курящих пациентов со множественными фокусами ($n = 39$) концентрация протеиназы достигла 3,83 нг/мл (3,21; 4,46) в противоположность более благоприятной группе ($n = 9$) с отсутствием этих факторов. Уровень ММП-8Log в этом случае был в 1,2 раза ниже и составил 3,09 нг/мл (2,73; 3,50).

Табакокурение является фактором риска, усугубляющим тяжесть заболевания, способствуя пролонгации неспецифического компонента воспаления, и считается одной из причин необратимых нарушений ФВД [17]. Установлено, что пациенты подгруппы с наличием паттерна № 3 отличались в 1,2 раза от остальных по величине индекса Генслера ($r = 0,27$; $p = 0,02$), основного показателя экспираторного маневра с форсированным выдохом, снижение которого является определяющим в диагностике обструкции нижних дыхательных путей.

Выявленная нами связь суммарного объема фокусов с числом сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,60$; $p = 0,04$), являющихся источником ММП-8, соответствует данным литературы об увеличении количества нейтрофилов периферической крови у пациентов с прогрессирующим течением заболевания в сравнении с его регрессирующим и стабильным течением [18].

Изменения уровня ингибиторной защиты (ТИМП-1 и МГ) позволили сформировать паттерн № 4, обусловленный влиянием комбинации КЭБ и ТК ($p = 0,004$). Установлено, что при наличии обеих характеристик концентрация ТИМП-1Log была значимо выше ($p = 0,004$) и достигла 6,77 нг/мл (6,67; 6,94), тогда как при отсутствии этих факторов концентрация ТИМП-1Log составила 6,52 нг/мл (6,47; 6,67). Аналогичное снижение в 1,5 раза выявлено и в отношении МГ ($p = 0,04$). Активность ингибитора была снижена до 2,00 нмоль/мин (1,50; 2,25) в более «тяжелой», по клинико-рентгенологической оценке, подгруппе, тогда как у остальных пациентов она сохранялась на референтном уровне – 2,61 нмоль/мин (2,10; 3,09).

Обоснованность состава паттерна № 4 объясняется данными литературы о наличии бронхиальной патологии неспецифического генеза у пациентов со стажем курения более 10 лет, так называемым бронхитом курильщика [19]. Выявленная комбинация характеризует сбой ингибиторной защиты и соответствует эндоскопической картине неспецифического КЭБ большой распространенности.

Анализируя структуры всех четырех паттернов, следует отметить, что их состав характеризует как специфический (распад, объем поражения), так неспецифический (КЭБ и табакокурение) компоненты воспаления, что свидетельствует о нелинейном характере взаимоотношений показателей системы «ММП – ингибиторы» с проявлениями оценки активности процесса согласно клинико-рентгенологическим критериям. Таким образом, изменения показателей системы «ММП – ингибиторы» можно рассматривать в качестве объективных лабораторных биомаркеров для оценки клинического течения специфического процесса при туберкулезе легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение симптомного анализа позволило из характеристик, используемых для оценки клинического течения специфического процесса, сформировать четыре паттерна, соответствующих различному уровню ММП в крови. Повышение концентрации ММП-1Log и ММП-9 в периферической крови может являться предиктором прогрессирования множественных туберкулем при наличии распада и бронхогенной диссеминации (паттерны № 1, 2). Изменения уровня ММП-8, ТИМП-1 или МГ подчеркивают значимость перманентного воздействия неспецифического компонента воспаления на оценку тяжести специфического процесса и не исключают возможности его прогрессирования (паттерны № 3, 4). Интегративный подход, сочетающий оценку сывороточных белковых биомаркеров с результатами клинико-рентгенологических исследований, является вполне перспективным неинвазивным инструментом для прогнозирования направленности развития туберкулемы легких без бактериовыделения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 (ред. от 05.06.2017). URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 27.02.2022).
2. Ариэль Б.М., Елькин А.В., Басек Т.С., Осташко О.М., Кацер Л.И. Морфологические особенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких на операционном материале. *Архив патологии*. 2004;66(1):14–18.
3. Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(53):126–131.
4. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. В кн.: Торакальная хирургия; под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:160.
5. Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Иксанов И.Я., Филатова М.С. Эпидемическое значение туберкулем легких, результаты их хирургического и нехирургического лечения по данным республики Татарстан. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;4:18–21.
6. Lee H.S., Kim W.J. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10546. DOI: 10.3390/ijms231810546.
7. Krug S., Parveen S., Bishai W.R. Host-directed therapies: modulating inflammation to treat tuberculosis. *Front. Immunol.* 2021;12:660916. DOI: 10.3389/fimmu.2021.660916.
8. Uysal P., Uzun H. Relationship between circulating serpinase-9, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Biomolecules*. 2019;9:62–73. DOI: 10.3390/biom9020062.
9. Kumar N.P., Moideen K., Viswanathan V., Shruthi B.S., Sivakumar S., Menon P.A. et al. Elevated levels of matrix metallopro-

- teinasas reflect severity and extent of disease in tuberculosis-diabetes co-morbidity and are predominantly reversed following standard anti-tuberculosis or metformin treatment. *BMC Infect. Dis.* 2018;18:1–10. DOI: 10.1186/s12879-018-3246-y.
10. Alexeyeva N.P., Al-Juboori F.S., Skurat E.P. Symptom analysis of multidimensional categorical data with applications. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences.* 2020;8(3):1517–1524. DOI: 10.21533/pen.v8i3.1539.
 11. Гаврилов П.В., Баулин И.А., Лукина О.В. Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе lung imaging reporting and data system (lung-rads™). *Медицинский альянс.* 2017;3:17–27.
 12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
 13. Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Савин И.Б., Тамм О.А., Володич О.С., Павлова М.В. и др. Вентиляционная и газообменная функции легких у больных с локальными формами туберкулеза легких. *Пульмонология.* 2013;(6):65. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-807-811.
 14. Стрелис А.А., Стрелис А.К., Некрасов Е.В. Предоперационная подготовка больных туберкулемами легких с локальными катаральными эндобронхитами. *Бюллетень сибирской медицины.* 2005;4(4):117–122. DOI: 10.20538/1682-0363-2005-4-117-122.
 15. Холодок О.А., Черемкин М.И. Морфологические аспекты активности туберкулем легкого. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013;(49):51–54.
 16. Kubler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N.C., Andrade B.B., Orandle M. et al. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J. Pathol.* 2015;235(3):431–444. DOI: 10.1002/path.4432.
 17. Valdez-Miramontes C.E., Trejo Martínez L.A., Torres-Juárez F., Rodríguez Carlos A., Marin- Luévano S.P., de Haro-Acosta J.P. et al. Nicotine modulates molecules of the innate immune response in epithelial cells and macrophages during infection with M. tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2020;199(2):230–243. DOI: 10.1111/cei.13388.
 18. Walker N.F., Karim F., Moosa M.Y.S., Moodley S., Mazibuko M., Khan K. et al. Elevated plasma matrix metalloproteinase 8 associates with sputum culture positivity in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2022;226(5):928–932. DOI: 10.1093/infdis/jiac160.
 19. Павлова Е.В. Морфологические особенности бронхолегочной системы больных туберкулезом легких. *Креативная хирургия и онкология.* 2012;3:67–70. DOI: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-67-70.

Вклад авторов

Эсмедляева Д.С. – разработка концепции и дизайна статьи, пробоподготовка, сбор материала, выполнение биохимического раздела исследований; анализ литературы; анализ и интерпретация данных; написание и оформление текста рукописи. Алексеева Н.П. – статистическая обработка результатов; участие в написании текста рукописи. Дьякова М.Е. – выполнение биохимического раздела исследования. Каростик Д.В. – выполнение раздела лучевых исследований. Григорьев И.В. – перевод статьи; участие в формировании концепции статьи. Соколов Е.Г. – генерация идеи исследования, формирование концепции и дизайна исследования; содержательное научное редактирование; согласование финальной версии рукописи.

Информация об авторах

Эсмедляева Дилжара Салиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург, diljara-e@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Алексеева Нина Петровна – канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра статистического моделирования, СПбГУ, г. Санкт-Петербург, ninaalexeyeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8837-6739>

Дьякова Марина Евгеньевна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург, marinadyakova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Каростик Денис Владимирович – аспирант, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург, d.karostik@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3284-1421>

Григорьев Иван Вадимович – канд. филол. наук, доцент, зав. кафедрой английского языка в сфере филологии и искусств, СПбГУ, г. Санкт-Петербург, ivan_grigoriev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9865-0199>

Соколов Евгений Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, зам. зав. отделом учебно-методической работы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; вед. науч. сотрудник, отдел хирургии туберкулеза органов дыхания, НМИЦ ФИИФ; профессор, кафедра торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Санкт-Петербург, sokole@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4794-0588>

✉ Эсмедляева Дилжара Салиевна, diljara-e@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.06.2023;
одобрена после рецензирования 24.07.2023;
принята к публикации 14.09.2023