

Активность воспалительного процесса и маркеры деструкции внеклеточного матрикса при туберкулезе легких

Эсмедляева Д.С.¹, Алексеева Н.П.^{1,2,3}, Новицкая Т.А.^{1,3,4}, Дьякова М.Е.¹,
Ариэль Б.М.¹, Григорьев И.В.³, Соколов Е.Г.^{1,3}

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (СПбГМУ) им. акад.
И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

³ Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) имени И.И. Мечникова
Россия, 195015, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

РЕЗЮМЕ

Цель. Сопоставить уровень маркеров деструкции внеклеточного матрикса (ВКМ) в периферической крови с морфологическими характеристиками активности воспалительного процесса и определить возможность их использования при выборе тактики лечения больных с туберкулезом легких (ТУБ).

Материалы и методы. В периферической крови 87 больных (55 мужчин и 32 женщины) с верифицированным диагнозом ТУБ иммуноферментным методом определяли концентрацию коллагеназ (матриксные металлопротеиназы (ММП) 1, 8), стромелизина (ММП-3), желатиназы (ММП-9), тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) с использованием наборов R&D Systems (США); энзиматически – активность нейтрофильной эластазы (НЭ), протеиназного ингибитора (ПИ) и α 2-макроглобулина (МГ); иммунотурбодиметрически – концентрацию реактанты острой фазы воспаления (РОФ): гаптоглобина (ГП), α 1-кислого гликопротеина (АГП) с использованием наборов Termo Fisher Scientific (США). Применяли пакет программ Statistica 7.0 и метод проективной классификации.

Результаты. Установлено, что ТУБ как клиническая форма туберкулеза легких характеризуется нарушением баланса ММП и НЭ с ингибиторами: повышением уровня ММП-1, -8, -9, НЭ и снижением МГ при отсутствии изменений ММП-3, ТИМП-1 и ПИ. Показано соответствие маркеров деструкции ВКМ в крови морфологическим характеристикам активности процесса. Информативными показателями для оценки альтернативного компонента воспаления (наличия казеоза в центре ТУБ) и его продуктивного компонента (гранулематозных изменений в капсуле) является как сочетание ММП-1 с МГ, так и ММП-8 с МГ. Различные комбинации показателей маркеров деструкции ВКМ (в сочетании с реактантами острой фазы воспаления или без) дают возможность прогнозировать ту или иную морфологическую картину с точностью 80–92%.

Заключение. При выборе тактики лечения больных с ТУБ следует принимать во внимание биохимические данные с их оценкой активности воспалительного процесса наряду с комплексом клинико-рентгенологических характеристик.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы протеиназ, туберкулеза легких.

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

✉ Эсмедляева Дилара Салиевна, e-mail: diljara-e@yandex.ru.

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

Соответствие принципам этики. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СПб НИИФ.

Для цитирования: Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Новицкая Т.А., Дьякова М.Е., Ариэль Б.М., Григорьев И.В., Соколович Е.Г. Активность воспалительного процесса и маркеры деструкции внеклеточного матрикса при туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 112–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-112-119>.

Inflammatory activity and markers of extracellular matrix destruction in pulmonary tuberculosis

Esmedlyeva D.S.¹, Alekseeva N.P.^{1,2,3}, Novitskaya T.A.^{1,3,4}, Dyakova M.Ye.¹, Ariel I.V.¹, Grigoriev B.M.³, Sokolovich E.G.^{1,3}

¹ Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology
2–4, Ligovsky Av., Saint-Petersburg, 191036, Russian Federation

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
6–8, L'va Tolstogo Str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State University
7/9, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya Str., Saint-Petersburg, 195015, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To correlate the concentration of markers of extracellular matrix (ECM) destruction in peripheral blood with morphological characteristics of inflammatory activity and to evaluate their applicability in determining treatment strategy for patients with pulmonary tuberculosis (TUB).

Materials and methods. Peripheral blood samples were taken from 87 patients diagnosed with TUB. The concentrations of matrix metalloproteinases (MMPs), such as collagenases (MMP-1 and MMP-8), stromelysin (MMP-3), gelatinase (MMP-9), and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1), were measured using the ELISA method (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The activity of α_2 -macroglobulin (MG), neutrophil elastase (NE) and proteinase inhibitor (PI) were measured using enzyme assays; acute phase reactants (APR) – haptoglobin (GP) and α_1 -acid glycoprotein (AGP) – were measured using immunoturbidimetric assays (Thermo Fisher Scientific, USA). Statistica 7 software package and the predictive classification method (PCM) were employed for data analysis.

Results. It has been established that TUB as a clinical form of pulmonary tuberculosis (TB) is characterised by enzyme imbalance between MMP, NE and their inhibitors, namely, by an increase in the levels of MMP-1, MMP-8, MMP-9, and NE and a decrease in MG without changes in MMP-3, TIMP-1 and PI. There is a clear correlation between markers of ECM destruction in blood and morphological characteristics of inflammatory activity. The combinations of MMP-1 and MG can serve as a diagnostic criterion for caseous necrosis in the TUB centre (the alternative component of inflammation), while the levels of MMP-8 and MG can be indicative of granulomatous changes in the capsule (the productive component of inflammation). Various combinations of markers of ECM destruction (with or without APR) enable to predict a particular morphological pattern with accuracy from 80% up to 92%.

Conclusion. When determining a treatment strategy for patients with TUB, biochemical data which allow to assess the tempo and intensity of the inflammation process should be taken into account along with a dataset of clinical and radiological features.

Key words: extracellular matrix, matrix metalloproteinases, proteinase inhibitors, pulmonary tuberculosis.

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

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology.

For citation: Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Novitskaya T.A., Dyakova M.Ye., Ariel I.V., Grigoriev B.M., Sokolovich E.G. Inflammatory activity and markers of extracellular matrix destruction in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 112–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-112-119>.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск различных маркеров для диагностики и оценки эффективности терапии различных патологических состояний не теряет актуальности. Сложность задачи связана с тем, что большинство из маркеров, обладая высокой чувствительностью, недостаточно специфичны, определяя тем самым перспективность выделения их совокупности для обеспечения более точного прогноза [1]. Одним из методов оценки интенсивности воспалительно-деструктивного процесса на современном уровне развития лабораторной диагностики является оценка активности различных классов протеиназ крови – сериновых, цистеиновых, аспартатных и матриксных металлопротеиназ (ММП), последние из которых подразделяют на несколько групп в соответствии с субстратной специфичностью, а именно на коллагеназы, желатиназы, стромелизины и др. [2].

Белки класса ММП играют двойную роль в патогенезе воспаления, вызывая разрушение всех компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), а также участвуя в иммунных реакциях. Конечный эффект действия протеолитической системы зависит от соотношения протеиназ и их ингибиторов. Источниками ММП могут быть нейтрофилы, моноциты, макрофаги, фибробласты и клетки эпителия. На посттрансляционном уровне в активации проферментов участвуют сериновые протеиназы, а в ограничении их активности – тканевые ингибиторы металлопротеиназ ТИМП-1, -4 и α_2 -макроглобулин (МГ) [3]. Патоген *M. tuberculosis* (МБТ) регулирует ММП на уровне экспрессии генов наряду с фактором некроза опухоли α и интерлейкином-1 [4].

Сопоставление морфологических характеристик активности процесса с функционально-метаболическими особенностями фагоцитов при различных формах туберкулеза легких (ТЛ) проводилось в единичных работах [5], тогда как их сопоставление с маркерами деструкции ВКМ в литературе отсутствуют.

Туберкулема легких (ТУБ) – клиническая форма вторичного туберкулеза легких, представляет собой

казеозно-некротическое образование диаметром более 12 мм, ограниченное от прилежащей легочной ткани фиброзной капсулой, в которой иногда видны единичные клетки Лангханса, а также эпителиоидно-клеточные бугорки (при активно прогрессирующем процессе), характеризуется торпидным течением [6]. Согласно «Национальным клиническим рекомендациям», хирургическое лечение ТУБ показано при отсутствии эффекта проведенной в течение 4–6 мес химиотерапии в ходе динамического наблюдения [7]. Отсутствие клинико-рентгенологических признаков активности не исключает наличия ее морфологического проявления. Морфологические особенности ТУБ в последние годы стали особенно хорошо известны, поскольку именно при наличии этого образования больные подлежат хирургическому лечению, а резецированные участки легочной ткани подвергаются тщательному патологоанатомическому исследованию [8].

Цель исследования состояла в сопоставлении изменений показателей деструкции ВКМ (активности ММП и сериновой протеиназы) в периферической крови с морфологическими характеристиками воспалительного процесса для возможности их использования в качестве дополнительного критерия при выборе тактики лечения больных с ТУБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 больных (55 мужчин и 32 женщины) с верифицированным диагнозом ТУБ по данным морфологических исследований, находившихся на лечении в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии, которым было показано хирургическое лечение (2011–2017 гг.), средний возраст пациентов составил ($35,3 \pm 1,2$) лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров с сопоставимыми по полу и возрасту характеристиками. В большинстве случаев ТУБ сформировалась в ходе инволюции инфильтративного ТЛ (95%) в условиях химиотерапии до 1,5 лет. По данным компьютерной томографии органов грудной по-

лости, верхнедолевое, нижнедолевое и двустороннее расположение ТУБ было установлено в 70,2; 17,2 и 12,5% случаях соответственно. ТУБ размером от 1–2, 2–4 и более 4 см встречались в 57,14; 28,51 и 14,35% случаях соответственно. В 34,9% случаев при бактериологическом исследовании мокроты выявлялись МБТ (до лечения). В основном это были штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, что характерно для современного туберкулеза, какой бы ни была его клинико-анатомическая форма [9].

Биохимические исследования проводили в сроки не более чем за 7 сут до операции. Методом твердофазного иммуоферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию представителей трех подсемейств ММП – коллагеназ ММП-1, -8, желатиназы ММП-9, стромелизина ММП-3 и их ингибитора ТИМП-1 с использованием наборов реагентов R&D Systems (США). Иммуотурбодиметрически определяли концентрацию реактантов острой фазы воспаления (РОФ): гаптоглобина (ГП) и α_1 -кислого гликопротеина (АГП) с использованием наборов фирмы Termo Fisher Scientific (США) согласно протоколам производителя. Энзиматическими методами оценивали активность сериновой протеиназы – нейтрофильной эластазы (НЭ) [10], протеиназного ингибитора (ПИ) и МГ [11].

Все ТУБ имели морфологические особенности казеом (табл. 1). Оценка активности воспалительного процесса проводилась согласно классификации Б.М. Ариэля (1998) [6] на основе соотношения состояния казеозных масс, капсулы и окружающей легочной ткани.

Таблица 1

Морфологическая характеристика воспалительного процесса ТУБ	
Показатель	Частота встречаемости, абс. (n), %
Число туберкулем:	
– единичная;	35 (40,2)
– множественные;	41(47,0)
– конгломератная	11(12,8)
Характер казеозных масс:	
– без расплавления;	23 (26,8)
– с расплавлением	64 (73,2)
Структура капсулы:	
– однослойная;	34 (39)
– двухслойная	53 (61)
Степень активности:	
– 2;	23 (26)
– 3;	52 (45)
– 4;	24 (27,5)
– 5	1 (1,5)

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0.

Качественные признаки представлялись в виде абсолютной и относительной величины n (%). Метрические показатели представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) $Me [Q_1; Q_3]$. Для ряда метрических показателей применялось преобразование данных, уменьшающее асимметрию распределений в виде логарифмического шкалирования $\log_2(x + 1) MeL$. Проверка значимости взаимосвязи между качественными переменными проводилась при помощи точного критерия Фишера. Проверка гипотез однородности по двум и нескольким выборкам осуществлялась по U -критериям Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса соответственно. При корреляционном анализе метрических величин использовали ранговый коэффициент Спирмена. Различия показателей считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Задача объективной оценки той или иной морфологической картины решалась на основе анализа совокупности маркеров деструкции ВКМ при помощи метода проективной классификации (МПК) с базовым алгоритмом дискриминантного анализа, преимуществом которого является возможность анализа вне зависимости от полноты представленных данных [12]. В отличие от стандартного дискриминантного анализа, при котором вычисляется общая дискриминантная функция (ДФ) по всем показателям одновременно, в МПК выделяется комплекс коррелирующих между собой значимых ДФ, построенных по разнообразным подмножествам маркеров. За счет небольшого количества маркеров, составляющих ДФ, они легче поддаются интерпретации и позволяют с разных сторон рассмотреть многообразие биохимических проявлений изучаемого процесса. По весам (условные единицы измерения) ДФ можно определить, какие из маркеров вносили наибольший вклад в разделение индивидов. В случае положительных значений ДФ пациентов следует отнести к группе с менее тяжелым проявлением процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ТУБ как клиническая форма ТЛ характеризовалась умеренным повышением в крови концентрации коллагеназ ММП-1, -8, значительным увеличением желатиназы ММП-9 и сохранением стромелизина ММП-3 как и ингибитора ТИМП-1 на контрольном уровне. Это сопровождалось снижением активности другого ингибитора ММП – МГ. Установлено статистически достоверное увеличение активности сериновой протеиназы НЭ без повышения активности ее ингибитора (ПИ) (табл. 2).

Обнаружена прямая связь концентрации ММП-9 с ММП-8 ($r = 0,44$; $p \leq 0,014$) и активностью НЭ

($r = 0,234$; $p \leq 0,05$), а также между уровнями ТИМП-1 с ММП-9 ($r = 0,31$; $p \leq 0,009$).

Таблица 2

Уровень анализируемых параметров в периферической крови пациентов с ТУБ, Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Маркер	Пациенты с ТУБ, n = 87	Контрольная группа, n = 20
ММП-1, нг/мл	1,74 [1,31; 2,30] $p = 0,002^*$	1,17 [0,89; 1,72]
ММП-8, нг/мл	3,27 [2,64; 3,94] $p = 0,003^*$	2,58 [2,22; 2,70]
ММП-9, нг/мл	1638,00 [950,80; 2557,69] $p = 0,00004^*$	71,99 [51,33; 73,94]
ММП-3, нг/мл	1,55 [1,07; 2,16]	1,87 [1,57; 2,07]
ТИМП-1, нг/мл	6,72 [6,58; 6,89]	6,66 [6,55; 6,80]
МГ, МЕ	1,70 [1,40; 2,16] $p = 0,00003^*$	3,00 [2,46; 3,28]
НЭ, МЕ	195,60 [173,90; 217,30] $p = 0,0002^*$	163,00 [152,10; 173,90]
ПИ, МЕ	1,82 [1,27; 2,17]	1,20 [0,91; 1,31]
ГП, г/л	1,56 [1,08; 2,14] $p = 0,01^*$	1,04 [0,90; 1,10]
АГП, г/л	1,10 [0,86; 1,69]	0,96 [0,88; 1,08]

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ТУБ – туберкулема легких, ММП – матриксные металлопротеиназы, ТИМП-1 – тканевый ингибитор ММП-1, МГ – α_2 -макроглобулин, НЭ – нейтрофильная эластаза, ПИ – протеиназный ингибитор, ГП – гаптоглобин, АГП – α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид).

* уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой (U-критерий Манна – Уитни).

Учитывая способность НЭ выступать в крови активатором профермента ММП, можно предположить, что отсутствие изменений ее главного ингибитора ПИ косвенно способствовало

росту ММП-1, с которым у последней была установлена отрицательная взаимосвязь ($r = -0,46$; $p \leq 0,004$) [13]. По мере увеличения размеров ТУБ наблюдалось усиление протеолитических процессов, судя по значимым различиям в росте концентрации ММП-1, -8 и снижению ТИМП-1 в крови. Отсюда следует, что деградация ВКМ при формировании ТУБ связана с нарушением баланса между протеиназами и ингибиторами, а именно с превалированием уровня двух классов протеиназ ММП и НЭ, что согласуется с данными литературы о способности микобактериальной инфекции к усилению экспрессии и секреции ММП, а не ТИМП-1 [14].

Статистический анализ показал, что ни пол (критерий Фишера), ни возраст, ни длительность химиотерапии (критерий Краскела – Уоллиса) не определяли активность воспалительного процесса ТУБ в морфологическом понимании: все значимости по критериям были больше 0,70. В то же время анализ взаимосвязи биохимических показателей деструкции с морфологическими характеристиками активности процесса выявил ассоциации с изменениями представителей различных ММП (табл. 3). При наличии признаков расплавления величины ММП-1 и МГ были выше (хотя последний в обоих случаях был ниже контрольного уровня), чем без него. Полученные результаты являются вполне закономерными, поскольку центр гранулемы, представленный казеозными массами, формируется из разрушенных макрофагов, погибающих при контакте с МБТ с высвобождением протеиназ. По данным А. Kubler (2015), нарушение равновесия в системе протеазы (антипротеазы) свидетельствует о ведущей роли ММП-1 в формировании казеозного центра [15].

Таблица 3

Уровень анализируемых параметров в периферической крови пациентов в зависимости от морфологических характеристик активности процесса при ТУБ, Me [Q ₁ ; Q ₃]				
Маркер	Наличие признаков расплавления		Характеристика капсулы	
	нет, n = 23	есть, n = 64	однослойная, n = 34	двухслойная, n = 53
ММП-1, нг/мл	1,59 [1,10; 1,83]	1,96 [1,48; 2,46] $p = 0,04^*$	1,82 [1,57; 2,40]	1,78 [1,26; 2,69]
ММП-8, нг/мл	3,28 [2,87; 3,87]	2,96 [2,46; 3,52]	2,84 [2,62; 3,26]	3,37 [2,92; 3,73] $p = 0,02^*$
ММП-9, нг/мл	1575,63 [916,30; 2195,86]	2060,67 [913,68; 2988,27]	1647,07 [936,91; 2228,03]	1623,43 [916,29; 2253,56]
ММП-3, нг/мл	1,56 [1,10; 1,84]	1,50 [0,86; 2,13]	1,41 [0,87; 1,77]	1,64 [1,07; 2,14]
ТИМП-1, нг/мл	6,70 [6,60; 6,86]	6,66 [6,57; 6,86]	6,79 [6,65; 6,82]	6,64 [6,65; 6,93]
МГ, МЕ	1,84 [1,40; 2,12]	2,20 [1,36; 3,09] $p = 0,04^*$	1,82 [1,6; 2,22]	2,11 [1,44; 2,72] $p = 0,04^*$
НЭ, МЕ	197,33 [173,90; 217,30]	205,68 [162,90; 241,83]	196,61 [179,30; 217,30]	201,02 [168,43; 225,47]
ПИ, МЕ	1,69 [1,27; 2,15]	1,80 [1,55; 2,09]	1,63 [1,45; 1,84]	1,66 [1,22; 2,15]

* уровень статистической значимости различий между группами сравнения (U-критерий Манна – Уитни).

Известно, что формирование двухслойной капсулы, состоящей из коллагеновых волокон (в наружном слое) и грануляционной ткани с макрофагами, эпителиоидными клетками, клетками Лангханса (во внутреннем слое), наблюдается при переходе от стабилизации к прогрессированию. Было установлено, что наличие двухслойной капсулы влияло на более выраженный рост уровня ММП-8 в сочетании с МГ, чего не наблюдалось при наличии однослойной фиброзной капсулы, согласуясь с литературными данными об увеличении количества гранулоцитов и усилении их фагоцитарной активности при активных ТУБ [5].

Аналогичным образом при большей остроте воспалительного процесса (4–5-й степени активности) в отличие от умеренной (3-й степени активности) и наименьшей остроты (2-й степени активности) установлено повышение уровней ММП-1 ($p = 0,03$), ММП-9 ($p = 0,04$) и снижение активности МГ ($p = 0,003$). Наряду с этим значения ММП-3, ТИМП-1 и ПИ не выходили за рамки референтного размаха, значения НЭ были его выше независимо от активности воспалительного процесса и составляющих ее характеристик в морфологическом понимании (критерий Краскела – Уоллиса).

Следовательно, прогрессирование воспалительного процесса находит свое отражение в более выраженном нарушении баланса в системе протеиназы/ингибиторы, что согласуется с литературными данными [16], причем это справедливо в отношении всех больных, имеющих хотя бы один очаг типа ТУБ. Иными словами, число ТУБ в этом случае не играет роли.

Для возможности классификации пациентов по степени активности использовали МПК на основе восьми маркеров деструкции ВКМ. Для более полной оценки в анализ были включены данные о состоянии таких полифункциональных белков РОФ, как ГП (одна из функций активация про-ММП-1) и АГП (способствует фиброгенезу) (см. табл. 2). В качестве итоговых показателей МПК по разным степеням активности процесса было получено 32 ДФ, отделяющих пациентов с наименьшей 2-й степенью (ДФ1) или наибольшей 4–5-й (ДФ2) от всех остальных с точностью классификации 80–92% (табл. 4).

Учитывая высокую взаимную корреляционную зависимость всех ДФ между собой, обусловленную самим методом их построения, можно ограничиться интерпретацией только некоторых из них. Согласно полученным данным (см. табл. 4), отделение пациентов с наименьшей остротой процесса (2-я степень активности) от остальных (3–5-я степень активности) связано с нейтрофильными характеристиками

(ДФ1). Такая функция характеризуется более низкими значениями нейтрофильной коллагеназы (ММП-8), маркером дегрануляции нейтрофилов (НЭ) в сочетании с высоким уровнем ингибитора последней, судя по различиям в знаках между протеиназой и ПИ. Если же рассматривать воспалительный процесс с точки зрения перехода от умеренно активной (2–3-я степень) к активной фазе (4–5-я степень) (ДФ2), то в этом случае наибольшее значение приобретает комбинация уровней одной из коллагеназ (ММП-1) со стромелизином, что соответствует литературным данным об определяющей роли соотношения ММП-3/ТИМП-1 в разрушении ВКМ [17].

Таблица 4

Наиболее информативные комбинации анализируемых параметров, определяющие точность оценки морфологической активности процесса при ТУБ			
Показатель	Наиболее информативные комбинации параметров и их веса	Степень морфологической активности	Точность оценки, %
ДФ1	ММП-8 (1,13), НЭ (0,02), ПИ (-1,03), ММП-8 (1,34), МГ(114), АГП (-1,29)	2/3–5	86
		2/3–5	83
ДФ2	ММП-1 (0,55), ММП-3 (0,089), МГ(-1,53)	2–3/4–5	92

Использование МПК для оценки морфологической активности процесса достаточно четко позволило идентифицировать области, характерные для пациентов со 2-й и 4–5-й степенями активности. Наибольшую сложность представляла классификация пациентов с 3-й степенью активности. Эти пациенты могут иметь тенденцию к развитию в ту или иную сторону, что свидетельствует не столько об ограничениях метода, сколько является следствием неизбежного при математическом моделировании упрощения полиморфной картины воспалительного процесса. Для более четкой классификации, по-видимому, недостаточно основываться только на двух характеристиках (характер казеозных масс и состояние капсулы), а требуется проведение анализа на большем материале с включением в него таких характеристик, как наличие отсеков в окружающую легочную ткань, поражение бронхов и регионарных лимфоузлов.

На примере ТУБ показана перспективность применения МПК для оценки активности воспалительного процесса по сочетаниям трех показателей деструкции ВКМ (в сочетании или без РОФ) с точностью 80–92%. Предложенный метод позволяет глубже понять многообразие биохимических проявлений тканевых и клеточных механизмов

прогрессирования воспалительного процесса. Отсутствие достоверных различий большинства показателей деструкции ВКМ при их изолированной оценке в зависимости от морфологических характеристик не исключает значимости их вклада в формирование различной морфологической картины.

Нельзя не отметить в заключение, что при выборе тактики лечения больных с ТУБ следует принимать во внимание и биохимические данные с их оценкой активности воспалительного процесса наряду с комплексом клиничко-рентгенологических характеристик.

ВЫВОДЫ

1. Для ТУБ как клинической формы вторичного ТЛ характерно увеличение уровня протеиназ различных классов в периферической крови, способствующее смещению баланса в системе протеиназы (ингибиторы) в сторону протеиназ. Отмечается повышение концентрации коллагеназ ММП-1, -8, желатиназы ММП-9 на фоне сохранения контрольного уровня стромелизина ММП-3 и ТИМП-1 в сочетании с низкой активностью МГ и некомпенсированным повышением активности НЭ.

2. Показано соответствие маркеров деструкции ВКМ в периферической крови морфологическим характеристикам активности процесса. Информативными показателями для оценки альтернативного компонента воспаления (наличия казеоза в центре ТУБ) и его продуктивного компонента (гранулематозных изменений в капсуле) являются сочетание ММП-1, ММП-8 с МГ соответственно.

3. На примере ТУБ показана перспективность применения МПК для оценки той или иной морфологической картины по ряду различных сочетаний трех маркеров деструкции ВКМ (в сочетании с РОФ или без) периферической крови с точностью 80–92%. Показана возможность их использования в качестве дополнительного критерия при выборе тактики лечения больных с ТУБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титова О.Н., Кузубова З.А., Лебедева Е.С. Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии. *Медальянс*. 2018; 2: 55–60.
2. De Groote M.A., Nahid P., Jarlsberg L., Johnson J.L., Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D.G., Ochsner U.A. Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61002. DOI: 10.1371/journal.pone.0061002.
3. Apte S.S., Park W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 1–6. DOI:10.1016/j.matbio.2015.04.005.
4. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation and matrix metalloproteinases. *Am. J. Resp. Crit. Care*. 2014; 190 (1): 9–18. DOI: 10.1164/accm.201311-2106PP.
5. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Иммунологические реакции у больных с туберкулезом легкого в разных фазах активности. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11 (20): 363–365.
6. Ариэль Б.М., Ковальский Г.Б., Осташко О.М., Шаццло О.И. Макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти: пособие для врачей. СПб., 1998: 53.
7. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Торакальная хирургия; под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 160.
8. Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 53: 126–131.
9. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., Сапожникова Н.В., Заболотных Н.В., Гришко А.Н. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. *Медальянс*. 2017; 4: 23–29.
10. Visser L., Blout E.R. The use of p-nitrophenyl N-tert-butylloxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase. *Biochim. Biophys. Acta*. 1972; 268 (1): 257–260. DOI: 10.1016/0005-2744(72)90223-9.
11. Веремеенко К.Н., Голобородко, Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья, 1988: 198.
12. Алексеева Н.П., Горлова И.А., Бондаренко Б.Б. Возможности прогнозирования возникновения артериальной гипертензии на основе метода проективной классификации. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 472–480. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-472-480.
13. Liu Z., Zhou X., Shapiro S.D., Shipley J.M., Twining S.S., Diaz L.A., Senior R.M., Werb The serpin alpha1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 *in vivo*. *Cell*. 2000; 1; 102 (5): 647–655. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00087-8.
14. Quiding-Järbrink M., Smith D.A., Bancroft G.J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect. Immun*. 2001; 69 (9): 5661–5670. DOI: 10.1128/IAI.69.9.5661-5670.2001.
15. Kubler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N.C., Andrade B.B., Orandle M., Bock K.W., Xu Z., Bagci U., Molura D.J., Marshall J., Burns J., Winglee K., Ahidjo B.A., Cheung L.S., Klunk M., Jain S.K., Kumar N.P., Babu S., Sher A., Friedland J.S., Elkington P.T., Bishai W.R. 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.
16. Ong C.W., Elkington P.T., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M.T., Tezera L.B., Pabisiak P.J., Moores R.C., Sathya-moorthy T., Patel V., Gilman R.H., Porter J.C., Friedland J.S. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2015; 11 (5): e1004917. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004917.
17. Nissinen L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (8): 2571–2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.

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. Алексева Н.П. – статистическая обработка результатов, участие в написании текста рукописи. Новицкая Т.А. – выполнение морфологического раздела исследований. Дьякова М.Е. – выполнение биохимического раздела исследования. Ариэль Б.М. – интерпретация результатов, участие в написании текста рукописи. Григорьев И.В. – перевод статьи, участие в формировании концепции статьи. Соколов Е.Г. – участие в формировании концепции статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Эсмедляева Диляра Салиевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-9841-0061.

Алексеева Нина Петровна, канд. физ.-мат. наук, науч. консультант, СПб НИИФ; зав. лабораторией биомедицинской статистики института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; доцент, кафедра статистического моделирования, СПбГУ, г. Санкт-Петербург.

Новицкая Татьяна Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, СПб НИИФ; доцент, кафедра патологии, СПбГУ; доцент, кафедра патологической анатомии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург. ORCID :0000-0001-5137-5126 HTA.

Дьякова Марина Евгеньевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-7810-880X.

Ариэль Борис Михайлович, д-р мед. наук, профессор, науч. консультант, СПб НИИФ, г. Санкт-Петербург.

Григорьев Иван Вадимович, канд. искусствоведения, доцент, зав. кафедрой английского языка и филологии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-9865-0199.

Соколов Евгений Георгиевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, СПб НИИФ; кафедра госпитальной хирургии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-4794-0588.

(✉) Эсмедляева Диляра Салиевна, e-mail: diljara-e@yandex.ru.

Поступила в редакцию 19.03.2019

Подписана в печать 25.12.2019