

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДН 616-092.577.15

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ/ИНГИБИТОРЫ В ОЦЕНКЕ ХАРАКТЕРА РЕПАРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА<sup>1</sup>, Н. П. АЛЕКСЕЕВА<sup>1,2,3</sup>, П. В. ГАВРИЛОВ<sup>1,3</sup>, М. В. ПАВЛОВА<sup>1</sup>, М. Е. ДЬЯКОВА<sup>1</sup>, Е. Г. СОКОЛОВИЧ<sup>1,3</sup><sup>1</sup>ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** изучить показатели системы матриксные металлопротеиназы (ММП)/ингибиторы при инфильтративном туберкулезе легких (ИТЛ) в динамике интенсивной фазы лечения для разработки статистической модели прогноза характера репаративных изменений.

**Материалы и методы.** В сыворотке крови 35 больных с верифицированным диагнозом ИТЛ с разным характером репаративных изменений в ходе интенсивной фазы терапии оценивали содержание проММП-1, ММП-8,-9, ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -макроглобулина методом ELISA (Bender MedSystems, USA). Рассчитывали объемы инфильтративных изменений легочной ткани (ИЛТ) (Vitrea, Nodule Analysis). Использовали программу Statistica 10, ANOVA Repeated Measures и мультидискриминантный анализ.

**Результаты.** ИТЛ характеризуется нарушением баланса в системе ММП/ингибиторы независимо от характера репаративных изменений: повышением уровня ММП-9 и сохранением референтного уровня ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -макроглобулина. Уровень ММП-9 значимо снижается, но не нормализуется при всех вариантах инволюции процесса. Сохранение высоких значений ММП-8 снижает вероятность закрытия зон распада, тогда как повышение уровня ММП-1 способствует их рассасыванию. В оценке прогноза характера репаративных изменений по окончании фазы продолжения терапии при ИТЛ наиболее информативно сочетание уровней ММП/ингибиторы с ИЛТ в ходе интенсивной фазы терапии.

**Ключевые слова:** туберкулез, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы металлопротеиназ, репарация

**Для цитирования:** Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Гаврилов П. В., Павлова М. В., Дьякова М. Е., Соколович Е. Г. Прогностическая роль показателей системы матриксные металлопротеиназы/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 38-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44

## THE PREDICTIVE FUNCTION OF RATES OF MATRIX METALLOPROTEINASES/INHIBITORS SYSTEM WHEN ASSESSING REPARATIVE CHANGES IN THE LUNG TISSUE IN THOSE WITH INFILTRATE PULMONARY TUBERCULOSIS

D. S. ESMEDLYAEVA<sup>1</sup>, N. P. ALEKSEEVA<sup>1,2,3</sup>, P. V. GAVRILOV<sup>1,3</sup>, M. V. PAVLOVA<sup>1</sup>, M. E. DYAKOVA<sup>1</sup>, E. G. SOKOLOVICH<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Valdman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

**The objective:** to study the rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system in infiltrate pulmonary tuberculosis during changes occurring in the intensive phase of treatment in order to develop a statistic model aimed to predict reparative changes.

**Subjects and methods.** The test of ELISA (Bender MedSystems, USA) was used to measure the levels of MMP-1, MMP-8,-9. TIMM and  $\alpha_2$ -macroglobulin in blood serum of 35 patients with verified infiltrate pulmonary tuberculosis and various reparative changes during the intensive phase of treatment. The extension of infiltrative changes in the lung tissue was calculated (Vitrea, Nodule Analysis). The software of Statistica 10, ANOVA Repeated Measures and multiple discriminant analysis were used.

**Results.** Infiltrate pulmonary tuberculosis disrupts the balance in MMP/inhibitors system regardless of the character of reparative changes: MMP-9 goes higher and the reference level of TIMM-1 and  $\alpha_2$ -macroglobulin persists. The level of MMP-9 significantly goes down but does not become normal in all variants of the disease involution. Persisting high levels of MMP-8 reduces the chances of cavity healing, while the increasing level of MMP-1 promotes resolution of cavities. To predict the character of reparative changes upon the completion of the intensive phase of treatment of infiltrate pulmonary tuberculosis, the combination of levels of MMP/inhibitors with lung tissue changes during the intensive phase of treatment is the most informative.

**Key words:** tuberculosis, matrix metalloproteinases, metalloproteinase inhibitors, reparation

**For citations:** Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Gavrilov P.V., Pavlova M.V., Dyakova M.E., Sokolovich E.G. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 9, P. 38-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44

В последние годы в оценке деструкции легочной ткани (ЛТ) уделяется внимание семейству внеклеточных  $Zn^{2+}$ -зависимых протеиназ – матриксных

металлопротеиназ (ММП), центральных медиаторов разрушения всех типов белков внеклеточного матрикса. У здоровых людей большинство ММП

не экспрессируется, а их повышение наблюдается при воспалении, интенсивность которого регулируется противовоспалительными цитокинами и бактериальными липополисахаридами. Ферменты синтезируются как пробелки, активируются на посттрансляционном уровне с участием протеаз, а их регуляция осуществляется специфическими тканевыми ингибиторами (ТИМП). В семействе ТИМП выделяют четыре ингибитора – ТИМП-1, -2, -3, -4. В крови основным ингибитором ММП является  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ). Согласно субстратной специфичности выделяют коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9), стромелизины (ММП-3, -10, -11), матрилизины (ММП-7) и др. Источниками ММП являются многие клетки, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и фибробласты. ММП участвуют в процессах деструкции и ремоделирования ткани, обусловленных различными воспалительными состояниями [7-9, 20]. Роль ММП в разрушении соединительной ткани легких, вызванном микобактериями туберкулеза (МБТ), до конца не исследована [12, 14]. Известно, что МБТ стимулируют их экспрессию, степень выраженности которой различна. Средние концентрации ММП-8 в крови больных ТЛ превышают референтный уровень в 3,3 раза, ММП-7 – в 1,4, ММП-9 – в 10, а изменения ММП-2 подавлены [17]. Коллагеназы считаются ключом к изучению иммунопатологии туберкулеза, так как коллаген – основной структурный белок легкого, ММП-1 отведена основная роль в запуске процесса разрушения коллагена I типа [13]. ММП-8 входит в состав нейтрофильных ловушек, модулирует активность хемокинов, ее повышение при ТЛ, наряду с ММП-9, отражает проявления тяжести процесса [11, 14, 15]. В процессе эффективного лечения концентрации ММП снижаются [5, 16]. Большинство работ, посвященных изучению ММП при туберкулезном воспалении, проведены *in vitro* или на модели животных [19], клинические исследования немногочисленны, и потому особенно высока их ценность. Исследований, связанных с построением прогностической модели скорости репаративных изменений на основе данных о системе ММП/ингибиторы при ТЛ, в доступной литературе не найдено.

Цель: изучить показатели системы ММП/ингибиторы в сопоставлении с рентгенологическими характеристиками изменений легочной ткани (ИЛТ) при инфильтративном туберкулезе легких (ИТЛ) во время интенсивной фазы химиотерапии (ХТ) для разработки статистической модели прогноза эффективности лечения.

### Материалы и методы

В исследование включено 35 больных (16 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом ИТЛ, находившихся на лечении в клинике

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ. Обследование проведено до начала ХТ (I этап), по окончании интенсивной фазы ХТ (II этап) и при завершении фазы продолжения терапии (III этап). В исследование включены только пациенты с верифицированным диагнозом ИТЛ, впервые выявленные. Критериями исключения было наличие сопутствующих заболеваний, у женщин – беременности. Группы исследования сформированы ретроспективно по результатам терапии при завершении фазы продолжения лечения: I группа – пациенты с полным закрытием деструкции ( $n = 10$ ), II группа – с нарастанием фиброзных изменений в окружающей ткани ( $n = 12$ ), III группа – пациенты с сохранением полости распада ( $n = 13$ ).

Для оценки тяжести специфического процесса использовали следующие клинические характеристики (табл. 1): локализация и распространенность; количество полостей деструкции; массивность бактериовыделения (скудное при числе колониеобразующих единиц менее 20, умеренное – от 20 до 99, массивное –  $\geq 100$ ) и чувствительность изолятов МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

**Таблица 1. Клиническая характеристика тяжести специфического процесса у больных ИТЛ до лечения в группах с разным характером репаративных изменений легочной ткани**

*Table 1. Clinical characteristics of the severity of the disease in infiltrate pulmonary tuberculosis patients prior to treatment in the groups with different reparative changes of the lung tissue*

Характеристики тяжести процесса	Группы больных/частота встречаемости признака (%)		
	I	II	III
Односторонние поражения легких	70,81%	69,92%	79,78%
Число сегментов < 3	60,68%	39,8%	0%
Число сегментов от 3-5	19,67%	40,33%	40,44%
Число сегментов > 5	19,65%	19,87%	59,56%* (I-III, II-III)
1 полость	17,00%	35,83%	36,64%
2-3 полости	83,00%	37,33%	26,81%
> 3 полостей	0%	26,84%	36,55%* (II-III)
Лекарственно-чувствительные изоляты МБТ к ПТП	57,00%	29,71%	45,14%
Лекарственно-устойчивые (МЛУ) изоляты МБТ к ПТП	43,00%	70,29%	54,86%
МБК скудное	14,29%	10,39%	25,29%
МБК умеренное	57,14%	39,46%	24,57%
МБК обильное	28,57%	50,15%	50,14%* (I-III)

*Примечание:* \* – достоверность различий между группами,  $p \leq 0,05$

Всем пациентам на каждом из трех этапов выполнено исследование органов грудной клетки на компьютерном томографе (Vitrea) и проведена оценка структурных изменений по суммарному объему

фокусов (ОИИЛТ, мм<sup>3</sup>) и суммарному объему зон распада (ОЗД, мм<sup>3</sup>) с применением пакетов программ Nodule Analysis [2].

На I и II этапах исследования в сыворотке крови проводили оценку системы ММП/ингибиторы по содержанию коллагеназ – проММП-1, ММП-8, желатиназы – ММП-9 и их тканевого ингибитора – ТИМП-1 методом ELISA (Quntikine, «R&D Systems», «Biosource» Bender MedSystems, USA) согласно протоколу производителя, активность  $\alpha_2$ -МГ исследовали спектрофотометрически с использованием синтетического субстрата. Статистический анализ данных осуществляли в программе Statistica 10. В случае отклонения от нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили ( $Q_1$ - $Q_3$ ). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксона), их корреляционную зависимость между собой (критерий Спирмена) и с количественными признаками (критерий Крускала – Уоллеса). Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

На примере показателей системы ММП/ингибиторы для проверки значимости влияния характера репаративных изменений (факторов группы) и фазы лечения (времени наблюдения) демонстрируется преимущество использования статистической обработки данных на основе модели дисперсионного анализа для зависимых выборок – ANOVA Repeated Measures [6] в сопоставлении с традиционным анализом. Согласно этой модели, на исследуемый показатель влияют разные факторы, что формально можно выразить в виде  $X_{ijt} = \mu + \alpha_i + \epsilon'_{ij} + \beta_t + \gamma_{it} + \epsilon_{ijt}$ , где  $X$  – исследуемый показатель у  $j$ -го индивида в  $i$ -й группе в  $t$ -й момент исследования;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – дифференциальные эффекты факторов соответственно группе, времени наблюдения и их взаимодействия;  $\mu$  – базовая величина показателя,  $\epsilon'_{ij}$ ,  $\epsilon_{ijt}$  – ошибки, вызванные индивидуальным различием и различием в динамике, предполагаются независимыми нормально распределенными случайными величинами с нулевыми средними и соответствующими дисперсиями. Для проверки значимости трех перечисленных факторов вычисляются доверительные уровни вероятностей  $p_\alpha$ ,  $p_\beta$ ,  $p_\gamma$ . При  $p_\alpha < 0,05$  можно утверждать о значимом различии показателя между группами больных, при  $p_\beta < 0,05$  изменения показателей в динамике лечения не будут случайны, при  $p_\gamma < 0,05$  направленность динамики в группах будет различна. Для получения этих трех выводов осуществляется только одна статистическая обработка, в то время как при традиционном анализе требуется гораздо большее количество вычислений (последовательная проверка значимости различий между группами в разные моменты времени), что, естественно, приводит к накоплению ошибок, а значимость эффектов взаимодействия при этом не учитывается.

Для прогнозирования характера репаративных изменений к моменту окончания фазы продолже-

ния лечения применяли классификацию на основе мультидискриминантного анализа, логическая конструкция которого предложена одним из авторов статьи [1], заключающаяся в вычислении комплекса коррелируемых между собой дискриминантных функций (ДФ) по отдельным подмножествам переменных. Благодаря такому подходу появляется возможность адекватного построения разнообразных предикторов вне зависимости от полноты представленных данных. Логическая структура мультидискриминантного анализа соответствует правилам обычной диагностики: часть информации может быть получена на основе клинических данных, часть – по результатам биохимических анализов, часть – по рентгенологическим данным, а тяжесть оценивается исходя из значимости сочетания разных факторов. По аналогии с этим по всевозможным комбинациям имеющихся переменных строится совокупность интегральных факторов, классифицирующих индивида с разной степенью точности, естественно зависящей от информативности имеющихся переменных. Однако за счет того, что таких интегральных факторов имеется несколько, результат классификации может быть существенно улучшен: он оказывается устойчивее, чем при использовании одной модели с большим числом переменных, и нагляднее за счет небольших сочетаний переменных.

## Результаты

Анализ материала строился в группах, выделенных ретроспективно, с учетом результатов фазы продолжения терапии, в динамическом сопоставлении данных. К окончанию терапии по данным лучевых исследований различали три варианта инволюции процесса (табл. 2). Судя по клиническим характеристикам процесса (табл. 1), в III группу включены пациенты в наиболее тяжелом состоянии. Абациллирование к окончанию интенсивной фазы лечения наблюдалось в 100% случаев.

Анализ показателей системы ММП/ингибиторы выявил неоднородный характер изменений ферментов во всех группах (табл. 3). Наиболее выраженные изменения установлены для желатиназы, тогда как у коллагеназ они были не столь выражены и различались между собой. Медиана ММП-9 вне зависимости от этапа исследования была значимо повышена как до лечения, так и после во всех трех группах. III группу отличало наличие высоких значений ММП-8 ( $p < 0,05$ ) в ходе интенсивной фазы лечения. Концентрация ММП-1, об изменении которой судили по уровню ее предшественника проММП-1, не выходила за рамки референтного интервала во всех трех группах, хотя следует отметить тенденцию к ее повышению в I группе ко II этапу исследования.

Что касается ингибиторного потенциала, то во всех группах в ходе интенсивной фазы лечения зна-

**Таблица 2. Рентгенологические характеристики объемов специфических изменений легочной ткани в ходе терапии больных ИТЛ в группах с разным характером репаративных изменений, Ме Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>**

**Table 2. X-ray parameters of the extent of specific lung tissue changes during treatment of infiltrate pulmonary tuberculosis patients from the groups with a different character of reparative changes, Me Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>**

Группы	ОИИЛТ (мм <sup>3</sup> )			ОЗД (мм <sup>3</sup> )		
	этапы исследования			этапы исследования		
	I	II	III	I	II	III
I	4 500 (3 000-5 400)	3 800 (3 000-5 400)	4 000 (2 500-4 300)	300 (0-2 400)	0	0
II	4 950 (3 200-5 900)	3 500 (2 500-4 800)	3 600 (2 600-4 500)	900 (500-3 000)	0	0
III	7 950 (5 000-38 000) *I-III, **II-III	7 350 (5 000-33 000) *I-III, **II-III	5 000 (2 300-13 700) **I-III, **II-III	6 700 (3 200-15 600) *I-III	3 100 (800-8 600) *I-III	1 200* (200-4 000) *I-III, **I-III, **II-III

*Примечание:* \* – достоверность различий между этапами лечения в одной группе  $p \leq 0,05$ ;

\*\* – достоверность различий между группами на одном этапе лечения  $p \leq 0,05$

**Таблица 3. Динамика показателей системы ММП/ингибиторы у больных ИТЛ в группах с разным характером репаративных изменений, Ме Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>**

**Table 3. Changes in the rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system in infiltrate pulmonary tuberculosis patients from the groups with a different character of reparative changes, Me Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>**

Показатели системы ММП/ингибиторы	Референтные значения	I группа		II группа		III группа	
		этапы исследования		этапы исследования		этапы исследования	
		I	II	I	II	I	II
проММП-1, нг/мл	1,76 (1,23-3,03)	3,93 (2,39-7,84)	4,35 (3,24-5,58)	3,36 (2,57-6,33)	3,76 (2,00-6,09)	3,41 (1,64-8,48)	1,33 (1,10-2,53)
ММП-8, нг/мл	8,13 (6,00-12,31)	13,38 (9,76-13,44)	8,18 (7,95-47,55)	17,13 (9,53-29,24)	19,72 (12,93-20,39)	34,2* (29,82-72,98)	34,59* (27,38-45,74)
ММП-9, нг/мл	71,51 (45,00-73,94)	821,93* (356,90-1 080,93)	165,17** (135,73-409,40)	1 105,78* (793,00-176,45)	131,12* (70,57-1 727,59)	1 256* (1 025,60-1 814,06)	1 025,01*** (223,00-2 033,05)
ТИМП-1, нг/мл	658,00 (406,0-867,0)	683,46 (527,5-861,5)	457,81 (442,19-740,00)	640,32 (557,82-135,90)	524,40 (492,19-539,69)	818,18 (605,00-1 236,52)	1 049,3 (818,18-1 875,00)
$\alpha_2$ -МГ, нмоль/мин	2,18 (2,05-2,32)	1,89 (0,1-2,4)	2,33 (1,95-2,40)	2,25 (2,05-2,47)	1,99 (1,72-2,33)	2,47 (2,10-2,66)	1,99 (1,70-2,27)

*Примечание:* \* – достоверность различий с референтным уровнем ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверность различий между этапами исследования внутри одной группы ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – достоверность различий между группами внутри одного этапа исследования ( $p < 0,05$ )

чения медианы ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -МГ сохранялись на уровне, свойственном здоровым людям.

Таким образом, выявлена однонаправленность изменений показателей системы ММП/ингибитор в ходе интенсивной фазы терапии во всех группах: значимое снижение концентрации ММП-9, но не ее нормализация в сочетании с сохранением исходного уровня коллагеназ и показателей ингибиторной защиты.

Суммируя полученные данные, можно отметить нарушение равновесия протеазно-ингибиторной системы в сторону повышения уровня ферментов, свидетельствующее о сохранении воспалительного процесса на протяжении всей фазы интенсивной терапии независимо от характера репаративных изменений.

Выводы, полученные при помощи общей линейной модели ANOVA Repeated Measures, согласуются с предыдущими, полученными с помощью

традиционного анализа: 1) показано значимое снижение ММП-9 в процессе лечения во всех группах ( $p_\beta \leq 0,0006$ ), имеющее наибольшую выраженность при наличии фиброзных изменений во II группе ( $p_\gamma \leq 0,2$ ); 2) выявлена тенденция значимости различий ММП-8 первых двух групп с третьей, сохраняющаяся в ходе интенсивной фазы лечения ( $p_\alpha \leq 0,09$ ); 3) отсутствие значимых факторов времени и группы по ТИМП-1, ММП-1 и  $\alpha_2$ -МГ; 4) группа с наиболее тяжелой формой заболевания характеризовалась более высокими ОИИЛТ и ОЗД как в начале заболевания, так и к окончанию лечения ( $p_\alpha \leq 0,01$ ), тогда как между I и II группами различий по обоим рентгенологическим характеристикам процесса не обнаружено. Отсутствие значимых эффектов взаимодействия означает одинаковые темпы снижения инфильтративных ИЛТ во всех группах ( $p_\beta \leq 0,00008$ ).

Наши результаты согласуются с данными литературы о том, что увеличение уровня ММП характери-

зует тяжесть туберкулезного процесса, а снижение уровня ММП-9 и ММП-8 наблюдается при благоприятной картине заживления [21]. Репаративные процессы без выраженных фиброзных изменений характеризуются тенденцией к повышению уровня ММП-1, что, возможно, отражает необходимость ее участия в формировании новой грануляционной ткани [18]. Отсутствие нормализации ММП-9 во всех трех группах свидетельствует о сохранении активности специфического процесса к окончанию интенсивной фазы лечения. Это косвенно подтверждается сохранением фокусов инфильтрации к окончанию фазы продолжения терапии во всех трех группах. Прогрессирование фиброзных изменений ткани проявляется изменением баланса ММП-9/ТИМП-1 в сторону ингибитора, что в наибольшей степени было выражено во II группе [10].

Для прогнозирования результатов фазы продолжения терапии было использовано несколько вариантов мультидискриминантного анализа по совокупности клинико-лабораторных признаков: микробиологических (МБК и ЛЧ изолятов МБТ к ПТП, срокам абациллирования), биохимических (концентрациям ММП-1, ММП-8,-9, ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -МГ) и рентгенологических (числу сегментов, ОИИЛТ и ОЗД) на двух этапах исследования. Наилучшие результаты получены при построении комплекса ДФ, вычисленных по четырем переменным. Меньшее число переменных в ДФ снижало вероятность правильной классификации, а большее приводило к разреженности ее матрицы, обусловленной неполнотой данных. Поскольку у каждого пациента оказалось разное количество ДФ, в качестве итоговой характеристики учитывалось их среднее значение. Вероятность правильной классификации по этой усредненной ДФ составила 0,96%.

Для того чтобы понять, какая совокупность переменных наиболее значима для прогнозирования, рассмотрены ДФ с вероятностью правильной классификации более 0,90, каждая из которых охватывала от половины до  $\frac{2}{3}$  всех пациентов. Таких функций оказалось 83, и все они опирались на данные двух этапов исследования. Анализ встречаемости в них каждого признака показал, что наиболее представительными были уровни ММП-1 на I (в 45 из 83), ММП-8 – на II (40 и 42), величина ОИИЛТ и характер ЛЧ МБТ к ПТП – на I (35) этапах исследования. Остальные признаки выстраивались в порядке уменьшения: ОЗД – на I, ОИИЛТ и ОЗД – на II (31), уровень ММП-9 и ТИМП-1 – на II (16) этапе исследования. МБК не вошла ни в одну из значимых ДФ.

Анализируя структуры ДФ, можно заметить, что в каждую четверку признаков обязательно входит характеристика одной или обеих коллагеназ в сочетании с рентгенологическими или бактерио-

логическими данными. Доминирование частоты встречаемости их уровней при прогнозировании характера репарации логично, так как только ММП-1 запускает деградацию коллагеновых нитей, полость появляется в местах с нарушением баланса ММП-1/ТИМП-1 [13], а резкое возрастание уровня ММП-8 отмечается при выраженном иммунопатологическом процессе и сопровождается снижением содержания проколлаген-III-N-концевого пропептида [17].

Согласно тому, что в ходе лечения больных при туберкулезе с лекарственной устойчивостью возбудителя снижение уровней ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 (способствующих повышению экспрессии ММП) наступает позднее и более плавно, нежели при лекарственной чувствительности [3], можно предположить у них и разные темпы изменений показателей системы ММП/ингибиторы, что обуславливает высокую частоту встречаемости этой бактериологической характеристики в ДФ [4].

Значимость определения ММП-9 и ТИМП-1 важна на этапе, предшествующем формированию рубцовых изменений ЛТ, что, возможно, и определяет увеличение частоты встречаемости этих показателей именно по окончании интенсивной фазы лечения.

## Заключение

Независимо от характера репаративного заживления к окончанию интенсивной фазы лечения установлено нарушение баланса в системе ММП/ингибиторы: повышение ферментативного уровня сопровождается сохранением ТИМП-1 и  $\alpha_2$ -МГ в референтных пределах. В ходе интенсивной фазы терапии наблюдается значимое снижение, но не нормализация исходно повышенного уровня желатиназы (ММП-9) независимо от варианта инволюции процесса. Повышенный уровень желатиназы в сочетании с сохранением повышенных значений одной из коллагеназ (ММП-8) снижает вероятность закрытия полости распада, а наряду с тенденцией к повышению другой коллагеназы (ММП-1), способствует закрытию полостей распада.

В этом пилотном исследовании делается вывод о необходимости сочетания показателей системы ММП/ингибиторы с рентгенологическими характеристиками инфильтративных ИЛТ для прогноза вариантов репаративных изменений у впервые выявленных больных ИТЛ, поскольку при использовании только показателей системы вероятность правильной классификации снижается до 82%, а без них классификация неосуществима. Полученные результаты позволят корректировать программу лечебных мероприятий, делая ее более эффективной.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Алексеева Н. П., Алексеев А. О., Ананьевская П. В., Белякова Л. А., Комлева Д. М., Кочерыжжина М. М., Накацева Е. В., Моисеева О. М., Чуев Д. В., Бондаренко Б. Б. Метод многослойной классификации в задаче прогнозирования послеоперационных осложнений // Трансляционная медицина. - 2014. - Т. 4, № 29. - С. 11-18.
2. Михайлов Л. А., Баулин И. А., Володич О. С. Анализ особенностей структурных изменений при компьютерной томографии у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Мед. альянс. - 2015. - № 2. - С. 62-69.
3. Новицкий В. В., Стрелис А. К., Уразова О. И., Воронкова О. В., Ткаченко С. Б., Первозчикова Т. В., Есимова И. Е., Земляная Н. А., Шилько Т. А., Филинюк О. В., Синицына В. А. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких // Иммунология. - 2006. - Т. 27, № 2. - С. 76-79.
4. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Эсмедляева Д. С., Маничева О. А., Алексеева Н. П., Догондзе М. З., Перова Т. Л. Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулеза и течения специфического процесса // Биомедицинская химия. - 2013. - Т. 59, № 4. - С. 469-478.
5. Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Сапожникова Н. В., Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Кирюхина Л. Д., Журавлев В. Ю. Система матриксные металлопротеиназы/ингибиторы при инфильтративном туберкулезе легких и ее роль в оценке интенсивной фазы лечения // Биомедицинская химия. - 2016. - Т. 62, № 5. - С. 593-598.
6. Alexeyeva N. Dual balance correction in repeated measures ANOVA with missing data // Electron. J. Applied Statistical Analysis. - 2017. - Vol. 10, № 1. - P. 146-159.
7. Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. - 2017. - Vol. 147. - P. 1-73.
8. Greenlee K. J., Werb Z., Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted // Physiol. Rev. - 2007. - Vol. 87, № 1. - P. 69-98.
9. Henry M. T., McMahon K., Mackarel A. J., Prikk K., Sorsa T., Maisi P., Sepper R., FitzGerald M. X., O'Connor C. M. Матриксные металлопротеиназы и тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 при саркоидозе и ИПФ // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 20. - P. 1220-1227.
10. Houghton A. M. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease // Matrix Biol. - 2015. - Vol. 44-46. - P. 167-174.
11. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S., Hrabec Z. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2002. - Vol. 6, № 8. - P. 713-719.
12. Kaufmann S. H., Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions // Curr. Opin. Immunol. - 2013. - Vol. 25, № 4. - P. 441-449.
13. Kubler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N. C., Andrade B. B., Orandle M., Bock K. W., Xu Z., Bagci U., Molura D. J. et al. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation // J. Pathol. - 2015. - Vol. 235. - P. 431-444.
14. Ong C. W., Elkington P. T., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M. T., Tezera L. B., Pabisiak P. J., Moores R. C., Sathyamoorthy 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. - Vol. 11, № 5. - P. 1-21.
15. Ong C. W., Elkington P. T., Friedland J. S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases // Am. J. Resp. Crit. Care Med. - 2014. - Vol. 190, № 1. - P. 9-18.
16. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers // J. Clin. Invest. - 2011. - Vol. 121. - P. 1686-1688.
17. Seddon J., Kasprovicz V., Walker N. F., Yuen H. M., Sunpath H., Tezera L. et al. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. - 2013. - Vol. 208, № 10. - P. 1571-1579.
18. Shevtsov M. A., Smagina L. V., Kudriavtceva T. A., Petlenko S. V., Voronkina I. V. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits // Drug Design, Development and Therapy. - 2015. - Vol. 9. - P. 1717-1727.
19. Singh S., Kubler A., Singh U. K., Singh A., Gardiner H., Prasad R., Elkington P. T., Friedland J. S. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. - 2014. - Vol. 58, № 8. - P. 4657-4665.
1. Alekseeva N.P., Alekseev A.O., Ananievskaya P.V., Belyakova L.A., Komleva D.M., Kocheryzhkina M.M., Nakatseva E.V., Moiseeva O.M., Chuev D.V., Bondarenko B.B. The method of multilayer classification for prediction of post-operative complications. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2014, vol. 4, no. 29, pp. 11-18. (In Russ.)
2. Mikhaylov L.A., Baulin I.A., Volodich O.S. The analysis of specific structural changes detected by computer tomography in pulmonary tuberculosis patients with concurrent chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Alyans*, 2015, no. 2, pp. 62-69. (In Russ.)
3. Novitskiy B.B., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Tkachenko S.B., Perevozchikova T.V., Esimova I.E., Zemlyanaya N.A., Shilko T.A., Filinyuk O.V., Sinitsyna V.A. Specifics of blood lymphocytes functional activity in pulmonary tuberculosis patients. *Immunologiya*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 76-79. (In Russ.)
4. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Manicheva O.A., Alekseeva N.P., Dogonadze M.Z., Perova T.L. The character of inflammatory response depending on the properties of tuberculous mycobacteria and the specific course of the disease. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2013, vol. 59, no. 4, pp. 469-478. (In Russ.)
5. Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Sapozhnikova N.V., Dyakova M.E., Perova T.L., Kiryukhina L.D., Zhuravlev V.Yu. The system of matrix metalloproteinases/inhibitors in infiltrate pulmonary tuberculosis and its function for assessment of the intensive phase of treatment. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2016, vol. 62, no. 5, pp. 593-598. (In Russ.)
6. Alexeyeva N. Dual balance correction in repeated measures ANOVA with missing data. *Electron. J. Applied Statistical Analysis*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. 146-159.
7. Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, vol. 147, pp. 1-73.
8. Greenlee K. J., Werb Z., Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol. Rev.*, 2007, vol. 87, no. 1, pp. 69-98.
9. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J., Prikk K., Sorsa T., Maisi P., Sepper R., FitzGerald M.X., O'Connor C. M. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in case of sarcoidosis and IPF. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 20, pp. 1220-1227.
10. Houghton A.M. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol.*, 2015, vol. 44-46, pp. 167-174.
11. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S., Hrabec Z. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2002, vol. 6, no. 8, pp. 713-719.
12. Kaufmann S.H., Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 4, pp. 441-449.
13. Kubler A., Luna B., Larsson C., Ammerman N.C., Andrade B.B., Orandle M., Bock K.W., Xu Z., Bagci U., Molura D.J. et al. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J. Pathol.*, 2015, vol. 235, pp. 431-444.
14. Ong C.W., Elkington P.T., Brilha S., Ugarte-Gil C., Tome-Esteban M.T., Tezera L.B., Pabisiak P.J., Moores R.C., Sathyamoorthy 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, vol. 11, no. 5, pp. 1-21.
15. Ong C.W., Elkington P.T., Friedland J.S. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 9-18.
16. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, pp. 1686-1688.
17. Seddon J., Kasprovicz V., Walker N.F., Yuen H.M., Sunpath H., Tezera L. et al. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 208, no. 10, pp. 1571-1579.
18. Shevtsov M.A., Smagina L.V., Kudriavtceva T.A., Petlenko S.V., Voronkina I.V. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015, vol. 9, pp. 1717-1727.
19. Singh S., Kubler A., Singh U.K., Singh A., Gardiner H., Prasad R., Elkington P.T., Friedland J.S. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 4657-4665.

20. Smigiel K. S., Parks W. C. Matrix metalloproteinases and leukocyte activation // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* - 2017. - Vol. 47. - P. 167-195.
21. Ugarte-Gil C. A., Elkington P., Gilman R. H., Coronel J., Tezera L. B., Bernabe-Ortiz A. et al. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 4. - P. 1-8.
20. Smigiel K.S., Parks W.C. Matrix Metalloproteinases and Leukocyte Activation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, vol. 47, pp. 167-195.
21. Ugarte-Gil C.A., Elkington P., Gilman R.H., Coronel J., Tezera L.B., Bernabe-Ortiz A. et al. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 1-8.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ,  
191036, Санкт-Петербург,  
Лиговский просп., д. 2-4.

**Эсмедляева Диляра Салиевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
Тел.: 8 (812) 297-86-03.  
E-mail: diljara-e@yandex.ru

**Алексеева Нина Петровна**

кандидат физико-математических наук,  
старший научный сотрудник отдела научно-технической  
информации.  
E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

**Гаврилов Павел Владимирович**

кандидат медицинских наук,  
руководитель отдела инструментальной диагностики.  
E-mail: spbniiifrentgen@mail.ru

**Павлова Мария Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
врач высшей категории по специальности «Фтизиатрия»,  
ведущий научный сотрудник.  
Тел.: 8 (812) 579-24-90.  
E-mail: mv@spbniiif.ru

**Дьякова Марина Евгеньевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
Тел.: 8 (812) 297-86-03.  
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

**Соколович Евгений Георгиевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
врач-хирург высшей категории,  
торакальный хирург высшей категории,  
заместитель директора по научной работе.  
Тел.: 8 (812) 579-64-22.  
E-mail: sokole@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Saint-Petersburg State Research Institute  
of Phthisiopulmonology,  
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

**Dilyara S. Esmedlyayeva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Phone: +7 (812) 297-86-03.  
Email: diljara-e@yandex.ru

**Nina P. Alekseeva**

Candidate of Physical and Mathematical Sciences,  
Senior Researcher of Scientific Technical Information  
Department.  
Email: ninaalexeyeva@mail.ru

**Pavel V. Gavrilov**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Instrumental Diagnostics Department.  
Email: spbniiifrentgen@mail.ru

**Maria V. Pavlova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
High Level Certificate Physician Specializing in Phthisiology,  
Leading Researcher.  
Phone: +7 (812) 579-24-90.  
Email: mv@spbniiif.ru

**Marina E. Dyakova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Phone: +7 (812) 297-86-03.  
Email: marinadyakova@yandex.ru

**Evgeniy G. Sokolovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
High Level Certificate Surgeon,  
High Level Certificate Thoracic Surgeon,  
Deputy Director for Research.  
Phone: +7 (812) 579-64-22.  
Email: sokole@mail.ru

Поступила 16.02.2018

Submitted as of 16.02.2018