## ТАРАСОВА ЛЮДМИЛА ГЕННАДИЕВНА

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА

 $14.01.16 - \Phi$ тизиатрия

## **АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Стрельцова Елена Николаевна

### Официальные оппоненты: Шовкун Людмила Анатольевна:

доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, заведующий

## Мордык Анна Владимировна:

доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий

## Иванова Диана Александровна:

доктор медицинских наук, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ученый секретарь

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Защита состоится «29» июня 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «»	_20 г.
Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.	Юхименко Наталья Валентиновна

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

#### Актуальность исследования

За последние 10 лет (2009-2019 гг.) число больных туберкулезом, наблюдаемых противотуберкулезной службой в Российской Федерации, сократилось на 40%. Так, например, показатель заболеваемости туберкулезом уменьшился на 43,2%, распространенности — на 42%, смертности — на 63,7%, что, в принципе, соответствует общей тенденции улучшения эпидемической обстановки по туберкулезу в стране и мире (Ванькович А.А. с соавт., 2017; Васанкари Т., Мусатова Е., 2019; Галкин В.Б. с соавт., 2019; Нечаева О.Б., 2018). Однако, среди впервые выявленных больных туберкулёзом, при снижении заболеваемости чувствительными формами туберкулеза, наблюдается рост числа лиц с лекарственноустойчивыми формами. Данная тенденция характерна как для Российской Федерации, так и для всего мира.

Туберкулез легких крайне редко заканчивается без каких-либо остаточных изменений в легочной ткани и чем они больше, тем выше вероятность реактивации специфического процесса, соответственно, характер остаточных изменений в легких после лечения туберкулеза имеет большое прогностическое значение (Гуськов А.М. с соавт., 2019; Токторгазиева К.А. с соавт., 2017; Федотов В.Д., Милютина М.Ю., 2019; Mbatchou Ngahane B. H. et al., 2016; Vashakidze S. A. et al., 2019; Jung J. W. et al., 2015; Choi C. J. et al., 2017). Причинами, способствующими образованию пневмосклероза, являются реактивность организма, снижение патогенности микобактерий туберкулеза (МБТ), персистирование в очаге видоизмененных МБТ, преобладание продуктивных тканевых реакций и т.д. (Елипашев А.А. с соавт., 2017; Николаян Л.Т., 2019; Токторгазиева К.А. с соавт., 2017; Luies L. et al., 2020; Leonard-Duke J. et al., 2020). Формирование остаточных изменений не заканчивается в момент завершения основного курса противотуберкулезной терапии, может нарастать и после него (Radovic M.et al., 2016; Allwood B.W. et al., 2020). Пневмосклероз это и фактор риска прогрессирования туберкулеза и развития хронических неспецифических заболеваний легких, злокачественных новообразований (Коган Е.А., 2017; Федотов В.Д., Милютина М.Ю., 2019; Hsu D. et al., 2020; Byrne A. L. et al., 2015; Marchetti A.U. et al., 2019). Дисбаланс в зоне повреждения легочной ткани между синтезом и распадом коллагена (основного белка соединительной ткани) обуславливает повышенное Микобактерии туберкулеза фиброобразование. способны запускать матриксных металлопротеаз (MMPs), которые обладают уникальной способностью разрушать коллаген и некоторые другие компоненты матрикса, что и объясняет их обязательное участие в механизме деструкции тканей (Самсонов К.Ю. с соавт., 2020; Sabir N. et al., 2019; Muefong C.N. et al., 2020; Ågren, M.S., Aufdem Keller U., 2020). Стимулировать синтез коллагена может также ряд цитокинов, таких как интерлейкин-1β, TNF- $\alpha$  или IFN- $\gamma$ . Медико-социальное значение туберкулеза диктует необходимость поиска новых генетических предикторов, предопределяющих затяжное и тяжелое течение заболевания, одним из которых может стать определение полиморфизма гена матриксной металлопротеазы-1 (ММР-1), ассоциируемого с экспрессией клинических синдромов и эффективностью специфической терапии. По литературным данным, почти у  $^{3}$ 4 больных туберкулезом легких могут выявляться признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), причем важной составляющей органных дисфункций при НДСТ является нарушенный синтез коллагена, выявляемый у большинства пациентов (Лысов А.В. с соавт., 2003; Осика С.И. с соавт., 2018; Ковалева С.А. с соавт., 2019). В то же время остается открытым вопрос об ассоциации НДСТ с риском развития туберкулеза и его течением.

Ситуация осложняется тем, что в последние годы возрастает число больных лекарственноустойчивыми формами туберкулеза, в частности, формами с множественной и широкой лекарственной резистентностью к противотуберкулезным препаратам. При лекарственноустойчивом туберкулезе иммунный ответ может существенно отличаться по сравнению с лекарственночувствительным, проявляясь меньшей интенсивностью или полным отсутствием реакции на патоген (Тодорико Л.Д. с соавт., 2019; Шевченко О.С. с соавт., 2019; Шовкун Л.А. с соавт., 2019; Ferrian S. et al., 2018; Skolimowska K.H.et al., 2012; Chai Q. et al., 2018; Peñaloza H.F.et al., 2018; Sun E.T. et al., 2017).

#### Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени в Российской Федерации, а также за ее пределами, не проводились исследования, направленные на комплексное решение проблемы совершенствования методов диагностики и прогнозирования течения репаративных лекарственноустойчивых и лекарственночувствительных процессов при туберкулеза легких на примере выявления у данных пациентов особенностей их фенотипа, полиморфизма гена MMP-1, а также образования аутоантител к колллагену I и III типа, цитокинов IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-10 и IFN-γ в качестве генетических и иммунологических предикторов нарушения коллагенового обмена. Таким образом, важной проблемой научнообоснованное современной фтизиатрии является совершенствование противотуберкулезной помощи с учетом особенностей репаративного процесса в легочной ткани в процессе специфической терапии у больных с лекарственноустойчивым и лекарственночувствительным туберкулезом.

#### Цель исследования

совершенствование методов оценки течения и исходов туберкулеза легких у больных лекарственноустойчивым и лекарственночувствительным туберкулезом легких на основе изучения генетических и иммунологических предикторов нарушения коллагенового обмена

#### Задачи исследования

- 1. Провести анализ современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Астраханской области и установить основные причины развития ранних и поздних рецидивов заболевания.
- 2. Изучить и оценить ассоциацию полиморфизма гена MMP-1 с формированием, экспрессией, динамикой ведущих клинических синдромов и эффективностью специфической терапии у больных туберкулезом легких.
- 3. Изучить спектр сопутствующих заболеваний, их связь с возникновением неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и ассоциацию с полиморфизмом гена MMP-1 у больных лекарственночувствительным и лекарственноустойчивым туберкулезом легких.
- 4. Выявить иммунологические предикторы нарушения обмена коллагена, оказывающие влияние на течение и исход туберкулеза легких.
- 5. Изучить особенности коллагенового обмена у больных лекарственноустойчивым и лекарственночувствительным туберкулезом легких на основании их цитокинового профиля на примере IL-10, IL-1β, TNF-α, IFN-γ и содержания аутоантител к коллагену I и III типов и сопоставить их с особенностями течения и исхода заболевания.
- 6. На основании отдаленных результатов лечения больных туберкулезом легких разработать алгоритм, позволяющий своевременно прогнозировать развитие рецидива заболевания.
- 7. Выявить признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов из групп риска по заболеванию туберкулезом и сопоставить их с частотой и спектром данных признаков у больных туберкулезом.
- 8. Определить значение аутоантител к коллагену I и II типа и сопоставить их концентрацию с различными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц, относящихся к группе риска по заболеванию туберкулезом.

#### Научная новизна исследования

При исследовании иммуногенетических аспектов коллагенового обмена выявлена ассоциация между внешними фенотипическими признаками, свидетельствующими о

нарушении метаболизма коллагена (НДСТ), полиморфизмом генов, регулирующих его уровень (ММР-1), особенностями цитокинового профиля и концентрацией аутоантител к коллагену у больных туберкулезом легких, вызванного лекарственноустойчивыми и лекарственночувствительными штаммами МБТ.

Установлена ассоциация полиморфизма гена MMP-1 с экспрессией и динамикой ведущих клинических синдромов и эффективностью специфической терапии у пациентов с туберкулезом легких. Исследован спектр сопутствующих заболеваний, определена их ассоциация с возникновением неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и полиморфизмом гена MMP-1 у больных туберкулезом легких.

Оценена информативность показателей иммунного ответа у больных туберкулезом легких, вызванного лекарственноустойчивыми и лекарственночувствительными штаммами МБТ. Изучена в динамике концентрация аутоантител к коллагену I и III типа, IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ при лекарственноустойчивых и лекарственночувствительных формах туберкулеза и сопоставлена с особенностями течения заболевания, на основании чего установлено, что существует взаимосвязь между особенностями метаболизма коллагена и тем, какие именно - ЛЧ или ЛУ МБТ вызывают развитие заболевания.

Впервые разработанный алгоритм прогнозирования рецидива туберкулеза с помощью оценочной шкалы риска, основанной на выявлении определенного соотношения концентраций IFN- $\gamma$ , IL-10, ATK I и ATK III в разгар заболевания позволил прогнозировать риск развития рецидива заболевания у больных как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ.

Выделены фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, ассоциированные с риском развития туберкулеза легких. Установлено, что у лиц, относящихся к группе риска по заболеванию туберкулезом признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, связанные с патологией опорно-двигательного аппарата, ассоциированы с повышением концентрации аутоантител к коллагену I и II типа.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Оценена ассоциация полиморфизма G2/G2 гена MMP-1 с экспрессией, динамикой ведущих клинических синдромов и эффективностью специфической терапии у пациентов с туберкулезом легких.

Определены среднестатистические показатели содержания аутоантител к коллагену I и III типа, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  у больных туберкулезом легких в процессе специфической терапии.

Определены среднестатистические показатели содержания аутоантител к коллагену I и III типа, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  у больных туберкулезом в зависимости от лекарственночувствительных и лекарственноустойчивых штаммов МБТ, выделяемых пациентами.

Определены признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, характерные для лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом и больных туберкулезом легких.

Составлен алгоритм прогнозирования рецидива заболевания у больных лекарственночувствительным и лекарственноустойчивым туберкулезом легких.

Дана оценка процессу репаративной регенерации при туберкулезе легких на основе сопоставления различных составляющих (признаки НДСТ, аутоантитела к коллагену, цитокины, полиморфизм гена ММР-1), участвующих в коллагеновом обмене.

#### Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено когортное проспективное и ретроспективное исследование за период с 2010 по 2020 гг. 544 человек, из них 423 больных активным туберкулезом легких и 121 пациент - здоровые лица (80 – с повышенным риском заболевания туберкулезом, 41 – без данного риска). Оценена эпидемиологическая ситуация в Астраханском регионе, выделены основные факторы риска развития рецидива туберкулеза, изучены особенности продукции аутоантител к коллагену I и III типа, IFN-у, IL-1β, IL-10, TNF-α у больных лекарственночувствительным и лекарственноустойчивым туберкулезом легких, а также выявлена ассоциация между тяжестью течения заболевания и полиморфизмом гена ММР-1. Полученные данные легли в основу алгоритма, с помощью которого можно прогнозировать вероятность развития ранних рецидивов у больных как лекарственноустойчивым, так и лекарственночувствительным туберкулезом легких. Учитывая, что у лиц с нарушениями синтеза и / или распада коллагена туберкулез легких протекает тяжелее и заканчивается с большими остаточными изменениями в легочной ткани нежели у пациентов без данных отклонений, изучены особенности коллагенового обмена на этапе первичного инфицирования МБТ у лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом по данным иммунодиагностики. Констатировано, что риск развития специфического процесса выше в случае появления тех признаков НДСТ, которые могут быть ассоциированы с эффективной работой респираторной системы (нарушения осанки, сколиоз, гипермобильность суставов, дисморфии челюстно-лицевой области) на фоне умеренного повышения продукции аутоантител к коллагену, преимущественно II типа.

Статистический анализ результатов исследования произведен в среде «Microsoft Excel 2013» с использованием пакета статистического анализа данных. Выполнялась

статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием критерия согласия Пирсона ( $\chi$ 2) и t-критерия Стьюдента для зависимых переменных с поправкой Бонферрони, определялось «отношение шансов» (OR). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза P=95% и более (p<0,05).

#### Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Развитию как ранних, так и поздних рецидивов туберкулеза способствуют большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв больного от лечения или раннее прекращение курса противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственноустойчивыми формами, а также наличие у них хронических сопутствующих заболеваний и / или полиморфизма 2G/2G гена MMP-1.
- 2. Для больных туберкулезом легких с 2G/2G полиморфизмом гена MMP-1 характерно затяжное течение процесса с тенденцией к длительному сохранению бактериовыделения, замедленному рассасыванию инфильтрации в легочной ткани и формированию больших остаточных изменений. Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом легких способствуют развитию различных неблагоприятных побочных реакций в процессе терапии и возникают чаще у лиц с 2G/2G генотипом MMP-1.
- 3. Для туберкулеза легких характерна повышенная продукция IFN-γ, IL-1β, IL-10, TNF-α, аутоантител к коллагену I и III типа в начале развития заболевания и снижение уровня их синтеза при затихании специфического процесса на фоне эффективной этиотропной терапии. Более низкая продукция TNF-α, IL-1β и IFN-γ и более высокая IL-10 характерны для носителей 2G/2G генотипа MMP-1 по сравнению носителями 1G/1G и 1G/2G генотипа MMP-1.
- 4. Существует взаимосвязь между особенностями метаболизма коллагена и тем, какие именно ЛЧ или ЛУ МБТ вызывают развитие туберкулеза легких. Так, концентрация аутоантител к коллагену (АТК) I и III типа в процессе противотуберкулезной терапии при ЛЧ МБТ уменьшается и уже через 1 месяц от ее начала не отличается от данных контроля, при ЛУ МБТ наблюдается их увеличение со 2 месяца для АТК I типа и с 4 месяца терапии для АТК III типа.
- 5. У больных туберкулезом легких, вызванным ЛЧ МБТ, содержание провоспалительных цитокинов IFN-γ, IL-1β и TNF-α до начала специфической терапии достоверно выше, чем у лиц, выделяющих ЛУ МБТ. Для пациентов с ЛУ-ТБ характерны признаки дисбаланса Th1 / Th2 и иммуносупрессии, что проявляется у них угнетением Th1-клеток, ответственных за экспрессию провоспалительных цитокинов, на всех этапах специфической терапии заболевания.

- 6. У больных как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ, имеющих по шкале оценочного риска 7 и более баллов, достоверно чаще, чем у лиц с меньшим количеством баллов (от 0 до 6) возникают рецидивы заболевания, что позволяет предложить использовать данный алгоритм в практике врача-фтизиатра. 2G/2G полиморфизм гена ММР-1 у больных туберкулезом легких ассоциирован с повышенной вероятностью развития у них рецидива заболевания.
- 7. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани относится к предикторам повышенного риска заболевания туберкулезом. Признаки НДСТ, связанные с патологией опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз, гипермобильность суставов), сопровождаются увеличением концентрации аутоантител к коллагену I и II типа.

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования доложены на заседаниях научного общества фтизиатров (Астрахань, 2010-2019); на 14 научно-практических конференциях, конгрессах, в том числе: итоговых научно-практических конференциях сотрудников Астраханского ГМУ (Астрахань, 2010-2020); IX съезде травматологов – ортопедов (Самара, 2010); XV Российском национальном конгрессе «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2010), IX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2010), III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Астрахань, 2012); XII межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань. 2013); III конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); всероссийской научно-практической конференции международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии» (Москва, 2016); III международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные современной медицины» (Астрахань, 2018), международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2018), VIII конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2019); IV международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2019); V международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020); Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021). Работа обсуждена на совместной межкафедральной конференции сотрудников ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета МЗ РФ (Астрахань, 2020).

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 — фтизиатрия — области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

- п. 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения.
- п. 2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких.
- п. 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.
- п. 4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярногенетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани и Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, и подтверждены актами внедрения.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ и кафедре фтизиатрии и пульмонологии Государственной образовательной организации высшего

профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

#### Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 19 из них в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них 10 работ, в том числе 4 статьи, опубликованы в журналах из международных баз цитирования Scopus и Web of Science. Подана заявка на изобретение (патент РФ) №2020140449, МПК7 G01N33/49 «Способ прогнозирования рецидива туберкулеза легких» от 09.12.2020.

#### Связь темы диссертации с планом основных научных работ организации

Диссертационная работа выполнена В соответствии планом научноисследовательских работ (НИР) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России на 2012 – 2016 гг. государственной регистрации темы: 01201254677. Диссертационная работа была поддержана грантом Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых докторов наук МД-6325.2015.7 от 16.02.2015 г. в проекте «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе». Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

#### Личный вклад автора

Автором осуществлен аналитический обзор современной научной литературы, проведен информационно-патентный поиск; выполнена разработка электронной картотеки, производился сбор данных, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторных и инструментальных исследований, а также в проведении и анализе катамнестических обследований.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 293 страницах (из них текста 240 страниц) и состоит из введения, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 410 работ, из них 169 отечественных и 241 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 58 рисунками и 33 таблицами.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### Материалы и методы исследования

Научно-исследовательская работа проводилась в г. Астрахани на базе ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» в период с 2011 по 2020 годы. Всего обследовано 544 человека, из них 423 больных активным туберкулезом легких и 121 пациент - здоровые лица (80 − с повышенным риском заболевания туберкулезом, 41 − без данного риска). Для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу проводился анализ форм статистической отчетности Ф № 33 «Сведения о больном туберкулезом» и Ф № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» по Астраханской области за 2011-2019 гг. Источниками информации служили официальные учетные и отчетные документы, данные из электронных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза, медицинские карты.

Для выявления признаков НДСТ оценивались физическое развитие, состояние кожной, опорно-двигательной, дыхательной, сердечнососудистой, нервной, желудочнокишечной, мочевыделительной, эндокринной и зрительной систем. Учитывались анамнестические данные о наследственных заболеваниях, числе и частоте перенесенных заболеваний, данные о контакте с больными туберкулезом, характер туберкулиновой чувствительности, давность инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), наличие и эффективность превентивной терапии туберкулеза. Также был изучен спектр сопутствующих заболеваний у больных активным туберкулезом легких, частота и способствующие развитию неблагоприятных побочных причины, реакций противотуберкулезные препараты. Для изучения особенностей коллагенового обмена у больных туберкулезом легких, вызванного лекарственночувствительными (ЛЧ) и лекарственноустойчивыми (ЛУ) штаммами mycobacterium tuberculosis определялась концентрация аутоантител к коллагену I и III типа, IFN-γ, TNF-α, IL-1β и IL-10 в процессе специфической терапии. Критериями включения в исследование являлось выявление у пациентов активного туберкулеза легких. Критериями исключения из исследования являлось наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (злокачественные новообразования, хронические неспецифические заболевания легких). Инструментальное исследование включало в себя рентгенографию и томографию и / или компьютерную томографию органов грудной клетки, бронхоскопию.

Определение полиморфизма гена MMP-1 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, г. Санкт-Петербург. В качестве биологического материала

использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Содержание аутоантител к коллагену I, II и III типа исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Имтек» (Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Количественное определение аутоантител к коллагену производили с помощью калибровочной кривой, выстраиваемой прибором при введении значений концентраций положительного контроля в различных разведениях и с учетом разведения исследуемых образцов. В наборах тест-систем «ИФА-TNF-α», «ИФА-IL-1β», «ИФА-IFN-γ», «ИФА-IL-10» («Вектор-Бест», Новосибирск) использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Количество связавшегося конъюгата, определяющего интенсивность развития окраски в каждой лунке после прибавления раствора хромогена, пропорционально количеству цитокина в исследуемом образце. Результат анализа вычисляли по калибровочному графику после измерения оптической плотности.

Для контроля концентрации цитокинов и аутоантител к коллагену использовали результаты, полученные при исследовании сыворотки крови 20 здоровых доноров. Так, концентрация аутоантител к коллагену І типа составила  $7.1\pm2.76$  мкг/мл, к коллагену ІІІ типа -  $11.42\pm4.16$  мкг/мл. Концентрация IFN- $\gamma$  составила  $1.97\pm0.52$  пг/мл, TNF- $\alpha$  -  $5.24\pm0.55$  пг/мл, IL- $1\beta$  -  $1.59\pm0.41$  пг/мл, IL-10 -  $5.37\pm1.13$  пг/мл. Контрольные значения концентрации цитокинов коррелировали с референтными данными, предоставленными производителем тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест»).

Статистический анализ результатов исследования. Все математико-статистические вычисления произведены в среде «Microsoft Excel 2013» и Statistica 8.1. с использованием пакета статистического анализа данных. Выполнялась статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием критерия согласия Пирсона (χ2) и t-критерия Стьюдента для зависимых переменных с поправкой Бонферрони. Определялось также «отношение шансов» (OR), которое позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска и «доверительный интервал» (СІ). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза P=95% и более (p<0,05).

#### Результаты исследований

В Астраханской области в течение последних пяти лет происходит постепенное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, что демонстрируется снижением показателей смертности, рецидивов заболевания, а также повышением показателей эффективности лечения (прекращение бактериовыделения, закрытие полостей

распада, клиническое излечение и т.д.), которые соответствуют индикаторам «дорожной карты» региона. Так, показатель смертности от туберкулеза в АО за анализируемый промежуток времени уменьшился более, чем в два раза и в 2018 г. составил 11,2 на 100 тыс. населения (13,4 - в 2017 г., 27,7 - в 2011 г.), что на 89,8% выше, чем в среднем по РФ (5,9)на 100 тыс. населения) и на 36,6% - по ЮФО (8,2 на 100 тыс. населения). Отмечавшееся в 2014-2015 гг. увеличение числа лиц, умерших от туберкулеза с МЛУ, с 2016 г. не только стабилизировалось, но и несколько снизилось (18,4% - 14,5% - 10,5% -14,9% - 13,9% - 8,9% - 7,02% - 10,8%) ранние рецидивы заболевания возникли в 2011 г. у 1,4%, в 2012 г. - у 1,7%, в 2013 г. - у 1,7%, 2014 г. - у 2,4%, 2015 г. - у 2,1%, 2016 г. - у 2,6%, 2017 г. - 3,2%, 2018 г. – 2,7% лиц. МЛУ МБТ у больных с ранними рецидивами выявлялась значительно чаще (40,7%,50%,50%,46,2%,39,1%,61,5% и 54,5% в 2011-2018 гг. соответственно). Несколько возросло число лиц с поздними рецидивами заболевания. В 2011 г. они возникли у 3,7%, в 2012 Γ. - y 5,4%, B 2013 Γ. - y 6,6%, B 2014 Γ. - y 11,8%, B 2015 Γ. - y 7,8%, B 2016 Γ. - y 7,7%, в 2017 г. – у 18,8%, в 2018 г. – у 16,9% пациентов. Среди них число больных, выделяющих МБТ с МЛУ, составило 28,2%, 29,2%, 34,9%, 22,6%, 31,7%, 35,9%, 34,8% и 34,3% в 2011-2018 соответственно. В результате проведенного лечения прекратилось бактериовыделение в 2011 г. у 44,5% пациентов, в 2012 г. - у 41,4%, 2013 г. - у 54,2%, 2014  $\Gamma$ . – у 49,3%, 2015  $\Gamma$ . – у 50,3%, 2016  $\Gamma$ . – у 52,3%, 2017  $\Gamma$ . – у 55,3%, 2018  $\Gamma$ . – 69%, в том числе МБТ МЛУ (23,3% - 27,1% - 29,5%, 26,1%, 36,9%, 39,6%, 43,9%, 39,4% соответственно). Однако, сохраняются стабильно высокими показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза, которые превышают среднероссийские (рис. 1-2).

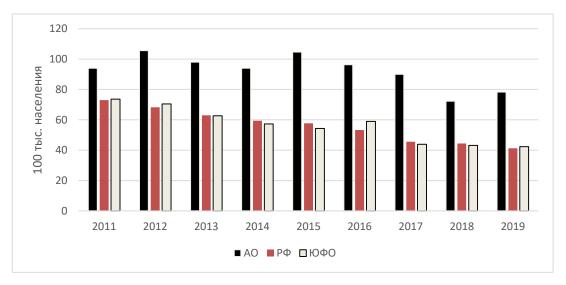


Рисунок 1 — Заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. населения (форма 8) в Астраханской области и РФ в 2011-2019 гг.

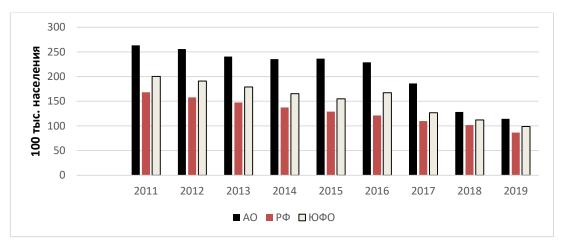


Рисунок 2 — Распространенность туберкулеза на 100 тыс. населения (форма 8) в Астраханской области и РФ в 2011-2019 гг.

Нерегулярное прохождение населением профосмотров, отсутствие наблюдения и превентивной терапии туберкулеза у контактных лиц способствуют развитию распространенных форм болезни, в ряде случаев с первичной лекарственной устойчивостью МБТ. У данного контингента процесс заканчивается часто с формированием больших остаточных изменений в легочной ткани, что может привести в дальнейшем к обострению заболевания или его рецидиву.

При наблюдении 100 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ОКПТД г. Астрахани, 57 человек было с впервые выявленным туберкулезом легких, 10 - с обострением специфического процесса и 33 с рецидивом заболевания. Ранние рецидивы процесса отмечены у 48,5%, поздние – у 51,5% пациентов. Их возникновению способствовали большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза (87,9%), лекарственноустойчивые формы МБТ (МЛУ – 51,5%, ШЛУ – 27,3%), отрыв от лечения (33,3%), тяжелые сопутствующие заболевания (33,3%), аномалии развития трахеобронхиального дерева (6,1 %), сочетание с внелегочной локализацией процесса (6,1%). 71,9 % впервые выявленных больных и 50 % лиц с обострением туб.процесса поступило в стационар в удовлетворительном состоянии, наиболее тяжелое течение заболевания отмечено у лиц с рецидивами (при  $\chi 2 = 11, 2, p < 0.05$ ). Для рецидивов туберкулеза характерна более выраженная клинико-рентгенологическая картина по сравнению с впервые выявленными процессами. Развитию как ранних, так и поздних рецидивов способствуют большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв больного от лечения или раннее прекращение курса противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственноустойчивыми формами, а также наличие у них хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хронические болезни органов дыхания,

гепатит и т.д.). С каждым обострением и/или рецидивом процесса течение заболевания утяжеляется, а прогноз к выздоровлению, из-за неуклонной тенденции к формированию МЛУ и ШЛУ МБТ, ухудшается. Однако, развившийся пневмосклероз или фиброз —не является «дорогой в один конец». Конкретные принципы регрессии фиброза включают в себя разрешение хронического повреждения ткани, сдвиг воспалительных процессов в сторону выздоровления, дезактивацию миофибробластов и, наконец, фибролиз избыточного матрикса (Weiskirchen R. et al., 2019).

При изучении спектра сопутствующих заболеваний у больных активным туберкулезом легких были констатированы: патология желудочно-кишечного тракта - в 28,8% случаев, мочевыделительной системы - 28,8%, органов зрения - 28,8%, эндокринной системы – 27,1%, нервной системы - 18,6%. Несколько реже встречались болезни сердца и сосудов - 15,2%, заболевания лор-органов - 11,9%, дыхательной системы - 10,2%, поражения кожи - 5,1% и опорно-двигательного аппарата - 5,1%. Одно сопутствующее заболевание было у 44,1% (26), два - у 16,9% (10), три - у 15,3% (9), четыре и более - у 23,7% (14) больных туберкулезом. Несмотря на то, что процессы, занимавшие более двух сегментов легкого, чаще выявлялись у пациентов, не имевших сопутствующих заболеваний (68,3% и 57,6% соответственно), клиническая симптоматика у них была менее выражена. Аускультативно жесткое дыхание выслушивалось у 9,8% лиц контрольной и 25,4% основной групп, ослабленное - у 29,3% и 16,9%, сухие хрипы - у 9,8% и 6,8%, влажные хрипы - у 17,1% и 35,6% соответственно. Установлено, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями отмечается более частое бактериовыделение и склонность к формированию широкой лекарственной устойчивости МБТ по сравнению с лицами без сопутствующей патологии ( $\chi 2=5,9$ , p=0,05). Наличие у 1/3 больных туберкулезом легких сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта повышает вероятность развития у них неблагоприятных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов. В настоящее время у больных туберкулезом легких преобладают «несерьезные» (обратимые) НПР на препараты преимущественно в виде развития патологии со стороны желудочнокишечного тракта (34,9%) и кожи, причем возникают они достоверно чаще у лиц, имеющих хроническую патологию ЖКТ (р<0,05). Среди лиц, у которых развились НПР других органов и систем, хронические заболевания ЖКТ были в анамнезе в 10,7% случаев.

Для изучения особенностей коллагенового обмена у больных туберкулезом легких, вызванного ЛЧ и ЛУ штаммами МБТ в процессе специфической терапии было решено исследовать концентрацию аутоантител к коллагену I и III типа, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10 в динамике на примере 85 пациентов, больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до

68 лет, получавших лечение в стационарных отделениях ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани в 2013 – 2016 гг.

До начала противотуберкулезной терапии содержание IL-10 у больных туберкулезом легких составило  $12,47\pm2,93$  пг/мл, IL- $1\beta-8,59\pm2,04$  пг/мл, TNF- $\alpha-5,54\pm0,55$  пг/мл, IFN- $\gamma-5,93\pm3,02$  пг/мл. Таким образом, нами зафиксирована достоверно более высокая, чем в контроле, концентрация трех из четырех цитокинов - IFN- $\gamma$ , IL- $1\beta$  и IL-10.

Для больных туберкулезом, при адекватном ответе иммунной системы на внедрение М. tuberculosis, характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, к которым относятся IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . В нашей работе мы наблюдали увеличение концентрации IFN- $\gamma$  у подавляющего большинства пациентов (82,4%). OR = 21,00, CI (95%) = 10,032-43,960. Концентрация TNF- $\alpha$  была увеличена у 2,3%, уровень IL-1 $\beta$  (8,59±2,04 пг/мл) колебался в значительных пределах, достигая максимальных значений (84,93 пг/мл) при двухсторонней локализации специфического процесса с распадом легочной ткани. Концентрация TNF- $\alpha$  оставалась в пределах референтных значений у 97,7% больных, а IL-1 $\beta$  - у 70,6% больных, что, возможно, связано с тем, что у наблюдаемых нами пациентов на фоне иммунологического дисбаланса, снижения активности фагоцитов и процента фагоцитоза происходила компенсаторная гиперпродукция Т-клеток, по-видимому, преимущественно Th2 звена (OR = 1,603, CI (95%) = 0,743-3,455 для IL-1 $\beta$  и OR = 0,024, CI (95%) = 0,006-0,103 для TNF- $\alpha$ ).

Повышенная продукция ТGF-β и IL-10 Т-клетками и моноцитами / макрофагами вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа вследствие смешения баланса в сторону Th2-хелперов. Подавляя продукцию Т-лимфоцитов, данные цитокины индуцируют стойкую анергию антигенспецифических CD4+ -клеток и нейтрофилов. IL-8 и IL-10 оказывают супрессорное воздействие на макрофаги (Dheda K. et al., 2010; Harling K. et al., 2019; Gupta N, et al., 2018). Содержание IL-10 у больных туберкулезом легких составило 12,47±2,93 пг/мл, в 50,6% случаев превысив референтные значения, причем наиболее высокие значения данного показателя отмечены при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани (r=0,6). OR = 9,214, CI (95%) = 4,226-20,091. Концентрация аутоантител к коллагену (ATK) I типа у обследованных пациентов составила 10,3±4,7 мкг/мл, в 42,4% случаев превысив референтные значения. OR = 6,621, CI (95%)=1,442-30,322. Повышенное содержание ATK III типа констатировано в 21,2% случаев при среднем значении 14,5±5,04 мкг/мл. OR = 2,418, CI (95%) = 0,513-11,401. Установлено, что чем распространеннее был процесс, тем выше была концентрация аутоантител к коллагену как I (t=2,9, p=0,005), так и III типа (t=2,6, p=0,015).

По литературным данным, высокий уровень Treg-клеток, обнаруженных в периферической крови больных туберкулезом, может частично объяснять слабый иммунный ответ против М. tuberculosis, что подтверждается, например, повышенной концентрацией IL-10 в крови пациентов и может быть маркером МЛУ-ТБ (Li N. et al., 2015; Heljasvaara R. et al., 2017; Cardona P., Cardona P.J., 2019).

В процессе противотуберкулезной терапии концентрация TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 постепенно снижалась, становясь уже через 1 месяц ниже данных контроля, а через 6 месяцев TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у обследованных лиц уменьшилась до уровня ниже чувствительности метода их определения. Содержание IFN- $\gamma$ , напротив, через 1 месяц несколько увеличивалось, статистически значимо превышая данные контроля и постепенно снижалось к 6 месяцам.

В ходе выполнения научного исследования были сформированы 2 группы: 1-ая группа — 62 пациента с туберкулезом легких, вызванным лекарственночувствительными штаммами МБТ в возрасте от 18 до 55 лет (33,12±11,33) и 2-ая группа — 23 больных туберкулезом легких, вызванным лекарственноустойчивыми штаммами МБТ в возрасте от 18 до 68 лет (37±12,62).

У больных туберкулезом легких, вызванным лекарственночувствительными штаммами МБТ содержание провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) до начала специфической терапии было достоверно выше, нежели у лиц, выделяющих ЛУ штаммы МБТ, причем максимальные различия зафиксированы для IL-1β (t=3,61, р≤0,00036). Противоспалительный цитокин IL-10, напротив, определялся в большей концентрации при ЛУ-ТБ (t=2,1, p=0,047) (табл. 3). Это согласуется с литературными данными о том, что подобные изменения у больных ЛУ-ТБ могут быть связаны с персистенцией в организме хозяина M. tuberculosis и балансом между иммунными ответами Th1, Th2 и Th17 (Бердюгина О.В., Ершова А.В., 2017; Fan R. et al., 2016; Cardona P., Cardona Р.Ј., 2019). В процессе этиотропной терапии в обоих группах происходило постепенное снижение концентрации IFN-γ, IL-1β и TNF-α и увеличение IL-10 в сыворотке крови. Концентрация IL-1 $\beta$  (r=0,9), IL-10 (r=0,84) и TNF- $\alpha$  (r=0,9) в процессе лечения у больных туберкулезом, вызванным лекарственночувствительными и лекарственноустойчивыми штаммами МБТ, изменялось однотипно, что подтверждалось обнаружением прямой сильной корреляционной связи между концентрацией каждого из этих показателей при ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ на каждом этапе специфической терапии. Динамика концентрации IFN-у, напротив, в группах с ЛУ и ЛЧ МБТ была различна и между группами не коррелировала (r=-0,2) (табл. 1).

Таблица 1 — Динамика IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия ЛЧ и ЛУ штаммов МБТ

Показатель (пг/мл)	IL-1β		IL-10		TNF-α		IFN-γ	
группа	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ
до лечения	11,23###	1,48***	7,18#	14,43*##	6,04	4,19**	10,4###	3,7*
через 1 мес.	2,05	1,07	4,28	3,86	1,0	0,64	5,03#	7,06##
через 2 мес.	1,82	0,21**	3,01	4,27	1,21	0**	4,6	5,53
через 4 мес.	1,88	1,04*	3,35	2,88	0,89	0,51	2,2	6,08##
через 6 мес.	0	0	0	2,15*	0	0	4,8#	1,0*
контроль	1,59±0,41 пг/мл		5,37±1,13 пг/мл		5,24±0,55 пг/мл		1,97±0,52 пг/мл	

Примечание:

### р≤0,001 при сравнении с контролем (анализ проводился с помощью t-теста Стьюдента для зависимых переменных).

До начала специфической терапии концентрация аутоантител к коллагену I типа при туберкулезе легких с ЛЧ МБТ и ЛУ МБТ составляла 9,5±4,04 мкг/мл и 15,5±1,38 мкг/мл (t=3,17, p=0,026), аутоантител к коллагену III типа – 14,4±4,3 мкг/мл и 22,9±2,9 мкг/мл (t=7,2, p=0,001) соответственно. При динамическом наблюдении выявлена тенденция к снижению количества аутоантител к коллагену I и III типов. Однако, если у больных туберкулезом, вызванным ЛЧ МБТ, данное снижение отмечено уже через 1 месяц от начала специфической терапии (концентрация аутоантител I и III типа достоверно не отличалось от данных контроля), то при формах с ЛУ МБТ отмечалась тенденция к постепенному увеличению их концентрации (табл. 2).

Таблица 2 — Динамика аутоантител к коллагену I и III типа (мкг/мл) у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия ЛЧ и ЛУ штаммов МБТ

Показатель (мкг/мл)	Аутоантитела	а к коллагену I	Аутоантитела к коллагену III		
	типа		типа		
группа наблюдения	лч лу .		ЛЧ	ЛУ	
до лечения	9,5±4,04*	15,5±1,38#	14,4±4,3**#	22,9±2,9##	
через 1 мес.	7,9±1,5	7,5±0,8	10,2±1,5	9,4±1,4	
через 2 мес.	7,4±0,4	9,2±1,2	10,0±0,9	9,7±2,4	
через 4 мес.	7,9±2,1	9,8±2,5#	10,6±2,3*	12,3±3,1	
через 6 мес.	7,3±1,8	9,1±2,7	10,8±3,8*	13,3±3,9	
контроль	7,1±2,76		11,42±4,16		

Примечание:

<sup>\*</sup> р≤0,05 при сравнении групп ЛЧ и ЛУ

<sup>\*\*</sup> р≤0,01 при сравнении групп ЛЧ и ЛУ

<sup>\*\*\*</sup> р≤0,001 при сравнении групп ЛЧ и ЛУ

<sup>#</sup> р≤0,05 при сравнении с контролем

<sup>##</sup> р≤0,01 при сравнении с контролем

 <sup>\*</sup> р≤0,05 при сравнении групп ЛЧ и ЛУ

<sup>\*\*</sup> p≤0,001 при сравнении групп ЛЧ и ЛУ

<sup>#</sup> р<0.05 при сравнении с контролем

<sup>##</sup> р≤0,01 при сравнении с контролем (анализ проводился с помощью t-теста Стьюдента для зависимых переменных).

Полученные данные о гиперпродукции аутоантител как I, так и III типов коллагена в процессе терапии больных с ЛУ-ТБ, подтверждают ассоциацию иммунных механизмов регуляции коллагена со склонностью к замедленному регрессу заболевания и формированию выраженных остаточных изменений в легочной ткани у данной категории больных.

Интересен факт, что если до начала противотуберкулезной терапии, на высоте заболевания у больных ЛЧ-ТБ отмечались более высокие цифры провоспалительных цитокинов, то при ЛУ-ТБ, напротив, преобладала концентрация IL-10, относящегося к противоспалительным цитокинам, обладающим также и профибротическим действием, стимулируя коллагеногенез, тогда как концентрация IFN- $\gamma$ , обладающего помимо прововоспалительного действия также и антифибропластическим за счет стимуляции MMPs, при ЛЧ-ТБ была достоверно выше, чем при ЛУ-ТБ.

Туберкулез возникает не потому, что в организм человека попадают микобактерии, а в связи с их способностью беспрепятственно размножаться, используя механизмы «ускользания» от иммунных клеток. Все это позволяет предположить, что различия в продукции цитокинов при туберкулезе, вызванном ЛУ и ЛЧ МБТ, обусловлены особенностями реакции макроорганизма на ЛУ МБТ и подобное иммунное «ускользание» патогена от иммунитета хозяина является важным фактором, который следует учитывать при неэффективности лечения и туберкулезе с лекарственной устойчивостью.

ММР-1 расщепляет коллагены I – III типов, регулируя их содержание в тканях. В ходе выполнения исследования для изучения и оценки ассоциации полиморфизма гена ММР-1 с формированием, экспрессией, динамикой ведущих клинических синдромов и эффективностью специфической терапии у пациентов с туберкулезом легких из общей группы клинического наблюдения были сформированы три группы пациентов: 1-ая группа – носители 1G/1G генотипа ММР-1— 15 человек (20,3%), 2-ая группа – с полиморфизмом 2G/1G гена ММР-1— 37 человек (50%) и 3-я группа - с полиморфизмом 2G/2G гена ММР-1— 22 человека (29,7%). Достоверных отличий в выраженности клинической картины у пациентов в зависимости от полиморфизма гена ММР-1 по 1G и 2G не выявлено. В результате проводимого лечения положительная клиническая динамика в виде исчезновения симптомов интоксикации и бронхолегочных расстройств у пациентов 1-ой и 2-ой групп наступала ранее, чем в 3-ей группе.

У пациентов с генотипом 2G/2G гена MMP-1 отмечено достоверно большее по срокам сохранение симптомов интоксикации и бронхолегочных нарушений, замедленное рассасывание инфильтрации легочной ткани и закрытие полостей распада, чем с генотипом

1G/1G и G2/G1 гена MMP-1. Так, симптомы интоксикации более 3 месяцев сохранялась только у пациентов с полиморфизмом 2G/2G (19,1% случаев). Через 1 месяц лечения в 66,6% случаев пациенты с 1G/1G MMP-1 и в 67,6% - с 2G/1G генотипом MMP-1 отмечали купирование бронхолегочного синдрома. Носители 2G/2G генотипа MMP-1 отмечали улучшение к концу 1 месяца терапии только в 42,8% случаев. Спустя 2 месяца от начала противотуберкулезной терапии данный синдром не выявлялся у больных с 1G/1G и 2G/1G генотипом MMP-1 в 100% случаев. У 19,1% пациентов с G2/G2 бронхолегочный синдром сохранялся более 3-х месяцев специфической терапии (χ2=11,5, n=4, p=0,02).

Уменьшение инфильтрации в легочной ткани на контрольных рентгенотомограммах отмечено через 2 месяца этиотропной терапии у 73,3% лиц, имевших вариант 1G/1G у 56,8% больных с 2G/1G и у 47,6% больных с 2G/2G генотипом MMP-1. Отсутствие положительной рентгенологической динамики в виде рассасывания инфильтрации более 4-х месяцев наблюдалось у 14,3% пациентов с генотипом 2G/2G (при  $\chi$ 2=9,2 и n=4 p<0,05).

В нашем исследовании при сохраненной чувствительности к противотуберкулезным препаратам концентрация TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , и IFN- $\gamma$  была выше данных контроля (за исключением TNF- $\alpha$ , который у носителей генотипа 2G/2G определялся ниже контрольных значений), тогда как при ЛУ-ТБ они обнаруживались в меньших концентрациях (рис. 3-4).

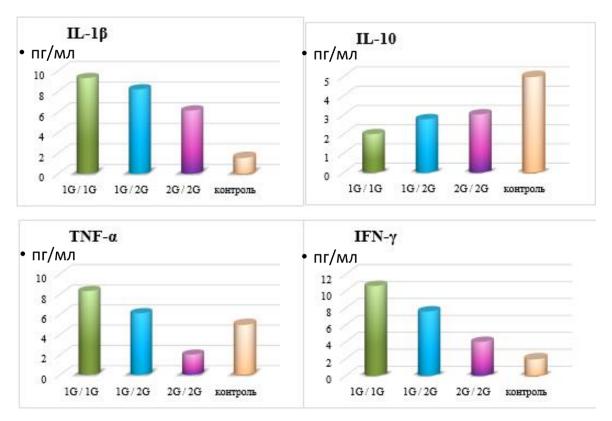


Рисунок - 3. Продукция цитокинов у больных туберкулезом легких, вызванного ЛЧ штаммами МБТ при генотипах 1G/1G, 1G/2G или 2G/2G гена MMP-1 ( $\Pi\Gamma/M\Pi$ )

При сравнении ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ максимальные значения IL-10 (как при ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ), напротив, определялись при полиморфизме 2G/2G гена MMP-1, а минимальные — при 1G/1G. При ЛУ-ТБ концентрация IL-10 определялась достоверно выше, чем при ЛЧ-ТБ (табл. 3).

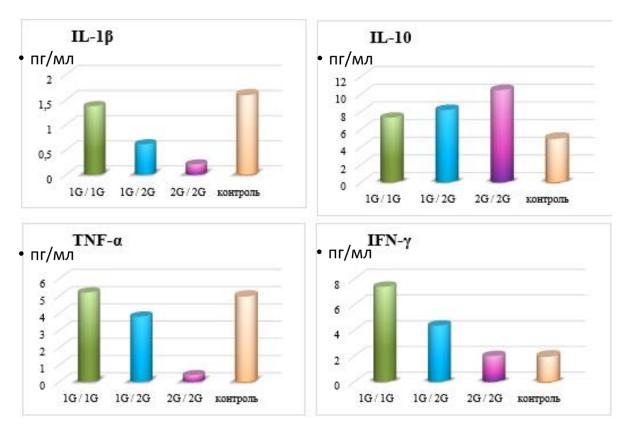


Рисунок — 4. Продукция цитокинов у больных туберкулезом легких, вызванного ЛУ штаммами МБТ при генотипах 1G/1G, 1G/2G или 2G/2G гена MMP-1 (пг/мл)

Таблица 3 — Различия в концентрации IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у больных ЛЧ и ЛУ туберкулезом легких с различными генотипами MMP-1.

Полиморфизм гена	1G/1G		1G/2G		2G/2G	
ММР-1/ цитокин	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ	ЛЧ	ЛУ
IL-1β	t=3,21, p=0,0018		t=3,3, p=0,0014		t=4,88, p=0,00005	
TNF-α	t=1,96, p=0,053		t=1,25, p=0,21		t=3,14, p=0,002	
IFN-γ	t=1,39, p=0,16		t=1,82, p=0,07		t=3,21, p=0,0018	
IL-10	t=3,36, p=0,0011		t=2,95, p=0,04		t=2,11, p=0,037	

Более низкая продукция TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  и более высокая - IL-10 у пациентов, имеющих 2G/2G генотип MMP-1 по сравнению с лицами, имеющими 1G/1G и 1G/2G генотип MMP-1 ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и худшим его

исходом, в частности, с формированием распространенных остаточных изменений в легочной ткани.

Таким образом, для пациентов с ЛУ-ТЬ, в особенности носителей полиморфизма 2G/2G гена MMP-1, характерны признаки иммуносупрессии, проявляющейся у них низкой продукцией провоспалительных цитокинов на всех этапах специфической терапии заболевания, что способствует замедленному регрессу заболевания и повышенному фиброобразованию. Эффективный курс лечения был во всех случаях туберкулеза легких у лиц с полиморфизмом 1G/1G MMP-1, в 93,1% - с полиморфизмом 2G/1G и в 80% случаев – 2G/2G гена MMP-1.

У лиц с генотипом 2G/2G MMP-1 в 63,6% (14) случаев имелась патология желудочно-кишечного тракта в виде хронического панкреатита, холецистита, гепатита «С», жирового гепатоза, язвенной болезни желудка. В 2х случаях (9,1%) был диагностирован хронический алкоголизм. В 1-ой группе данные сопутствующие заболевания встречались в 31,6% случаев (5), во 2-ой группе – 47,3% (18). НПР развились в виде полинейропатии у одного пациента из группы больных с 1G/1G полиморфизмом гена ММР-1; биохимические отклонения трансаминаз (АЛТ, АСТ) при отсутствии клинических проявлений были у одного пациента с 2G/1G полиморфизмом гена ММР-1 и у двоих человек с 2G/2G полиморфизмом ММР-1; гиперферментемия (АЛТ, АСТ) на фоне жалоб на тошноту и однократную рвоту при отсутствии гепатомегалии, констатирована у одного пациента с генотипом 2G/2G ММР-1. Данные НПР не потребовали изменения схемы специфической терапии, но подавляющее большинство их было связано с токсическим действием на ЖКТ и преобладали они у пациентов 3-ей группы (1-ая группа – 6,5%, 2-ая группа – 2,6%, 3-я группа – 13,6%).

У пациентов, являвшихся носителями генотипа 2G/2G гена MMP-1 отмечена тенденция к затяжному течению туберкулеза по сравнению с генотипами 1G/1G и 2G/1G гена MMP-1. Именно у данной категории больных отмечено достоверно большее по срокам сохранение симптомов интоксикации и бронхолегочных нарушений, замедленное рассасывание инфильтрации в легочной ткани и закрытие полостей распада, чем у больных с полиморфизмом 1G/1G и 2G/1G гена MMP-1. Рецидивы заболевания чаще констатированы так же в группе пациентов с полиморфизмом 2G/2G гена MMP-1 (1G/1G MMP-1 - 6,7% случаев, 2G/1G MMP-1 - 27% случаев, 2G/2G MMP-1 - 36,4% случаев). Таким образом, исследование полиморфизма гена MMP-1 у больных туберкулезом легких можно использовать в качестве прогностического критерия клинического течения туберкулеза, для своевременной коррекции специфической терапии и обоснования назначения лекарственных средств, влияющих на обмен коллагена.

Критический анализ литературы и результатов собственных наблюдений позволили определить иммуногенетические аспекты течения лекарственночувствительного и лекарственноустойчивого туберкулеза легких и на основании полученных данных создать прогностическую шкалу оценки риска возникновения рецидива заболевания. Был проведен анализ отдаленных результатов лечения (в течение последующих пяти лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии) 111 больных туберкулезом легких, которым в разгар болезни определялись концентрация IFN-γ, IL-1β, TNF-α, IL-10, ATK I и ATK III и на основании полученных данных, с помощью выстроенных шкал риска развития рецидива заболевания, для больных ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ разработан алгоритм прогнозирования рецидива заболевания. Из 111 пациентов 67 больных было с ЛЧ-ТБ и 44 – с ЛУ-ТБ.

Оценка возникновения рецидива проводилась с использованием следующих формул:

$$R_{III} = R_{IFN-\gamma} + R_{IL-10} + R_{ATKI} + R_{ATKIII}$$
  
 $R_{IIV} = R_{IFN-\nu} + R_{IL-10} + R_{ATKI} + R_{ATKIIII}$ 

где:

 $R_{\rm лч}$  — суммарное количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива у пациентов с ЛЧ-ТБ,

 $R_{\rm лy}$  — суммарное количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива у пациентов с ЛУ-ТБ,

 $R_{IFN-\gamma}$  — количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива по содержанию IFN- $\gamma$ ,

 $R_{IL-10}$  - количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива по содержанию IL-10,

 $R_{ATKI}$  - количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива по содержанию ATK I,

 $R_{ATKIII}$  - количество баллов, характеризующее уровень риска возникновения рецидива по содержанию АТК III.

Для полученных значений как для  $R_{ny}$ , так и для  $R_{ny}$  предлагалась следующая градация:

- 10-12 баллов высокий риск рецидива;
- 7-9 баллов средний риск рецидива;
- 4-6 баллов низкий риск рецидива;
- 0-3 баллов риск рецидива отсутствует.

Сопоставив предполагаемую и фактическую частоту развития рецидива у лиц с ЛЧ-ТБ ( $\chi^2$ =0,352 при k=1 и p=0,05) и с ЛУ-ТБ ( $\chi^2$ =0,418 при k=1 и p=0,05), мы получили достоверные доказательства правильности предложенной методики в обеих группах наблюдения (табл. 4-5).

Таким образом, у больных как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ, имеющих по шкале оценочного риска 7 и более баллов, достоверно чаще, чем у лиц с меньшим количеством баллов (от 0 до 6) возникают рецидивы заболевания, что позволяет предложить использовать данный алгоритм в практике врача-фтизиатра для прогнозирования риска развития рецидива и выбору средств патогенетической терапии с учетом нарушений метаболизма коллагена.

Таблица 4 — Шкала оценки риска рецидива для больных лекарственночувствительным туберкулезом легких

Показатель	Баллы						
	0	1	2	3			
IFN-γ (пг/мл)	6,93 и более	5,92 - 6,92	4,91 - 5,91	4,9 и менее			
IL-10 (пг/мл)	6,08 и более	4,05 и менее	4,06 - 5,06	5,07 - 6,07			
АТК I (мкг/мл)	7,1 и менее	7,2 - 9,25	10,26 и более	9,25 - 10,25			
ATK III (мкг/мл)	20,01 и более	12,58 - 20,0	11,57 и менее	11,58 - 12,58			

Таблица 5 — Шкала оценки риска рецидива для больных лекарственноустойчивым туберкулезом легких

Показатель	Баллы						
	0	1	2	3			
IFN-γ (пг/мл)	5,59 и более	4,58 - 5,59	3,58 - 4,57	3,57 и менее			
IL-10 (пг/мл)	5 и более	3,26 - 4,9	2,25 и менее	2,25 - 3,25			
АТК I (мкг/мл)	7,1 и менее	7,2 - 12,41	13,43 и более	12,42 - 13,42			
ATK III (мкг/мл)	20,01 и более	12,18 - 20,0	11,16 и менее	11,17 - 12,17			

Проведен анализ отдаленных результатов эффективности лечения (в течение последующих пяти лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии) туберкулеза легких в ассоциации с конкретным генотипом гена ММР-1 (1G/1G, 1G/2G, 2G/2G). Эффективность метода рассчитывали с помощью таблицы сопряженности. У больных с ЛУ-ТБ определили частоту неблагоприятных исходов (ЧНИ): ЧНИ = 0,6 у пациентов с полиморфизмом 2G/2G MMP-1, ЧНИ = 0,4 у больных ЛУ-ТБ с прочими генотипами ММР-1. Снижение абсолютного риска (САР) составило 20% для носителей 1G/1G и 1G/2G генотипа по сравнению с 2G/2G. Снижение относительного риска (СОР) – уменьшение частоты неблагоприятных исходов в основной группе (ЧНИО) по отношению к группе сравнения (ЧНИС) (2G/2G MMP-1) больных с ЛУ-ТБ составило 33,3%:

$$COP = \frac{|AHMO - AHMC| \times 100\%}{AHMC} = \frac{20\%}{0.6} = 33,3\%.$$

У больных с ЛЧ-ТБ также определили частоту неблагоприятных исходов (ЧНИ): ЧНИ = 0,4 у пациентов с полиморфизмом 2G/2G MMP-1, ЧНИ = 0,1 у больных ЛЧ-ТБ являющихся носителями 2G/1G или 1G/1G полиморфизма гена MMP-1. CAP = 30%. COP – уменьшение частоты неблагоприятных исходов в основной группе по отношению к группе сравнения (2G/2GMMP-1) больных с ЛЧ-ТБ:

$$COP = \frac{|\text{YHMO-YHMC}| \times 100\%}{|\text{YHMC}|} = \frac{30\%}{0.4} = 75\%.$$

2G/2G полиморфизм гена MMP-1 ассоциирован с развитием раннего рецидива туберкулеза как в случае ЛУ-ТБ, так и ЛЧ-ТБ, но частота их возникновения в целом выше в группе больных с ЛУ-ТБ, являющихся носителями 2G/2G полиморфизма гена MMP-1. Таким образом, определение полиморфизма гена MMP-1 в практической фтизиатрии позволяет прогнозировать не только особенности течения заболевания, но и вероятность развития рецидива специфического процесса как при ЛЧ-ТБ, так и при ЛУ-ТБ, что открывает новые перспективы для повышения эффективности терапии данных категорий пациентов.

Учитывая, что у лиц с нарушениями синтеза и / или распада коллагена туберкулез легких протекает тяжелее и заканчивается с большими остаточными изменениями в легочной ткани нежели у пациентов без данных отклонений, то было решено изучить имеются ли нарушения коллагенового обмена уже на этапе первичного инфицирования МБТ у лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом. По данным литературы лица с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в 6 раз чаще обращаются медицинской помощью И оформляют листы нетрудоспособности, чем другие слои населения. Этот показатель отражает, по-видимому, не только состояние здоровья данных людей, но и уровень оказания им лечебнопрофилактической помощи (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). НДСТ является одним из факторов риска развития медленно разрешающейся (затяжной) пневмонии, а также достоверно чаще встречается у больных инфильтративным туберкулезом легких, чем пневмонией (Осика С.И. с соавт., 2018; Чеботарёва, А.А., 2009).

Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани определялись у 156 пациентов в возрасте 9,84±6,04 лет. 1 группа — 80 человек, с риском развития туберкулеза (первичное инфицирование МБТ, инфицирование с нарастанием

туберкулиновой чувствительности, гиперергическая реакция Манту 2ТЕ ППД-Л) или на противорецидивном лечении (ранее перенесенный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в анамнезе), 2 группа — 41 ребенок, проходивший диспансеризацию (соответственно возрасту) в городской детской поликлинике № 5 г. Астрахани, 3 группа — 35 детей, больных активным туберкулезом легких, находившихся на лечении в клиническом отделении.

Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще выявлялись у пациентов, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом по данным иммунодиагностики (первичное инфицирование МБТ, гиперергическая реакция Манту 2ТЕ), а также у больных туберкулезом, по сравнению с пациентами без данного риска (р<0,05) (табл. 6).

Таблица 6 – Признаки НДСТ в наблюдаемых группах (%)

	1-я	группа	2-я	группа	3 группа		
Признак НДСТ	%	абс	%	абс	%	абс	
		RR $1 = 2,111,$	CI (95%)	= 1,473-3,3; RI	R 2 = 1,00;		
		RR 3 = 1,481, CI (95%) = 0,876-2,476					
голубые склеры	52,5	42	26,8	11	62,9	22	
				(95%) = 0,53-0			
				(95%) = 0.659-1			
		1	1	(95%) = 0,3-0,			
торчащие уши	38,8	31	51,2		51,4	18	
		RR $1 = 1,405, 0$	` /	, , ,	,	<b>;</b>	
_	RR 3 = 2,476, CI (95%) = 1,442-4,251					10	
готическое небо	28,8	23	9,8	4	28,6	10	
		RR $1 = 1,383, 0$	` /	, , ,	,	<b>;</b>	
***************************************	10	$\frac{RR 3 = 1}{8}$		(95%) = 1,098-3		4	
нарушения прикуса	10	Ŭ	2,4	$\frac{1}{105\%} = 1,093-1$	11,4	4	
				(0.5%) = 1,093-1 (0.5%) = 0,659-1			
			, ,	(95%) = 0.591 - 0.591			
сколиоз	38,8	31	17,9	7	51,4	18	
	2 3,5	RR 1 = 2		(95%) = 1,473	,		
			, ,	(0.5%) = 0.639-1	, ,		
		RR 3 = 2	2,16, CI (9	5%) = 1,365-3	,417		
нарушения осанки	26,2	21	12,2	5	34,3	12	
			, ,	(95%) = 1,473-	, ,		
			, ,	95%) = 0,64-1,	,		
гипермобильность	RR 3 = 1,444, CI (95%) = 0,9-2,317						
суставов	28,8	23	24,4	10	40	14	
				(95%) = 1,05-,7			
		RR $2 = 0.9$ , CI $(95\%) = 0.652-1.242$ ;					
	20		· ·	(95%) = 1,188-2	1		
плоскостопие	20	16	7,3	3	25,7	9	

	1-я	группа	2-я	2-я группа		уппа		
Признак НДСТ	%	абс	%	абс	%	абс		
деформация		RR 1 = 1,00; OR2 = 1,00; OR3 = 1,00						
конечностей	16,2	13	19,5	8	17,1	6		
			,	5%) = 0,099-0	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
				5%) = 0,139-0,				
		RR 3 = 1	,159 CI (9	(5%) = 0,748-1	,796			
MAPC	3,8	3	29,3	12	22,9	8		
		RR 1 = 1	,145, CI (9	(5%) = 0.751-1	,746;			
		$RR\ 2=0$	,636, CI (9	(5%) = 1,188-2	,917;			
неврологические		RR 3 = 1	,861, CI (9	(95%) = 0,591-0	,765			
нарушения	7,5	6	4,9	2	20	7		
		RR 1 = 0	,904, CI (9	(5%) = 0,437-1	,871;			
	RR $2 = 0.716$ , CI $(95\%) = 0.142-3.613$ ;							
	RR 3 = 1,81, CI (95%) = 0,606-1,929							
миопия	3,8	3	4,9	2	2,9	1		

Примечание:

RR1 при сравнении 1-ой и 2-ой группы;

RR2 при сравнении 1-ой и 3-ей группы;

RR3 при сравнении 2-ой и 3-ей группы.

Большее число признаков НДСТ обнаружено у детей с риском заболевания туберкулезом, чем без него (при t=2,5p<0,05; при n=2 и  $\chi$ 2=6,4, p<0,05). Известно, что жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у детей с легкой степенью идиопатического сколиоза (от 20 до 30°) зависит в основном от грудного кифоза, легочные объемы уменьшаются не столько из-за увеличения угла бокового искривления, сколько в связи с изменениями нормального грудного кифоза (плоская спина, круглая спина и т.п) (Szopa A. et al., 2017; Lin Y.et al., 2019). Сколиоз и / или нарушения осанки приводят к рестриктивной легочной дисфункции, снижая дыхательные объемы и отрицательно влияя на устойчивость к физическим нагрузкам. По мере нарастания физической нагрузки у этих пациентов отмечается отчетливая тенденция к нарушению вентиляционной функции легких, включая также низкую минутную вентиляцию и увеличение частоты дыхания.

НДСТ при риске развития специфического заболевания в 80% случаев проявлялась патологией позвоночника (сколиоз, нарушение осанки), которая в 55% сочеталась с гипермобильностью суставов, а также дисморфиями челюстно-лицевой области (готическое небо, нарушение прикуса), обнаруживавшимися в 45,5% случаев. Подобная тенденция отмечена и у пациентов с активным туберкулезом легких. Данные признаки встречались примерно в одинаковом числе случаев у детей 1-ой и 3-ей групп, тогда как во 2-ой группе они выявлялись достоверно реже, чем в 1-ой (при t=3,2p<0,05) или в 3-ей группах (при t=2,8 p<0,05). Таким образом, достоверных различий в числе признаков НДСТ и их качественной характеристике у детей из группы риска по заболеванию туберкулезом по данным иммунодиагностики и пациентов с активным специфическим процессом нами

не обнаружено. Для детей, не имеющих данного риска, более характерны «торчащие» уши, малые аномалии развития сердца и вальгусные или варусные деформации конечностей. Следовательно, риск развития специфического процесса выше в случае появления тех признаков НДСТ, которые могут быть ассоциированы с эффективной работой респираторной системы. Содержание аутоантител к коллагену I и II типа в этом случае бывает умеренно повышено, причем наиболее достоверны изменения концентрации аутоантител к коллагену II типа, содержание которых отражает в большей степени состояние связочного аппарата, а не костной ткани (табл. 7).

Таблица 7 — Концентрация аутоантител к коллагену I и II типа при патологии опорнодвигательного аппарата (ед. опт. плотн.)

Признак есть/ нет		1		ильность авов	деформация конечностей		плоскостопие			
есть/ нет	+	_	+	_	+	_	+	_		
	p=0.	p=0,05 p=0,05		p<0,1		p>0,1				
АТК І типа	$0,268\pm$	$0,224\pm$	$0,264\pm$	$0,240\pm$	0,262±	$0,249\pm$	$0,252\pm$	$0,249\pm$		
АТКТТИПа	0,0018	0,023	0,019	0,016	0,0022	0,017	0,0011	0,018		
	p<0,05		p<0,02		p<0,02 p=		p=0,07		p>0,1	
АТК II типа	$0,252\pm$	$0,225\pm$	$0,256\pm$	0,229±	0,255±	$0,239\pm$	$0,249\pm$	0,238±		
	0,019	0,021	0,016	0,018	0,0019	0,022	0,0018	0,017		

#### Примечание:

Все наблюдаемые в 1-ой группе дети входили в группу риска по заболеванию туберкулезом по данным иммунодиагностики и, соответственно, получили превентивную терапию противотуберкулезными препаратами (изониазид и рифампицин или изониазид и пиразинамид), на фоне гепатопротекторов и витаминов (В<sub>6</sub>).

В случае обнаружения нарушения осанки и сколиоза дети посещали занятия ЛФК с выполнением комплекса упражнений, направленных на коррекцию деформации позвоночника. На протяжении последующих лет (2010 – 2020 гг.): ни одного случая активного туберкулеза у данных детей выявлено не было. Из 35 пациентов с туберкулезом у 32 (92,4%) были признаки НДСТ. В 22 случаях из 32 (68,8%) потребовалось увеличивать срок пребывания в стационаре для получения курса противотуберкулезной терапии на 30 к/дней, что способствовало эффективному излечению данного контингента, так как в дальнейшем (с 2010 по 2020 гг.) ни у одного из 35 наблюдавшихся нами детей рецидива или нового случая заболевания констатировано не было. Таким образом, пациентам с НДСТ для повышения эффективности превентивной терапии туберкулеза в комплекс

<sup>«+» -</sup> признак присутствует;

<sup>«-» -</sup> признак не определяется;

p — достоверность различия между наблюдаемыми группами (анализ проводился с помощью t-теста Стьюдента для зависимых переменных).

мероприятий целесообразно включать проведение ЛФК, а также назначение им витаминов и минералов, стимулирующих коллагенообразование.

#### выводы

- 1. В Астраханской области отмечается снижение показателей смертности (2011г. 27,7 на 100 тыс.населения, 2018 г. 11,2 на 100 тыс.населения), заболеваемости (98 на 100 тыс.населения и 72,2 на 100 тыс.населения) и распространенности туберкулеза (240,7 на 100 тыс.населения и 128,3 на 100 тыс.населения). Однако они стабильно превышают среднероссийские (показатель смертности от туберкулеза в 2018 г. в АО выше чем в РФ на 89,8%, показатель распространенности туберкулеза на 26,3%). Развитию как ранних, так и поздних рецидивов способствуют большие остаточные изменения в легочной ткани (87,9%), лекарственная устойчивость МБТ к ПТП (МЛУ 51,5%, ШЛУ 27,3%), отрыв больного от лечения или раннее прекращение курса противотуберкулезной терапии (33,3%), а также наличие у них хронических сопутствующих заболеваний (33,3%).
- 2. У 57,6% больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями имеются распространенные процессы в легочной ткани, в 41,7% случаев отмечается выраженная симптоматика основного заболевания, в 74,6% бактериовыделение. Для пациентов с сопутствующей патологией характерна склонность к формированию широкой лекарственной устойчивости МБТ (χ²=5,9, р=0,5). Возникновение заболевания на фоне сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом легких на 35,6% повышает вероятность развития у них неблагоприятных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.
- 3. Для носителей 2G/2G генотипа гена MMP-1 присуща тенденция к затяжному течению туберкулеза, что подтверждается достоверно большим по срокам сохранением симптомов интоксикации и бронхолегочных нарушений ( $\chi^2$ =11,5, n= 4, p=0,02), замедленным рассасыванием инфильтрации легочной ткани ( $\chi^2$ =9,2, n= 4, p<0,05) и закрытием полостей распада ( $\chi^2$ =10,3, n= 4, p=0,03), чем у больных с 1G/1G и 2G/1G полиморфизмом гена MMP-1. Низкая продукция TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  и высокая IL-10 характерны для больных туберкулезом легких, имеющих 2G/2G полиморфизм гена MMP-1 по сравнению с носителями генотипа 1G/1G и 1G/2G MMP-1.
- 4. Для больных туберкулезом легких в разгар заболевания характерны повышенная продукция IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α и снижение уровня их синтеза при затихании специфического процесса на фоне эффективной этиотропной терапии. Уровень аутоантител к коллагену I типа в 42,4% случаев превышает референтные значения (ОR

- = 6,621, CI (95%) = 1,442-30,322), аутоантител к коллагену III типа в 21,2% случаев (OR = 2,418, CI (95%) = 0,513-11,401). Чем больше распространенность процесса в легочной ткани, тем выше уровень аутоантител к коллагену как I (p=0,005), так и III типа (p=0,015).
- 5. У больных туберкулезом легких, вызванным ЛЧ штаммами МБТ, содержание провоспалительных цитокинов (IFN-γ, IL-1β и TNF-α) до начала специфической терапии достоверно выше, чем у лиц, выделяющих ЛУ штаммы МБТ, тогда как экспрессия противовоспалительного цитокина IL-10, напротив, преобладает у лиц с ЛУ-ТБ. В процессе этиотропной терапии происходит постепенное снижение концентрации IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови в обеих группах. Для пациентов с ЛУ-ТБ, особенно имеющих 2G/2G генотип ММР-1, характерны признаки дисбаланса Th1 / Th2 и иммуносупрессии, что проявляется у них угнетением Th1-клеток, ответственных за экспрессию провоспалительных цитокинов, на всех этапах специфической терапии заболевания. У больных туберкулезом, вызванным ЛЧ МБТ, концентрация аутоантител I и III типа в процессе противотуберкулезной терапии уменьшается и уже через 1 месяц от ее начала не отличается от данных контроля, при формах туберкулеза с ЛУ МБТ со 2 месяца для АТК I и с 4 месяца терапии для АТК III наблюдается постепенное увеличение их концентрации, достоверно отличающееся от группы пациентов с ЛЧ МБТ (р≤0,05).
- 6. При ЛЧ-ТБ в большей степени, чем при ЛУ-ТБ, возникновение рецидива ассоциировано с 2G/2G полиморфизмом гена ММР-1 (COP = 75% и 33,3% при ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ соответственно.
- 7. Разработанный алгоритм прогнозирования рецидива туберкулеза с помощью оценочной шкалы риска, основанной на выявлении определенного соотношения концентраций IFN-ү, IL-10, ATK I и ATK III в разгар заболевания, позволяет прогнозировать риск развития рецидива в течение пяти последующих лет с момента завершения курса противотуберкулезной терапии у больных как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ, при сумме 7 баллов и более.
- 8. У пациентов с активным туберкулезом легких, как и у лиц, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом по данным иммунодиагностики достоверно чаще, чем у лиц без данного риска, недифференцированная дисплазия соединительной ткани проявляется патологией позвоночника (80%, в том числе: сколиоз, нарушение осанки), которая может сочетаться с гипермобильностью суставов (55%) и дисморфиями челюстно-лицевой области (45,5%, в том числе: готическое небо, нарушение прикуса) (t=2,8, p<0,05 для туберкулеза, t=3,2, p<0,05 для групп риска).

9. Концентрация аутоантител к коллагену I и II типов у пациентов с деформациями позвоночника выше, чем без данного признака (для ATK I p=0,05; для ATK II p<0,05), подобная тенденция отмечена и при гипермобильности суставов (для ATK I p=0,05; для ATK II p<0,02). Прочие признаки поражения опорно-двигательной системы НДСТ, как и дисморфии челюстно-лицевой области достоверного влияния на уровень аутоантител к коллагену I и II типов не оказывают.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Проводить больным туберкулезом легких определение генотипа гена MMP-1, и, в случае обнаружения 2G/2G генотипа включать в комплекс патогенетической терапии препараты, способствующие снижению активности матриксной металлапротеазы-1 для повышения эффективности лечения данной категории пациентов.
- 2. Проводить больным туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями ЖКТ определение полиморфизма гена ММР-1 и, в случае обнаружения 2G/2G генотипа, в полной мере использовать возможности патогенетической терапии с момента назначения противотуберкулезных препаратов для предупреждения развития гепатотоксических реакций.
- 3. Определять концентрацию аутоантител к коллагену I и III типа, IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α до начала терапии и в процессе ее проведения у больных туберкулезом легких с целью оценки коллагенового обмена и своевременной коррекции его нарушений, особенно в случае развития туберкулеза легких, вызванного лекарственноустойчивыми штаммами МБТ.
- 4. Использование алгоритма прогнозирования рецидива туберкулеза с помощью оценочной шкалы риска, основанной на выявлении определенного соотношения концентраций IFN-γ, IL-10, ATK I и ATK III в разгар заболевания позволит своевременно прогнозировать риск развития рецидива заболевания у больных как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ.
- 5. Включить в общий комплекс оценки риска развития туберкулеза выявление внешних признаков недифференциованной дисплазии соединительной ткани (деформации позвоночника, гипермобильность суставов, дисморфии челюстно-лицевой области) и определение у данных пациентов концентрации аутоантител к коллагенам I и II типа с целью повышения эффективности превентивных мероприятий по развитию заболевания.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом / Л.Г. Тарасова, А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева, В.А. Крошкина // Труды Астраханской Государственной медицинской академии. Т.41 (LXV). «Актуальные вопросы современной медицины». (Тез. докл. 87-й итоговой научно-практической конференции сотрудников академии, врачей города и области). Астрахань. 2010. С. 197-198.
- Проявления дисплазии соединительной ткани у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом / Л.Г. Тарасова, А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева, В.А. Крошкина // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. Материалы 15 Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». 2010. № 3(41). С. 168.
- 3. Ситкалиева Ф.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей с ротационным подвывихом атланта / Ф.С. Ситкалиева, Л.Г. Тарасова, А.Н. Тарасов // Сборник тезисов IX съезда травматологов ортопедов. Саратов. 2010. С. 965.
- 4. Тарасова, Л.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей с риском заболевания туберкулезом / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Ф.С. Ситкалиева // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2010. С. 130-131.
- 5. Тарасова, Л.Г. Признаки недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей с риском заболевания туберкулезом /Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». С-Пб. 2010. С. 173.
- 6. Антитела к коллагену I и II типа у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани из групп риска по заболеванию туберкулезом / Л.Г. Тарасова, А.Н. Тарасов // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», М., 2011. С. 858.
- Лекарственноустойчивый туберкулез у детей Астраханской области. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.В. Мещерякова, Р.Р. Бикбаев // Туберкулез и болезни легких. 2011. – № 5. – С. 182-183

- Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Л.Г.
  Тарасова, Н.С. Черкасов, Е.Н. Стрельцова, А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева //
  Астраханский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 119-123.
- Риск заболевания туберкулезом у детей на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. Материалы 16 Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». 2011. № 3 (45). С. 72.
- Роль антител к коллагену I и II типа при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей с риском заболевания туберкулезом / Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 2 / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.С. Черкасов, А.Н. Тарасов // Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва Тверь Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. − С. 76-81.
- 11. Ситкалиева, Ф.С. Нарушения регуляции метаболизма коллагена у детей с ротационным подвывихом атланта / Ф.С. Ситкалиева, А.Н. Тарасов, Л.Г. Тарасова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва Тверь Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. С. 166-171.
- 12. Тарасова, Л.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей и риск заболевания туберкулезом. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Ф.С. Ситкалиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 1. С. 23-26.
- 13. Тарасова, Л.Г. Сравнительная оценка недифференцированной соединительнотканной дисплазии у больных туберкулезом и детей с риском его развития / Л.Г. Тарасова, Д.Р. Мухамедзянова, Э.Х. Кулушева // Материалы X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2011. С. 128.
- 14. Особенности течения туберкулеза легких с различными видами лекарственной устойчивости mycobacterium tuberculosis / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» 24-25 сентября 2012 г., Астрахань. 2012. С. 146-148.

- 15. Тарасова, Л.Г. Табакокурение и туберкулез легких / Сборник трудов конгресса. XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2012. С. 286-287.
- 16. Тарасова, Л.Г. Туберкулез у детей Астраханской области / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 107-111.
- 17. Взаимосвязь возникновения неблагоприятных побочных реакций при приеме препаратов и хронической патологии желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, И.Г. Мышлякова, Д.Р. Мухамедзянова, М.Х. Сайфулин // Материалы XII межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», посвященной 95-летию Астраханской государственной медицинской академии Астрахань, 2013 г. С. 186-189.
- 18. Тарасов, А.Н. Аутоантитела к коллагенам при ротационном подвывихе атланта в сочетании с синдромом гипермобильности суставов /А.Н. Тарасов, Ф.С. Ситкалиева, Л.Г. Тарасова // Вестник Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. 2013. № 4. С. 82-83.
- 19. Тарасова, Л.Г. Впервые выявленный туберкулез легких у подростков и взрослых. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.В. Мещерякова // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90. № 6. С. 088-089.
- 20. Тарасова, Л.Г. Сопутствующие заболевания при туберкулезе легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2013. С. 327.
- Тарасова, Л.Г. Туберкулез легких у мужчин Астраханской области / Л.Г. Тарасова,
   Е.Н. Стрельцова, В.Н. Плискин // Астраханский медицинский журнал. 2013. № 4. С. 111-116.
- 22. Тарасова, Л.Г. Туберкулез легких на фоне сопутствующих заболеваний / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Труды Астраханской Государственной медицинской академии. Т.43. «Высокотехнологичные и инновационные методы диагностики и лечения в практику здравоохранения» (к 95-летию основания вуза). Астрахань. 2013. С. 240-242.
- 23. Ортопедическая патология у детей из групп риска по заболеванию туберкулезом / Л.Г. Тарасова, А.Н. Тарасов, Н.А. Попова, Н.В. Мещерякова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии»,

- посвященной 85-тилетию со дня рождения Н.П. Демичева. Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2014. С. 175-176.
- 24. Тарасова, Л.Г. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза у детей с риском заболевания туберкулезом. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91. № 8. С. 101-102.
- 25. Тарасова, Л.Г. Особенности иммунологического статуса больного туберкулезом легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.А. Попова // Сборник трудов конгресса. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2014. С. 293.
- 26. Тарасова, Л.Г. Причины рецидивов туберкулеза легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 125-130.
- 27. Тарасова, Л.Г. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе (Обзор литературы) / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Б.И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 11. С. 4-8.
- 28. Тарасова, Л.Г. Иммунологический статус больного туберкулезом. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5. — № 1. — С. 85-88. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-85-88.
- Тарасова, Л.Г. Патогенетическая роль TNF-α, IL-1β, IL-10 и аутоантител к коллагену І и ІІІ типов при туберкулезе легких. / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Н.А. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 177-178.
- 30. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / Стрельцова Е.Н., Тарасова Л.Г., М.Х. Сайфулин, Н.С. Аверенкова // Туберкулез и болезни легких. -2015. -№ 5. С. 176-177.
- 31. Сайфулин, М.Х. Эффективность массовой флюорографии как метода раннего выявления туберкулеза легких / М.Х. Сайфулин, Н.С. Аверенкова, Л.Г. Тарасова // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 50-51.
- 32. Тарасова, Л.Г. Иммунные аспекты коллагенового обмена при туберкулезе (Обзор литературы) / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 2. С. 51-55.
- 33. Тарасова, Л.Г. Особенности коллагенового обмена в сопоставлении с иммунологическим статусом у больных туберкулезом легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 100-105.
- 34. Тарасова, Л.Г. Цитокиновый профиль и коллагеновый обмен при туберкулезе легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Сборник трудов конгресса. XXV Национальный

- конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2015. С. 214.
- 35. Динамика IFN-γ, TNF-α, IL-1β И IL-10 у больных с лекарственноустойчивыми и лекарственно-чувствительными формами туберкулеза легких в процессе специфической терапии / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова Б.И. Кантемирова, Ю.Р. Байнакова // Тезисы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященная памяти академика РАМН М.И. Перельмана. М., 2016. С. 46-47.
- 36. Цитокиновый профиль у больных туберкулезом легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Х.М. Гилимзянов, Б.И. Кантемирова, Н.Б. Касимова // Астраханский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 84-92.
- 37. Влияние делеции гена ММР-1 на экспрессию ведущих клинических синдромов и эффективность терапии у больных туберкулезом легких / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Технологии живых систем. − 2017. № 3. С. 52-57.
- 38. Тарасова, Л.Г. Взаимосвязь делеции гена ММР-1 и течения туберкулеза легких / Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5-6 октября 2017 г.). Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. С. 168-170.
- 39. Тарасова, Л.Г. Экспрессия ведущих клинических синдромов и эффективность терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от делеции гена ММР1 / Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2017. С. 141-142.
- 40. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью, в Астраханской области / Л.Г. Тарасова, М.Х. Сайфулин, Н.А. Попова, Н.С. Аверенкова // Сборник трудов конгресса. XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А.Г. Чучалина М.: ДизайнПресс, 2017. С. 147.
- 41. Тарасова, Л.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и риск развития туберкулеза / Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4-5 октября 2018 г.). Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2018. С. 182-184.
- 42. Тарасова, Л.Г. Иммуногенетические аспекты коллагенового обмена у больных лекарственночувствительным и лекарственноустойчивым туберкулезом легких / Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV Международной

- конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 24-25 октября 2019 г.). Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2019. С 142-144.
- 43. Тарасова, Л.Г. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани как предикторы риска развития туберкулеза у детей / Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии. Материалы научнопрактической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. Н.П. Демичева (г. Астрахань, 22-23 марта 2019 г.). Под ред. д.м.н. С.В. Дианова и д.м.н. А.Н. Тарасова. Астрахань, 2019. С.126-128.
- 44. Тарасова, Л.Г. Влияние полиморфизма гена ММР-1 и аутоантител к коллагену I и III типа на течение заболевания у больных лекарственночувствительным и лекарственноустойчивым туберкулезом легких / VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (25–27 ноября 2019 года, Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского (президент конгресса). СПб., 2019. С. 291-293.
- 45. Тарасова, Л.Г. Отдаленные результаты лечения лекарственночувствительного и лекарственноустойчивого туберкулеза легких в зависимости от полиморфизма гена ММР-1/ Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15. № 4. С. 81-88.
- 46. Тарасова, Л.Г. Прогнозирование рецидива туберкулеза легких / Журнал инфектологии. 2021. Приложение 1. Том 13. № 1. С. 140.
- 47. Tarasova L.G. The impact of the deletion of the MMP-1 gene on the expression of symptoms and the effectiveness of treatment in patients with pulmonary tuberculosis. Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. № 4. С. 697.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – Астраханская область

АТК – аутоантитела к коллагену

ЛЧ МБТ – лекарственно-чувствительные микобактерии туберкулеза

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ММР-1 – матриксная металлопротеаза-1

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

НПР – неблагоприятная побочная реакция

ОДА – опорно-двигательный аппарат

ПВА – поствакцинальная аллергия

ПТП – противотуберкулезные препараты

ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

IFN-γ – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

MMPs – матриксные металлопротеазы

TIMPs – ингибиторы матриксных металлопротеаз

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа

OR – «отношение шансов»

RR – «относительный риск»

	Выходные д	цанные тип	ографии		*	
Ваказ №		Объем	п.л.	Т	<u>Гираж 100</u>	ЭКЗ.

(Третья страница обложки автореферата)