Вивчення механізмів перебудови легеневої тканини при деструктивному туберкульозі

О.С. Шевченко¹, І.А. Овчаренко¹, Л.Д. Тодоріко²

1. Харківський національний медичний університет, м. Харків

2. ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Конфлікт інтересів: відсутній

ВСТУП. Руйнація позаклітинного матриксу є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневій тканині при туберкульозному запаленні.

МЕТА. Дослідження динаміки показників реорганізації сполучної тканини при туберкульозі (ТБ) легень із різним профілем резистентності збудника до протитуберкульозних препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. 124 пацієнти з новими випадками ТБ легень: група I (n=84) – хворі на мультирезистентний ТБ; група II (n=40) – хворі на ТБ легень зі збереженою чутливістю збудника до препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ. Через 3 місяці лікування в групі I залишалось 11,9 % пацієнтів із бактеріовиділенням. Через 3 місяці лікування в групі II відбувалося зниження активності макрофагів на тлі припинення бактеріовиділення та зниження рівнів матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), білковозв'язаного оксипроліну (ОБЗ) та альдостерону (АС), що свідчить про уповільнення процесів деструкції на тлі невисокої фібротичної активності. Через 3 місяці лікування в групі I фіброзоутворення було активнішим, супроводжувалося наростанням рівня ОБЗ і зниженням рівня оксипроліну вільного (ОВ). Уповільнена конверсія мокротиння в групі I супроводжувалася уповільненням (на 8,2 %) зниженням співвідношення ММП-9/тканинного інгібітора матричних протеїназ-1 (ТІМП-1) через подальше зростання рівня ММП-9.

ВИСНОВКИ. У групі I спостерігалася достовірно висока активність процесів деструкції, натомість у групі II мала місце менша активність процесів фіброзоутворення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, сполучна тканина, альдостерон, матриксна металопротеїназа, фіброзоутворення.

Study of Mechanisms of Pulmonal Tissue Treatment in Destructive Tuberculosis

O.S. Shevchenko¹, I.A. Ovcharenko¹, L.D. Todoriko²

1. Kharkiv National Medical University, Kharkiv

2. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Conflict of interests: none

INTRODUCTION. Disruption of the extracellular matrix is one of the most important pathological events in the formation of residual changes in lung tissue in tuberculous inflammation.

AIM. Investigation of the dynamics of connective tissue reorganization in lung tuberculosis with a different profile of pathogen resistance to antituberculosis drugs.

MATERIALS AND METHODS. 124 patients with new cases of pulmonary TB: group I (n=84) – patients with multidrug-resistant TB; group II (n=40) – patients with pulmonary TB with preserved sensitivity of the pathogen to drugs.

RESULTS. After 3 months of treatment in group I remained 11.9 % bacterial excretion. After 3 months of treatment in group II there was a decrease in the activity of macrophages against the background of the termination of bacterial excretion and a decrease in the levels of MMP-9, OSS and AS, which indicates a slowdown of the destruction processes against the background of low fibrotic activity. After 3 months of treatment in group I, fibrosis was active, accompanied by an increase in OSS levels and a decrease in OS levels. Slow sputum conversion in group I was accompanied by a slow (8.2 %) decrease in the ratio of MMP-9 / TIMP-1 due to further increase in the level of MMP-9.

CONCLUSIONS. In group I, there was a significantly higher activity of the destruction processes, while in group II, there was a lower activity of the fibrotic processes.

KEY WORDS: tuberculosis, connective tissue, aldosterone, matrix metalloproteinase, fibrosis.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-20-23

Изучение механизмов перестройки легочной ткани при деструктивном туберкулезе

О. С. Шевченко¹, И. А. Овчаренко¹, Л. Д. Тодорико²

1. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

2. ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Конфликт интересов: отсутствует

ВВЕДЕНИЕ. Разрушение внеклеточного матрикса является одним из важнейших патологических событий при формировании остаточных изменений в легочной ткани при туберкулезном воспалении.

ЦЕЛЬ. Исследование динамики показателей реорганизации соединительной ткани при туберкулезе (ТБ) легких с различным профилем резистентности возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 124 больных с новыми случаями ТБ легких: группа I (n=84) – больные с мультирезистентным ТБ; группа II (n=40) – больные ТБ легких с сохраненной чувствительностью возбудителя к препаратам.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 3 месяца лечения в группе I оставалось 11,9 % бактериовыделителей. Через 3 месяца лечения в группе II происходило снижение активности макрофагов на фоне прекращения бактериовыделения и снижения уровней матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), белковосвязанного оксипролина (ОБС) и альдостерона (АС), что свидетельствует о замедлении процессов деструкции на фоне невысокой фибротической активности. Через 3 месяца лечения в группе I фиброобразование было активным, сопровождалось нарастанием уровня ОБС и снижением уровня ОС. Замедленная конверсия мокроты в группе I сопровождалась замедленным (на 8,2 %) снижением соотношения ММП-9/ТИМП-1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) из-за дальнейшего роста уровня ММП-9.

ВЫВОДЫ. В группе I наблюдалась достоверно высокая активность процессов деструкции, в то время как в группе II отмечалась меньшая активность процессов фиброобразования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, соединительная ткань, альдостерон, матриксная металлопротеиназа, фиброобразование.

Вступ. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) в Україні не відповідає рекомендованим ВООЗ стандартам, а саме 75 % ефективно пролікованих пацієнтів. За даними 2018 року, цей показник становить 51 % від усіх результатів лікування хворих на МРТБ (WHO, 2018) [1]. Ефективність лікування контролюється показниками припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду в кінці лікування.

Формування каверн включає в себе руйнування позаклітинного матриксу, до складу якого входять колагенові волокна, що підтримують структуру легень. У легенях волокна колагену розщеплюються матриксними металопротеїназами (ММП), що здатні впливати на всі компоненти позаклітинного матриксу [2]. Продуктами руйнування колагенових волокон легеневої тканини є оксипролін і його фракції.

Синтез ММП регулюється тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТИМП), які відіграють важливу роль у процесах фіброзу [2]. Однак у процесах перебудови легеневої тканини при туберкульозі важливого значення набувають не тільки рівні ММП і ТИМП, а і їхнє співвідношення, яке за відсутності патології наближається до 1 [3].

Альдостерон (АС) бере участь у процесах фіброзоутворення, він здатний активувати моноцити крові,

індукувати запалення, призводити до порушень фібринолізу, посилювати й накопичувати колаген [4]. Отже, руйнування позаклітинного матриксу є однією з найважливіших патологічних подій при формуванні залишкових змін у легеневої тканині при туберкульозному запаленні [5].

Мета. Дослідження динаміки показників реорганізації сполучної тканини при туберкульозі легень із різним профілем резистентності збудника до протитуберкульозних препаратів.

Матеріали і методи. 124 пацієнти з новими випадками ТБ легень: група I (n=84) – хворі на МРТБ; група II (n=40) – хворі на ТБ легень зі збереженою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

Вік хворих варіював від 18 до 55 років, середній вік становив $35,6 \pm 3,1$ року. Чоловіків було 72,5 %, жінок – 27,5 % ($p < 0,05$).

В усіх хворих мали місце деструкція легеневої тканини і бактеріовиділення.

Усім хворим із групи дослідження на початку лікування, через 2 і 3 місяці від початку лікування проведені клінічні, біохімічні, мікробіологічні й інструментальні методи діагностики. Вивчено рівні оксипроліну вільного (ОВ), ОБС, ММП-9, ТИМП-1, АС.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Статистична обробка даних здійснювалася методами непараметричної статистики з використанням пакета прикладних програм STATISTICA.

Результати та їх обговорення. Була вивчена динаміка рівнів тканинних факторів розпаду легеневої тканини у хворих на ТБ у процесі лікування стандартними схемами хіміотерапії (ХТ).

За даними мікроскопії мокротиння на початку лікування бактеріовиділення відбувалося у 85,7±3,8 % хворих групи I і 100 % пацієнтів групи II; через 2 місяці лікування – в 40,5±5,4 % учасників у групі I та 17,5±6 % – у групі II ($p<0,05$). На 3-му місяці лікування бактеріовиділення було підтверджено в 11,9±3,5 % пацієнтів у групі I, натомість у групі II в 100 % випадків була зафіксована конверсія мазка мокротиння, що супроводжувалася 100 % позитивною рентгенологічною динамікою у вигляді часткового розсмоктування інфільтрації та зменшення розмірів деструкції на противагу 60,7 % випадків позитивної динаміки в групі I.

Було проаналізовано відмінності в динаміці показників тканинних факторів руйнування і продуктів метаболізму колагену на тлі лікування у хворих у групах I і II. Встановлено, що протягом 3 місяців лікування рівень ОБ у групі I був достовірно вищий, ніж у групі II: на 11,3 %, 6,7 %, 10,2 % відповідно на початку лікування, через 2 і 3 місяці лікування ($p<0,05$ в усіх випадках).

Щодо ОБЗ, то його рівень був вищим у групі II; при цьому в процесі лікування рівень ОБЗ достовірно зростає у групі I на 8,9 %, на відміну від динаміки в групі II, де зафіксовано достовірне зниження цього показника на 53,2 % ($p<0,05$).

Початковий рівень ТІМП-1 був вищим у групі I, уміст ТІМП-1 збільшувався протягом 3 місяців лікування в обох групах. Інтенсивність зростання рівня ТІМП-1 у групі II була достовірно вищою (на 39,2 %) у порівнянні зі збільшенням (на 27,4 %) в групі I ($p<0,05$).

Щодо АС, то, навпаки, його початковий рівень у групі I був нижчим на 6,5 % ($p<0,05$). Протягом лікування відбувалося зниження рівня АС в обох групах: у групі I – на 34,3 % і в групі II – на 59,6 % ($p<0,05$). Інтенсивність зниження рівня АС була достовірно більш вираженою в групі II (на 34,5 %; $p<0,05$).

Початкові рівні ММП-9 і динаміка на тлі лікування в групах не мали достовірної різниці. Зафіксовано тенденцію до збільшення рівня ММП-9 як у групі I, так і в групі II.

Для оцінки балансу процесів руйнування і репарації тканин застосовано співвідношення ММП-9/ТІМП-1, яке за відсутності патології наближається до 1. В обох досліджуваних групах цей показник був підвищеним і становив 2,7 і 2,9 в групі I і II відповідно, що вказує на активний запальний процес із переважанням процесів деструкції. У ході лікування спостерігалася більш інтенсивна динаміка зменшення цього співвідношення в групі II, де зафіксовано достовірне його зниження

на 25 % на відміну від 16,6 % у групі I ($p<0,05$). Також більш високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих групи I на 3-му місяці лікування спостерігалось на тлі відсутності конверсії мокротиння в 11,9±3,5% випадків.

Як відомо, продукцію ММП-9 стимулюють макрофаги, активовані мікобактерією туберкульозу. Це підтверджується кореляційними зв'язками в групі I (між ММП-9 і моноцитами ($r=0,56$; $p=0,003$), ТІМП-1 і моноцитами ($r=0,89$; $p=0,00001$) та ОС і моноцитами ($r=0,82$; $p=0,00001$)) і в групі II (між ММП-9 і моноцитами ($r=0,65$; $p=0,001$), ТІМП-1 і моноцитами ($r=0,74$; $p=0,00005$), ОС і моноцитами ($r=0,92$; $p=0,00001$) та ОБЗ і моноцитами ($r=0,82$; $p=0,00001$)).

Підвищення рівня ТІМП-1 супроводжувалося зростанням умісту ММП-9 у динаміці на тлі лікування. На це вказують кореляційні зв'язки між ними на 2-му місяці лікування в групі I ($r=0,79$; $p=0,00001$) і на 3-му місяці лікування в групі I ($r=0,8$; $p=0,00001$) і в групі II ($r=0,64$; $p=0,005$).

Високі рівні ОБ в групі I пов'язані з більшою активністю ММП-9 у цій групі і підтверджуються динамікою цих показників й отриманими на 2-му місяці лікування кореляційними зв'язками в групі I ($r=0,37$; $p=0,00005$). У групі II зростання рівня ОС на 2-му місяці лікування було пов'язане з наростанням рівня ММП-9 ($r=0,8$; $p=0,00001$). Зниження рівня ОС в обох групах на 3-му місяці лікування пов'язане з подальшою активізацією ТІМП-1, але в групі II ця динаміка була більш виражена, що вказує на гальмування деструктивних процесів.

Зниження рівня ОБЗ у групі II супроводжувалося зниженням індукції альдостероном колагену, на що вказують прямі кореляційні зв'язки, які з'явилися на 2-му місяці лікування ($r=0,33$; $p=0,043$) і посилювалися на 3-му місяці лікування ($r=0,55$; $p=0,0001$). Натомість у групі I більш повільна динаміка зниження АС і наростання ММП-9 відображають збереження високої активності формування фібротичних змін, на що вказує збільшення рівня ОБЗ й уповільнена рентгенологічна динаміка.

Висновки

1. Через 3 місяці лікування в групі II відбувалося зниження активності макрофагів на тлі припинення бактеріовиділення і зниження рівнів ММП-9, ОБЗ та АС, що свідчить про уповільнення процесів деструкції на тлі невисокої фібротичної активності. Через 3 місяці лікування у групі I фіброзотворення було активнішим, супроводжувалося наростанням рівня ОБЗ і зниженням рівня ОБ.

2. Уповільнена конверсія мокротиння в групі I супроводжувалася уповільненим (на 8,2 %) зниженням співвідношення ММП-9/ТІМП-1 через подальше зростання рівня ММП-9 і достовірно високою активністю процесів деструкції; на противагу цьому в групі II спостерігалася менша активність процесів фіброзотворення.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. WHO. Global TB Report 2018. World Health Organisation. Geneva. Switzerland: WHO; 2018. 277 p.
2. Yingyu C, Jieru W, Pan G, Dejun C, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases 1, a novel biomarker of tuberculosis. *Molecular medicine reports*. 2016; 15: 483-487.
3. Kübler A, Luna B, Larsson C, et al. Mycobacterium tuberculosis dysregulates MMP/TIMP balance to drive rapid cavitation and unrestrained bacterial proliferation. *J Pathol*. 2015; 235 (3): 431-444.

4. Gorini S, Marzolla V, Mammi C, Armani A, Caprio M. Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone-Related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease. *Biomolecules*. 2018; 18 (8(3)): 96.
5. Shammari BA, Shiomi T, Tezera L, Bielecka MK. The Extracellular Matrix Regulates Granuloma Necrosis in Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212 (3): 463-473.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Шевченко Ольга Станіславівна

Завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Овчаренко Ірина Анатоліївна

Асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного медичного університету.
4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6953-9029

Тодоріко Лілія Дмитрівна

Завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології ВДНЗУ
«Буковинський державний медичний університет».
Д-р мед. наук, професор.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

Shevchenko Olha Stanislavivna

Head of the Department of phthysiology and pulmonology
Kharkiv National Medical University.
DM, professor.
4 Avenue of Science, Kharkiv, 61022, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Ovcharenko Iryna Anatoliivna

Assistant of the department of phthysiology and pulmonology,
Kharkiv national medical university.
4 Avenue of Science, Kharkiv, 61022, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6953-9029

Todoriko Liliia Dmytrivna

Head of Department of Phthysiology & Pulmonology of Higher State Educational
Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University».
DM, professor.
2 Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9042-0073

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Овчаренко Ірина Анатоліївна

Тел.: +380673247149
E-mail: arlabhf@i.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-20-23