

УДК 616.24-002.5-006.327-07-085.015.8

*І.А. Овчаренко, О.С. Шевченко*

*Харківський національний медичний університет*

## **ДИНАМІКА РІВНІВ ТКАНИННИХ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ З РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

Було обстежено 126 хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів, що були розділені на дві групи в залежності від чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів: група мультирезистентного туберкульозу (група МРТБ) та група туберкульозу зі збереженою чутливістю збудника (група ВДТБ). У хворих були досліджені рівні оксипроліну загального, вільного та білковозв'язаного та його фракцій, альдостерону, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) на початку лікування, через 2 та 3 місяці. На початку лікування достовірна різниця в групах була між показниками оксипроліну вільного (був вищим у групі МРТБ) та альдостерону (був вищим у групі ВДТБ). Через 2 місяці лікування достовірно вищим був рівень оксипроліну білковозв'язаного в групі МРТБ, а в групі ВДТБ був вищим рівень ММП-9. Через 3 місяці лікування достовірно вищим був рівень альдостерону в групі МРТБ, а в групі ВДТБ був вищим рівень ТІМП-1. Також у групі ВДТБ у більшій кількості хворих через 2 місяці лікування відмічалася конверсія мокротиння. У групі МРТБ відмічались більш інтенсивні деструктивні зміни та більш затяжний початок репаративних процесів у легеневої тканині.

**Ключові слова:** *вперше діагностований туберкульоз, мультирезистентний туберкульоз, фіброз, оксипролін, альдостерон, металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїнази-1.*

### **Вступ**

Туберкульоз – інфекційне захворювання, що може вражати майже всі органи та системи. Але найбільш частою локалізацією туберкульозного процесу є легені через те, що головним шляхом передачі збудника – мікобактерій туберкульозу (МБТ), є аерогенний шлях передачі. Так, за даними звіту ТБ-8 за 2015 рік, у Харківській області більше 90% хворих на активний туберкульоз мали легенево локалізацію та близько 50% з них – деструкцію легеневої тканини. Саме деструкція легенів головним чином впливає на тяжкість перебігу туберкульозного процесу та якість життя таких пацієнтів у подальшому. Недостатній регрес та загоєння каверн, формування товстостінних порожнин сприяють збереженню збудника у недосяжності від дії протитуберкульозних препаратів і тим самим формують джерело рецидиву, викликають розповсюдження інфекції або стійкість МБТ до специфічного лікування [1].

Руйнування легеневої тканини безпосередньо пов'язане з руйнуванням сполучної тканини легенів, головним компонентом якої є колагенові волокна. Цей процес регулюється за допомогою ферментів металопротеїназ, що руйнують молекули колагену з утворенням продуктів його розпаду, зокрема оксипроліну та його фракцій. Дослідження рівнів цього показника є маркером активності руйнівних і репаративних процесів, що відбуваються в організмі [2].

Металопротеїнази являють собою металозалежні ендopeптидази, до яких належать колагенази, желатинази, стромелезини та ін. ММП-9 належить до класу желатиназ. Її активність регулюється специфічним інгібітором – тканинним інгібітором металопротеїнази-1 (ТІМП-1). Продуктентами ММП-9 і ТІМП-1 є різні імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, епітеліоїдні клітини, гігантські клітини та ін., що набувають властивостей до продукції ендopeптидаз внаслідок

їх активації різноманітними факторами системного запалення (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  та ін.) [3]. Високі рівні ММП-9 та зниження рівня їх інгібітора (ТІМП-1) обумовлюють тяжкість перебігу туберкульозного процесу. Ці речовини є маркерами процесу фіброзоутворення в легеневій тканині [4–7]. Крім того, цікавою є можливість вивчення впливу гормонів кори надниркових залоз, що відіграють важливу роль у процесах регуляції гомеостазу за умов стресу, а саме альдостерону [8]. Існують лише поодинокі дослідження, що вказують на його роль у перебігу туберкульозного процесу як прозапального агента, тому дослідження його рівнів у хворих на туберкульоз є актуальним.

**Метою дослідження** було вивчення показників тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю збудника туберкульозу до дії протитуберкульозних препаратів на різних етапах лікування.

#### Матеріал і методи

Було обстежено 126 хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів, що знаходились на лікуванні у Харківському протитуберкульозному диспансері № 1 та отримували лікування згідно з наказом МОЗ України від 14.09.14 р. № 620 у період з 2014 по 2016 р. [9]. Хворі були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 72 пацієнти, хворі на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легенів, до 2-ї групи – 54 хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легенів із збереженою чутливістю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. Усі хворі були старші за 18 років, мали деструкцію легеневої тканини та не виділяли бактерій, а також не мали тяжкої супутньої патології, що могла б вплинути на результати лікування. Розподіл хворих за статтю та віком наведено в табл. 1.

У хворих були проведені бактеріологічні дослідження (мікроскопічне дослідження мокротиння, культуральне дослідження мокротиння на середовищі Левенштейна–Йенсена та на рідких середовищах в автоматизованій діагностичній системі ВАСТЕС MGIT 960). Крім того, були досліджені біохімічні показники, такі як оксипролін загальний, оксипролін вільний та білковозв'язаний у сироватці крові; рівень альдостерону, ММП-9 та ТІМП-1 досліджували в плазмі крові. Кров забирали на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування. Концентрації оксипроліну та його фракцій розраховували за методикою П.Н. Шараєва у перерахунку на мг/л [10]. Рівні альдостерону було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест-систем Direct ELISA Kit...The EiAsy™ Way ALDOSTERON, Diagnostics Biochem Canada Inc. Рівні ММП-9 досліджено методом ІФА за допомогою тест-системи Human MMP-9 Platinum ELISA, affymetrix eBioscience (Австрія). Рівні ТІМП-1 було досліджено методом ІФА за допомогою тест-системи Human TIMP-1 Platinum ELISA, affymetrix eBioscience (Австрія). Отримані результати були статистично оброблені. Для визначення різниці між групами використовували метод непараметричної статистики для незв'язаних вибірок з використанням критеріїв Манна–Уїтні. Статистичну значущість результату якісних ознак оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона та точного методу Фішера. Для кількісних показників використовували медіану (Me) інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper – верхній квартиль) та розмаху вибірки (min – мінімальне та max – максимальне значення). Помилку відсотку  $\Delta$  розраховували за формулою  $\Delta = \sqrt{n1/n(1-n1/n)} \cdot 100\%$ , де n – об'єм вибірки, n1 – кількість пацієнтів з піддослідною ознакою.

Таблиця 1. Гендерна характеристика хворих

Стать, вік (років)	1-ша група (n=72)		2-га група (n=54)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Чол	43	59,70 $\pm$ 5,78	33	61,100 $\pm$ 6,634
Жін	29	40,30 $\pm$ 5,78	21	38,900 $\pm$ 6,634
18–24	18	25,000 $\pm$ 5,103	0	0
25–34	16	22,20 $\pm$ 4,90	9	16,700 $\pm$ 5,072
35–44	20	27,80 $\pm$ 5,279	12	22,200 $\pm$ 5,658
45–54	15	20,800 $\pm$ 4,786	12	22,200 $\pm$ 5,658
55–64	3	4,20 $\pm$ 2,70	21	38,900 $\pm$ 6,634
Середній	35,20		46,40	

**Результати та їх обговорення**

Всі рівні досліджуваних тканинних факторів фіброзу в динаміці у хворих на туберкульоз легенів наведено в табл. 2.

Було отримано наступні достовірні результати. На початку лікування рівень вільного оксипроліну (рис. 1) у групі МРТБ коливався в діапазоні від 0,45 до 1,95 мг/л з медіаною

Таблиця 2. Динаміка рівнів факторів фіброзу в піддослідних групах

Термін	Критерій	Група хворих на ТБ	Показники					
			O <sub>з</sub>	O <sub>бз</sub>	O <sub>в</sub>	альдостерон	ММП-9	ТІМП-1
			мг/л			нг/мл		
Початок лікування	Mean	MP	3,3024	2,3148	0,9729	100,523	359,1417	131,0569
		ВД	3,1865	2,3976	0,788	141,0533	338,6944	120,2511
	Median	MP	3,15	2,11	0,97*	95,5050*	360,61	129,24
		ВД	3,27	2,57	0,73*	113,415*	359,7350	125,1
	Min	MP	1,57	0,97	0,45	39,22	286,16	106,7
		ВД	1,47	0,86	0,48	59,78	168,04	15,15
	Max	MP	6,3	5,26	1,95	262,16	394,1441	154,8885
		ВД	4,62	3,57	1,63	301,78	401,78	158,33
	Lower	MP	2,26	1,52	0,61	55,55	350,2850	121,545
		ВД	2,1000	1,42	0,61	83,2400	291,5400	107,7600
	Upper	MP	3,95	2,98	1,15	116,0400	375,75	143,105
		ВД	4,2000	3,34	0,93	164,1900	389,0100	49,6100
Stn.dev	MP	1,2785	1,08804	0,42919	53,3342	24,98676	13,63087	
	ВД	1,0846	0,9991	0,2860	75,0761	67,5896	34,3514	
2 міс	Mean	MP	3,3538	2,5404	0,8133	76,8071	369,7305	152,6185
		ВД	3,0745	2,1955	0,8791	74,8532	382,7573	159,9364
	Median	MP	3,15	2,3850*	0,65	69,06	374,31*	157,5850
		ВД	2,54	1,94	0,67	73,37	388,51*	164,73
	Min	MP	1,96	1,34	0,38	39,29	259,35	94,87
		ВД	1,69	0,72	0,44	39,29	354,35	109,21
	Max	MP	5,25	4,21	1,95	117,33	398,9	175,23
		ВД	5,25	3,62	1,63	123,56	399,65	173,51
	Lower	MP	2,885	1,855	0,49	60,085	362,3	147,16
		ВД	1,9600	1,4500	0,6000	55,8247	369,7400	155,2200
	Upper	MP	4,01	3,23	1,04	97,695	388,685	169,84
		ВД	4,0600	3,1500	0,9700	94,8100	393,7700	171,3400
Stn.dev	MP	0,81841	0,81756	0,42612	22,20023	20,98424	22,09033	
	ВД	1,3092	0,9899	0,396	23,8916	14,7343	17,7372	
3 міс	Mean	MP	3,4583	2,8233	0,6350	65,3133	371,4409	161,5564
		ВД	3,2857	2,4957	0,79	48,6914	325,24	169,5564
	Median	MP	3,47	2,93	0,625	63,0400*	365,49	159,95*
		ВД	3,72	2,87	0,6	39,22*	378,565	169,17*
	Min	MP	2,82	1,85	0,38	33,32	347,72	154,78
		ВД	2,03	1,24	0,44	33,74	36,27	166,28
	Max	MP	4,01	3,35	0,97	103,12	399,65	171,89
		ВД	3,84	3,26	1,63	86,26	392,52	174,9
	Lower	MP	3,0900	2,525	0,495	57,62	355,1100	157,2200
		ВД	2,6400	1,5200	0,5500	33,8500	375,0000	167,2800
	Upper	MP	3,7800	3,100	0,725	75,7550	387,8900	168,5600
		ВД	3,8100	3,2600	0,9700	64,7000	390,5200	173,0600
Stn.dev	MP	0,40123	0,41933	0,18083	16,98319	18,24168	5,85359	
	ВД	0,6772	0,8045	0,3896	18,6615	133,1511	3,1432	

Примітки: 1. O<sub>з</sub>, O<sub>бз</sub>, O<sub>в</sub> – оксипролін загальний, білковозв'язаний та вільний відповідно.  
2. \* достовірна різниця між групами (p<0,05).

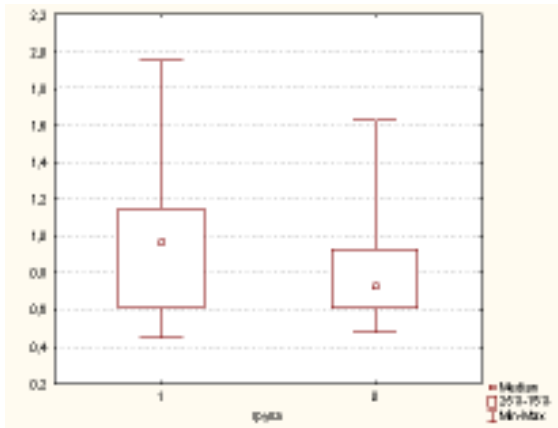


Рис. 1. Рівень оксипроліну вільного на початку лікування

0,97 мг/л та інтерквартильним розмахом  $0,61 \div 1,15$  мг/л, а в групі ВДТБ медіана цього показника складала 0,73 мг/л з діапазоном від 0,48 до 1,63 мг/л та інтерквартильним розмахом від 0,61 до 0,93 мг/л. Тобто в групі МРТБ цей показник був вищим у 1,33 рази, у той час як рівень загального та білковозв'язаного оксипроліну був вищим у групі ВДТБ. Показник рівня альдостерону (рис. 2) в групі МРТБ коливався в діапазоні від 39,22 до 262,16 пг/мл з медіаною 95,505 пг/мл та інтерквартильним розмахом  $55,55 \div 116,04$  пг/мл. Натомість, у групі ВДТБ медіана цього показника була вищою й складала 113,415 пг/мл з коливанням у діапазоні від 59,78 пг/мл до 301,78 пг/мл та інтерквартильним розмахом  $83,24 \div 164,19$  пг/мл. Тобто рівень альдостерону в групі ВДТБ був вищим у 1,2 рази.

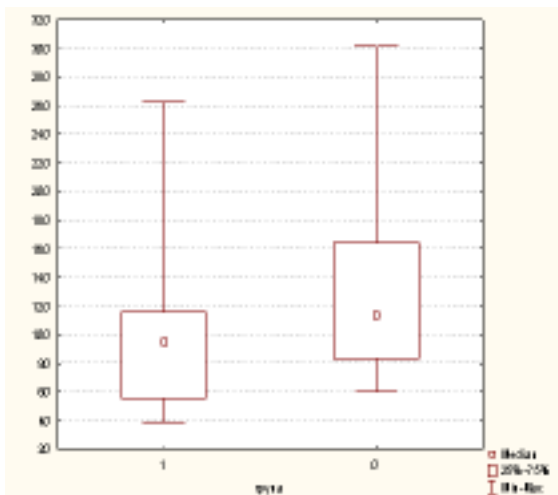


Рис. 2. Рівень альдостерону на початку лікування

На 2-му місяці лікування в групі МРТБ рівень оксипроліну білковозв'язаного (рис. 3) складав 2,385 мг/л та коливався у межах від

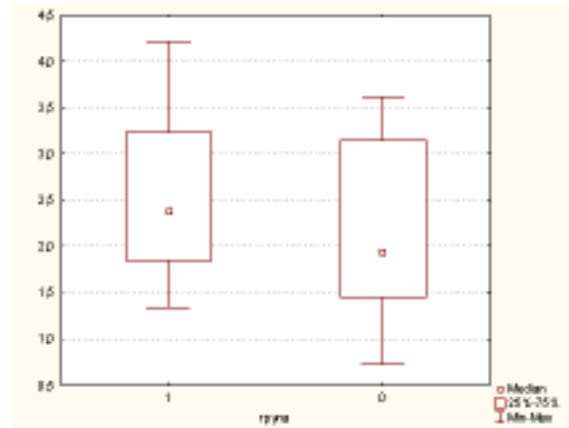


Рис. 3. Рівень оксипроліну зв'язаного через 2 місяці лікування

1,34 до 4,21 мг/л з інтерквартильним розмахом  $1,855 \div 3,23$  мг/л. У групі ВДТБ цей показник коливався в діапазоні від 0,72 до 3,62 мг/л з медіаною 1,94 мг/л та інтерквартильним розмахом  $1,45 \div 3,15$  мг/л та був нижчим за такий у групі МРТБ у 1,2 рази. Однак рівень ММП-9 (рис. 4) на 2-му місяці лікування був вищим у 1,04 рази в групі ВДТБ (у групі МРТБ медіана цього показника складала 374,31 нг/мл з діапазоном від 259,88 до 398,9 нг/мл та інтерквартильним розмахом  $362,3 \div 388,685$  нг/мл, а в групі ВДТБ діапазон рівнів був від 354,35 до 399,65 нг/мл з медіаною 388,51 та інтерквартильним розмахом  $369,74 \div 393,77$  нг/мл).

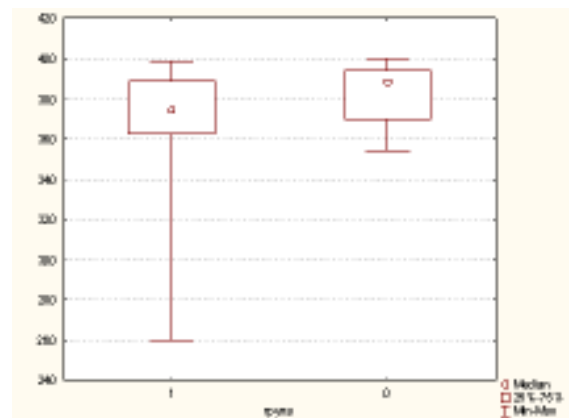


Рис. 4. Рівень ММП-9 через 2 місяці лікування

На 3-му місяці лікування достовірна різниця була отримана в показниках рівнів альдостерону і ТІМП-1. Так, рівень альдостерону (рис. 5) у групі МРТБ коливався в діапазоні від 33,52 до 103,12 пг/мл з медіаною 63,04 пг/мл та інтерквартильним розмахом  $57,62 \div 75,755$  пг/мл, у той час як у групі ВДТБ цей показник складав від 33,74 до 86,26 пг/мл з медіаною 39,22 пг/мл та інтерквартильним розмахом  $33,85 \div 64,7$  пг/мл.

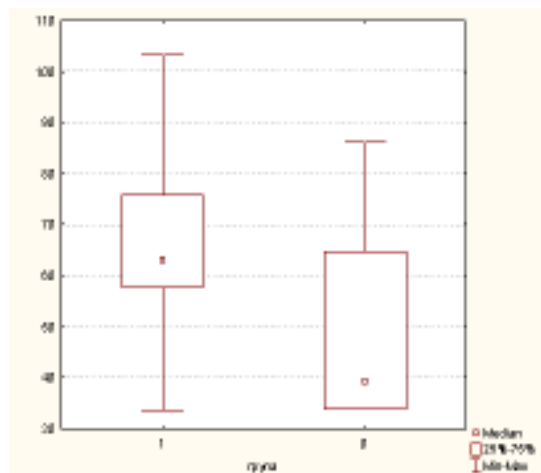


Рис. 5. Рівень альдостерону через 3 місяці лікування

Тобто в групі МРТБ цей показник був вищим у 1,6 раза. Рівень ТІМП-1 (рис. 6) у групі МРТБ знаходився в діапазоні від 154,78 до 171,89 нг/мл з медіаною у 159,95 нг/мл та інтерквартильним розмахом 175,22÷168,56 нг/мл, а в групі ВДТБ він коливався в межах 166,28–174,9 нг/мл з медіаною у 169,17 нг/мл та інтерквартильним розмахом 167,00÷173,06 нг/мл, що у 1,06 раза більше, ніж у групі МРТБ.

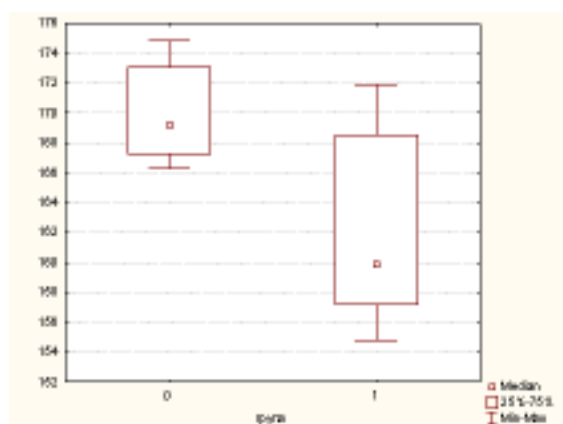


Рис. 6. Рівень ТІМП-1 через 3 місяці лікування

Крім того, достовірно встановлено, що в групі МРТБ на 2-му місяці лікування бактеріовиділення відмічено у 65% хворих, у той час як у групі ВДТБ лише у 20%. Також масивність бактеріовиділення як за даними мікроскопії мокротиння, так і за результатами культурального дослідження була більш високою в групі МРТБ (рис. 7).

Масивність бактеріовиділення в групі ВДТБ не перевищувала критерію 1+, у той час як серед хворих із групи МРТБ спостерігалось бактеріовиділення у 3+ та 4+.

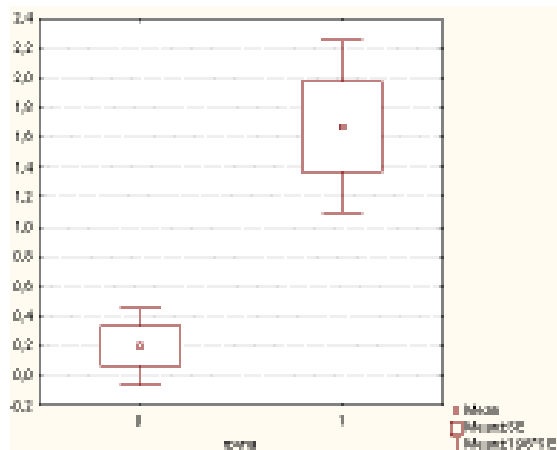


Рис. 7. Культуральне дослідження мокротиння через 2 міс лікування (показник масивності бактеріовиділення)

Таким чином, більш високі показники вільного оксипроліну на початку лікування та оксипроліну білковозв'язаного на 2-му місяці лікування в групі МРТБ свідчать про інтенсивніші деструктивні процеси у цій групі. Натомість, більш високий рівень альдостерону в групі ВДТБ на початку лікування та переважання його рівня в групі МРТБ на 3-му місяці лікування свідчать про кращу опірність організму в групі ВДТБ і більш доброякісний перебіг туберкульозного процесу саме в групі МРТБ, а більш високий рівень ТІМП-1 у групі ВДТБ на 3-му місяці лікування може вказувати на більш ранній початок репаративних процесів у цій групі в порівнянні з групою МРТБ. На користь цього також може вказувати менша масивність бактеріовиділення на 2-му місяці лікування в групі ВДТБ порівняно з групою МРТБ.

#### Висновки

1. У групі МРТБ на початку лікування достовірно вищим у 1,33 рази був показник оксипроліну вільного, а в групі ВДТБ був вищим у 1,2 раза показник альдостерону.
2. На 2-му місяці лікування в групі МРТБ був у 1,2 раза вищим показник оксипроліну білковозв'язаного, а в групі ВДТБ був у 1,04 раза вищим показник ММП-9.
3. На 3-му місяці лікування в групі МРТБ достовірно вищим у 1,6 раза був показник альдостерону, а в групі ВДТБ у 1,06 раза був вищим показник ТІМП-1.
4. Кількість бактеріовиділення (65% у порівнянні з 20%) і масивність бактеріовиділення в групі МРТБ на 2-му місяці лікування були достовірно вищими, ніж у групі ВДТБ.

**Перспективи подальших досліджень**

Дослідження процесів фіброзоутворення у хворих на МРТБ легенів є актуальним, тому що кількість хворих з цією патологією в Ук-

раїні та світі щорік зростає, а деструкція легеневої тканини та загоснення порожнин розпаду є одним із ключових факторів, що впливають на ефективність лікування таких пацієнтів.

**Список літератури**

1. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В.* Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>
2. *Голомедова А.В., Галыгина Н.Е., Стаханов В.А., Данькевич Е.Н.* Совершенствование патогенетической терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких // Вестник РУДН, серия Медицина. 2008. № 7. С. 209–213.
3. *Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И.* Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 11. С. 4–9.
4. *Brew K., Nagase H.* The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. NIH Public Access Author Manuscript. 2011.
5. *Bellayr I.H., Mu X., Li Y.* Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. NIH Public Access Author Manuscript, 2010
6. *Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland I.S.* Matrix metalloproteinases in tuberculosis // Eur. Respiratory J. 2011. V. 38. № 2. P. 456–464.
7. *El Margoushy N.M., Khallel A.T.* Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion // Egyptian J. Chest Diseases and Tuberculosis. 2013. V. 62. P. 235–240.
8. *Куліш М.В.* Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Проблеми екології та медицини. 2013. Т. 17, № 3–4. С. 21–23.
9. Наказ МОЗ України від 04.09.14 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». МОЗ України. 2014. 179 с.
10. *Шараев П.Н.* Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1981. № 5. С. 283–285.

**References**

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Turchenko L.V. (2015). Kontseptualni zasady optymizatsiyi protytuberkulouznykh zakhodiv i reformuvannia protytuberkuloznoi sluzhby Ukrainy. Available at: <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>
2. Golomedova A.V., Galygina N.E., Stahanov V.A., Dan'kevich E.N. (2008). Sovershenstvovanie patogeneticheskoy terapii v pervye vyyavlennyyh bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih. Vestnik RUDN. Ser.: Medicina, 7, 209–213.
3. Tarasova L.G., Strel'cova E.N., Kantemirova B.I. (2015). Immunogeneticheskie predposylki narusheniya metabolizma kollagena pri tuberkuleze. Tuberkulez i bolezni legkih, 11, 4–9.
4. Brew K., Nagase H. (2010). The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research, 1803 (1), 55–71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003
5. Bellayr I., Mu X., Li Y. (2009). Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. Future Medicinal Chemistry, 1 (6), 1095–1111. doi: 10.4155/fmc.09.83
6. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. (2011). Matrix metalloproteinases in tuberculosis. European Respiratory Journal, 38 (2), 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411
7. El Margoushy N.M., Khaleel A.T. (2013). Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. Egyptian J. of Chest Diseases and Tuberculosis, 62 (2), 235–240. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.03.008

8. Kulish M.V. (2013). Vplyv kortykosteroidiv na funktsiiu kory nadnyrnykiv u khvorykh na vpershe diahnostovanyi destruktivnyi tuberkuloz lehen. Problemy ekolohiy ta medytsyny, 17 (3–4), 21–26.

9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.09.2014 № 620 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi». Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2014). Kyiv. 179 p.

10. Sharaev P.N. (1981). Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvorotke krovi. Lab. delo, 5, 283–285.

*И.А. Овчаренко, О.С. Шевченко*

#### **ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ТКАНЕВЫХ ФАКТОРОВ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ**

Было обследовано 126 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, которых разделили на две группы в зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам: группу мультирезистентного туберкулеза (группа МРТБ) и группу туберкулеза с сохраненной чувствительностью возбудителя (группа ВДТБ). У больных были исследованы уровни оксипролина общего, свободного и белковосвязанного, альдостерона, матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). В начале лечения достоверная разница в группах была между показателями оксипролина свободного (был выше в группе МРТБ) и альдостерона (был выше в группе ВДТБ). Через 2 месяца лечения уровень оксипролина белковосвязанного был достоверно выше в группе МРТБ, а уровень ММП-9 – в группе ВДТБ. Через 3 месяца уровень альдостерона был достоверно выше в группе МРТБ, а уровень ТИМП-1 был достоверно выше в группе ВДТБ. Также в группе ВДТБ через 2 месяца лечения у большего числа пациентов отмечалась конверсия мокроты. В группе МРТБ отмечались более интенсивные деструктивные изменения и более затяжное начало репаративных процессов в легочной ткани.

**Ключевые слова:** впервые диагностированный туберкулез, мультирезистентный туберкулез, оксипролин, альдостерон, металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1.

*I.A. Ovcharenko, O.S. Shevchenko*

#### **DYNAMICS OF TISSUE FIBROSIS FACTORS LEVELS IN PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH VARYING SENSITIVITY OF MICOBACTERIAS**

It was examined 126 patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis who were divided into groups depending on the sensitivity of the pathogen to antituberculosis drugs: multidrug-resistant tuberculosis group (MDR-TB group) and susceptible tuberculosis group (FDTB group). Patients were examined the levels of total oxyproline, free and protein-bounded oxyproline, as well as aldosterone, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) at the beginning of treatment, 2 and 3 months after the start of treatment. At the beginning of treatment, the significant difference in the groups was between the values of free oxyproline (was highest in MDR-TB group) and aldosterone (was highest in FDTB group). After 2 months of treatment the level of protein-bound oxyproline was significantly higher in the MDR-TB group, and the MMP-9 level was higher in the FDTB group. After 3 months the aldosterone level was significantly higher in the MDR-TB group, and the TIMP-1 level was significantly higher in the FDTB group. Also, in the FDTB group, a larger number of patients had sputum conversion after 2 months of treatment. In the MDRTB group, more intense destructive changes and a more protracted onset of reparative processes in the lung tissue were noted.

**Keywords:** firstly diagnosed tuberculosis, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, fibrosis, oxyproline, aldosterone, metalloproteinase-9, tissue inhibitors of metalloproteinase-1.

*Надійшла до редакції 11.09.17*