

УДК: 616-002.5:616-092.6

Ю.А. Журавлёва<sup>1</sup>, Е.В. Сабадаш<sup>2,3</sup>, Т.В. Миногина<sup>2,3</sup>, Е.Ю. Гусев<sup>1</sup>,  
С.Н. Скорняков<sup>2,3</sup>, Л.В. Соломатина<sup>1</sup>, А.Д. Литовская<sup>3</sup>

## МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ СПОНДИЛИТЕ

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГБОУ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** На сегодняшний день туберкулез представляет собой актуальную социально-экономическую и медико-биологическую проблему. Первое место в структуре внелегочного туберкулеза занимает костно-суставной туберкулез, среди форм которого преобладает туберкулезный спондилит. Рассмотрение патогенеза туберкулезного спондилита с позиции хронического системного воспаления позволит расширить теоретические и методологические подходы к оценке состояния пациентов.

**Цель исследования:** проанализировать особенности продукции маркеров хронического системного воспаления при туберкулезном спондилите и оценить вероятность развития хронического системного воспаления у данных пациентов. **Материалы и методы.** У пациентов с туберкулезным спондилитом исследовались молекулярные маркеры следующих феноменов: системная воспалительная реакция, системная альтерация, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, системное микротромбообразование, эндотелиальная дисфункция. По оригинальной методике оценивалась вероятность развития хронического системного воспаления (ХрСВ) и низкоинтенсивного системного воспаления (НИСВ). **Результаты исследования** показали, что несмотря на статистически значимое повышение уровней большинства исследуемых маркеров относительно здоровых лиц, они в большинстве случаев не достигали критериальных для развития отдельных феноменов значений. Частота выявления ХрСВ в целом составила 8,3%, НИСВ — 25%. Таким образом, у пациентов с туберкулезным спондилитом выявлено наличие латентно протекающих провоспалительных процессов (системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция, паракоагуляция, дистресс нейроэндокринной системы, системная альтерация). Частота выявления ХрСВ менее чем в 10% случаев позволяет отнести туберкулезный спондилит к заболеваниям с низкой вероятностью развития ХрСВ.

**Ключевые слова:** туберкулезный спондилит, хроническое системное воспаление, низкоинтенсивное системное воспаление

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Журавлёва Юлия Александровна

jazhur@mail.ru

Дата поступления: 19.03.2024

Образец цитирования:

Журавлёва Ю.А., Сабадаш Е.В., Миногина Т.В., Гусев Е.Ю., Скорняков С.Н., Соломатина Л.В., Литовская А.Д. Маркеры хронического системного воспаления при туберкулезном спондилите. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 2, с. 101–113, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-101-113

## Введение

На сегодняшний день туберкулез представляет собой актуальную социально-экономическую и медико-биологическую проблему. Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом в России, как и во всем мире, в структуре туберкулезного процесса произошли определенные сдвиги, существенно влияющие на эпидемическую ситуацию. Как отмечено в докладе Всемирной организации здравоохранения, серьезным препятствием на пути ликвидации туберкулеза являются две проблемы: туберкулез с множественной и широкой устойчивостью *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (МЛУ/ШЛУ МБТ) и туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией [1].

Рост числа пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ сопровождается появлением новых серьезных проблем, таких как удлинение сроков лечения, и, как следствие, сложностями формирования приверженности к лечению. Также особенностью современной эпидемической обстановки по туберкулезу является рост пораженности населения ВИЧ-инфекцией, при которой эффективный курс лечения туберкулеза регистрируется значительно реже. В зависимости от степени выраженности иммунодефицита туберкулезный процесс приобретает остро прогрессирующее течение, приводящее к генерализации процесса, в несколько раз чаще регистрируются внелегочные локализации, первое место в структуре которых занимает костно-суставной туберкулез, в частности, туберкулезный спондилит [2, 3].

Имеющиеся на сегодняшний день многочисленные данные, касающиеся продукции медиаторов воспаления у пациентов с туберкулезом позвоночника, позволяют заподозрить системный характер воспалительного процесса. В связи с этим представляется возможным рассмотрение патогенеза туберкулезного спондилита с позиции хронического системного воспаления (ХрСВ). Согласно концепции, разработанной профессором Е.Ю. Гусевым с соавторами, системное воспаление (СВ) представляет собой самостоятельный вид общепатологического процесса, ключевым патогенетическим признаком которого является распространённая в организме воспалительная реакция микрососудов [4]. В мировой литературе есть упоминание о развитии системного воспаления при легочном и внелегочном туберкулезе [5, 6], однако во всех случаях понятие «системное воспаление» отождествляется авторами с термином «системная воспалительная реакция» (СВР). Такой подход является ошибочным, поскольку СВР может развиваться и при воспалении в его классическом понимании, а системное воспаление является самостоятельным типовым общепатологическим процессом и для его верификации необходима комплексная оценка его основных феноменов с учетом показателей СВР, системной альтерации, коагулопатии, органной дисфункции, дистресс-реакции нейроэндокринной системы, изменений микроциркуляторного русла [4]. Анализ показателей, характеризующих направленность и выраженность системных иммуно-воспалительных процессов у пациентов с туберкулезом позвоночника, позволит расширить теоретические и методологические подходы к оценке состояния пациентов и эффективности патогенетической и этиопатогенетической терапии туберкулеза.

**Цель исследования:** проанализировать особенности продукции маркеров хронического системного воспаления при туберкулезном спондилите и оценить вероятность развития хронического системного воспаления у данных пациентов.

## Материалы и методы

В настоящее исследование были включены пациенты с туберкулезным спондилитом ( $n=24$ , мужчины/женщины = 75%/25%), проходившие лечение в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии — филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (УНИИФ) в 2022 году. Средний возраст пациентов составил 41,5 лет.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 30 до 54 лет с подтвержденным в установленном порядке диагнозом туберкулезный спондилит. Пациентам всех групп выполнено стандартное клиничко-лабораторное и лучевое исследование с верификацией туберкулезной этиологии микробиологическим исследованием, в том числе резектата или биоптата костной ткани.

Критерии исключения: пациенты с неподтвержденной туберкулезной и доказанной нетуберкулезной этиологией основного заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 г., пере-

смотренной в 2013 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом УНИИФ.

В 79,2% случаев первичной локализацией туберкулезного процесса был позвоночник, в 20,8% случаев в анамнезе имелся легочный туберкулез. У 83,3% пациентов проведено радикально-восстановительное оперативное лечение. Осложнения в виде натечных абсцессов отмечались в 80% случаев; болевого синдрома — в 100% случаев; деформации позвоночника — в 85% случаев, парезов, параличей и дисфункции тазовых органов — в 75% случаев. Всем пациентам из данной группы была назначена противотуберкулезная терапия согласно лекарственной чувствительности. Медикаментозное лечение лекарственно чувствительного туберкулеза получили в 33,3% случаев, устойчивого к изониазиду туберкулеза — в 4,1% случаев, МЛУ туберкулеза — в 29,1% случаев, пре-ШЛУ туберкулеза — в 25,0% случаев, ШЛУ туберкулеза — в 8,5% случаев.

Контрольную группу составили практически здоровые доноры крови (n=89).

Методологической основой исследования явился разработанный под руководством профессора Е.Ю. Гусева системный подход к оценке общепатологических процессов, связанных с воспалением [7, 8]. Суть данной методики заключается в одновременной оценке нескольких взаимосвязанных феноменов: системной воспалительной реакции (СВР), паракоагуляции, дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), тканевой альтерации и расчете на их основе интегральных показателей выраженности воспалительного процесса.

Таблица 1

Методика вычисления интегральной шкалы хронического системного воспаления (ХрСВ)

Table 1

Methodology for calculating the chronic systemic inflammation (ChSI) integral scale

Феномен ХрСВ/ ChSI phenomenon	Критерий/ Criterion	Единица измерения/ Unit	Норма/ Norm	Баллы/ Points
Системная воспалительная реакция/ Systemic inflammatory response	Шкала УР/ RL scale	балл (0-5) / points (0-5)	0	0-5
Микротромбообразование/ Microthrombosis	D-димеры >500/ D-dimers >500	нг/мл / ng/ml	≤250	1
Системная альтерация*/ Systemic alteration*	Миоглобин >60/ Myoglobin >60	нг/мл / ng/ml	≤25	1
	Тропонин I >0,2/ Troponin I > 0,2	нг/мл / ng/ml	>0,2	
Дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/ Distress of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis	Кортизол >690 или <100/ Cortisol > 690 or < 100	нмоль/л / nmol/l	138-690	1

Феномен ХрСВ/  
ChSI phenomenon

Примечание: \* — Для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух. УР (RL) — уровень реактивности (Reactivity Level)

У всех пациентов и лиц контрольной группы в цитратной плазме крови методом иммуноферментного анализа (Lazurite, Dynex Technologies, Inc., США) с использованием реактивов АО Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) измеряли уровни ключевых параметров СВ. Оценка феномена СВР в контрольной группе производилась с учетом уровней интерлейкинов (IL)-6, 8, 10, фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), С-реактивного белка (CRP), на основании которых рассчитывали интегральный показатель – уровень реактивности (УР) [8]. У пациентов с туберкулезным спондилитом вместо IL-8 и CRP в шкалу УР был инкорпорирован уровень эндотелина I (ЕТ-1). Критерием феномена системного микротромбообразования был уровень D-димеров >500 нг/мл. Феномен системной альтерации регистрировали по наличию повышенных уровней тропонина I (критерий феномена: >0,2 нг/мл). Дистресс ГГНС регистрировали по уровню кортизола (<100 нмоль/л или >690 нмоль/л).

Верификация ХрСВ у каждого пациента проводилась с помощью шкалы ХрСВ (таблица 1). Суть методики состоит в том, что каждому феномену присваивается определенное количество баллов шкалы ХрСВ (0–5 баллов для СВР и по 1 баллу при выявлении других феноменов), далее баллы

суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии  $\geq 3$  баллов шкалы ХрСВ (при УР  $\geq 1$ ). В случае  $\leq 3$  баллов по шкале ХрСВ, но при одновременном наличии УР=1-2 и уровне эндотелина  $1 > 90$  пг/мл у пациента регистрировали низкоинтенсивное системное воспаление (НИСВ).

У пациентов с туберкулезным спондилитом определяли уровни дополнительных «провоспалительных» маркеров — неоптерина и фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF D). В качестве нормальных значений этих параметров рассматривались показатели нормы, установленные производителем, которые для неоптерина составляют  $< 10$  нмоль/л (Tecan, Germany), для VEGF D — 153-642 пг/мл (RandD, USA)

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0 (Stat Soft, Inc., USA). Распределение данных в группах, оцененное по критерию Шапиро-Уилка, не было нормальным, поэтому в работе использовались непараметрические методы оценки и представления данных. Сравнение абсолютных показателей выборок производилось методом Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена, оценку полученных корреляционных взаимосвязей осуществляли по шкале Чеддока [9]. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По большинству исследованных эмпирических показателей пациенты с туберкулезным спондилитом отличались от контрольной группы (таблица 2). При этом наблюдалась разнонаправленность продукции провоспалительных показателей. Так, уровни TNF $\alpha$ , кортизола, тропонина I, D-димеров у пациентов ожидаемо превышали контрольные значения, в то время как уровень IL-6 – одного из основных провоспалительных цитокинов – в среднем был выше в контрольной группе. Данный факт, вероятно, связан с фазностью продукции медиаторов воспаления и различиями в динамике этих фаз. Это подтверждается также и отсутствием выраженных корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами. Корреляции средней силы были выявлены только в парах TNF $\alpha$ /IL-10 ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ) и TNF $\alpha$ /VEGF D ( $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

Отсутствие статистически значимых различий между контрольной и исследуемой группами ожидаемо выявлено в отношении IL-10 – цитокина с преимущественным противовоспалительным действием, который ингибирует синтез провоспалительных белков (в частности, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) моноцитами и макрофагами [10]. Как показали наши многолетние исследования [7], повышение содержания IL-10 в сыворотке крови наблюдается при значительной активации провоспалительных механизмов (повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазного С-реактивного белка в десятки и сотни раз) и может расцениваться как неблагоприятный прогностический маркер, что также подтверждается данными других исследователей [11]. У пациентов с туберкулезным спондилитом сывороточные концентрации провоспалительных белков повышены незначительно (а иногда даже понижены), поэтому, вероятно, включение «жестких» механизмов противовоспалительной резистентности в виде гиперпродукции IL-10 у них нецелесообразно с точки зрения сохранения энергетических и пластических ресурсов организма. Однако некоторые исследователи регистрировали у пациентов с туберкулезным спондилитом одновременное возрастание сывороточных уровней IL-10 и TNF $\alpha$  (примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми), а также повышенную экспрессию этих цитокинов в тканях, прилегающих к очагу спинального туберкулезного процесса, которые они связывают с одновременной активацией двух пулов макрофагов – M1 и M2 [12].

Кроме повышения уровня цитокинов о развитии СВР могут свидетельствовать признаки эндотелиальной дисфункции. Так, повышение концентрации эндотелина I (ET-1) выявлено в 100% случаев в группе пациентов с туберкулезным спондилитом, а медианное значение его уровня более чем в 6 раз превышало верхнее значение референсного интервала (таблица 2). Обращает на себя внимание обратная корреляционная взаимосвязь между ET-1 и TNF $\alpha$  ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ). С учетом того, что TNF $\alpha$  является одним из основных стимуляторов продукции ET-1 эндотелиоцитами [13], а ET-1, в свою очередь, участвует в экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) посредством активации транскрипционных факторов [14], такая обратная взаимосвязь кажется труднообъяснимой. Однако, данный факт можно интерпретировать с точки зрения плейотропности действия цитокинов. Одновременное воздействие цитокинов, в частности TNF $\alpha$ , на различные клетки-мишени обеспечи-



вает их различный, часто противоположный, ответ и, как следствие, нелинейную взаимосвязь между эндотелиальным повреждением и продукцией провоспалительных реактантов.

Таблица 2  
Уровни основных маркеров системного воспаления в группах [Me (25%; 75%)]  
Table 2  
Values of key markers of systemic inflammation in the groups [Me (25%; 75%)]

Маркер/ Marker	Туберкулезный спондилит/ Tuberculous spondylitis n=24	Контрольная группа / Control group n=89	Референсные значе- ния / Reference values	p-value
IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	0 (0; 13,9)	0,8 (0,4; 1,4)		0,02
IL-8, пг/мл / IL-8, pg/ml	-	1,7 (1,3; 2,5)		-
TNF $\alpha$ , пг/мл / TNF $\alpha$ , pg/ml	2,7 (2,2; 3,4)	0 (0; 0,4)		0,0000001
IL-10, пг/мл / IL-10, pg/ml		0 (0; 1,4)	0,6 (0; 1,9)	0,13
CRP, мг/дл / CRP, mg/dl	-	2,5 (0,9; 4,5)		-
Эндотелин I, пг/мл / Endo- thelin I, pg/ml	301,9 (270,0; 357,0)	-	8,5 – 45,1	-
Кортизол, нмоль/л / Corti- sol, nmol/l	483,0 (268,0; 748,0)	358,3 (278,2; 450,1)		0,02
Тропонин I нг/мл / troponin I, ng/ml	0,02 (0; 0,05)	0 (0; 0)		0,00003
D-димеры/ нг/мл / D-di- mers, ng/ml	124,5 (77,0; 217,5)	11,5 (4,9; 30,3)		0,0000001
Неоптерин, нмоль/л / Ne- opterin, nmol/l	15,3 (10,7; 20,4)	-	<10	-
VEGF D, пг/мл / VEGF D, pg/ml	382,5 (303,0; 503,0)	-	153-642	-

Наблюдаемая разнонаправленность продукции провоспалительных медиаторов не позволила объективно оценить выраженность СВР у обследуемых пациентов по отдельным биомаркерам. Поэтому был рассчитан интегральный показатель – УР, который дает более целостное представление о патогенетической роли СВР в развитии патологического процесса. Согласно результатам расчета УР (таблица 3), у пациентов с туберкулезным спондилитом СВР развивалась в 37,5% случаев ( $УР \geq 1$ ), в то время как у здоровых доноров только в одном случае выявлено повышение продукции провоспалительных цитокинов, которое можно расценивать как пограничный уровень СВР ( $УР=1$ ).

Сходная картина наблюдалась и при анализе других феноменов СВ. Так, медиана уровня кортизола у пациентов с спондилитом укладывалась в рамки референсных значений, однако у трети больных (таблица 3) выявлены значения концентрации кортизола, которые можно рассматривать как критерияльные для развития феномена дистресса ГГНС (<100 нмоль/л или >690 нмоль/л).

Повышение значений миокардспецифичного тропонина I выше 0,2 пг/мл наблюдалось у одного пациента (таблица 3), что свидетельствует о повреждении у него сердечной мышцы. Отсутствие при этом клинических проявлений острого инфаркта миокарда указывает на некоронарогенную природу повышения тропонина I и служит основанием для регистрации у данного пациента феномена системной альтерации. Высвобождение тропонина I из кардиомиоцитов в данном случае может быть обусловлено несколькими патофизиологическими механизмами, в том числе нарушением микроциркуляции и микротромбозами коронарных сосудов, прямым цитотоксическим действием провоспалительных цитокинов на кардиомиоциты [15].

Особого внимания у пациентов со спондилитом заслуживает состояние гемокоагуляции, тесно связанное с морфо-функциональными изменениями эндотелия, которые подтверждались повышенной продукцией эндотелина I. Выраженная коагулопатия (концентрация D-димера выше 500 нг/мл) регистрировалась только в одном случае (таблица 3), несмотря на то, что медиана значений D-димера более чем в 10 раз превышала контрольные значения (таблица 2). Таким образом, пациенты с туберкулезным спондилитом имеют склонность к интенсификации микротромбообразования, о чем свидетельствуют маркеры паракоагуляции D-димеры, однако это повышение коагуляционного потенциала

носит латентный характер, не приводит к декомпенсации гемостаза и микроциркуляции. Результаты других исследователей подтверждают наличие латентных и выраженных гиперкоагуляционных расстройств у пациентов с туберкулезной инфекцией [16, 17]. Наличие корреляционной взаимосвязи ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) между уровнем D-димера и интегрального показателя СВР – УР – свидетельствует о взаимосвязи этих процессов. Воздействие факторов повреждения и провоспалительных триггеров (прежде всего, цитокинов) приводит к частичному разрушению эндотелиального гликокаликса, обнажению клеточных мембран эндотелиоцитов, экспрессирующих рецепторы к провоспалительным и тромбоцитарным факторам, синтезу тканевого фактора (ТФ) в эндотелиоцитах и сосудистых макрофагах, что усиливает прокоагулянтный потенциал сосудов. В свою очередь, активация факторов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза способствует поддержанию воспалительного процесса, образуя самоподдерживающийся порочный патогенетический круг, который на определенном этапе развития становится независимым от факторов повреждения. Данный процесс, называемый в разных источниках как «тромбовоспаление» или «иммунотромбоз», рассматривается в качестве универсального патогенетического механизма многих острых и хронических заболеваний [18, 19]. Кроме того, в случае туберкулезной инфекции немаловажную роль в повышении синтеза ТФ макрофагами и запуске гемокоагуляционного каскада играет сам возбудитель — *M. tuberculosis*, поскольку компоненты его клеточной стенки являются факторами индукции ТФ в макрофагах [20].

Таблица 3

Частота выявления отдельных феноменов, хронического системного гипервоспаления (ХрСВ) и низкоинтенсивного системного воспаления (НИСВ) в группах (в %)

Table 3

Frequency of certain phenomena, chronic systemic hyperinflammation (ChSI) and low-grade systemic inflammation (LGSI) in groups (in %)

Признак / Feature		Туберкулезный спондилит/ Tuberculous spondylitis n=24	Контрольная группа / Control group n=89	p-value
Системная воспалительная реакция (СВР) / Systemic inflammatory response (SIR)	УР-0 / RL-0	62,5	98,9	<0,00001
	УР-1 / RL-1	20,8	1,1	0,0001
	УР-2 / RL-2	16,7	0	0,0001
Микротромбообразование / Microthrombosis		4,2	0	0,053
Дистресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/ Distress of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis		33,3	0	<0,00001
Системная альтерация / Systemic alteration		4,2	0	0,053
Хроническое системное воспаление (ХрСВ) / Chronic systemic inflammation (ChSI)		8,3	0	0,006
Низкоинтенсивное системное воспаление (НИСВ) / Low-grade systemic inflammation (LGSI)		25,0	0	0,000015

На следующем этапе исследования у пациентов с туберкулезным спондилитом была оценена вероятность развития ХрСВ как общепатологического процесса по оригинальной методике, учитывающей одновременно проявления нескольких феноменов. Согласно полученным данным, признаки выраженного ХрСВ ( $\geq 3$  баллов по шкале ХрСВ) наблюдались у 8,3% пациентов (таблица 3). Опираясь на результаты наших многолетних исследований, мы можем отнести туберкулезный спондилит к заболеваниям с низкой вероятностью развития ХрСВ (1-10%) [7]. В данном случае повышенные уровни отдельных провоспалительных маркеров и СВР в целом у большинства пациентов на фоне невысокой частоты других проявлений системного гипервоспаления должны рассматриваться не с позиции ХрСВ, а, скорее, как проявления классического воспаления (связанного с наличием очага) или низкоинтенсивного системного воспаления (НИСВ), которое было зарегистрировано в группе исследования в 25% случаев (таблица 3). Известно, что развитие как острого, так и хронического СВ связано с массивным поступлением в кровотоки микробных антигенов (РАМР), продуктов некротического распада клеток (ДАМР), некоторых иных флогенных факторов, а также с изменением ключевых параметров гомеостаза (выраженная гипоксия или гиповолемия) [4]. Такая интенсивная

активация провоспалительных механизмов наблюдается при сепсисе, политравме, в случае наиболее тяжелых хронических заболеваний, связанных с аутоиммунным повреждением и хронической органной недостаточностью [7]. Одним из адаптационных механизмов *M. tuberculosis* является ее внутриклеточная персистенция, что обеспечивает защиту от иммунных факторов макроорганизма. Несмотря на возможность диссеминации микобактерий через кровеносную и лимфатическую системы, которая обуславливает формирование вторичных очагов инфекции, в настоящее время доказан и другой путь распространения *M. tuberculosis* — прямое распространение между клетками путем цитозольной транслокации [21], что ограничивает поступление экзо- и эндогенных факторов индукции воспалительного ответа (PAMP и DAMP) в кровотоки.

Кроме того, ограничение интенсивности воспалительного ответа при туберкулезной инфекции может быть связано с выраженной поляризацией макрофагов в направлении их альтернативной активации (M2). Известно, что M2 (основной маркер CD163), в отличие от M1, обладают иммуносупрессорным действием, ослабляя клеточный иммунитет. Многочисленные исследования показали важную роль пластичности макрофагов в развитии туберкулезной инфекции [22, 23] в целом и туберкулезного спондилита в частности [12]. Так, Wang L. с соавт. [12], наблюдали значительное увеличение количества CD163-позитивных макрофагов в тканях спинального туберкулезного поражения, а также повышенный уровень экспрессии в них IL-10. Способность *M. tuberculosis* модулировать поляризацию макрофагов в направлении M2 является одним из механизмов ее выживаемости, приводящей к хронизации и персистенции туберкулезной инфекции [24].

### Заключение

Таким образом, у пациентов с туберкулезным спондилитом наблюдаются латентно протекающие системные провоспалительные процессы (системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция, паракоагуляция, дистресс нейроэндокринной системы, системная альтерация), незначительная выраженность которых в большинстве случаев не позволяет рассматривать их как проявления хронического системного гипервоспаления, однако не исключает развитие низкоинтенсивного системного воспаления.

*Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report 2023: Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Usmonov I.Kh., Muazzamov B.R., Jumaev M.F. Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis. *Int. J. Pharm. Res.* 2021; 13 (1): 2484-2489. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.406
3. Кульчавеня Е. В., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2020; 98(7): 37-43. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43
4. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: 10.3390/ijms23094596
5. Amaral E.P., Vinhaes C.L., Oliveira-de-Souza D., Nogueira B., Akrami K.M., Andrade B.B. The Interplay between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid. Redox Signal.* 2021; 34(6): 471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124
6. Demitto F.O., Araújo-Pereira M., Schmaltz C.A., Sant'Anna F.M., Arriaga M.B., Andrade B.B. et al. Impact of Persistent Anemia on Systemic Inflammation and Tuberculosis Outcomes in Persons Living With HIV. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588405. doi: 10.3389/fimmu.2020.588405
7. Zotova N., Zhuravleva Yu., Chereshev V., Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(2): 1144 doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021144>
8. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7(1): 15-23.
9. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Калинина М.В., Бирюков А.П., Ласточкина

- Е.М. др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64(6): 12–24. doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24
10. Tokuda M., Nagaoka S., Torii M. Interleukin-10 inhibits expression of interleukin-6 and -8 mRNA in human dental pulp cell cultures via nuclear factor-kappaB deactivation. *J. Endod.* 2002; 28(3): 177-180. doi: 10.1097/00004770-200203000-00008.
11. Zhao S., Wu D., Wu P., Wang Z., Huang J. Serum IL-10 Predicts Worse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139598. doi: 10.1371/journal.pone.0139598.
12. Wang L., Shang X., Qi X., Ba D., Lv J., Zhou X. Clinical Significance of M1/M2 Macrophages and Related Cytokines in Patients with Spinal Tuberculosis. *Dis. Markers.* 2020; 2020: 2509454. doi: 10.1155/2020/2509454
13. Marsden P.A., Brenner B.M. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. *Am. J. Physiol.* 1992; 262(4 Pt 1): 854-861. doi: 10.1152/ajpcell.1992.262.4.C854
14. Liang L., Yu J., Zhou W., Liu N., E L.L., Wang D.S. et al. Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway. *Periodontol.* 2014; 85(4): 618-826. doi: 10.1902/jop.2013.130195
15. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. *Клиническая практика.* 2019; 10 (4): 81-93. doi: 10.17816/clinpract16309
16. Kager L.M., Blok D.C., Lede I.O., Rahman W., Afroz R., Bresser P. et al. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state. *J Infect.* 2015; 70(4): 324-334. doi: 10.1016/j.jinf.2014.10.006
17. Nan G.Y., Fei H., Zhen W., Yun D.T. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study. *Clin. Respir. J.* 2022; 16(12): 835-841. doi: 10.1111/crj.13555
18. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лила А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (4): 353–367. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
19. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., van Tassel B.W., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(5): 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9
20. Kothari H., Rao L.V., Vankayalapati R., Pendurthi U.R. Mycobacterium tuberculosis infection and tissue factor expression in macrophages. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45700. doi: 10.1371/journal.pone.0045700
21. van der Wel N., Hava D., Houben D., Fluitsma D., van Zon M., Pierson J. et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell.* 2007; 129(7): 1287-1298. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.059
22. Genoula M., Marín Franco J.L., Maio M., Dolotowicz B., Ferreyra M., Milillo M.A., Mascarau R. et al. Fatty acid oxidation of alternatively activated macrophages prevents foam cell formation, but Mycobacterium tuberculosis counteracts this process via HIF-1 $\alpha$  activation. *PLoS Pathog.* 2020;16(10): e1008929. doi: 10.1371/journal.ppat.1008929
23. Redente E.F., Higgins D.M., Dwyer-Nield L.D., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M., Malkinson A.M. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(1): 159-168. doi: 10.1189/jlb.0609378
24. Mily A., Kalsum S., Loreti M.G., Rekha R.S., Muvva J.R., Lourda M. et al. Polarization of M1 and M2 Human Monocyte-Derived Cells and Analysis with Flow Cytometry upon Mycobacterium tuberculosis Infection. *J. Vis. Exp.* 2020; 163. doi: 10.3791/61807

Авторы

Журавлёва Юлия Александровна

К.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

jazhur@mail.ru

Российская Федерация, Екатеринбург



Сабадаш Елена Венидиктовна

Заведующая научно-клинической лабораторией сочетанных социально-значимых заболеваний  
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ  
ФПИ» Минздрава России

К.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

sabadashelena@mail.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Миногоина Татьяна Вячеславовна

Аспирант

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ  
ФПИ» Минздрава России

ФГБОУ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

t.minogina1@gmail.com

Российская Федерация, Екатеринбург

Гусев Евгений Юрьевич

Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией иммунологии воспаления

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)

gusev36@mail.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Скорняков Сергей Николаевич

Заведующий научным отделом

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ  
ФПИ» Минздрава России

Д.м.н, профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

sns@urniif.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Соломатина Лилия Владимировна

К.м.н., старший научный сотрудник Лаборатории иммунологии воспаления

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)

slv10@list.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Литовская Анна Дмитриевна

Ординатор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

lkv-aer@mail.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Yu. A. Zhuravleva<sup>1</sup>, E.V. Sabadash<sup>2,3</sup>, T.V. Minogina<sup>2,3</sup>, E. Yu. Gusev<sup>1</sup>, S.N. Skorniyakov<sup>2,3</sup>,  
L.V. Solomatina<sup>1</sup>, A.D. Litovskaya<sup>3</sup>

## MARKERS OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN TUBERCULOUS SPONDYLITIS

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC FPI» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Today tuberculosis is an actual socioeconomic and biomedical problem. The first place in the structure of extrapulmonary tuberculosis is occupied by bone and joint tuberculosis, with tuberculous spondylitis dominating among its forms. The analysis of the pathogenesis of tuberculous spondylitis from the perspective of chronic systemic inflammation will allow to expand the theoretical and methodological approaches to the assessment of the patients' condition. *The aim* of this study is to analyze the production of markers of chronic systemic inflammation in tuberculous spondylitis and estimate the likelihood of its development in affected patients. Molecular markers of the following phenomena were studied in patients with tuberculous spondylitis: systemic inflammatory response, systemic alteration, distress of hypothalamic-pituitary-adrenal system, systemic microthrombosis, and endothelial dysfunction. The study evaluated the probability of chronic systemic inflammation (ChSI) and low-grade systemic inflammation (LGSI) using a unique methodology. The study results indicate that although there was a statistically significant increase in the levels of most of the studied markers compared to healthy individuals, in most cases, the values did not reach the critical threshold for the development of certain phenomena. The incidence of ChSI was 8.3% overall and LGSI was 25%. Thus, the presence of latent proinflammatory processes (systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, paracoagulation, distress of neuroendocrine system, systemic alteration) was detected in patients with tuberculous spondylitis. The rate of ChSI detection in less than 10% of cases allows us to classify tuberculous spondylitis as a disease with a low probability of ChSI development.

**Keywords:** tuberculous spondylitis, chronic systemic inflammation, low-grade systemic inflammation

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yulia A. Zhuravleva

jazhur@mail.ru

Received 19.03.2024

For citation:

Zhuravleva Yu. A., Sabadash E.V., Minogina T.V., Gusev E.Yu., Skorniyakov S.N., Solomatina L.V., Litovskaya A.V. Markers of chronic systemic inflammation in tuberculous spondylitis. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 2, pp. 101–113. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-101-113 (In Russ)

### REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2023: Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Usmonov I.Kh., Muazzamov B.R., Jumaev M.F. Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis. Int. J. Pharm. Res. 2021; 13 (1): 2484-2489. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.406
3. Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis

- in high-burden regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (7): 37-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43>
4. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4596. doi: 10.3390/ijms23094596
  5. Amaral E.P., Vinhaes C.L., Oliveira-de-Souza D., Nogueira B., Akrami K.M., Andrade B.B. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid. Redox Signal.* 2021; 34(6): 471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124
  6. Demitto F.O., Araújo-Pereira M., Schmaltz C.A., Sant'Anna F.M., Arriaga M.B., Andrade B.B. et al. Impact of Persistent Anemia on Systemic Inflammation and Tuberculosis Outcomes in Persons Living With HIV. *Front. Immunol.* 2020; 11: 588405. doi: 10.3389/fimmu.2020.588405
  7. Zotova N., Zhuravleva Yu., Chereshev V., Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(2): 1144 doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021144>
  8. Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Methodology of research in systemic inflammation. *Cytokines and inflammation*. 2008; 7(1): 15-23. (In Russian)
  9. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Kalinina M.V., Biryukov A.P., Lastochkina E.M. et al. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019; 64(6): 12- 24 (In Russian). doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24
  10. Tokuda M., Nagaoka S., Torii M. Interleukin-10 inhibits expression of interleukin-6 and -8 mRNA in human dental pulp cell cultures via nuclear factor-kappaB deactivation. *J. Endod.* 2002; 28(3): 177-180. doi: 10.1097/00004770-200203000-00008.
  11. Zhao S., Wu D., Wu P., Wang Z., Huang J. Serum IL-10 Predicts Worse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139598. doi: 10.1371/journal.pone.0139598.
  12. Wang L., Shang X., Qi X., Ba D., Lv J., Zhou X. Clinical Significance of M1/M2 Macrophages and Related Cytokines in Patients with Spinal Tuberculosis. *Dis. Markers*. 2020; 2020: 2509454. doi: 10.1155/2020/2509454
  13. Marsden P.A., Brenner B.M. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF-alpha. *Am. J. Physiol.* 1992; 262(4 Pt 1): 854-861. doi: 10.1152/ajpcell.1992.262.4.C854
  14. Liang L., Yu J., Zhou W., Liu N., E L.L., Wang D.S. et al. Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway. *Periodontol.* 2014; 85(4): 618-826. doi: 10.1902/jop.2013.130195
  15. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Duplyakov D.V. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in clinical practice. *Klinicheskaya praktika*. 2019; 10 (4): 81-93. (In Russian) doi: 10.17816/clinpract16309
  16. Kager L.M., Blok D.C., Lede I.O., Rahman W., Afroz R., Bresser P. et al. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state. *J Infect.* 2015; 70(4): 324-334. doi: 10.1016/j.jinf.2014.10.006
  17. Nan G.Y., Fei H., Zhen W., Yun D.T. Risk factors associated with venous thromboembolism in tuberculosis: A case control study. *Clin. Respir. J.* 2022; 16(12): 835-841. doi: 10.1111/crj.13555
  18. Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetnyak T.M., Lila A.M., Ananieva L.P., Lisitsyna T.A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58 (4): 353-367. (In Russian) doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
  19. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., van Tassell B.W., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9
  20. Kothari H., Rao L.V., Vankayalapati R., Pendurthi U.R. Mycobacterium tuberculosis infection and tissue factor expression in macrophages. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45700. doi: 10.1371/journal.pone.0045700
  21. van der Wel N., Hava D., Houben D., Fluitsma D., van Zon M., Pierson J. et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007; 129(7): 1287-1298. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.059
  22. Genoula M., Marín Franco J.L., Maio M., Dolotowicz B., Ferreyra M., Milillo M.A., Mascarau R. et al. Fatty acid oxidation of alternatively activated macrophages prevents foam cell formation, but Mycobacterium tuberculosis counteracts this process via HIF-1 $\alpha$  activation. *PLoS Pathog.* 2020;16(10):

e1008929. doi: 10.1371/journal.ppat.1008929

23. Redente E.F., Higgins D.M., Dwyer-Nield L.D., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M., Malkinson A.M. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(1): 159-168. doi: 10.1189/jlb.0609378

24. Mily A., Kalsum S., Loreti M.G., Rekha R.S., Muvva J.R., Lourda M. et al. Polarization of M1 and M2 Human Monocyte-Derived Cells and Analysis with Flow Cytometry upon Mycobacterium tuberculosis Infection. *J. Vis. Exp.* 2020; 163. doi: 10.3791/61807

#### Authors

Yulia A. Zhuravleva

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)

jazhur@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Elena V. Sabadash

Head of the Scientific and Clinical Laboratory of Combined Socially Significant Diseases

Ural Scientific Research Institute of Phthiopulmonology - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC FPI» of the Ministry of Health of the Russian Federation

PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthiology and Pulmonology

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

sabadashelena@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Tatyana V. Minogina

Postgraduate student

Ural Scientific Research Institute of Phthiopulmonology - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC FPI» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

t.minogina1@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Evgenii Yu. Gusev

Professor, head of Laboratory for Inflammation Immunology

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)

gusev36@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Sergey N. Skornyakov

MD, Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthiology and Pulmonology, , Head of the Scientific Department

Ural Scientific Research Institute of Phthiopulmonology - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC FPI» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

sns@urniif.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Liliya V. Solomatina

PhD, senior researcher (Laboratory for Inflammation Immunology)

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)

slv10@list.ru



Yekaterinburg, Russian Federation

Anna D. Litovskaya

A resident of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

lkv-aer@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation