**Введение**

Туберкулез (ТБ), является одним из гранулематозных заболеваний с известным этиологическим фактором. Связь туберкулеза легких с возможным развитием аутоиммунного процесса остается малоизученным вопросом [1, 3].

В 1986 году Y. Shoenfeld высказал предположение, что среди всех триггерных факторов, приводящих к развитию аутоиммунных реакций, именно инфекционные факторы и непосредственно *M. tuberculosis*, заслуживают наибольшего внимания, однако научных работ, посвященных клиническому и лабораторному изучению данного вопроса, по-прежнему недостаточно [15, 6]. В настоящее время имеются данные о возможной провоцирующей роли *M. tuberculosis* в развитии таких заболеваний, как саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, первичный билиарный цирроз печени и многие другие [5, 13, 16].

 Одним из возможных механизмов развития аутоиммунной реакции на фоне туберкулезной инфекции является молекулярная мимикрия. Важная роль отводится белкам теплового шока (БТШ, heat-shock protein, HSP), в норме активирующимся при повышении температуры и других стрессовых воздействиях на клеточном уровне. БТШ существенно различаются у человека и микроорганизмов, что обеспечивает возможность возникновения перекрестной реактивности. Показано, что такие подтипы БТШ как HSP65 и HSP70 могут влиять на дифференцировку T-хелперов 1 и 2 типа, способствуя экспрессии ко-стимулирующих молекул и молекул адгезии. Также нельзя исключить, что, при персистировании *M. tuberculosis* в организме человека, происходит значительное высвобождение провоспалительных цитокинов и более выраженная активация аутореактивных Т-клеток [3, 8].

 При туберкулезе нередко наблюдают у своих пациентов различные клинические симптомы, характерные для системных заболеваний [10]. К наиболее ярким примерам можно отнести ревматоид Понсе, реактивный неспецифический артрит, возникающий на фоне туберкулезной инфекции, при котором *M. tuberculosis* не выявляется непосредственно в ткани суставов. Чаще всего для пациентов, страдающих ТБ, характерен моноартрит, однако в редких случаях также регистрируются различные формы полиартрита. Помимо этого, у пациентов с активным туберкулезным процессом может выявляться увеит и нодозная эритема, также являющиеся характерными признаками системных заболеваний [6, 8].

Клинические наблюдения подтверждаются при проведении лабораторной диагностики. Аутоантитела, характерные для гранулематоза с полиангиитом и системной красной волчанки, в ряде исследований встречались у 40% пациентов с ТБ [5]. В некоторых исследованиях указывают на статистически значимое повышение концентраций в плазме крови антител к двуцепочечной ДНК (32% обследованных пациентов), антинуклеарных антител (38%), антител к рибонуклеопротеинам (15%), анти-SSA (64%) и анти-ACA-IgM антител (59%) у больных туберкулезом [7, 9]. В редких случаях регистрируются антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитела к бета-2-гликопротеиду (anti-b2 GPI) и антикардиолипиновые антитела, однако результаты научных работ, связанные с ними, противоречивы и требуют дальнейших исследований [6, 8].

В последние несколько лет внимание исследователей привлекал аутоантиген виментин, филаментный белок мезенхимальных клеток. Группа Кристиана Эберхардта в 2017 году продемонстрировала повышение выработки интерферона гамма (IFN-γ) и фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) моноцитами после инкубации с виментином, а также с реагентом Квейма (обработанной тканью селезенки, пораженной саркоидными гранулемами) [11], что связано с генотипом HLA-DRB1 \* 03 и предрасположенностью к выработке повышенного уровня антител к виментину [2].

Виментин - пептид, который присутствует в клетках соединительной ткани и участвует в межклеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы [4]. Возникновение аутоантител к данному белку описано в патогенезе ревматоидного артрита, системной красной волчанки и многих других заболеваний соединительной ткани [16].

В 2007 году группа Wahlström описала возможные аутоантигены, связанные с молекулами HLA-DR в клетках бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом [15]. Также был продемонстрирован выраженный ответ Т-клеток бронхоальвеолярной жидкости на виментин и цитрулинированного виментина у пациентов с генотипом HLA DR-B1\*0301 и остро протекающим заболеванием [2].

В современной литературе недостаточно данных об аутоиммунных нарушениях у больных туберкулезом, что послужило причиной данного исследования - определение уровня аутоантител к различным модификациям виментина у пациентов с туберкулезом легких и с другими неспецифическими гранулематозными заболеваниями легких.

**Материалы исследования.**

Ретроспективно-проспективное сравнительное исследование было проведено за период с 2014 по 2017 года с набором пациентов на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2». Лабораторная часть исследования проводилась в Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний СПб ГМУ им. И.П. Павлова.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола №34.2 от 19.01.2017) и Локальным Этическим Комитетом Санкт-Петербургского Государственного Университета (протокол № 01-126 30.06.17). Все участники исследования подписали информированное согласие на обработку индивидуальных данных.

Согласно дизайну исследования, было включено 28 пациентов с бактериологически верифицированным туберкулезом легких (I группа), 30 больных с аутоиммунными неспецифическими заболеваниями легких (II группа) (15 с гранулематозным полиангиитом и 15 с аллергическими альвеолитами). Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами (n=40), которые не имели хронических заболеваний, в том числе, онкологических, контактов с больными туберкулезом; отмечалось отсутствие изменений по лабораторным показателям.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения являлись: срок более 2 лет с выявления рентгенологических изменений в легких, прием иммуносупрессивной и противотуберкулезной терапии, проведение курса плазмафереза сроком менее 2 месяцев с момента включения, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, опухолевых заболеваний, декомпенсированного сахарного диабета.

**Методы исследования**

Все пациенты прошли комплекс обследования, включавший клиническую оценку заболевания, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, лабораторные исследования крови, стандартный комплекс обследования на туберкулез, гистологическую верификацию изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах по показаниям (с применением чрезбронхиальной и видеоторакоскопической биопсии).

Диагноз «туберкулез легких» верифицировался на основании характерных рентгенологических изменений (лимфаденопатии средостения, очаговых и инфильтративных изменений с деструкцией или без нее); положительных результатов обследования на туберкулез (выявление в анализах мокроты *M.tuberculosis* (MBT) и / или MTB ДНК по данным молекулярно-генетических и бактериологических методов) [1].

 В сыворотке всех включенных в исследование участников был определен уровень антител к модифицированному цитрулинированному виментину (modified citrullinated Vimentin, anti-MCV). Сыворотка пациентов с повышенным уровнем anti-MCV была исследована на антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (cyclic citrullinated peptide, anti-CCP). Антитела к anti-MCV определялись с применением ELISA (ORGENTEC, Germany), к anti-CCP - с применением ELISA (EUROIMMUN, Germany). Все измерения были выполнены с помощью планшетного ИФА спектрофотометра BIO-TEK ELx800. Положительным результатом является обнаружение уровня указанных антител более 19,5 Ед/мл.

**Статистические методы**

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием GraphPad Prism 6 с использованием теста Манна-Уитни для непараметрических выборок, при значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Количественные данные рассчитывались в виде М±SD. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ2 с коррекцией Йейтса. Для определения взаимосвязи между признаками был использован корреляционный анализ Спирмана. Различия или показатели связи считались статистически значимыми при уровне р менее 0.05.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

**Результаты исследования.**

Результаты определения уровня anti-MCV и anti-CCP в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Согласно представленным в таблице 1 данным, у больных у больных туберкулезом (I группа) был диагностирован в 60,7% (17/28), что достоверно чаще, чем в группе контроля (25.0%). У больных туберкулезом высокого уровня anti-CCP не было выявлено ни у одного пациента.

Результаты сравнения уровня anti-MCV у пациентов с туберкулезом (I), аутоиммунными неспецифическими заболеваниями легких (II) и контрольной группой (III) представлены на рисунке 1.

Как представлено на рисунке 1, по уровню anti-MCV выявлены статистически значимые различия у больных туберкулезом и у здоровых лиц (p=0.0002), а также у больных туберкулезом (I) и больными с неспецифическими аутоиммунными заболеваниями легких (II) (p=0.0003). Статистически значимой разницы между результатами уровня anti-MVC во II группе и контрольной группе выявлено не было(p=0.17).

В таблице 2 приведены результаты расчета чувствительности и специфичности определения anti-MCV в исследуемых группах. Из представленных в таблице 2 данных видно, что показатели диагностической значимости составляют 63,0 % и 73,0% соответственно для туберкулеза и 44,4% и 57,7% для аутоиммунных заболеваний лёгких.

**Результаты и их обсуждение.**

Согласно полученным в исследовании данным, получены статистически значимые результаты по высоким показателям уровня антител к anti-MCV у больных с туберкулезом по сравнению с контрольной группой (р=0.0002), что характерно для аутоиммунных процессов [6,13]. В тоже время не было выявлено повышения концентрации anti-CCP антител.

Вероятно, причиной появления аутоантител может является молекулярная мимикрия, которая описана при хронической инфекции на фоне гиперреактивного иммунного ответа. Согласно литературным данным возможным аутоантигеном является виментин [6, 8], что было выявлено в нашем исследовании. В качестве микобактериальных антигенов, участвующих в перекрестной реакции, могут быть белки теплового шока Mtb-HsP60, Mtb-HsP65, каталаза (mKatG) [13].

Наличие антител у больных туберкулезом может отражать возможную перекрёстную реактивность иммунной системы против виментина и пептидов *M.tuberculosis*, что отмечалось во многих исследованиях по изучению роли микобактериальных антигенов при саркоидозе и возможной роли *M.tuberculosis* в качестве триггерного фактора [5, 12, 13].

Полученные данные позволяют предположить, что цитруллинирование виментина не играет важной роли в формировании иммунного ответа против этого белка, что также не может служить значимым диагностическим критерием. Диагностическая чувствительность и специфичность данных показателей для туберкулеза низкая. Однако выявление аутоиммунного компонента является значимым для ведения больных с туберкулезом для коррекции лечения и назначения гормональной терапии.

**Заключение**

В данном исследовании впервые были получены данные о концентрации в плазме крови аутоантител к виментину у больных туберкулезом легких.

Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину были обнаружены во всех исследованных группах, но для туберкулеза этот маркер имел большее значение, чем для других заболеваний легких. При этом, выявление анти-MCV антител не может служить диагностическим критерием для туберкулеза, так как они связаны с фундаментальными аспектами патогенеза данного заболевания. Однако наличие аутоиммунного компонента является значимым для коррекции терапии данных пациентов и повышение уровня анти-MCV антител может служить маркером для назначения иммуносупрессивной и гормональной терапии.

Впервые было показано, что антитела к цитруллинированным циклическим пептидам не значимы в патогенезе туберкулеза и других исследуемых заболеваний легких (гранулематоз с полиангиитом, альвеолиты). Отсутствие анти-CCP позволяет предположить, что цитруллинирование виментина не является ключевым фактором в формировании аутоиммунного ответа к данному пептиду.