

На правах рукописи

БЕРЕЖНАЯ ОЛЬГА ОЛЕГОВНА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВО
ВЗАИМОСВЯЗИ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Абдуллаев Ризван Юсиф оглы**

Официальные оппоненты: Шовкун Людмила Анатольевна

доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО

"Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой туберкулеза

Челнокова Ольга Германовна,

доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение "Санкт-Петербургский государственный университет"

Защита состоится

«11» июня 2019 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема туберкулеза легких (ТБ) у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) в условиях повсеместного распространения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ и неуклонного роста распространенности СД является актуальной для современной фтизиатрии [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2017; Комиссарова О.Г. и соавт., 2018; Шальмин А.С. и соавт., 2012; Яблоков Д.Д., Галибина А.И., 1977]. СД является фактором риска развития туберкулеза [Абдуллаев Р.Ю. и соавт., 2017; Robertson С.М., Coopersmith С.М., 2006]. У больных СД туберкулез выявляется в 3-14 раз чаще, чем у остального населения [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2017; Смурова Т.Ф., 1974; Jali M.V. et al., 2013]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году в мире насчитывалось 790 000 больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом [WHO Global tuberculosis report, 2018].

Течение и исход туберкулезного процесса во многом зависят от реактивности организма больного, которая представляет собой комплекс взаимосвязанных реакций, возникающих при воздействии любого повреждающего фактора и направленных на устранение возникшего повреждения и сохранение (или восстановление) гомеостаза [Каминская Г.О. и соавт., 2009; Комиссарова О. Г. и соавт., 2013; Reinhoff Н.У. et al., 1990]. Одной из важных реакций организма при развитии туберкулеза является формирование системного воспалительного ответа (СВО), о выраженности которого принято судить по уровню в крови комплекса плазменных белков, получивших название «реактантов острой фазы» (РОФ). [Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., 2011; Каминская Г.О. и соавт., 2012; Pannen В.Н., Robotham I.L., 1995]. Вторым спутником и маркером системного воспаления при туберкулезе является интенсификация катаболических процессов с постепенным развитием белково-энергетической недостаточности. При этом в печени у больных туберкулезом легких на фоне повышенного синтеза РОФ и наличия азотистого дефицита, синтез белков с трофическими функциями (так называемых висцеральных белков – альбумина (А), трансферрина, транстиретина (ТТР), ретинолсвязывающего протеина) снижается, и их уровень в крови падает пропорционально выраженности белково-энергетической недостаточности [Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., 2012; Каминская Г.О. и соавт., 2012; Beck F.K., Rosenthal T.C., 2002; Bernstein L.H., Ingenbleek Y., 2002]. Комплексное изучение закономерности изменения показателей РОФ и нутритивного статуса (НС), как важных компонентов, формирующих особенности реактивности организма у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, а также разработка научно-

обоснованного подхода индивидуализированного ведения этой категории больных при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности является актуальной задачей современной фтизиатрии. До настоящего времени такие исследования у данной категории пациентов не проводились.

Степень разработанности исследования. Системный воспалительный ответ ранее изучался у больных туберкулезом лёгких [Каминская Г.О. и соавт., 2009; Комиссарова О. Г. и соавт., 2013]. Однако, у больных туберкулезом с сочетанным СД до настоящего времени такие исследования не проводились. Сахарный диабет считается состоянием, ассоциированным с глубокими метаболическими нарушениями, которые способны влиять на проявления СВО и НС. Понимание механизмов проявлений СВО и НС представляет большой интерес и может позволить разработать подходы индивидуализированного ведения больных данной группы.

Цель исследования

Разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения взаимосвязи течения туберкулезного процесса и проявлений системного воспалительного ответа.

Задачи исследования

1. Изучить и сопоставить клинические проявления туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета.
2. Изучить выраженность системного воспалительного ответа и состояние нутритивного статуса при туберкулезе легких у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа до начала лечения и сопоставить их с показателями больных без сахарного диабета.
3. Изучить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа и без сахарного диабета.
4. Изучить динамику показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса в процессе лечения больных туберкулезом легких и сахарным диабетом в зависимости от эффективности комплексного лечения.
5. Разработать подходы индивидуализированного ведения больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

Научная новизна

1. Впервые изучены проявления системного воспалительного ответа по показателям С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, и сопоставлены с результатами исследования больных без сахарного диабета.
2. Впервые проведена комплексная оценка выраженности нутритивной недостаточности у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, по показателям индекса массы тела (ИМТ), уровней транстретина, альбумина и общего белка, и сопоставлена с результатами исследования больных без сахарного диабета.
3. Впервые изучена динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности в процессе 6-месячного лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.
4. Впервые разработаны подходы индивидуализированного ведения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость. Установлено, что при наличии сопутствующего сахарного диабета у больных туберкулезом легких рост ранних компонентов системного воспалительного ответа выражен слабее, чем у больных без сахарного диабета, что свидетельствовало о неполной мобилизации защитных сил организма. Нутритивный статус у больных с сочетанной патологией резко отличается от такового в группе сравнения. У больных без СД утяжелению специфического процесса сопутствуют все признаки нутритивной недостаточности (снижение ИМТ, альбумина и транстретина при нормальных значениях общего белка (ОБ). У больных с сопутствующим СД снижаются ОБ и ТТР, но ИМТ и А остаются в пределах нормы при сахарном диабете 1-го типа (СД1) и повышаются при сахарном диабете 2-го типа (СД2). У больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом наиболее информативными маркерами системного воспалительного ответа являются уровни сывороточного амилоидного белка А (SAA) и α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ). Единственным чувствительным маркером нутритивной недостаточности у больных данной категории является уровень транстретина.

Методология и методы диссертационного исследования. Для решения поставленных в работе задач обследованы пациенты в количестве 341 человека, которые были разделены на 3 группы. В первую группу включили 99 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа. Вторую группу составили 111 больных туберкулезом легких с сахарным диабетом 2-го типа. В третью группу вошли 131 больной туберкулезом легких без сахарного диабета. Проводились специальные исследования, направленные на решение поставленных в работе задач. Системный воспалительный ответ оценивали по реактантам острой фазы: С-реактивный белок (СРБ), SAA, α_1 -АТ, гаптоглобин (Hr) и фибриноген (ФН). Нутритивный статус определяли по показателям ТТР, ОБ, А и ИМТ. Состояние углеводного обмена контролировали по показателям гликемии натощак и по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Течение туберкулеза по выраженности интоксикации и соотношению клинико-рентгенологических форм различается у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом и без сахарного диабета. По наличию бактериовыделения и распада в легочной ткани группы больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа, так и без сахарного диабета достоверно не различаются.
2. Рост ранних компонентов системного воспалительного ответа (С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А) у пациентов с туберкулезом легких и сахарным диабетом выражен слабее, чем у больных без сахарного диабета, что свидетельствует о недостаточной активности противоинфекционной защиты организма.
3. Нутритивная недостаточность у больных туберкулезом и сахарным диабетом 1 и 2 типа выражена более значительно по сравнению с больными туберкулезом без сахарного диабета, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения уровня транстретина.
4. Динамика показателей реактантов острой фазы и нутритивной недостаточности тесно взаимосвязана с эффективностью лечения туберкулеза у больных с сопутствующим сахарным диабетом. При эффективном лечении уровни большинства реактантов острой фазы у пациентов с сахарным диабетом нормализуются, а нутритивный статус – стабилизируется. При неэффективном лечении положительная

динамика показателей реактантов острой фазы слабо выраженная, а нутритивная недостаточность усугубляется.

Степень достоверности и апробация полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторных исследований у 341 пациента, использованием необходимых методов диагностики и лечения в соответствии с поставленными задачами, а также применением современных методик статистического анализа.

Апробация диссертации проведена 23.01.2019 на совместном заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, отдела фтизиатрии, детско-подросткового отдела, отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, клинико-диагностического отдела, научно-организационного отдела, отдела дифференциальной диагностики и экстракорпоральных методов лечения и отдела хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов на конференциях и конгрессах: X Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, 19 марта 2015, Москва; научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», 24 марта 2015, Москва; научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», 25 марта 2016, Москва; ERS International congress, 3–7 сентября 2016, Лондон, Великобритания; юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 95-летию ЦНИИТ: «Фундаментальные исследования – основа новых технологий и ключ к победе над туберкулезом в 21 веке», 20–21 октября 2016, Москва; II Российский конгресс лабораторной медицины, 12-14 октября 2016, Москва; IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием 27-29 марта 2017, Москва; VII Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (15–17 ноября 2018 г., Санкт-Петербург).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 3 паспорта фтизиатрия (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе телемедицинского центра ФГБНУ «ЦНИИТ» и кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Пирогова.

Личный вклад автора. Автором осуществлялось непосредственное участие на всех этапах работы, от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского теоретического, клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, 4 из них в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. 5 работ было опубликовано в иностранных рецензируемых изданиях.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии «Разработка инновационной стратегии в профилактике и лечении больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом» (уникальный номер 0515-2014-0018).

Объем и структура диссертации. Работа состоит из 189 страниц машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также библиографический указатель, включающий 174 источников, из них 97 иностранных. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и документирована 66 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование вошли пациенты в количестве 341 больного. Исследование носило частично проспективный, частично ретроспективный характер. В проспективное исследование включались пациенты, лечившиеся в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2014 по 2017 год. Набор пациентов в

ретроспективное исследование производился среди пациентов, проходивших стационарное лечение с 2010 по 2014 год. Из исследования исключались пациенты, имеющие аутоиммунные и онкологические заболевания, вирусные гепатиты, наркоманию и алкоголизм, беременные женщины и пациенты, перенесшие хирургическую операцию в течение последнего года. Мужчин было 193 (56,6%), женщин - 148 (43,4%). Возраст больных колебался в пределах от 18 до 81 лет. Подавляющее большинство больных как в группе с СД, так и в группе без него, находилось в возрастном диапазоне от 20 до 59 лет.

Пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу включили 99 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с СД 1 типа (ТБ+СД1), во вторую группу – 111 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с СД 2 типа (ТБ+СД2), а в третью группу – 131 пациент с туберкулезом легких без сахарного диабета (ТБ).

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов исследовали с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, компьютерная томография), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ. Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина.

Для решения поставленных в работе задач использовали специальные методы исследования. Синдром системного воспалительного ответа у пациентов оценивали по показателям реактантов острой фазы (С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена) и белково-энергетической недостаточности (индекса массы тела, содержание общего белка, транстиретина и альбумина в сыворотке крови).

В лечении туберкулеза использовались режимы химиотерапии, регламентированные в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания” (в проспективной части исследования) и Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ» (в ретроспективной части исследования).

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы

вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m) при нормальном распределении. Проверку гипотезы о равенстве средневывборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты сравнительного анализа показали, что во всех трех исследуемых группах преобладали мужчины, достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в группе ТБ+СД1 мужчин было 56,57%, в группе ТБ+СД2 - 60,36% и в группе ТБ - 53,44%). Женщин было соответственно 43,43%, 39,64% и 46,56%. Большинство больных в группах ТБ+СД1 и ТБ находилось в возрасте до 40 лет, а в группе ТБ+СД2 - более 40 лет. Частота встречаемости впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза во всех трех группах достоверно не отличалась. Анализ частоты встречаемости различных форм туберкулеза легких показал, что во всех трех группах чаще встречались больные с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Инфильтративный туберкулез легких наблюдался соответственно в 33,33%, 41,44% и 41,22% случаев, а фиброзно-кавернозный туберкулез легких - соответственно в 26,26%, 28,83% и 32,10% случаев. Различия между группами были недостоверны. Достоверные различия выявлялись при анализе частоты встречаемости туберкулем и кавернозного туберкулеза легких. Туберкулемы встречались у пациентов с СД 1 типа в 28,28%, с СД 2 типа - в 15,32% и без СД - в 9,16% случаев ($p_{1-2,3} < 0,05$). Кавернозный туберкулез чаще встречался у пациентов без СД. Остальные формы туберкулеза легких наблюдались значительно реже. При оценке распространенности туберкулезного процесса в легких было установлено, что ограниченные процессы (1-2 сегмента легкого) чаще определялись во второй группе (соответственно при ТБ+СД1 - 21,21%, при ТБ+СД2 - 27,03% и ТБ - 10,69% ($p_{2-3} < 0,01$)). Туберкулезный процесс,

распространенный на 1 или 2 доли достоверно чаще наблюдался в группе больных без сахарного диабета.

Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных во всех трех группах (соответственно при ТБ+СД1 – 84,85%, при ТБ+СД2 – 81,98% и при ТБ – 76,34%). По количеству каверн (единичные или множественные) достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Полости распада до 2 см в диаметре чаще наблюдались при ТБ+СД1 и ТБ+СД2 по сравнению с группой ТБ (соответственно 54,76%, 46,15% и 15,0%; $p_{1,2-3}<0,01$). Каверны в диаметре 2-4 см чаще выявлялись у больных туберкулезом без СД. Бактериовыделение было выявлено у большинства больных во всех трех группах (соответственно 68,69%, 69,37% и 78,63%). При анализе спектра лекарственной устойчивости МБТ было установлено, что МЛУ МБТ достоверно чаще наблюдалась при ТБ+СД1 и ТБ+СД2 по сравнению с больными ТБ (соответственно 40,40%, 36,04% и 15,27%, $p_{1,2-3}<0,01$). ШЛУ МБТ определялась у пациентов 3 группы достоверно чаще, чем в группах ТБ+СД1 и ТБ+СД2 (17,17%, 18,92% и 38,17% соответственно, $p_{1,2-3}<0,01$). Умеренно выраженная интоксикация чаще наблюдалась при ТБ+СД1 и ТБ+СД2 по сравнению с больными ТБ (54,55%, 46,65% и 6,87% соответственно, $p_{1,2-3}<0,01$), а резко выраженная интоксикация – при ТБ (25,25%, 24,32% и 64,89% соответственно, $p_{1,2-3}<0,01$).

Выраженность системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности изучали у 45 больных ТБ+СД1, у 69 пациентов с ТБ+СД2 и у 131 больного ТБ. Клинико-лабораторная характеристика материала повторяла таковое для всей группы больных (см. выше). Учитывая, что сравниваемые группы были не были вполне сопоставимы, при анализе результатов исследования СВО и нутритивного статуса требовалась не только суммарная оценка, но и дифференцированная - по принципиально значимым критериям. Группы ТБ+СД1 и ТБ+СД2 меньше различались между собой, но, тем не менее, различия существовали (преимущественно в частоте отдельных форм туберкулеза), что также требовало отдельного анализа.

Результаты исследования выраженности системного воспалительного ответа показал, что во всех случаях средние показатели РОФ достоверно и значительно превышали норму. При этом выраженность СВО у больных без сопутствующей патологии была более значительной, чем у пациентов с сопутствующим СД, что документировалось достоверно высокими значениями СРБ и САА (табл.1). Кроме того, показатели ФН у пациентов с обоими типами СД были повышены в достоверно меньшей степени, чем в группе сравнения.

Таблица 1. Средние значения и разброс показателей РОФ у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, и без него при поступлении ($M \pm m$ и амплитуда)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ТБ+СД1	ТБ+СД2	ТБ
		1	2	3
СРБ, мг/л	≤ 3	25,6 \pm 6,5*	23,0 \pm 0,9*	38,5 \pm 2,2* $p_{2-3} < 0,01$
Амплитуда	0-3	0-241	0-152	0-220
САА, мг/л	≤ 10	125,7 \pm 13,0*	110,7 \pm 11,0*	141,7 \pm 3,8* $p_{2-3} < 0,01$
Амплитуда	0-10	23-320	3,1-349	7,6-247
α_1 -АТ, г/л	1,55 \pm 0,02	2,14 \pm 0,1*	2,32 \pm 0,07*	2,17 \pm 0,06*
Амплитуда	1,3-1,8	0,81-3,99	1,3-4,17	0,74-5,58
Нр, г/л	0,77 \pm 0,05	1,87 \pm 0,16*	1,68 \pm 0,11*	1,57 \pm 0,09*
Амплитуда	0,3-1,29	0,36-5,72	0,36-5,08	0,36-5,66
ФН, г/л	3,15 \pm 0,13	3,78 \pm 0,14*	3,93 \pm 0,13*	4,4 \pm 0,1* $p_{1,2-3} < 0,01$
Амплитуда	2,5-3,75	2,08-6,3	1,95-5,89	1,06-9,48

* - различия с нормой достоверны

Поскольку группы больных с сопутствующим СД и без СД были не вполне идентичны по формам туберкулеза, было проведено сопоставление исследованных показателей у пациентов всех трех групп с аналогичными формами заболевания.

Обнаружилось, что при инфильтративном туберкулезе значения СРБ и САА у пациентов группы ТБ были достоверно выше, чем у больных с обоими типами СД (СРБ при ТБ+СД1 – 23,2 \pm 5,5 мг/л, при ТБ+СД2 – 17,8 \pm 3,8 мг/л и при ТБ – 44,1 \pm 1,4 мг/л; $p_{1,2-3} < 0,01$; САА при ТБ+СД1 – 81,4 \pm 11,3 мг/л, при ТБ+СД2 – 83,1 \pm 6,8 мг/л и при ТБ – 104,5 \pm 6,8 мг/л; $p_{1,2-3} < 0,01$). При туберкулемах картина складывалась иная. Имело место минимальное (субклиническое) повышение СРБ в группе ТБ и достоверно более существенное (хотя тоже умеренное) – при наличии сопутствующего СД (СРБ при ТБ+СД1 – 17,7 \pm 4,9 мг/л, при ТБ+СД2 – 11,7 \pm 4,5 мг/л и при ТБ – 6,2 \pm 2,5 мг/л; $p_{1,2-3} < 0,05$). По всем другим белкам при туберкулемах различия не были достоверными, но средние значения всех исследованных РОФ оказались наиболее высокими у пациентов с СД1. Эти минимальные различия свидетельствовали о том, что при туберкулемах у больных с сопутствующим СД (особенно при СД1) специфический процесс, носил более активный характер. При этом у 70% пациентов с сопутствующим СД

туберкулемы были множественные и в большинстве случаев – с наличием распада. При фиброзно-кавернозном туберкулезе достоверные межгрупповые различия в величинах исследованных показателей отсутствовали, но сами показатели в большинстве случаев превышали аналогичные значения при инфильтративном туберкулезе. При казеозной пневмонии у пациентов всех 3-х групп все исследованные показатели достигли максимальных значений. Таким образом, проведенный анализ показал, что выраженность СВО при разных формах туберкулеза легких различается. Особый интерес представляет факт, что при инфильтративном туберкулезе легких у больных с сопутствующим СД реакция со стороны СРБ и SAA – наиболее ранних острофазных белков в условиях инфекции была менее выражена по сравнению с больными ТБ.

Результаты сопоставления полученных данных у впервые выявленных, ранее леченых больных туберкулезом легких и у пациентов с рецидивом туберкулезного процесса показали, что при рецидивах максимальный рост уровня SAA наблюдался в группе СД2, тогда как у пациентов с СД1 он оказался гораздо ниже, чем у впервые выявленных и ранее леченых больных. У пациентов группы ТБ SAA оказался примерно на том же уровне, что в группе СД2.. Обращала на себя внимание избирательная динамичность и неоднозначность изменений SAA у разных групп больных в разных клинических ситуациях. Интерпретировать эти сдвиги трудно, т.к. нет четких представлений о том, какие функции он выполняет в рамках СВО.

Анализ результатов исследования у пациентов сравниваемых групп при разной распространенности процесса в легочной ткани показал, что во всех группах параллельно увеличению распространенности процесса закономерно нарастали все показатели РОФ. При этом межгрупповые различия отсутствовали.

У больных без распада во всех группах все исследованные показатели оказались ниже, чем при наличии распада. При этом межгрупповые различия среди пациентов без распада выявились только в показателях СРБ, который оказался наиболее высоким при СД1 ($28,0 \pm 6,4$ мг/л при норме ≤ 3 мг/л), умеренно повышенным в группе ТБ ($12,2 \pm 1,8$ мг/л при норме ≤ 3 мг/л) и укладывался в пределы нормы при СД2 ($2,9 \pm 0,6$ мг/л при норме ≤ 3 мг/л). По-видимому, наиболее высокие показатели СРБ у пациентов с СД1 при отсутствии распада отражали неблагоприятные тенденции в течении локального воспалительного процесса, а отсутствие его подъема у больных активным туберкулезом с сопутствующим СД2 свидетельствовало об отсутствии адекватной защитной реакции.

При наличии распада межгрупповые различия выявились в показателях СРБ и SAA. Наибольший рост СРБ имел место у больных группы ТБ

(65,1±3,4 мг/л при норме ≤3 мг/л). В меньшей степени увеличивался СРБ у пациентов с СД2 (43,0±4,1 мг/л). Уровень СРБ у пациентов с СД1 при распаде оказался ниже, чем в других группах (29,2±4,1 мг/л при норме ≤3 мг/л). Таким образом, при наличии распада защитная гиперпродукция СРБ у больных с СД2 реализовалась, хотя и на более низком уровне, чем в группе ТБ. У пациентов с СД1 мобилизация СРБ достигала своего возможного максимума на этапе, предшествовавшем формированию видимого распада, и далее уже не увеличивалась.

В отличие от СРБ, показатель SAA у пациентов с СД1 при наличии распада вырос более, чем вдвое (у больных с распадом 171,7±13,4 мг/л и без распада - 74,7±9,8 мг/л; $p<0,01$), тогда как при СД2 оставался практически на том же (достаточно высоком) уровне, что у пациентов без распада (соответственно с распадом 119,6±11,3 мг/л и без распада 100,7±16,5 мг/л). В группе ТБ уровень SAA увеличился умеренно, но достоверно, по сравнению с его уровнем у больных без распада (с распадом 156,9±7,7 мг/л и без распада - 125,6±9,7 мг/л; $p<0,01$). В целом, при СД1 формирование распада в легочной ткани сопровождалось резкой метаболической реакцией в виде острофазной гиперпродукции SAA. У пациентов с СД2 эта реакция в процессе формирования распада отсутствовала. Динамика SAA у больных без сопутствующего СД (которую условно можно принять за оптимальную) занимала между этими двумя крайними вариантами промежуточное положение.

Показатели α_1 -АТ и Нр во всех группах при наличии распада оказались достоверно выше, чем в случаях его отсутствия. Межгрупповые различия не выявлялись. Уровень ФН у пациентов всех трех групп при наличии распада также увеличивался, но при этом у больных группы сравнения оказался достоверно выше, чем у пациентов с сопутствующим СД.

У всех больных туберкулезом наличие бактериовыделения оказывало выраженный стимулирующий эффект на интенсивность СВО по всем исследованным показателям. При этом у больных-бактериовыделителей без сопутствующего СД рост показателей СРБ оказался достоверно более значительным (при СД1 39,1±5,2 мг/л, при СД2 - 34,1±4,7 мг/мл и без СД 70,7±5,0 мг/л; $p_{1,2-3}<0,01$), чем у пациентов с обоими типами сопутствующего СД. Близкие данные были получены при анализе уровня SAA. Показатели Нр у пациентов всех трех групп при наличии бактериовыделения были повышены примерно в равной степени, α_1 -АТ отставал от показателей других групп у пациентов с СД1, а ФН – у пациентов с СД2.

Анализ взаимосвязи показателей СВО с выраженностью туберкулезной интоксикации показал, что принципиально, по мере нарастания интоксикации увеличивались и значения маркеров СВО. Особенно отчетливо

это выявлялось у пациентов с резко выраженной интоксикацией. На фоне этой общей закономерности выявлялись отдельные детали. В показателях СРБ различий между пациентами с СД1 и СД2 не было, но у тех и других – СРБ при всех степенях интоксикации отличался от показателей группы ТБ. Будучи достоверно выше у пациентов со слабо и умеренно выраженной интоксикацией, он более чем вдвое отставал при резко выраженной интоксикации. SAA при слабо выраженной интоксикации у больных с обоими типами сопутствующего СД был приблизительно одинаковым и достоверно ниже, чем в группе ТБ. По мере нарастания интоксикации до умеренной он резко увеличивался при СД1, но практически не менялся при СД2. В группе сравнения он оставался на исходном, стабильно высоком уровне. При резко выраженной интоксикации SAA скачкообразно (и в равной мере) увеличивался при обоих типах СД, но мало изменялся у больных группы ТБ (оставался стабильно высоким). Таким образом, показатель SAA у больных без сопутствующего СД с начала процесса резко (на порядок) увеличивался и далее, по мере нарастания интоксикации существенно не менялся. При обоих вариантах СД эта реакция запаздывала, особенно значительно при СД2. α_1 -АТ при слабо выраженной интоксикации обнаруживал максимальный подъем у пациентов с СД2 (достоверно выше, чем в группе ТБ). Эта же тенденция, при общем росте показателей, отмечалась и у больных с умеренной интоксикацией. При резко выраженной интоксикации различия между группами нивелировались. В показателях Нр различия между группами с СД1 и СД2 при всех градациях интоксикации отсутствовали, но при умеренно выраженной интоксикации они оказались выше, чем в группе сравнения. При резко выраженной интоксикации межгрупповые различия исчезали. В отличие от α_1 -АТ и Нр, показатели ФН у больных с обоими типами СД при всех градациях выраженности интоксикации оказались достоверно ниже, чем в группе сравнения, не различаясь в группах СД1 и СД2.

Поскольку в реализации СВО у больных туберкулезом легких самостоятельную роль могут играть возрастные изменения реактивности, мы проанализировали показатели РОФ у пациентов всех трех групп в сопоставлении с их возрастом. Оказалось, что в показателях СРБ влияние возраста не просматривалось. Напротив, уровень SAA закономерно и последовательно нарастал по мере увеличения возраста больных. Значения других РОФ (α_1 -АТ, Нр, ФН) начинали нарастать у пациентов старше 40 лет. Очевидно, по мере увеличения возраста в организме больных накапливались параллельные патологические сдвиги, инициирующие воспалительную реакцию.

Далее было проведено исследование важного компонента системного воспалительного ответа – состояние нутритивного статуса у больных обследуемых групп. Результаты исследования средних значений показателей нутритивного статуса у больных ТБ+СД1, ТБ+СД2 и ТБ представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Средние значения и разброс показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД (M±m и амплитуда)

Показатели и ед. измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ТБ+СД1	ТБ+СД2	ТБ
		1	2	3
ИМТ, кг/м ²	21,7±0,3	20,6±0,37	26,2±0,59*	20,0±0,1
Амплитуда	18,5-25,0	15,4-25,4	16,4-38,5	14,2-31,3
Общий белок, г/л	75,0±1,0	68,8±0,9*	71,3±0,7*	74,0±0,3
Амплитуда	65-85	56-81	59-85	58-85
ТТР, мг/дл	33,4±1,08	18,6±1,0*	20,7±1,1*	26,0±0,7*
Амплитуда	18,5-52,8	8,1-35,4	3,1-46,4	6,4-51,9
А, г/л	41,0±0,7	41,9±0,6	43,4±0,5*	37,6±0,3*
Амплитуда	34-48	32-51	35-53	20,3-49,8
А/Г коэффициент	1,35±0,03	1,61±0,07*	1,65±0,05*	1,02±0,1*
Амплитуда	1,2-1,5	0,83-2,6	0,9-2,9	0,4-2,1

* - различия с нормой достоверны

Как видно из приведенных данных, ИМТ в среднем не выходил за пределы нормы у больных группы ТБ и с СД1, но достоверно превышал ее у пациентов с СД2. ОБ укладывался в пределы нормы в группе ТБ, но был достоверно снижен у больных с обоими типами СД, особенно значительно при СД1. Снижение ТТР имело место у всех пациентов, но достоверно более значительно при СД обоих типов. Вместе с тем, показатель А оказался сниженным в группе ТБ, укладывался в пределы нормы при СД1 и превышал ее при СД2.

Достоверных различий между показателями нутритивного статуса у больных с впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом, а также рецидивами процесса не наблюдалось.

Результаты сопоставления исследованных показателей у больных сравниваемых групп при отдельных формах туберкулеза показали, что по существу, они повторяли общие закономерности, выявленные для больных

сравниваемых групп в целом. При инфильтративном туберкулезе ИМТ был снижен при СД1 и в группе ТБ, но превышал норму у пациентов с СД2. ОБ при обоих вариантах СД обнаруживал тенденцию к снижению, в группе сравнения полностью соответствовал норме. ТТР был снижен у всех больных, наиболее значительно – при СД1. Альбумин был снижен в группе ТБ, не отличался от нормы при СД1 и достоверно превышал ее при СД2. Аналогичные сдвиги претерпевал А/Г коэффициент. При туберкулемах, фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и казеозной пневмонии выявленные различия сохраняли аналогичную направленность.

Результаты анализа зависимости исследованных показателей от объема поражения легочной ткани показал, что ИМТ и ОБ во всех группах изменялись вне зависимости от распространенности процесса. Напротив, дефицит ТТР у пациентов всех групп нарастал параллельно увеличению объема поражения легочной ткани. При этом абсолютные показатели ТТР в группе ТБ были достоверно выше, чем у пациентов с сопутствующим СД. На показатели А распространенность процесса достоверного влияния не оказывала при сохранении описанных межгрупповых различий.

При анализе влияния наличия распада в легочной ткани на сдвиги нутритивного статуса было установлено, что ИМТ у пациентов с СД1 и в группе ТБ при появлении распада в легочной ткани достоверно снижался за пределы нижнего диапазона нормы, но у больных с СД2 он существенно не менялся, оставаясь в диапазоне повышенных значений. ОБ сыворотки крови у пациентов группы сравнения и с СД1 при появлении распада практически не менялся, оставаясь в пределах нормы у первых и достоверно сниженным у вторых. У больных с СД2 при появлении распада отмечалась тенденция к падению ОБ от нормальных значений до достоверно сниженных. В показателях ТТР у пациентов всех трех групп возникновение распада не вызывало существенных дополнительных сдвигов. Уровень А у пациентов с обоими типами СД на появление распада также существенно не реагировал, но в группе ТБ он достоверно снижался.

Фактор бактериовыделения не влиял существенно на показатели ИМТ и ОБ, но сопровождался достоверным падением ТТР у больных с СД2 и группы ТБ. У пациентов с СД1, у которых при отсутствии бактериовыделения значения ТТР были наиболее низкими, дальнейшего его снижения не происходило. Наличие бактериовыделения не влияло на уровень А у пациентов с обоими типами СД, но сопровождалось его снижением в группе ТБ.

Сравнительный анализ показателей нутритивного статуса при разной степени выраженности специфической интоксикации показал, что у пациентов с СД1 и группы ТБ по мере нарастания тяжести специфической

интоксикации ИМТ закономерно снижался, тогда как при СД2 оставался практически неизменным при разной выраженности интоксикации, закономерно превышая норму. При этом ОБ у пациентов группы ТБ устойчиво сохранялся в пределах нормы, при СД2 также оставался в пределах умеренно сниженных значений, а при СД1 прогрессивно падал, оказавшись при резко выраженной интоксикации достоверно ниже, чем в других группах. Показатель ТТР у больных группы ТБ и с СД1 падал при резко выраженной интоксикации – в группе ТБ вдвое от нормальных значений, при СД1 – на $\frac{1}{4}$ от исходно сниженных значений при слабо выраженной интоксикации. При СД2 показатели ТТР у пациентов с разной выраженностью интоксикации существенно не различались. Уровень А у больных группы ТБ по мере нарастания степени интоксикации прогрессивно падал до достоверно сниженных величин. При обоих вариантах СД снижение А по мере нарастания интоксикации тоже имело место, но от исходно повышенных до нормальных значений. Соответственно показатель А/Г по мере нарастания интоксикации также снижался во всех группах – в группе ТБ от умеренно до значительно сниженных значений, при обоих вариантах СД от повышенных до нормальных.

Мы проанализировали влияние возрастного фактора на нутритивный статус у пациентов сравниваемых групп. В целом, можно было констатировать, что после 50 лет у всех пациентов в той или иной мере нарастали явления белково-энергетической недостаточности, но ИМТ в унисон с ними снижался только у пациентов группы ТБ, тогда как при СД2 он, напротив, увеличивался, а при СД1 вообще связи с возрастом не обнаруживал.

Отдельно нами были проанализированы результаты эффективности лечения больных обследованных групп, а также динамика изменений показателей РОФ и нутритивного статуса в зависимости от эффективности лечения.

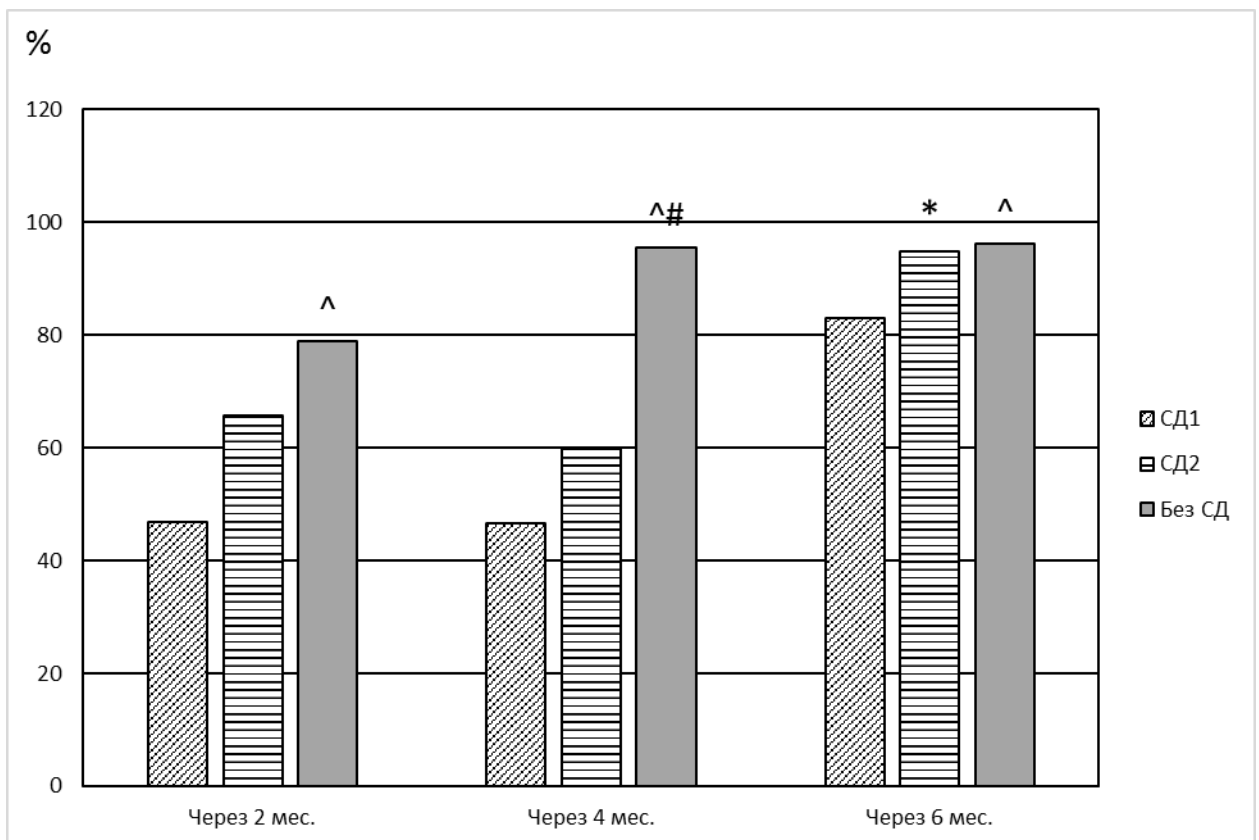
В динамике было обследовано 200 больных, находившихся под наблюдением в течение 6 месяцев. Они были разделены на три группы: 40 человек было с туберкулезом легких и СД1, 60 человек - с туберкулезом и СД2. В группу сравнения вошли 100 пациентов с туберкулезом легких без СД.

Клинико-рентгенологическая и лабораторная характеристика сравниваемых групп больных на этом этапе исследования были аналогичными с данными исходно набранных групп.

Эффективность лечения больных туберкулезом мы оценивали по частоте прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада (или уменьшения их в размерах).

По спектру лекарственной чувствительности МБТ между сравниваемыми группами существенных различий не наблюдали. Более половины во всех группах составили пациенты с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Достоверные различия по срокам прекращения бактериовыделения были получены между группами СД1 и СД2 на 6 месяце наблюдения. При этом по методу люминесцентной микроскопии мокроты негативации мокроты удалось добиться в 79,41% и 95,56% случаев соответственно; $p < 0,05$. По методу посева мокроты прекращение бактериовыделения наблюдалось в 71,87% и 91,38% случаев соответственно; $p < 0,05$ (рис.1). У больных без СД частота прекращения бактериовыделения через 6 месяцев лечения по методу микроскопии составила – 97,4%, по методу посева -96,1%. При сравнении эффективности лечения по срокам прекращения бактериовыделения у пациентов с СД1 и СД2 и пациентов без СД было выявлено, что количество больных с МБТ(-) на каждом этапе (от 1 до 6 месяцев) в группе ТБ превышало таковое в группах с СД.



* - различия между СД1 и СД2 достоверны

^ - различия между СД1 и ТБ достоверны

- различия между СД2 и ТБ достоверны

Рис. 1 - Эффективность комплексного лечения по результатам посева мокроты на МБТ

Данные, полученные по динамике полостей распада, свидетельствуют о замедленном темпе процесса заживления у больных с СД 1-го и 2-го типа по

сравнению с больными без СД. Так, закрытие полостей распада через 3 месяца наблюдалось всего у 11,11% и 18,97% больных туберкулезом с СД1 и СД2 соответственно, против 25% больных в группе сравнения. Через 6 месяцев закрытие полостей распада у больных СД1 и СД2 также отмечалось реже, чем у больных без СД: в 47,22%, 44,83% и 61,00% случаев соответственно.

Отдельно учитывали динамику уменьшения полостей распада в легочной ткани. Через 3 месяца достоверных различий между группами выявлено не было. Через 6 месяцев отмечалось достоверно более частое уменьшение размеров полостей распада у больных с СД2, чем у больных с СД1 и без СД (у 19,45%, 3,45% и 5,00% соответственно). Увеличение размеров полостей в ходе лечения значительно чаще наблюдалось у больных с СД1 – у 8,33%, у 6,00% пациентов без СД и не встречалось в группе с СД2.

Динамические исследования индикаторов СВО и нутритивного статуса у больных туберкулезом с СД осуществляли ежемесячно на протяжении первых 6 месяцев комплексного лечения. Были обследованы 40 пациентов с сопутствующим СД1 и 60 – с СД2.

Из 100 пациентов лечение оказалось эффективным у 85 больных: 32 (80,0%) – больных с СД1 и у 53 (88,3%) больных с СД2. Лечение рассматривалось как эффективное при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики в виде исчезновения проявлений специфической интоксикации, нормализации общего анализа крови, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных изменений в легких, заживления или существенного уменьшения в размерах полостей распада. Неэффективное лечение наблюдалось у 8 (20,0%) пациентов с сопутствующим СД1 и у 7 (11,7%) больных с СД2. Основным критерием, позволявшим считать лечение неэффективным, являлось сохранение бактериовыделения. При этом явления специфической интоксикации уменьшались, показатели общего анализа крови в той или иной степени улучшались, но не нормализовались полностью, рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений была минимальной, продолжали определяться полости распада.

Анализ динамики исследованных показателей у пациентов с обоими типами СД проводили отдельно в случаях эффективного и неэффективного лечения. Результаты динамического исследования маркеров СВО у больных с сопутствующим СД в ходе эффективного лечения показал, что до начала химиотерапии все РОФ у пациентов с обоими типами СД достоверно превышали норму. Межгрупповые различия отсутствовали. В ходе эффективного лечения у пациентов с СД1 уровень СРБ уже через 1 месяц нормализовался. У больных с СД2 повышение СРБ сохранялось более

длительно, и нормализация наступила лишь к 4-му месяцу лечения. Показатели SAA в динамике исследовали однократно через 3 месяца лечения. За этот период у пациентов с обоими типами СД он существенно снижался, но продолжал в 3-4 раза превышать верхнюю границу нормы. Показатель α_1 -АТ при обоих типах СД ощутимо снижался через 3 месяца лечения, оставался на достигнутом уровне на протяжении следующих 2-х месяцев и обнаруживал дальнейшее снижение к концу 6-го месяца лечения. Однако и к данному сроку он продолжал достоверно превышать норму. Исходный уровень Нр у пациентов с обоими типами СД был повышен примерно в равной степени, но в процессе лечения претерпевал разную динамику. У пациентов с СД1 Нр начал достоверно снижаться через 3 месяца лечения, далее сохранялся на достигнутом уровне в течение 2-х последующих месяцев и нормализовался только через 6 месяцев химиотерапии. У больных с СД2 нормализация Нр произошла через 2 месяца лечения, и далее на всех сроках наблюдения уровень Нр у них был достоверно ниже, чем у больных с СД1. Динамика ФН обнаруживала противоположную тенденцию: у пациентов с СД1 уровень ФН нормализовался уже через 1 месяц химиотерапии, тогда как при СД2 умеренная гиперфибриногенемия сохранялась на протяжении первых 3-х месяцев лечения.

Результаты динамического исследования показателей СВО у пациентов с неэффективным лечением показал, что по исходным данным они достоверно не отличались от пациентов с хорошим эффектом лечения. На фоне неэффективного лечения динамика показателей СВО была замедленной и неполной. Уровень СРБ у больных с СД1 начинал снижаться только через 4 месяца лечения и нормализовался к концу 5-го месяца. У больных с СД2 уровень СРБ через 1 месяц лечения снизился вдвое по сравнению с исходными значениями и далее стабильно сохранялся на умеренно повышенном уровне. Показатели SAA у пациентов обеих групп через 3 месяца лечения снижались, но в гораздо меньшей степени, чем при хорошем эффекте лечения. Если у больных с СД1 и СД2 через 3 месяца эффективной химиотерапии уровень SAA снижался соответственно в 4,2 и в 3 раза, то при неэффективном лечении падение его составило всего 30% и 32,6%.

Показатели α_1 -АТ и Нр у больных обеих групп на протяжении всего срока неэффективного лечения практически не менялись, оставаясь стабильно увеличенными. Напротив, уровень ФН на всех сроках наблюдения не выходил за пределы нормы и лишь через 6 мес лечения у пациентов с СД1 слегка повышался.

В целом, в случаях неэффективного лечения все маркеры острой фазы воспаления, кроме ФН, длительно сохранялись в пределах повышенных

значений. Наиболее чувствительными индикаторами сохранявшейся активности туберкулезного воспаления оказались α_1 -АТ и Нр.

Изучение изменения нутритивного статуса в процессе 6-месячного эффективного лечения показало, что у больных с СД1 исходный ИМТ был нерезко, но достоверно снижен, а у пациентов с СД2, напротив, превышал норму. В процессе лечения у больных с СД2 он практически не менялся, а у пациентов с СД1 через 4 месяца лечения слегка возрастал и достигал нормальных значений. ОБ в группе с СД1 исходно был снижен, практически не менялся на протяжении 5 месяцев лечения и лишь к 6-му месяцу начинал расти, не достигнув, однако, нормального уровня. При СД2 исходные показатели ОБ укладывались в пределы нормы, но в первые месяцы лечения снижались за ее нижнюю границу и возвращались в пределы нормы к концу 5-го месяца лечения. Исходные показатели ТТР у пациентов с обоими типами СД были значительно снижены, отражая состояние белковой недостаточности. По ходу эффективного лечения у больных обеих групп показатели ТТР закономерно и последовательно нарастали, но даже к исходу 6-го месяца оставались существенно ниже нормы. На всех сроках наблюдения средние показатели ТТР у больных с СД1 были ниже, чем у пациентов с СД2.

В отличие от всех предыдущих показателей, исходные уровни А у больных с обоими типами СД достоверно превышали норму. В процессе эффективного лечения у пациентов с СД1 уровень А не менялся, а у больных с СД2 на более поздних сроках (5 и 6 месяцев) еще более нарастал.

При неэффективном лечении явления нутритивной недостаточности у пациентов с обоими типами СД нарастали.

На основании полученных данных нами были разработаны научно-обоснованные индивидуализированные подходы к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности. Предлагается исходно определять уровень ранних маркеров системного воспаления (СРБ, SAA). При резко и умеренно выраженной интоксикации, а также при повышении уровня СРБ и уровня SAA более 10 мг/л рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии, антиагрегантной терапии или плазмафереза. Основанием для назначения этих патогенетических методов лечения является необходимость нивелирования интоксикационного, гиперкоагуляционного синдрома с признаками внутрисосудистого свертывания крови и микротромбообразования (как компонента СВО), в виду того, что эти изменения приводят к нарушению микроциркуляции и легочного газообмена, затрудняя при этом доставку лекарств к очагу поражения. При резко и

умеренно выраженной интоксикации, но при отсутствии существенного роста уровня СРБ и SAA (до 10 мг/л) рекомендуется проведение дезинтоксикационной и гепатопротекторной терапии, основанием которых является нивелирование интоксикационного синдрома и вероятного нарушения белково-синтетической функции печени. При интоксикации легкой степени и нормальных значениях ранних маркеров воспаления (СРБ менее 3 мг/л и SAA – 10 мг/л) рекомендуется динамическое наблюдение за больными.

Нами также был разработан индивидуализированный подход к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, при разной выраженности нутритивной недостаточности. При снижении уровня самого чувствительного маркера (из исследованных нами) нутритивной недостаточности – транстиретина менее 18 мг/дл рекомендуется назначить специализированное энтеральное питание для больных сахарным диабетом. Основанием для назначения нутритивной поддержки является то, что снижение нутритивного статуса может вызывать нарушение основного механизма элиминации микроорганизмов - фагоцитоза, а также создает неблагоприятный фон для протекания репаративных процессов.

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, чаще наблюдалась умеренно выраженная туберкулезная интоксикация в отличии от больных туберкулезом без сахарного диабета (при СД1 – 54,55%, СД2 – 46,85% и без СД – 6,87%; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$), для которых была характерна резко выраженная туберкулезная интоксикация (при СД1 – 25,25%, СД2 – 24,32% и без СД – 64,89%; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$). При этом достоверных различий по частоте встречаемости деструктивных изменений (соответственно в 84,85%, 81,98% и 76,34% случаев) и бактериовыделения (соответственно в 68,69%, 69,37% и 78,63%) между группами не наблюдалось.
2. Сравнительный анализ показал, что при наличии сопутствующего сахарного диабета у больных туберкулезом легких рост ранних компонентов системного воспалительного ответа был выражен слабее, чем у больных без сахарного диабета (С-реактивный белок при сахарном диабете 1 типа – $23,2 \pm 5,5$ мг/л, при сахарном диабете 2 типа – $17,8 \pm 3,8$ мг/л и без сахарного диабета – $44,1 \pm 1,4$ мг/л, $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме ≤ 3 мг/л; сывороточный амилоидный белок А – $81,4 \pm 11,3$ мг/л, $83,1 \pm 6,8$ мг/л и $104,5 \pm 6,8$ мг/л, $p_{1,2-3} < 0,05$ при норме ≤ 10 мг/л), что свидетельствовало о неполной мобилизации защитных сил организма.

3. Уровень транстиретина у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типа снижался более значительно, чем у пациентов без сахарного диабета (соответственно $18,6 \pm 1,0$ мг/дл, $20,7 \pm 1,1$ мг/дл и $26,0 \pm 0,7$ мг/дл; $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл), содержание альбумина находилось в пределах вариантов нормы у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типа, но было достоверно снижено у больных без сахарного диабета (соответственно $41,9 \pm 0,6$ г/л, $43,4 \pm 0,5$ г/л и $37,6 \pm 0,3$; $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л).
4. Эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1 типа, была ниже как по сравнению с больными сахарным диабетом 2 типа, так и без сахарного диабета (частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 6 месяцев лечения при туберкулезе легких и сахарном диабете 1 типа составила 71,87%, при сахарном диабете 2 типа – 91,38% и у больных без сахарного диабета – 96,1%; $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$). По закрытию полостей распада в легких к 6 месяцам сравниваемые группы достоверно не различались (соответственно 47,22%, 44,83% и 61,0%).
5. К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровни большинства реактантов острой фазы у пациентов с обоими типами сахарного диабета нормализовались, но сохранялось умеренное повышение α_1 -антитрипсина, свидетельствующее о незавершенности воспалительного процесса. При неэффективном лечении положительная динамика С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α_1 -антитрипсина и гаптоглобина не менялись на протяжении всего срока лечения.
6. Нутритивная недостаточность у пациентов в ходе эффективного лечения частично нивелировалась, о чем свидетельствовало повышение уровня транстиретина, но не достигавшее нормальных значений. При неэффективном лечении наблюдался рост проявлений нутритивной недостаточности у пациентов с обоими типами сахарного диабета.
7. Разработан научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом

- рекомендуется использовать определение уровня СРБ, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -АТ.
2. Для оценки нутритивной недостаточности у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом рекомендуется использовать определение уровня транстретина как наиболее чувствительного маркера.
 3. В комплексном лечении больных туберкулезом, сочетанного с сахарным диабетом, рекомендуется применять разработанный научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Каминская Г.О., Коняева О.О. Особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом //IV конгресс национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов – Спб, 2015. – С. 155–157
2. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Клинические проявления туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // IV конгресс национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов – Спб, 2015. – С. 174–176
3. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Течение и эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя сочетанным с разными типами сахарного диабета //Инновационные технологии диагностики и лечения туберкулеза и МЛУ/ТБ: Сборник статей – Алматы, 2015. – С. 42–45
4. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. Диагностика проявлений системного воспаления при туберкулезе легких // Инновационные технологии диагностики и лечения туберкулеза и МЛУ/ТБ: Сборник статей – Алматы, 2015. – С. 33–36
5. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Бережная О.О., Коняева О.О. Сравнительный анализ показателей системного воспаления у больных туберкулезом легких сочетанным с СД и без него // Фтизиатрия и пульмонология – 2015. – №2. – С 25–26
6. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Коняева О.О. Состояние нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // XXV национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2015. – С. 243–244

7. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Течение лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // XXV национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2015. – С. 245
8. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Особенности клинических проявлений лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом Научно-практическая конференция Республики Дагестан посвященной 90-летию противотуберкулезной службы РД и 40-летию кафедры фтизиатрии ДГМА: Материалы. – Махачкала, 2015. – С. 79
9. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. Показатели нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С.76–77.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. Влияние сопутствующего сахарного диабета на выраженность синдрома системного воспалительного ответа и нутритивный статус больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №11. – С. 41–46
11. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Бережная О. О., Коняева О. О. Лабораторные проявления системного воспаления у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 89–90
12. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета // Вестник РГМУ. – 2015. – № 3. – 33–37.
13. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Сравнительный анализ клинических проявлений туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №6. – С.80
14. Бережная О.О. Уровень реактантов острой фазы у больных туберкулезом легких, сочетающимся с сахарным диабетом и без него // Вестник РГМУ. – 2015. – № 2. – С. 129–130.
15. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Каминская Г.О. Уровень белково-энергетической обеспеченности организма у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // IX конгресс евро-азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов центральной Азии: Материалы – 2016, Ташкент. – С. 118

- 16.Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Коняева О.О. Маркеры системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Туберкулёз и социально значимые заболевания – 2016. – №3. – С. 69–70
- 17.Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Туберкулез легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом // Туберкулёз и социально значимые заболевания – 2016 – №3 – С. 74
- 18.Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Коняева О.О. Сравнительный анализ показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. – Фтизиатрия и пульмонология – 2016 – №1. – С. 36–37.
- 19.Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А. Особенности течения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Фтизиатрия и пульмонология – 2016 – №1. – С. 42–44
- 20.Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Маркеры нутритивного статуса у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом и без него // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016 – том 61. – №9. – С. 564
- 21.Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю. Клинические проявления туберкулеза легких у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом I и II типов и без него // XXVI национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2016. – С. 151
- 22.Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов и без него // V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург) [Электронный ресурс] : тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского. – СПб., 2016. – С. 103–104
- 23.Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бережная О.О. Особенности системного воспалительного синдрома у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященной 95-летию ЦНИИТ: «Фундаментальные исследования – основа новых технологий и ключ к победе над туберкулезом в 21 веке» – М., 2016. – С. 465–476
- 24.Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Бережная О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач. – 2017. – №2. – С. 24-28.
- 25.Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю. Бережная О.О. Выраженность системного воспалительного ответа при разном течении туберкулеза у

- больных с сопутствующим сахарным диабетом // Фтизиатрия и пульмонология – 2018 – №1. – С.10–11
26. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I.A. Clinical manifestations and efficacy MDR/XDR tuberculosis in patients with different type's of diabetes mellitus // Eur Respir J. 2015. – v.46, Suppl.59. – N[PA2753]
27. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I.A. Clinical manifestations of tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis (TB) and TB combined with different types of diabetes // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – v.20. – №11 (Suppl.1). – p. S315-S316
28. Komissarova O., Abdullaev R., Kaminskaya G.O., Konyayeva O., Berejnaya O. Indicators of acute phase reaction in patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – v. 20. – №11 (Suppl.1). – p. S479
29. Komissarova O., Konyayeva O., Berejnaya O., Abdullaev R., Vasilyeva I.A. Comparison of the clinical manifestations of tuberculosis in patients with different type's of diabetes mellitus and without it // Eur Respir J. 2016. – v.48, Suppl.60. – N[PA2658]
30. Komissarova O., Abdullaev R., Berejnaya O. Acute phase proteins in patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50 (Suppl. 61). – N[PA3041]

Список сокращений

- А – альбумин
 А/Г – альбумин-глобулиновое соотношение
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ИМТ – индекс массы тела
 КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
 КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
 ЛЧ – лекарственная чувствительность
 МБТ – микобактерии туберкулеза
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
 НС – нутритивный статус
 ОБ – общий белок
 ПТП – противотуберкулезные препараты
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РОФ – реактанты острой фазы
 СВО – системный воспалительный ответ
 СД – сахарный диабет
 СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБ – туберкулез

ТТР – транстиретин

ФН – фибриноген

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

α_1 -АТ – α_1 -антитрипсин

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

Hr – гаптоглобин

IDF – международная федерация диабета

SAA – сывороточный амилоидный белок А