

Изменение показателей белков острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

Р.Ю. Абдуллаев^{✉1}, О.Г. Комиссарова^{1,2}, О.О. Бережная^{1,2}, В.В. Романов¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучение динамики показателей белков острой фазы (БОФ) в процессе комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с разными типами сахарного диабета (СД), до начала и в процессе лечения.

Материалы и методы. Обследованы 100 больных туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 больных туберкулезом легких в сочетании с СД 1-го типа. Вторую группу составили 60 больных туберкулезом легких в сочетании с СД 2-го типа. Определяли уровень С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина и фибриногена. Исследования проводили до начала и далее ежемесячно на протяжении первых 6 мес комплексного лечения.

Результаты. К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровень большинства БОФ у пациентов с обоими типами СД нормализовался, но сохранялось умеренное повышение α_1 -АТ, свидетельствовавшее о незавершенности воспалительного процесса и, возможно, связанное с активацией реакций ограниченного протеолиза в ходе репаративных процессов. При этом отдельные показатели изменялись у больных с разными типами СД с различной скоростью. Нормализация большинства реактантов острой фазы в ходе эффективного лечения у пациентов с СД 2-го типа была более медленной. Различная скорость снижения и нормализация отдельных БОФ у пациентов с разными типами СД, по-видимому, была связана с особенностями затихания у них защитных реакций организма по мере преодоления инфекционной агрессии и рассасывания воспалительного субстрата. При неэффективном лечении положительная динамика С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α_1 -АТ и гаптоглобина не менялись на протяжении всего срока лечения.

Выводы. Было установлено, что у больных с сочетанной патологией динамика изменения показателей БОФ была прямо связана с их эффективностью.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, реактанты острой фазы, С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Романов В.В. Изменение показателей белков острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190321

Original Article

Changes the level of the acute phase proteins during the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus

Rizvan Yu. Abdullaev^{✉1}, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Olga O. Berezhaia^{1,2}, Vladimir V. Romanov¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Abstract

Aim. The study of the dynamics of acute phase proteins in the process of complex treatment of patients with tuberculosis, combined with different types of diabetes mellitus, before and during treatment.

Materials and methods. We studied 100 patients with pulmonary tuberculosis, which were divided into 2 groups. The first group included 40 patients with pulmonary tuberculosis in combined with type 1 diabetes. The second group consisted of 60 patients with pulmonary tuberculosis in combined with type 2 diabetes. The levels of C-reactive protein, serum amyloid protein A, α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), haptoglobin and fibrinogen were determined. Studies were performed prior to and on a monthly basis during the first 6 months of complex treatment.

Results. By the end of the 6-month effective treatment, the level of most phase proteins (APPs) in patients with both types of diabetes returned to normal, but a moderate increase in α_1 -AT remained, indicating that the inflammatory process was incomplete and, possibly, due to activation of limited proteolysis reactions during reparative processes. At the same time, individual indicators changed in patients with different types of diabetes at different rates. Normalization of most acute-phase reactants during effective treatment in patients with type 2 diabetes was slower. The different rates of reduction and normalization of individual APPs in patients with different types of diabetes, apparently, was associated with the peculiarities of the deflation of their protective reactions of the body as they overcome the infectious aggression and resorption of the inflammatory substrate. With ineffective treatment, the positive dynamics of C-reactive protein and serum amyloid protein A was slow and incomplete, and the initially high values of α_1 -AT and haptoglobin did not change throughout the duration of treatment.

Conclusions. It was found that in patients with combined pathology, the dynamics of changes in the levels of the acute APPs was directly related to its efficacy.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, acute phase proteins, C-reactive protein, serum amyloid protein A, α_1 -antitrypsin, haptoglobin, fibrinogen.

For citation: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Berezhaia O.O., Romanov V.V. Changes the level of the acute phase proteins during the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190321

Туберкулез легких при его сочетании с сахарным диабетом (СД) является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Связано это в том числе с неуклонным ростом распространенности СД, который является фактором риска развития туберкулеза [1–4]. У больных СД туберкулез выявляется значительно чаще, чем у остальной населения, ввиду того что наличие СД приводит к отложенному иммунному ответу и позднему началу управлением репликацией микобактерий туберкулеза (МБТ) [5–8].

Последние годы темпы распространения СД как в мире, так и в Российской Федерации очень высоки. По данным Международной диабетической федерации, в 2016 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [9]. По данным Федерального регистра больных СД, в России в 2017 г. было зарегистрировано 4 498 955 пациентов с СД [1]. Из них у 5,7% (256,1 тыс.) был диагностирован СД 1-го типа (СД 1), у 92,1% (4,15 млн) – СД 2-го типа (СД 2), у 1,9% (83,8 тыс.) – другие типы СД и у 0,3% (13,5 тыс.) тип СД не указан.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных туберкулезом легких с сопутствующим СД, включенных в исследование				
Table 1. Clinical characteristics of patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus who were enrolled in the study				
Показатель	Группы больных			
	СД 1		СД 2	
	абс.	%	абс.	%
Всего	40	40,0	60	60,0
<i>Пол:</i>				
мужской	21	52,5	35	58,3
женский	19	47,5	25	41,6
<i>Характер туберкулеза:</i>				
впервые выявленный	12	30,0	21	35,0
ранее леченный	26	65,0	35	58,3
рецидив	2	5,0	4	6,7
<i>Формы туберкулеза легких:</i>				
очаговый туберкулез	0	0	3	5,0
инфильтративный туберкулез	14	35,0	18	30,0
туберкулема	11	27,5	16	26,7
диссеминированный туберкулез	2	5,0	2	3,3
фиброзно-кавернозный туберкулез	11	27,5	16	26,7
казеозная пневмония	2	5,0	3	5,0
цирротический туберкулез	0	0	2	3,3
<i>Бактериовыделение</i>	23	57,5	44	73,3
<i>Распад в легочной ткани</i>	35	87,5	53	88,3

Соответственно, растет и число больных туберкулезом с сопутствующим СД. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире насчитывалось 790 тыс. таких больных с этой сочетанной патологией [10].

Течение и исход туберкулезного процесса наряду с другими факторами 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 [11, 12]. Системный воспалительный ответ является неспецифической универсальной защитной реакцией организма при воздействии на него повреждающих факторов, преодолевших локальные барьеры. Важным компонентом системного воспалительного ответа являются синтез и высвобождение в кровь комплекса белков – белков острой фазы (БОФ), которые обладают конкретными защитными функциями [12]. БОФ синтезируются в печени под влиянием провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α и выполняют индивидуальные защитные функции в условиях инфекционного воспаления, являясь при этом его чувствительными индикаторами [11–13].

Ранее нами были изучены выраженность острофазной реакции у больных туберкулезом, сочетанным с СД, до начала комплексного лечения [14]. Однако динамика изменения уровня БОФ у этой категории пациентов в процессе лечения до настоящего времени остается неизученной.

Цель исследования – изучение динамики показателей реактантов острой фазы в процессе комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с разными типами СД.

Материалы и методы

Динамические исследования уровня БОФ на протяжении первых 6 мес комплексного лечения были проведены у 100 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 (40,0%) пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД 1, а во 2-ю – 60 (60,0%) больных СД 2.

Анализ клинических характеристик обследованных больных показал, что по половому составу группы не различались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины (больных СД 1 – 52,5% и СД 2 – 58,3%). Женщины составили 47,5% и 41,6% соответственно. У большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД 1, возраст колебался от 18 до 39 лет (35; 87,5%). Больных в возрасте старше 40 лет чаще наблюдали в группе СД 2 (47; 78,3%). Туберкулез легких был выявлен впервые в группе СД 1 (30,0%) и в группе СД 2 (35,0%). Большинство в группах с СД 1 и СД 2 составили ранее леченные больные (соответственно 65,0% и 58,3%). Рецидив туберкулеза в обеих группах диагностировался у небольшого числа пациентов (соответственно 5,0% и 6,7%). По формам туберкулеза легких сравниваемые группы достоверно не различались. Инфильтративный туберкулез легких среди больных СД 1 диагностировали в 35,0%, а в группе СД 2 – в 30,0% случаев. Туберкулемы легких наблюдались соответственно в 27,5% и 26,7%, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – в 27,5% и 26,7% случаев. Остальные формы туберкулеза наблюдались в небольшом количестве (см. табл. 1). Деструктивные изменения наблюдали у большинства пациентов обследованных групп (у больных СД 1 – 87,5%, СД 2 – 88,3%). Результаты микробиологических исследований показали, что в обеих группах большинство больных являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение по методу посева в группе больных СД 1 наблюдалось в 57,5% и в группе СД 2 – в 73,3% случаев. Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам показал, что лекарственная чувствительность была сохранена у 25,0% больных СД 1 и у 23,3% больных СД 2. Полирезистентность наблюдалась соответственно у 5,0% и 6,7% пациентов. Множественная/широкая лекарственная устойчивость МБТ наблюдалась у большинства больных в обеих группах (соответственно в 52,5% и 53,3%). Нами учитывались результаты исследования не только ВАСТЕС MGIT 960, но и анамнестические данные, а также данные молекулярно-генетических исследований ДНК МБТ.

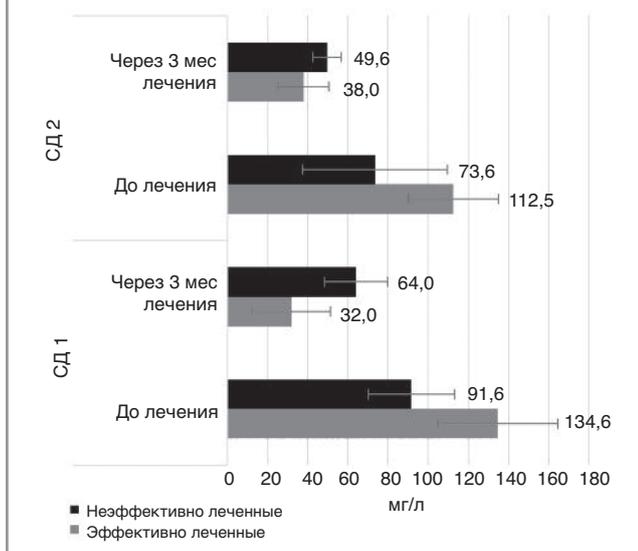
Таблица 2. Сдвиги в показателях БОФ у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД до начала и в процессе эффективного лечения
Table 2. Changes in acute phase proteins indexes in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus before and during effective treatment

Показатель		Норма	Сравниваемые группы						
			до лечения	через 1 мес лечения	через 2 мес лечения	через 3 мес лечения	через 4 мес лечения	через 5 мес лечения	через 6 мес лечения
			а	б	в	г	д	е	ж
СРБ, мг/л	туберкулез + СД 1	≤3	32,8±12,1*	5,5±2,9 $p_{a-b}<0,05$	4,2±2,4 $p_{a-b}<0,05$	2,35±0,5 $p_{a-r}<0,01$	2,5±1,09 $p_{a-d}<0,01$	2,24±0,8 $p_{a-e}<0,01$	1,48±0,4 $p_{a-ж}<0,01$
	туберкулез + СД 2		17,5±4,0*	8,7±3,2*	7,55±2,9* $p_{a-b}<0,05$	7,5±1,0* $p_{a-r}<0,02$	4,3±1,3 $p_{a-d}<0,01$	2,5±0,4 $p_{a,e}<0,01$	1,9±0,1 $p_{a,г-ж}<0,01$
α_1 -АТ, г/л	туберкулез + СД 1	1,55±0,02	2,35±0,19*	2,05±0,15*	2,05±0,02*	1,91±0,17*	1,79±0,06* $p_{a,в-д}<0,01$	1,82±0,12* $p_{a-e}<0,02$	1,66±0,02* $p_{a,б,в-ж}<0,01$
	туберкулез + СД 2		2,59±0,2*	2,3±0,1*	2,2±0,1*	1,93±0,1* $p_{a,б-r}<0,01$	1,91±0,09* $p_{a,б-д}<0,01$ $p_{a,в-е}<0,05$	1,97±0,07* $p_{a,б-е}<0,01$	1,71±0,05* $p_{a,б,в-ж}<0,01$
Нр, г/л	туберкулез + СД 1	0,77±0,05	1,92±0,19*	1,38±0,2*	1,46±0,2*	1,32±0,2* $p_{a-r}<0,05$	1,3±0,2* $p_{a-д}<0,01$	1,29±0,2* $p_{a-e}<0,01$	1,02±0,16 $p_{a-ж}<0,01$
	туберкулез + СД 2		1,74±0,12*	1,32±0,18*	1,0±0,17 $p_{a-b}<0,01$	0,9±0,17 $p_{a-r}<0,01$	0,91±0,03* $p_{a-д}<0,01$ $p_{б-д}<0,05$	0,96±0,03* $p_{a-e}<0,01$	0,81±0,03 $p_{a,б-ж}<0,01$ $p_{д,б-ж}<0,02$
Фибриноген, г/л	туберкулез + СД 1	3,15±0,13	4,0±0,2*	3,44±0,1 $p_{a-б}<0,02$	3,2±0,1 $p_{a-b}<0,01$	3,16±0,1 $p_{a-r}<0,01$	3,3±0,2 $p_{a-д}<0,02$	2,9±0,08 $p_{a,б,в-д-е}<0,01$	3,0±0,2 $p_{a-ж}<0,01$
	туберкулез + СД 2		4,0±0,2*	3,7±0,1*	3,8±0,1*	3,5±0,1* $p_{a,в-r}<0,05$	3,4±0,1 $p_{a,б,в-д}<0,01$	3,2±0,1 $p_{a,б,в,г-е}<0,01$	3,0±0,1 $p_{a,б,в,г-ж}<0,01$

*Здесь и далее в табл. 3: различия с нормой достоверны.

Динамика показателей SAA у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД в процессе эффективного и неэффективного лечения.

Serum amyloid protein A level dynamics in patients with pulmonary tuberculosis concomitant with diabetes mellitus during effective and non-effective treatment.



Все больные при поступлении в стационар проходили детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Состояние углеводного обмена у больных контролировали по содержанию глюкозы крови и по уровню гликированного гемоглобина в крови.

В качестве БОФ определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (SAA), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина (Нр) и фибриногена. СРБ, α_1 -АТ и Нр определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе, SAA определяли иммуноферментным методом на планшетном фотометре, фибриноген – клоттинговым методом на автоматическом коагулографе.

Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, было проведено комплексное лечение. Применяли индивидуальные режимы химиотерапии (ХТ) с учетом спектра

лекарственной устойчивости МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. После получения последующих данных о лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию режима ХТ. Кроме того, всем больным независимо от типа СД на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Коррекция углеводного обмена проводилась регулярно с учетом колебаний гипергликемии.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. 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 $p<0,05$.

Оценку уровня БОФ, кроме SAA, осуществляли ежемесячно в течение 6 мес. Содержание SAA в динамике исследовали однократно – через 3 мес ХТ.

Результаты

Анализ динамики исследованных показателей у пациентов с обоими типами СД проводили отдельно в случаях эффективного и неэффективного лечения. Из 100 пациентов лечение оказалось эффективным у 85 – 32 (80%) больных СД 1 и 53 (88,3%) пациентов с сопутствующим СД 2. Лечение рассматривалось как эффективное при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики и

Таблица 3. Сдвиги в показателях БОФ у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД до начала и при неэффективности лечения									
Table 3. Changes in levels of acute phase protein in patients with pulmonary tuberculosis concomitant with diabetes mellitus before treatment and in non-effective treatment									
Показатель		Норма	Сравниваемые группы						
			до лечения	через 1 мес лечения	через 2 мес лечения	через 3 мес лечения	через 4 мес лечения	через 5 мес лечения	через 6 мес лечения
			а	б	в	г	д	е	ж
СРБ, мг/л	туберкулез + СД 1	≤3	17,7±3,6*	10,3±2,2*	5,6±1,3* <i>p</i> _{а-в} <0,01	12,8±3,5*	8,5±2,3* <i>p</i> _{в-д} <0,01	2,5±0,3 <i>p</i> _{а,б,г,д-е} <0,01	1,5±0,1 <i>p</i> _{а,б,г,д,е-ж} <0,01
	туберкулез + СД 2		23,7±4,1*	12,1±2,2* <i>p</i> _{а-б} <0,02	11,0±1,9* <i>p</i> _{а-в} <0,01	14,0±2,2* <i>p</i> _{а-г} <0,05	12,4±1,7* <i>p</i> _{а-д} <0,02	10,6±1,5* <i>p</i> _{а-е} <0,01	10,7±2,1* <i>p</i> _{а-ж} <0,01
α ₁ -АТ, г/л	туберкулез + СД 1	1,55±0,02	2,1±0,1*	2,07±0,09*	1,8±0,07* <i>p</i> _{а,б-в} <0,02	1,9±0,08*	2,1±0,1* <i>p</i> _{а-д} <0,02	2,0±0,07* <i>p</i> _{а-е} <0,05	1,77±0,06* <i>p</i> _{а,б,д,е-ж} <0,01
	туберкулез + СД 2		2,33±0,07*	2,14±0,05* <i>p</i> _{а-б} <0,05	2,0±0,05* <i>p</i> _{а-в} <0,01	2,07±0,06* <i>p</i> _{а-г} <0,01	2,0±0,04* <i>p</i> _{а-д} <0,01 <i>p</i> _{б-д} <0,05	2,05±0,06* <i>p</i> _{а-е} <0,01	2,0±0,05* <i>p</i> _{а-ж} <0,01 <i>p</i> _{б-ж} <0,05
Нр, г/л	туберкулез + СД 1	0,77±0,05	1,63±0,33*	1,59±0,19*	1,32±0,09*	1,5±0,12*	1,65±0,1* <i>p</i> _{а-д} <0,01	1,44±0,1*	1,35±0,09* <i>p</i> _{д-ж} <0,05
	туберкулез + СД 2		1,44±0,09*	1,32±0,18*	1,3±0,07*	1,37±0,09*	1,27±0,08*	1,32±0,08*	1,6±0,15*
Фибриноген, г/л	туберкулез + СД 1	3,15±0,13	4,0±0,2*	3,4±0,3	2,9±0,2 <i>p</i> _{а-в} <0,01	3,1±0,2 <i>p</i> _{а-г} <0,01	3,4±0,6	3,5±0,2	3,9±0,1* <i>p</i> _{в,г-ж} <0,01
	туберкулез + СД 2		3,9±0,4	3,6±0,3	3,88±0,3	3,79±0,38	3,73±0,4	3,57±0,4	3,86±0,07

виде исчезновения проявлений специфической интоксикации, полной нормализации общего анализа крови, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных изменений в легких, заживления или существенного уменьшения в размерах полостей распада.

Лечение рассматривалось как неэффективное у 8 (20%) пациентов с сопутствующим СД 1 и у 7 (11,7%) больных СД 2. 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.

Результаты динамического исследования маркеров системного воспалительного ответа у больных сопутствующим СД в ходе эффективного лечения представлены в табл. 2. До начала ХТ все реактанты острой фазы у пациентов с обоими типами СД достоверно превышали норму. Межгрупповые различия отсутствовали. В ходе эффективного лечения у пациентов с СД 1 уровень СРБ уже через 1 мес нормализовался. У больных СД 2 повышение СРБ сохранялось более длительно, и нормализация наступила лишь к 4-му месяцу лечения. При этом у пациентов обеих групп средние значения СРБ непрерывно снижались на протяжении всего периода наблюдения.

Показатели SAA через 3 мес лечения у пациентов с обоими типами СД существенно снижались, но продолжали в 3–4 раза превышать верхнюю границу нормы (см. рисунок).

Показатели α₁-АТ при обоих типах СД ощутимо снижались в течение 3 мес лечения, оставались на достигнутом уровне на протяжении следующих 2 мес и обнаруживали дальнейшее снижение к концу 6-го месяца лечения. Однако и к данному сроку он продолжал достоверно превышать норму (см. табл. 2).

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 СД 1 Нр начал достоверно снижаться через 3 мес лечения, далее сохранялся на достигнутом уровне в течение 2 последующих месяцев и нормализовался только через 6 мес ХТ. У больных СД 2 нормализация Нр произошла через 2 мес лечения, и далее на всех сроках наблюдения

уровень Нр у них был достоверно ниже, чем у больных СД 1 (см. табл. 2).

Динамика фибриногена обнаруживала противоположную тенденцию: у пациентов с СД 1 уровень фибриногена (как и СРБ) нормализовался уже через 1 мес ХТ, тогда как при СД 2 умеренная гиперфибриногенемия сохранялась на протяжении первых 3 мес лечения (см. табл. 2).

Результаты динамического исследования показателей БОФ у пациентов с неэффективным лечением представлены в табл. 3. По исходным данным от пациентов с хорошим эффектом лечения они не отличались. На фоне неэффективного лечения динамика показателей БОФ была замедленной и неполной. Уровень СРБ у больных СД 1 начинал снижаться только через 4 мес лечения и нормализовался к концу 5-го месяца. У больных СД 2 уровень СРБ через 1 мес лечения снизился вдвое по сравнению с исходными значениями и далее стабильно сохранялся на этом умеренно повышенном уровне.

Показатели SAA у пациентов обеих групп через 3 мес лечения снижались, но в гораздо меньшей степени, чем при хорошем эффекте лечения. Если у больных СД 1 и СД 2 через 3 мес эффективной ХТ уровень SAA снижался соответственно в 4,2 и 3 раза, то при неэффективном лечении падение его составило всего 30% и 32,6% (см. рисунок).

Показатели α₁-АТ и Нр у больных обеих групп на протяжении всего срока неэффективного лечения практически не менялись, оставаясь стабильно увеличенными. Напротив, уровень фибриногена на всех сроках наблюдения не выходил за пределы нормы и лишь через 6 мес лечения у пациентов с СД 1 слегка повышался (табл. 3).

В целом в случаях неэффективного лечения все маркеры острой фазы воспаления, кроме фибриногена, длительно сохранялись в пределах повышенных значений. Наиболее чувствительными индикаторами сохранявшейся активности оказались α₁-АТ и Нр.

Заключение

Проведенный анализ показал, что у больных туберкулезом с сопутствующим СД динамика изменения показателей БОФ была прямо связана с его эффективностью. К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровень большинства БОФ у пациентов с обоими типами СД нормализовался, но сохранялось умеренное повышение α₁-АТ, свидетельствующее о незавершенности воспалительного

процесса и, возможно, связанное с активацией реакций ограниченного протеолиза в ходе репаративных процессов. При этом отдельные показатели изменялись у больных с разными типами СД с различной скоростью. Нормализация большинства маркеров системного воспалительного ответа в ходе эффективного лечения у пациентов с СД 2 была более медленной. Различная скорость снижения и нормализации отдельных БОФ у пациентов с разными типами СД, по-видимому, была связана с особенностями затихания у них защитных реакций организма по мере преодоления инфекционной агрессии и рассасывания воспалительного субстрата. При неэффективном лечении положительная динамика СРБ и САА была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α_1 -АТ и Нр вообще не менялись на протяжении всего срока лечения.

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0015 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

The article was prepared in the course of scientific research on the topic No. 0515-2015-0015 “Modern approaches to diagnosis, epidemiology and treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis, including when it is combined with HIV infection and diabetes mellitus”.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Sakharnyi diabet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhushchei terapii po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. Sakharnyi diabet. 2018; 21 (3): 144–59 (in Russian).]
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. Медицинский альянс. 2017; 3: 28–34. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Mikhailovskii A.M. Sakharnyi diabet kak faktor riska razvitiia tuberkuleza: patofiziologicheskie aspekty. Meditsinskii alians. 2017; 3: 28–34 (in Russian).]
3. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med 2008; 5 (7): p.e152.
4. Ronacher K, van Crevel R, Critchley JA et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. Chest 2017; 152 (1): 174–80.
5. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. Врач. 2017; 2: 24–8. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Koniaeva O.O., Mikhailovskii A.M. Rasprostranennost', klinicheskie proiavleniia i effektivnost' lecheniia tuberkuleza u bol'nykh sakharnym diabetom. Vrach. 2017; 2: 24–8 (in Russian).]
6. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. [Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberculosis and diabetes. Moscow: Medkniga, 2007 (in Russian).]
7. Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes. Part 1: Epidemiology and Clinical Management. Chest 2017; 152: 165–73.
8. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2014; 3: 5–10. [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriatnogo vliianiia sakharnogo diabeta na techenie tuberkuleza legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 3: 5–10 (in Russian).]
9. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
10. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>
11. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2012; 12: 30–5. [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Sostoianie belkovogo obmena kak faktor nespecificheskoi reaktivnosti organizma bol'nykh tuberkulezom legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012; 12: 30–5 (in Russian).]
12. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. М.: У Никитских ворот, 2013. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepexha L.N., Erokhin V.V. Drug-resistant pulmonary tuberculosis with varying intensity of the systemic inflammatory response syndrome. Moscow: U Nikitskikh vorot, 2013 (in Russian).]
13. Unsal E, Aksaray S, Koksai D, Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. Postgrad Med 2005; 81: 604–7.
14. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 32–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-4 [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Osobennosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta i nutritivnogo statusa u bol'nykh tuberkulezom legkikh s soputstvuiushchim sakharnym diabetom 1-go i 2-go tipov. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 95 (3): 32–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ, проф. каф. фтизиатрии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Бережная Ольга Олеговна – врач-фтизиатр 3-го терапевтического отд-ния ФГБНУ ЦНИИТ, ассистент каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Романов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. ФГБНУ ЦНИИТ

Rizvan Yu. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Olga O. Berezhnaya – Central Research Institute of Tuberculosis, Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Vladimir V. Romanov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019