**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Кафедра туберкулеза с курсом ПО**

**Туберкулёз и сахарный диабет**

Выполнила: ординатор Садовская Ольга Юрьевна

Проверил: к.м.н., зав.кафедрой Омельчук Д.Е

Красноярск 2023

Оглавление

[Введение 5](#_Toc134991943)

[Туберкулез легких, сочетанный с сахарным диабетом: распространенность, клинические проявления и эффективность лечения 7](#_Toc134991944)

[Лабораторные проявления системного воспалительного ответа при туберкулезе и сахарном диабете 18](#_Toc134991945)

[Заключение 29](#_Toc134991946)

[Практические рекомендации 30](#_Toc134991947)

[Список литературы 31](#_Toc134991948)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А – альбумин

А/Г – альбумин-глобулиновое соотношение АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза АСТ – аспартатаминотрансфераза апо-А-1 – аполипопротеин А1

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения ГГТП – гаммаглутаминтранспептидаза

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛПВП – липопротеины высокой плотности ЛЧ – лекарственная чувствительность МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость НС – нутритивный статус

ОБ – общий белок

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения ПАСК (PAS) – парааминосалициловая кислота

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка 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

Т4 – тироксин ТБ – туберкулез

ТТР – транстиретин

УЗИ – ультразвуковое исследование ЩФ – щелочная фосфатаза

ФН – фибриноген

ФВД – функция внешнего дыхания ФНО-α – фактор некроза опухоли α ЧДД – частота дыхательных движений ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость ХС – холестерин

ЭКГ – электрокардиография ЭОС – электрическая ось сердца

1-АТ – -1-антитрипсин Amk – амикацин

Bq – бедаквилин Cm – капреомицин

Cs/Trd – циклосерин/теризидон E – этамбутол

Eto – этионамид H – изониазид

НвА1с – гликированный гемоглобин Hp – гаптоглобин

IDF – международная федерация диабета Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин Pto – протионамид

R – рифампицин

SAA – сывороточный амилоидный белок А Z – пиразинамид

# 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 СД является фактором риска развития туберкулеза. У больных СД туберкулез выявляется в 3-14 раз чаще, чем у остального населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году в мире насчитывалось 790 000 больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом.

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. Одной их 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). 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. 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 алгоритма индивидуализированного ведения этой категории больных при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности является актуальной задачей современной фтизиатрии.

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 алгоритм индивидуализированного ведения больных данной группы.

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 транстиретина 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 α1-антитрипсина (α1-АТ). Единственным чувствительным маркером нутритивной недостаточности у больных данной категории является уровень транстиретина.

# Туберкулез легких, сочетанный с сахарным диабетом: распространенность, клинические проявления и эффективность лечения

В информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 года туберкулез назван одной из 10 основных причин смерти в мире. В 2017 году в мире было выявлено 10,0 миллионов новых случаев туберкулеза, показатель летальности составил 1,3 миллиона человек. В настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является одной из актуальных проблем в сфере общественного здравоохранения. ВОЗ отмечает 558 000 новых случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью к рифампицину (R), из них 82% имеют МЛУ. У 8,2% пациентов с МЛУ-ТБ был ШЛУ-ТБ.

Люди с ослабленной иммунной системой, живущие с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеющие недостаточность питания или сахарный диабет, подвергаются высокому риску заболевания туберкулезом.

В 2017 году 45% новых случаев туберкулеза пришлось на страны Юго-Восточной Азии, 25% – на страны Африки, 18% – на Западно- Тихоокеанский регион. По статистике ВОЗ 87% новых случаев заболевания туберкулезом произошло в 30 странах с тяжелым бременем туберкулеза, в этот перечень входит и Россия.

Заболеваемость туберкулезом в РФ в последнее время неуклонно снижается. Показатель заболеваемости в 2008 году был 85,1 на 100 тыс. населения, в 2016 – уже 53,3 на 100 тыс. населения. В 2017 году данный показатель снизился до 48,3 на 100 тыс. населения.

Показатель смертности также уменьшился за 10 лет более чем в 2 раза: с 18,4 до 6,5 на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости туберкулезом

среди населения РФ приходится на трудоспособный и репродуктивный возраст 25-34 года среди женщин и 35-44 года у мужчин.

Напряженность эпидемической ситуации в России и мире обуславливается, с одной стороны, ростом туберкулеза, вызванного микобактерией туберкулеза (МБТ) с МЛУ, а с другой – ростом заболеваний, ассоциированных с высоким риском развития туберкулеза – это, прежде всего, ВИЧ-инфекция и сахарный диабет.

Проблема сахарного диабета является очень актуальной во всем мире, эту патологию образно называют «болезнью цивилизации».

Количество пациентов с сахарным диабетом по данным Международной Федерации Диабета (IDF) возросло со 108 миллионов в 1980 году до 425 миллионов в 2017 году. Если распространенность сахарного диабета будет возрастать с такой же скоростью, то к 2045 году общее число больных достигнет 629 миллионов человек.

Общая распространенность сахарного диабета среди людей старше 18 лет возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 году. Широко известно, что распространенность СД растет быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода. Практически половина всех случаев смерти, обусловленных высоким содержанием глюкозы в крови, происходит в возрасте до 70 лет. По прогнозам ВОЗ диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности в 2030.

Установлено, что в динамике с 2013 по 2017 год в РФ сохраняется рост распространенности СД, преимущественно за счет СД 2 типа, однако продолжительность жизни больных с СД продолжает увеличиваться, а смертность от этого заболевания – снижаться. Ситуация в РФ, в целом, отражает мировые тенденции, однако реальное количество больных в 3-4 раза больше официальных данных. В половине случаев CД2 выявляется на 5-7 году заболевания, в связи с чем у трети этих пациентов уже обнаруживаются специфические осложнения сахарного диабета: ретинопатия, нефропатия, нейропатия и поражения коронарных сосудов (их развитие связывают с прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией на фоне гипергликемии, нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии).

Напряженная эпидемиологическая ситуация как по туберкулезу, так и по СД создает предпосылки к росту числа больных туберкулезом, сочетанным с СД. В настоящее время сочетание туберкулеза и сахарного диабета является актуальной проблемой фтизиатрии. Одним из первых указал на частое осложнение туберкулезом сахарного диабета Р. Мортон (1694). В настоящее время имеются данные о том, что 70% больных сахарным диабетом проживают в странах, эндемичных по туберкулезу. В 22 странах с наибольшим бременем туберкулеза (по данным ВОЗ) распространенность сахарного диабета в популяции колеблется от 2 до 9%. Например, Индонезия, третья страна в мире по уровню распространенности туберкулеза, одновременно является четвертой страной по числу больных с сахарным диабетом. Также наиболее неблагоприятными в этом плане странами считаются Китай, Индия, Перу и Россия.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что туберкулез встречается в когорте больных диабетом в 3-11 раз чаще по сравнению с общей популяцией. СД является наиболее частым фактором риска развития туберкулеза легких (30,9%) по сравнению с курением (16,9%), алкоголизмом (12,6%), ВИЧ-инфекцией (10,6%), злокачественными заболеваниями (5,8%), контактом с больными туберкулезом (3,4%) и кортикостероидной терапией.

Еще одно крупное когортное исследование проведенное в Индии на 827 госпитализированных больных туберкулезом показало, что у 50% пациентов имеется СД или преддиабет. Показатель распространенности СД составил 25,3%, а показатель преддиабета ‒ 24,5%. Факторами риска, связанными с СД среди больных туберкулезом, были возраст (достоверно чаще у людей старше 30 лет), отягощенный семейный анамнез в отношении СД, малоподвижный образ жизни и показатели ИМТ 18,5-24,9 и ≥25 кг/м2.

С 2010 года ВОЗ уделяет большое внимание двунаправленному скринингу выявления СД и туберкулеза, а также вопросам повышения эффективности терапии больных туберкулезом в случае коморбидности. Внедрение подобного скрининга в национальные программы здравоохранения позволило значительно повысить выявление туберкулеза и оптимизировать процесс лечения.

В России при исследовании частоты сочетания СД и туберкулеза, Хадиуллина Л.Ф. и соавт. (2015) выяснили, что среди 512 больных с туберкулезом легких 30,3% имели сахарный диабет. Распространенность туберкулеза на 100 тыс. больных СД была оценена в 688,4 (р<0,001); 679,0 (р<0,001); и 596,9 (р<0,005), т.е. в 14 выше, чем в популяции без СД. Сахарный диабет был выявлен ранее туберкулеза у 127 (69%) больных; туберкулез – ранее сахарного диабета у 22 больных (11%), и оба заболевания диагностированы одновременно у 35 больных (19,1%) [71].

В работе Собкина А.Л. (2002) сделан вывод о взаимосвязи туберкулеза легких именно с сахарным диабетом 1 типа в популяции: распространенность туберкулеза органов дыхания среди больных СД 1 типа – 1194,3 на 100 тыс. больных (1,19%), среди населения 156,6 на 100 тыс. населения (0,16%). Распространенность туберкулеза органов дыхания среди больных СД 2 типа – 113,2 на 100 тыс. больных (0,11%) не отличается от распространенности среди населения. Распространенность сахарного диабета 1 типа среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц, излеченных от него (1512,7 на 100 тыс. больных или 1,51%) в 6,8 раза выше, чем среди населения (222,8 на 100 тыс. населения или 0,22%). Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц, излеченных от него (1719,0 на 100 тыс. больных или 1,7%) существенно

не отличается от распространенности среди населения (2037,7 на 100 тыс. населения или 2,0%) [63].

Чаще всего туберкулез наблюдается среди больных с тяжелым течением сахарного диабета, молодых пациентов с СД (18-30 лет), и пациентов, имевших контакт с бактериовыделителями. Риску заболевания туберкулезом подвержены больные сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа. Сахарный диабет 2 типа составляет более 90% всех случаев сахарного диабета, поэтому больные туберкулезом и СД2 преобладают в группе пациентов с сочетанной патологией [20].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о большом риске развития туберкулеза именно у больных некомпенсированным СД. Отрицательное влияние сахарного диабета, в частности, может быть компенсировано адекватным режимом и лечением, если у больного еще не развились необратимые изменения. Установлено, что состояние толерантности к углеводам в значительной степени зависит от течения инфекционного процесса: чем выше стресс, вызванный им, тем больше потребность в инсулине. При скрытой несостоятельности инсулярного аппарата туберкулез может провоцировать нарушение углеводного обмена.

Туберкулезная интоксикация может оказывать неблагоприятное влияние, провоцируя переход врожденного или приобретенного метаболического дефекта в сахарный диабет. В период развития инфекции происходит усиленное образование в организме контринсулярных факторов, среди которых определенное значение имеет повышенное образование антител, нарушение функции печени, снижение чувствительности клеток к инсулину, повышение в крови уровня гормонов симпатико-адреналовой системы и гипофизарно-надпочечниковой системы, противодействующих влиянию инсулина на углеводный обмен.

Скрытые формы СД весьма часто наблюдаются у больных туберкулезом, что делает необходимым их активное выявление. Недиагностированный СД снижает эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом и является причиной рецидивов. Среди факторов, негативно влияющих на резистентность организма к туберкулезной инфекции при СД, велико значение декомпенсации СД и развития ацидоза. Ацидоз нарушает функциональное состояние всех защитно-приспособительных систем организма, влияющих на уровень противотуберкулезного иммунитета.

Сахарный диабет является плохим прогностическим фактором при туберкулезе. У пациентов с туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом показатели смертности и частоты рецидивов туберкулезного процесса в несколько раз выше, чем у пациентов без сахарного диабета.

Подверженность больных СД заболеванию туберкулезом подтверждено экспериментально на животных и связано с нарушением иммунной системы. Нарушение работы иммунной системы при СД обусловлено тем, что при хронической гипергликемии происходит накопление конечных продуктов гликирования, которые обладают высокой активностью и способны связываться с молекулами иммунного ответа (антитела, система комплемента) и модифицировать их. Что касается клеточного иммунитета, то имеются данные о нарушении распознавания и захвата МБТ макрофагами, скорость фагоцитоза замедляется, особенно у лиц с плохим гликемическим контролем. Кроме того, накопление этих продуктов также приводит к активации фермента оксидазы, что влечет за собой развитие оксидативного стресса и аберрантной стимуляции фагоцитов. Активные формы кислорода, образующиеся при альтернативных путях окисления глюкозы в условиях гипергликемии, обладают способностью повреждать белки и нуклеиновые кислоты, а также фосфолипиды мембран клеток, что и приводит, в конечном итоге, к нарушению фагоцитирующей

функции или сокращению длительности жизни моноцитов. Описано также нарушение секреции мононуклеарами периферической крови интерлейкина-12 (ИЛ-12), участвующего в каскаде реакций в ответ на внедрение в организм МБТ. При изучении функции нейтрофилов было установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии, снижению хемотаксиса, дефекту фагоцитоза, а также снижению их бактерицидной активности. Кроме того, нельзя исключить такие дополнительные факторы влияния на иммунитет при туберкулезе, как ожирение и дислипидемия, пожилой возраст, дефицит витамина Д, и другие особенности, имеющие место при СД, но их влияние еще изучено мало. В то же время, в исследовании Кузника Б.И. и соавт. (2008) было установлено, что при сахарном диабете 1 типа клеточный иммунитет значительно усилен, в основном за счет Т-хелперной активности, что приводит к развитию аутоиммунных реакций, при сахарном диабете 2 типа отмечается уменьшение числа Т-лимфоцитов, в том числе, Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов. Данные особенности могут влиять на типы туберкулезного воспаления и формирование тех или иных клинических форм туберкулеза.

Сахарный диабет, а также пограничные нарушения углеводного обмена неблагоприятно влияют на течение и эффективность лечения специфического процесса. У этих категорий больных туберкулез отличается острым началом, выраженностью интоксикационного синдрома и других клинических проявлений. Для них характерна выраженная экссудативная реакция и сравнительно меньшее развитие фиброза, чем у пациентов без сахарного диабета. Рентгенологически отмечается обширное распространение процесса (поражение более одной доли легкого, обширная диссеминация с множественными и, нередко, крупными полостями распада).

Одна из особенностей клинического проявления сочетанной патологии туберкулеза и сахарного диабета – это наличие «общих жалоб», что является причиной позднего обращения больного СД к фтизиатру и несвоевременной диагностики туберкулеза. Так, например, повышенную потливость отмечают при обоих заболеваниях: для туберкулеза характерна повышенная потливость по ночам, что может симулировать гипогликемию. В тех случаях, когда туберкулез проявляется такими симптомами, как повышенная утомляемость, похудание, снижение аппетита – данные жалобы могут восприниматься как декомпенсация сахарного диабета. Однако, Dooley K.E. и соавт. (2009) приводят данные, что у пациентов с сахарным диабетом на 2 месяца раньше начинают проявляться симптомы туберкулеза, чем у пациентов без СД, что может свидетельствовать о большей выраженности симптомов.

По данным Jabbar A. (2006) распространенность туберкулезного процесса увеличивается пропорционально длительности сахарного диабета (у трети пациентов процесс был двусторонним), также у больных с СД чаще вовлекаются нижние доли легких, чем у больных без СД.

Т.П. Тудос (1974) отмечает более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз заболевания, появившегося первым. В случае сахарного диабета – частые комы, тяжелые проявления диабетической микроангиопатии. При туберкулезе, возникшем ранее сахарного диабета – более прогрессирующее течение туберкулезного процесса.

По данным крупного проспективного исследования, проведенного в Мехико (1262 пациента) течение туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом было менее благоприятным, чем без СД по показателям рентгенологической распространенности процесса, более позднему прекращению бактериовыделения по методу микроскопии и посева, частоте неэффективного лечения и рецидивов.

Имеются убедительные данные о том, что клинические симптомы туберкулеза (такие как кашель, бактериовыделение, лихорадка) более выражены у пациентов с сахарным диабетом (737 пациентов). В другом ретроспективном исследовании с участием 692 человек, напротив, не было отмечено разницы в клинических проявлениях между пациентами с сахарным диабетом и без него.

По вопросу, влияет ли наличие СД на эффективность лечения туберкулеза, исследователи пока не приходят к единому мнению. Приводятся как литературные данные о том, что при сочетании туберкулеза легких и СД наблюдается более позднее прекращение бактериовыделения и, соответственно, удлинение сроков лечения туберкулеза, так и о том, что СД не влияет на эффективность и сроки лечения, а также на прогноз заболевания. Снижение частоты успешного лечения туберкулеза при сахарном диабете связывают как с нарушением фармакокинетики, например, имеются данные о снижении концентрации Изониазида (H) и Рифампицина в плазме крови пациентов с ТБ и СД на 50% по сравнению с пациентами без СД, так и с большей частотой побочных реакций от противотуберкулезной химиотерапии, развивающихся на фоне осложнений СД – полинейропатии, нефропатии, микро- и макроангиопатии.

В работах Карачунского М.А. и соавт. (1993; 2006) было показано, что туберкулез легких был диагностирован у пациентов с СД 1 типа в более поздние сроки, чем с СД 2 типа (у 70% в промежутке 5-10 лет после установления диагноза «сахарный диабет», у пациентов с СД 2 типа – чаще в первые 5 лет после установления диагноза). Также отмечалась тенденция к более острому началу и быстро прогрессирующему течению туберкулезного процесса у пациентов с СД 1 типа, а выявление туберкулеза у больных СД 2 типа было поздним из-за подострой симптоматики и малых проявлений заболевания.

У пациентов СД 1 типа преобладали инфильтративные процессы, у СД 2 типа – фиброзно-кавернозные и кавернозные, однако на втором месте по частоте в обеих группах встречались туберкулемы. Выявлено было отличие и по характеру деструкции – при СД 1 типа множественные участки распада, двустороннее распространение, при СД 2 типа – чаще одиночные, более крупные каверны, с преобладанием фиброзных изменений и кальцинатов в окружающей ткани. За счет более молодого возраста и раннего выявления туберкулезного процесса у больных СД 1 типа течение заболевания было более прогностически благоприятным (чаще отмечалось закрытие каверн, прекращение бактериовыделения в более ранние сроки).

В.С. Коровкин (1979), исследовав особенности инфильтративного туберкулеза у больных с нелеченым СД, по сравнению с пациентами без СД отмечает множественность инфильтративных изменений в легких, которые определяются не только в верхних, но и в прикорневых зонах, а также в нижних долях. У больных с сочетанием двух заболеваний почти в 2 раза чаще регистрируют поражения в обоих легких, процесс чаще охватывает всю долю целиком и почти в 3 раза чаще распространяется на обе доли.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза на фоне СД в исследовании Хадиуллиной Л.В. (2015) показал, что инфильтративные формы туберкулеза легких встречаются чаще всего (64%), а далее, в порядке убывания: туберкулемы (17,9%), фиброзно-кавернозные (8,7%), цирротические (4,7%) и диссеминированные формы (4,7%). У пациентов с туберкулезом легких без СД одинаково часто встречаются инфильтративные (28%), фиброзно-кавернозные формы (26%) и туберкулемы (24%), а далее, по убыванию, диссеминированные (10%), очаговые (8%) и цирротические формы (4%).

Изучив 217 пациентов, поступивших в стационар с впервые выявленным туберкулезом легких, Елагина В.Ю. (2013) показала, что практически одинаково часто сахарный диабет выявлялся у больных с инфильтративным туберкулезом легких – 6,9% и туберкулемами – 6,7% случаев. При этом, если у больных с инфильтративным туберкулезом значительно чаще выявлялся сахарный диабет 2 типа (68,4%), то в группе пациентов с туберкулемами –сахарный диабет 1 типа (66,7%).

Туберкулез у пациентов с СД 1 типа с хорошим гликемическим контролем и отсутствием осложнений протекает в виде ограниченных форм с деструктивными изменениями небольшого объема или же без таковых. При плохом гликемическим контроле (тяжелое течение СД) чаще всего диагностируют инфильтративный туберкулез, который характеризуется выраженной экссудативной воспалительной реакцией и быстрым развитием казеозного некроза с последующим быстрым образованием крупных каверн. В отличие от сочетания ТБ и СД 1 типа, ТБ у больных СД 2 типа обычно развивается в результате реактивации очагов после ранее перенесенного туберкулеза, характеризуется малосимптомным началом заболевания и медленным прогрессированием, с чем и связано более позднее выявление процесса при уже сформированных кавернах.

При тяжелом течении сахарного диабета слабо выражены реакции фиброзной трансформации в очагах и стенках каверны, что приводит к замедлению процессов заживления. При легком течении, напротив, определяется хорошо развитая капсула, но отмечают значительную дезорганизацию соединительной ткани и быстрый ее гиалиноз.

Склонность к экссудативным реакциям, прогрессирующему распаду, обширному поражению бронхов в работе Т.П. Тудос (1974) объясняются следующими особенностями иммунитета больных туберкулезом легких на фоне декомпенсированного сахарного диабета: нарушена миграция лимфоцитов, бластообразование, есть нечувствительность к антигену при активном туберкулезе и декомпенсации диабета.

# Лабораторные проявления системного воспалительного ответа при туберкулезе и сахарном диабете

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 гомеостаза. Системный воспалительный ответ является неспецифической, универсальной и изначально защитной реакцией организма при воздействии на него повреждающих факторов, преодолевших локальные барьеры. О выраженности системного воспалительного ответа принято судить по уровню в крови комплекса плазменных белков, получивших название «реактантов острой фазы воспаления». РОФ – растворимые белки крови – выполняют индивидуальные защитные функции в условиях инфекционного воспаления и являются его чувствительными индикаторами.

В формировании СВО принимают участие многие метаболические системы организма, сдвиги в которых имеют изначально защитный характер, однако с течением инфекционного процесса могут становиться избыточными и негативно влиять на состояние пациента. Одним из основных компонентов СВО является синтез и выброс в кровь РОФ. Наиболее значимыми реактантами острой фазы являются С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, α1-антитрипсин, гаптоглобин и фибриноген. Они синтезируются в печени под влиянием провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Во фтизиатрии данные биохимические показатели применяются для оценки активности и остроты туберкулезного процесса в легких.

С-реактивный белок обладает опсонизирующим эффектом в отношении бактерий. Формирующиеся при этом комплексы передаются фагоцитирующим клеткам посредством сайтов, имеющих сродство с СРБ и локализованных на поверхности фагоцитов. Повышение уровня С- реактивного белка – это признак вовлечения иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток в патологический процесс, и его можно использовать как количественную характеристику этой вовлеченности.

СРБ повышается у подавляющего большинства больных туберкулезом легких (до 80%), что делает этот показатель одним из самых информативных при оценке активности процесса при данной патологии. По данным Breen R.A. и соавт. (2008), у больных туберкулезом легких в отсутствии типичных клинических признаков (повышение температуры тела, похудание, кашель), СРБ оставался в пределах нормы лишь в 15% случаев. Повышение уровня СРБ в сыворотке крови, в том числе и незначительное, может быть ранним индикатором активности процесса и предшествовать клиническим проявлениям заболевания. Повышение уровня СРБ четко коррелирует с выраженностью клинических проявлений и является хорошим индикатором тяжести туберкулезного процесса. Диапазон повышения уровня СРБ у больных туберкулезом колеблется от 4-5 мг/л до 200 мг/л и отчетливо связан с такими параметрами тяжести процесса, как распространенность, наличие деструктивных изменений, массивность бактериовыделения, выраженность интоксикации. Умеренное повышение уровня СРБ в пределах не более 30-40 мг/л до начала химиотерапии делает более вероятным благоприятный прогноз и хороший эффект от проводимого лечения. При эффективном лечении через 3 месяца интенсивной химиотерапии уровень СРБ значительно снижается и приближается к верхней границе субклинического интервала, свидетельствуя о сохранении воспалительного потенциала на гораздо более низком (по сравнению с исходным) уровне. При неэффективном лечении показатели СРБ существенно не меняются.

Что касается изменений уровня СРБ изолированно при сахарном диабете, то Badawi А. (2010) в метаанализе 16 исследований сообщает о повышении показателя СРБ, характерном для лиц с СД 2 типа. В данной работе также описано негативное действие СРБ на -клетки поджелудочной железы, путем замедления их пролиферации и ускорения апоптоза, что свидетельствует о хроническом воспалении как о предшественнике сахарного диабета.

SAA – один из самых чувствительных реактантов острой фазы. Он повышается даже при незначительных воспалительных стимулах, что показано при изучении различных инфекционных процессов как бактериальной, так и вирусной природы. SAA синтезируется в печени под действием преимущественно ИЛ-6 и может экспрессироваться лейкоцитами и эпителием различных органов в условиях атеросклероза, злокачественного рост ткани или воспаления. При воспалении SAA может повышаться в 1000 раз выше нормы. Ниже описаны известные функции SAA при системном воспалительном ответе. SAA является хемоатрактантом по отношению к моноцитам и нейтрофилам, способствуя их адгезии и инфильтрации в ткани в области воспаления. Таким образом, SAA обладает стимулирующим действием на процессы фагоцитоза**.** Кроме того, SAA изменяет обмен холестерина, нарушая его транспорт из тканей и, тем самым способствует стабилизации мембран клеток, в том числе фагоцитирующих, и активно участвует в апоптозе фагоцитов. В литературе указывается на стимуляцию SAA экспрессии матричных металлопротеиназ, играющих важную роль в ремоделировании тканей. При длительном воздействии металлопротеиназ происходит дегенерация тканей.

Известно, что при туберкулезе SAA является гораздо более чувствительным маркером воспаления, чем общепринятый показатель СРБ (нормальные его значения у больных туберкулезом практически не встречаются). Отмечается связь между более высокими уровнями SAA и массивностью бактериовыделения, а также выраженностью интоксикационного синдрома. Однако даже при скудном бактериовыделении и малых симптомах интоксикации уровень SAA значительно превышает нормальные значения. Белок 1-антитрипсин является универсальным ингибитором всех сериновых протеиназ, особенно – нейтрофильной эластазы. Ускорение синтеза 1-АТ свидетельствует об усилении локальных протеолитических процессов, а степень его повышения отражает характер течения заболевания.

Гаптоглобин – полифункциональный белок, тропный к ионам железа и помимо основной функции – связывания железа гемоглобина, обладает свойствами естественного бактерицидного фактора, антиоксиданта и ингибитора простагландинсинтетазы [52, 76]. При туберкулезе легких описано значительное повышение уровня гаптоглобина, что говорит об интенсивной мобилизации механизмов эндогенной защиты, обеспечивающих бактерицидный, антипротеазный и антиоксидантный эффекты [49].

В исследовании Ивлева-Дунтау А.П. (1997) получено, что нарастание уровня гаптоглобина при туберкулезе в сочетании с сахарным диабетом выражено более значительно, чем без него.

Фибриноген – специфический белок, который находится в крови в растворенном виде и при кровотечении является субстратом для образования тромба. Однако он имеет и другие функции. При наличии локального участка воспаления фибриноген переходит из крови в ткани, где участвует в

образовании ограничительного вала вокруг участка экссудативного воспаления, а также является матриксом для репаративных процессов. При инволютивном течении туберкулеза потребление фибриногена опережает его гиперпродукцию, поскольку расходуется еще и в процессах латентно протекающего внутрисосудистого свертывания. При развитии туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита и преобладания экссудативного характера воспаления с поражением микроциркуляторного русла легких становится возможным значительное отложение фибрина в зоне воспаления. При длительном течении заболевания иммунодефицитное состояние и выраженность экссудативных процессов усиливаются, и расстройства коагуляции оказывают влияние уже на всю систему гемостаза. Возникновение деструкции при туберкулезном воспалении зависит от соотношения свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза на местном тканевом уровне. Процессы, ведущие к лизису фибрина в составе казеозно-фибринного сгустка, являются основой расплавления казеозных масс с последующим их отторжением и образованием деструкции в легочной ткани. В эксперименте доказано, что чем больше уровень активатора плазминогена и меньше тромбопластическая активность, тем больше склонность к распаду.

Особенностям СВО у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом посвящено небольшое количество публикаций. Н.А. Астапова (1999) описывает у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, лейкопению, эозинопению и моноцитопению на фоне лимфоцитоза, а также повышение уровней острофазных белков, прежде всего гаптоглобина и С-реактивного белка. В течении туберкулезного воспалительного процесса на фоне сахарного диабета имеет место постоянное динамическое взаимовлияние микобактерий туберкулеза и макроорганизма, приводящее к мутационным изменениям микобактерий и качественному изменению воспалительного ответа макроорганизма.

Ранее считалось, что гипергликемия не влияет непосредственно на показатели различных маркеров системного воспаления, поэтому предлагалось оценивать по ним активность присоединившейся инфекции. Однако в нескольких исследованиях, проведенных в течение двух последних десятилетий, доказано обратное. Маркеры системного воспаления не только прямо коррелируют с уровнем гипергликемии, но и считаются настолько чувствительными, что их повышение можно зарегистрировать на ранних стадиях сахарного диабета, и даже выявить таким образом пациентов в группах риска по СД. При сравнении уровней СРБ и SAA у больных туберкулезом, в сочетании с СД и без него, пациенты с СД имели значительно более высокие показатели [112].По мнению Кукушкина Г.В. и Старостиной Е.Г. (2016) причины нарушенного системного воспалительного ответа при сахарном диабете сводятся к следующему. Установлены корреляция параметров воспаления с нарушением углеводного обмена любой степени и дисфункцией различных защитных механизмов организма при гипергликемии. Происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, в том числе подавление миграции лейкоцитов в очаг инфекции и их функциональной активации, фагоцитоза, а также функции иммуноглобулинов из-за необратимого гликирования этих молекул. Системный воспалительный ответ при гипергликемии усиливается из-за избыточного образования свободных радикалов, усиленной экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления. Связывание глюкозы с активным участком компонента комплемента С3 блокирует прикрепление последнего к поверхности микроорганизмов и процесс опсонизации. Нормализация уровня гликемии сопровождается восстановлением функции иммунной системы и ослабляет системный воспалительный ответ. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, оказывают неблагоприятный эффект на функцию β-клеток, и могут нарушать пути

передачи сигналов инсулина как в β-клетках поджелудочной железы, так и в печени и жировой ткани.

По сути, инсулинорезистентность признается хроническим, низкоуровневым воспалительным состоянием, как и атеросклероз. Атеросклероз и резистентность к инсулину имеют сходные патофизиологические механизмы, главным образом благодаря действию двух основных провоспалительных цитокинов, ФНО-α и ИЛ-6.

Известно, что при сахарном диабете системный воспалительный ответ развивается не только в связи с инфекционным процессом. Хроническое воспаление у больных СД – одно из ключевых патогенетических звеньев ангиопатии, приводящее к атеросклерозу. Предшествует ему окислительный стресс: при окислении углеводов и жирных кислот в триглицеридах образуются реактивные оксиданты. Они способны не только повреждать иммунные клетки, как было описано выше, но и запускать экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) эндотелиоцитами, что, в свою очередь, приводит к дополнительному синтезу РОФ. Доказано, что концентрация провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с уровнем гликемии. Однако в литературе нередко встречаются упоминания о системном хроническом воспалении, сопутствующем сахарному диабету и атеросклеротическим изменениям сосудов, что может приводить к повышенному уровню реактантов острой фазы в сыворотке крови больного сахарным диабетом. В том числе A. Festa и соавт. (2002) излагают следующие механизмы повышения уровня РОФ: это гиперсекреция провоспалительных цитокинов адипоцитами (так как жировая ткань является по сути железой внутренней секреции) и, соответственно, стимуляция ими синтеза белков острой фазы. При снижении чувствительности тканей к инсулину синтетическая активность печени повышается. В то же время, широко известно, что больные сахарным диабетом подвержены развитию различных неспецифических инфекционных процессов, не всегда диагностируемых на ранних этапах за счет «стертой» клинической картины. Eeden S.F. и соавт. (1988) показали, что значительное повышение СРБ и SAA у пациентов с СД связано именно с наличием той или иной инфекции, и их уровни быстро приходят к нормальным значениям при достижении контроля над инфекционным процессом.

Другим не менее важным компонентом СВО является нутритивная недостаточность. Под «нутритивным статусом» понимают состояние белково-энергетической обеспеченности макроорганизма, показатели которого также, как и реактанты острой фазы, можно определять в сыворотке крови. Системный воспалительный ответ запускает интенсификацию катаболических процессов, при этом на фоне повышенного синтеза реактантов острой фазы и наличия азотистого дефицита, интенсивность синтеза белков с трофическими функциями снижается, и их уровень в крови падает пропорционально выраженности белково-энергетической недостаточности. Пациенты с нарушением белково-энергетического статуса имеют больше осложнений и более негативный прогноз инфекционного заболевания (в данном случае – туберкулеза легких), чем без нее. Течение сахарного диабета также сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, в том числе, белкового обмена, так как инсулин обладает мощным анаболическим эффектом, а нарушение его синтеза и/или инсулинорезистентность тканей могут приводить к развитию или усугублению белково-энергетической недостаточности. Белково-энергетическая недостаточность является самостоятельным фактором риска развития туберкулеза, так как негативно влияет на иммунную систему, что подтверждают как многочисленные исторические примеры (эпидемии туберкулеза во время войн и катастроф), так и эксперименты на животных.

Для оценки НС традиционно используются ИМТ, уровень транстиретина (преальбумина), альбумина, и общего белка.

Индекс массы тела ‒ это отношение массы к квадрату длины тела (кг/м2), он является распространенным показателем оценки нутритивного статуса при различных заболеваниях. По данным обширных популяционных исследований выявлена зависимость заболеваемости туберкулезом от величины ИМТ. Также отмечается связь ИМТ с метаболическими нарушениями белкового обмена по результатам исследования биохимических показателей. В то же время известно о высоком проценте ложно-отрицательных результатов (каждый второй пациент с нарушением нутритивного статуса имеет нормальный ИМТ). При оценке белково- энергетической недостаточности рекомендуется использовать ИМТ только в комплексе с биохимическими и иммунологическими показателями. Снижение ИМТ в интервале 19-17,5 кг/м2 соответствует легкой степени тяжести белково-энергетической недостаточности, 17,5-15,5 кг/м2 – средней степени тяжести, менее 15,5 кг/м2 – тяжелой. В крупном когортном исследовании, проведенном среди 1695 пациентов в Индии было выявлено, что 67% мужчин и 80% женщин на момент выявления туберкулеза ИМТ был ниже 17,0 кг/м2. Кроме того, отмечалась корреляция нутритивной недостаточности (по показателю ИМТ) и смертями от туберкулеза за 5- летний период наблюдения.

Транстиретин из-за более короткого периода полужизни является наиболее чувствительным маркером белково-энергетической обеспеченности. Снижение показателя ТТР можно наблюдать при острофазной реакции во время инфекционных и онкологических заболеваний, а также при травмах. Доказано, что концентрации альбумина, трансферрина и транстиретина коррелируют с тяжестью основного заболевания, а не с антропометрическими показателями в случае синдрома мальнутриции или недоедания [123]. Описаны следующие функции транстиретина (преальбумина): он связывает гормон тироксин (Т4) и ретинол-связывающий белок. Молекула ТТР является тетрамером, его сывороточная концентрация 20-40 мг/дл, период полужизни в плазме составляет 1,9 дней. ТТР синтезируется печенью, сетчаткой, поджелудочной железой и хороидальным сплетением. Кроме того, показатель транстиретина целесообразно использовать для оценки нутритивного статуса, так как его концентрация понижается в течение воспаления и бактериальной инфекции, то есть он является отрицательным реактантом острой фазы [80]**.** Снижение уровня ТТР связано с приоритетом синтеза острофазных белков. Существует следующая классификация степени выраженности нарушений нутритивного статуса: уровень ТТР ниже 10 мг/дл – выраженная белково-энергетическая недостаточность, от 10 до 17 мг/дл – средняя, более 17 мг/дл – белково- энергетической недостаточности нет.

Транстиретин значительно снижается у больных туберкулезом легких. Например, он существенно ниже, чем у больных раком легких. Показатель чувствителен в плане положительного эффекта от применения противотуберкулезных препаратов. В связи с этим, показатели сниженного транстиретина можно использовать как для дифференциальной диагностики с раком легких, так и для мониторинга эффективности противотуберкулезной.

Белок альбумин, который синтезируется в печени – это главный компонент онкотического давления крови. Он является важным фактором детоксикации, благодаря способности связывать различные молекулы, а также пластическим материалом. Имея низкий молекулярный вес, он легко проходит сквозь сосудистый барьер. Потери альбумина через капилляры в интерстициальное пространство заметно увеличиваются при инфекционных заболеваниях, что является частью синдрома системного воспалительного ответа. Кроме того, наличие сахарного диабета способствует извращению белковой формулы (снижение альбумина и альбумин/глобулинового соотношения. Общий белок также может отражать тяжесть нутритивных нарушений, однако чувствительным показателем он не является.

# Заключение

Проблема туберкулеза легких, сочетанного с сахарным диабетом, в условиях значительной распространенности лекарственно-устойчивых штаммов МБТ и неуклонного роста сахарного диабета является актуальной для современной фтизиатрии. Сахарный диабет является фактором риска развития туберкулеза.

Течение и исход туберкулезного процесса во многом зависят от реактивности организма больного, которая представляет собой комплекс взаимосвязанных реакций, возникающих при воздействии любого повреждающего фактора, одной их которых является формирование системного воспалительного ответа. О его выраженности судят по уровням реактантов острой фазы воспаления. Интенсификация катаболических процессов с постепенным развитием белково-энергетической недостаточности сопутствует системному воспалительному ответу. Комплексное изучение особенностей реактантов острой фазы и нутритивного статуса, у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, а также разработка научно-обоснованного алгоритма диагностики выраженности системного воспалительного ответа и нарушений нутритивного статуса является актуальной задачей современной фтизиатрии. До настоящего времени такие исследования у данной категории пациентов не проводились.

# 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, α1-АТ.
	2. Для оценки нутритивной недостаточности у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом рекомендуется использовать определение уровня транстиретина 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 литературы

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Транстиретин (преальбумин), его роль в норме и патологии // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №2. – С. 3-7.
2. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты // Медицинский альянс. – 2017. – №5. – С. 28-34.
3. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка // Клин. лаб. диагн. – 2004. – №11. – С. 16-18.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Ред. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 8-й выпуск. – Москва, 2017. – 112 с.
5. Алтунина М.М. Некоторые особенности течения туберкулеза у больных с разной степенью компенсации сахарного диабета // Проблемы туберкулеза. – 1995. – №6. – С. 15–16.
6. Астапова Н.А. Особенности воспалительного процесса при туберкулезе легких в сочетании с сахарным диабетом // Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 1999. – 22 с.
7. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник ВолГМУ. – 2010. – №1(33). – С. 3-8.
8. Бегларян Н.Р. Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена // Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 1992. – 14 с.
9. Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Егорова Е.Н., Гогина Е.Д., Горшкова М.А. Неспецифические адаптационные реакции и состояние иммунного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая лаборатория. – 2010. – №3. – С. 14-18.
10. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 5-9.
11. Гаряева И.В., Петряйкина Е.Е., Ваганов П.Д., Михайлова Т.Д., Манджиева Э.Т., Рыбкина И.Г., Пронина Е.А. Эффективность применения энтерального питания у детей в лечении кетоацидоза при сахарном диабете 1-го типа // Российский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 70-74.
12. Госрегистр СД. Данные 2000-2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://diaregistry.ru](http://diaregistry.ru/)
13. Гусев Д.А., Финогеев Ю.П., Яременко М.В. Питание инфекционных больных // Журнал инфектологии. – 2011. – №3(1). – С. 20-31.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Значимость результатов исследования ADVANCE для контроля сахарного диабета в России // Сахарный диабет. – 2009. – №2. – С. 4-5.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2017. – №1. С. 13-41.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. 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. – №3. С. 144-159.

1. Егорова И.Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходе туберкулеза легких // Автореф. дисс. … докт. мед. наук. – Москва. – 1999. – 46 с.
2. Елагина В.Ю. Клинические параллели развития туберкулеза легких и сахарного диабета // [Бюллетень медицинских интернет-конференций](http://cyberleninka.ru/journal/n/byulleten-meditsinskih-internet-konferentsiy) – 2013. – т.3. – № 2 – С. 416.