

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, О. Г. КОМИССАРОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Обследовано 73 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) – 28 пациентов с СД 1-го типа (СД1) и 45 – с СД 2-го типа (СД2). В сыворотке крови определяли триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) вычисляли по формуле $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ХС-ЛПНП})$. Рассчитывали коэффициент атерогенности и атерогенный индекс плазмы. Установлено, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД со стороны липидного обмена выявляются сдвиги атерогенного характера: небольшие при СД1 и более выраженные при СД2. На состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией существенное влияние оказывают выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и нутритивный статус организма. ССВО сопряжен со снижением холестеринотранспортной функции ЛПВП, что снижает антиатерогенный потенциал крови. Кроме того, развитие ССВО приводит к снижению нутритивного статуса, компонентом которого становится нарастание катаболических процессов в метаболизме липидов. Интенсификация липолиза сопровождается нарастанием ЛПОНП, что вкупе со снижением ЛПВП предопределяет атерогенный характер сдвигов липидного обмена у больных с сочетанной патологией. По мере нарастания нутритивной недостаточности синтез ХС начинает отставать от потребления и уровень его в циркуляции (и в составе атерогенных ЛП) снижается, что имеет антиатерогенный эффект, более выраженный при СД1. ССВО оказывает доминирующее влияние на состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, липидный обмен.

SPECIFIC FEATURES OF LIPID EXCHANGE IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT DIABETES OF TYPE 1 AND 2

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV, O. G. KOMISSAROVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

73 pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes were examined, of them 28 patients suffered from diabetes of type 1 (D1) and 45 patients had diabetes of type 2 (D2). The following was tested in the blood serum: triglycerides (TG), general cholesterol (GC), high density lipoproteins cholesterol (HDL) and low density lipoproteins cholesterol (LDL). Very low density lipoproteins cholesterol (VLDL) was estimated as per the following formula: $\text{VLDL} = \text{C} - (\text{C-HDL} + \text{C-LDL})$. Atherogenicity coefficient and atherogenic plasma index were estimated. It was found that pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes manifested atherogenic changes in respect of lipid exchange: minor changes in D1 and greater changes in D2. Intensity of system inflammatory response syndrome (SIRS) and nutritive status of the host provided significant impact on the state of lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions. SIRS was related to reduction of cholesterol transporting function of HDL which reduced anti-atherogenic blood potential. Besides development of SIRS results in the reduction of nutritive status, and the increase of catabolic process in lipid metabolism becomes the part of the above. Intensification of lipolysis is accompanied by the increase of VLDL which together with reduction of HDL defines atherogenic changes in lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions. As nutritional insufficiency increases, synthesis of cholesterol becomes lower than the consumption and the level of its circulation (and within atherogenic lipids) goes down which provided anti-atherogenic effect, more intensive in D1. SIRS provides dominating influence on the state of lipid exchange in those suffering from the concurrent conditions.

Key words: tuberculosis, diabetes, lipid exchange.

Проблема сочетания туберкулеза легких с сахарным диабетом (СД) более полувека находится в поле зрения отечественных ученых [7, 8, 10, 11, 16, 17, 22]. Сегодня не вызывает сомнений, что присоединение СД утяжеляет и осложняет течение туберкулеза легких благодаря изменениям реактивности организма у больных с сочетанной патологией и наличию микро- и макрососудистых осложнений самого СД. В возникновении последних, помимо гипергликемии, принимают участие изменения липидного обмена, являющиеся неизбежным следствием инсулярной недостаточности.

Инсулярная недостаточность может иметь двоякую природу. При СД 1-го типа (СД1) она обусловлена отсутствием синтеза эндогенного инсулина,

при СД 2-го типа (СД2) связана с инсулинорезистентностью, т. е. неспособностью клеток организма адекватно реагировать на физиологические концентрации инсулина.

Одной из важных функций инсулина является его анаболическое действие в процессах липидного обмена, которое реализуется как торможение липолиза с одновременной стимуляцией синтеза триглицеридов (ТГ) в клетках подкожной жировой ткани, т. е. накопление энергетических запасов организма. При инсулярной недостаточности в жировой ткани нарушается аккумуляция липидов, активируется липолиз и нарастает в крови уровень свободных жирных кислот, транспортируемых в печень, где из них синтезируются ТГ. Главными

транспортерами для них служат синтезируемые в печени липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), от которых в тканях под влиянием фермента липопротеинлипазы ТГ отщепляются и утилизируются как источник энергии, а ЛПОНП трансформируются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). При инсулярной недостаточности активность липопротеинлипазы падает, отщепление и утилизация тканями ТГ нарушаются и в крови нарастают липемия и уровень ЛПОНП – главной транспортной формы ТГ, обладающей выраженными атерогенными свойствами. Одновременно стимулируется печеночный синтез холестерина (ХС), необходимого для формирования молекул атерогенных липопротеинов (ЛП), нагруженных ТГ, и, наряду с гипертриглицеридемией, возникает гиперхолестеринемия [13, 19, 21, 23]. У больных с сочетанием СД с туберкулезом легких эти изменения, помимо атерогенного эффекта, могут влиять и на течение туберкулезного процесса. Данные последних лет свидетельствуют, что уровень липидов и особенно ХС в биологических средах хозяина имеет большое значение для персистенции и репликации микобактерий туберкулеза (МБТ), поскольку ХС и в меньшей степени другие липиды служат для них источником углерода и энергии [26-28, 30].

Состоянию липидного обмена у больных туберкулезом легких без сопутствующего СД в разные годы был посвящен ряд развернутых исследований [1-3, 6, 15], но у пациентов с сочетанием туберкулеза и СД этот вопрос не рассмотрен.

Цель исследования: изучение особенностей липидного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 и СД2 во взаимосвязи с особенностями течения специфического процесса.

Материалы и методы

Обследовано 73 больных с сочетанной патологией, среди которых СД1 имел место у 28 (38,4%) и СД2 – у 45 (61,6%). Учитывая, что в неотобранной популяции больных СД1 составляет от 5 до 15% [12, 14, 24, 29], есть основания предполагать, что СД1 обуславливает большую степень предрасположенности к заболеванию туберкулезом, чем СД2.

По возрастно-половому составу пациенты сравниваемых групп несколько различались. В группе с СД1 преобладали мужчины (57,1%), в группе с СД2 – женщины (53,3%). Пациенты с СД1 в целом были несколько моложе (19-59 лет), чем в группе с СД2 (21-76 лет). Впервые выявленный туберкулез имел место у 28,6 и 28,9% больных, рецидив (11,1%) был выявлен только у пациентов с СД2. По формам туберкулеза существенной разницы между группами не было: инфильтративный туберкулез имел место у 17,8 и 22,2% пациентов, туберкулемы – у 35,7 и 35,6%, кавернозный туберкулез – у 3,6 и 2,24%, фиброзно-кавернозный – у 28,6 и 33,3% больных. Казеозная пневмония в 2,5 раза чаще выявлялась

при СД1 (10,7% против 4,4%), однако, учитывая малые реальные цифры (3 и 2 пациента), это различие могло иметь случайный характер. Диссеминированный туберкулез имел место лишь у одного больного СД1, цирротический – у одного больного СД2.

Ограниченные процессы (в пределах 1-2 сегментов) выявляли у малого числа больных (10,7 и 11,1%). Распространенные процессы, захватывающие более 2 долей, несколько чаще встречались при СД1 (39,3% против 26,7%). Полости распада в легочной ткани определялись у всех пациентов обеих групп, бактериовыделение было выявлено у 75 и 80% больных соответственно. Среди бактериовыделителей множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя выявлялась у 32,1 и 37,8%, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – у 35,8 и 28,9% больных. Резко выраженная интоксикация имела место у 21,4 и 26,7% пациентов. По характеру специфического процесса группы были сопоставимы и включали больных в достаточно тяжелом состоянии с преобладанием хронических процессов большой распространенности с наличием распада, бактериовыделения и очень большой долей пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Обследование больных происходило в течение первых 2-3 дней после их поступления в клинику. Помимо обязательного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования, оно включало комплекс специальных исследований для решения поставленных в работе задач. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликемии натощак, показателю гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови и концентрации глюкозы в моче. Изучение состояния липидного обмена включало определение в сыворотке крови ТГ, ХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). ТГ и ХС определяли колориметрическими методами с наборами фирмы Cormay (Польша) на биохимическом анализаторе Vegasys (Италия), ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП – имунотурбидиметрическим методом с наборами ThermoFisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab (Финляндия). Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) вычисляли по формуле: $ХС-ЛПОНП = ХС - (ХС-ЛПВП + ХС-ЛПНП)$. Кроме того, рассчитывали коэффициент атерогенности КА по формуле $КА = ХС-ЛПНП / ХС-ЛПВП$ и атерогенный индекс плазмы АИП = $ТГ/ХС-ЛПВП$. Референтные значения для всех исследованных показателей липидного обмена являются общепринятыми [9, 18]. Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Excel.

Результаты исследования

На момент поступления в стационар лекарственная компенсация углеводного обмена у больных

с СД1 была менее успешной, чем при СД2, о чем свидетельствовали более высокие показатели НвА_{1с} и более интенсивная глюкозурия (табл. 1).

Суммарный анализ результатов исследования липидного обмена у больных сравниваемых групп выявил у тех и других сдвиги атерогенного характера, небольшие при СД1 и более выраженные при СД2 (табл. 2). Только у пациентов с СД2 (в отличие от больных СД1) отмечались достоверное повышение показателей ТГ и ХС и снижение ХС-ЛПВП. Нетипично для атерогенных сдвигов вел себя ХС-ЛПНП, сниженный при СД1 и укладывавшийся в пределы нормы при СД2. Характерным для пациентов с сопутствующим СД обоих типов оказалось повышение ХС-ЛПОНП и показателей КА и АИП (табл. 2).

Принципиально для сдвигов атерогенного характера (повышение КА и АИП) свойственно нарастание ХС в ЛПНП, транспортирующих его к работающим тканям. У больных сравниваемых групп в показателях ХС-ЛПНП выявились противополо-

жные тенденции: он был повышен лишь у 14,2% больных СД1 и у 37,8% пациентов с СД2 ($p < 0,02$) и, напротив, снижен в 67,9 и 35,5% наблюдений соответственно ($p < 0,01$). При этом у тех и других происходило перераспределение транспортируемого ХС в ЛПОНП, функционально предназначенных преимущественно для транспорта ТГ в жировую ткань [20].

Изменения липидного обмена у больных с сочетанной патологией не были связаны со временем выявления туберкулеза и были выражены одинаково у впервые выявленных и ранее леченных больных. Однако при отдельных формах туберкулеза изменения липидного обмена у пациентов с сопутствующим СД1 и СД2 обнаруживали различия по многим параметрам (табл. 3). При инфильтративном туберкулезе у больных с сопутствующим СД1 выявляли гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, рост ХС-ЛПОНП и показателей КА и АИП. У пациентов с инфильтративным туберкулезом и сопутствующим СД2 эти сдвиги отсутство-

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при поступлении в клинику ($M \pm m$ и амплитуда)
Table 1. Rates of carbohydrate metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes when admitted to hospital ($M \pm m$ and amplitude)

Показатели и единицы измерения	Норма	Больные туберкулезом, сочетанным с СД1 $n = 28$	Больные туберкулезом легких с СД2 $n = 45$
		1	2
Глюкоза в крови натощак, ммоль/л Амплитуда	$4,45 \pm 0,10$ 3,3-5,6	$10,5 \pm 0,8^*$ 3,4-19,2	$9,1 \pm 0,5^*$ 3,4-20,4
Гликированный гемоглобин, % Амплитуда	$\leq 5,7$	$8,0 \pm 0,4^*$ 3,8-13,9	$6,6 \pm 0,3^*$ $p_{1,2} < 0,01$ 3,2-11,4
Глюкоза в моче, ммоль/л Амплитуда	0 ± 0	$86,0 \pm 7,5^*$ 0-111	$48,5 \pm 7,9^*$ $p_{1,2} < 0,01$ 0-111

Примечание: * – различия с нормой достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 2. Средние значения и диапазон показателей липидного профиля у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД ($M \pm m$)
Table 2. Average values and range of lipid profile rates in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes of various type ($M \pm m$)

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы	
		Больные туберкулезом, сочетанным с СД1 $n = 28$	Больные туберкулезом легких с СД2 $n = 45$
		1	2
Триглицериды, ммоль/л Амплитуда	$1,12 \pm 0,05$ 0,55-1,7	$1,2 \pm 0,1$ 0,6-3,3	$1,32 \pm 0,08^*$ 0,6-3,7
Общий холестерин, ммоль/л Амплитуда	$4,1 \pm 0,11$ 3,0-5,2	$4,67 \pm 0,25$ 3,0-8,8	$5,17 \pm 0,21^*$ 3,1-8,9
ХС-ЛПВП, ммоль/л Амплитуда	$1,2 \pm 0,03$ 0,9-1,55	$1,06 \pm 0,09$ 0,22-2,25	$0,97 \pm 0,05^*$ 0,38-1,89
ХС-ЛПНП, ммоль/л Амплитуда	$2,97 \pm 0,03$ 2,6-3,35	$2,44 \pm 0,15^*$ 0,77-4,39	$3,1 \pm 0,17$ $p_{1,2} < 0,01$ 1,12-6,06
ХС-ЛПОНП, ммоль/л Амплитуда	$0,65 \pm 0,04$ 0,26-1,04	$1,16 \pm 0,14^*$ 0,29-2,53	$1,21 \pm 0,06^*$ 0,29-3,18
КА Амплитуда	$2,25 \pm 0,07$ 1,5-3,0	$4,2 \pm 0,5^*$ 1,08-15,3	$4,9 \pm 0,3^*$ 1,39-11,4
АИП Амплитуда	$< 0,11$	$1,44 \pm 0,2^*$ 0,28-4,84	$1,6 \pm 0,1^*$ 0,41-5,78

Примечание: * – различия с нормой достоверны.

Таблица 3. Средние значения показателей липидного профиля у больных с разными формами туберкулеза легких, сочетанным с разными типами СД ($M \pm m$ и амплитуда)

Группы исследования	Показатели и ед. измерения													
	Триглицериды, ммоль/л		Общий ХС, ммоль/л		ХС-ЛПВП, ммоль/л		ХС-ЛПНП, ммоль/л		ХС-ЛПОНП, ммоль/л		НА		АИП	
Норма	1,12 ± 0,05		4,1 ± 0,11		1,2 ± 0,03		2,97 ± 0,03		0,66 ± 0,04		2,25 ± 0,07		< 0,11	
Типы СД	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2	СД1	СД2
Формы туберкулеза	а	б	в	г	д	е	ж	з	и	к	л	м	н	о
1 Инфильтративный ТБ	1,6 ± 0,2*	1,1 ± 0,1 P _{а,б} < 0,05	6,4 ± 0,7*	5,0 ± 0,2*	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	3,2 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,3*	1,1 ± 0,1* P _{к,л} < 0,05	5,8 ± 0,9*	4,2 ± 0,6*	1,7 ± 0,5*	1,1 ± 0,2*
2 Туберкулема	0,9 ± 0,06 P _{г,д} < 0,01	1,5 ± 0,1* P _{а,б} < 0,01 P _{г,д} < 0,05	4,6 ± 0,3	5,5 ± 0,4*	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,1	2,5 ± 0,2*	3,3 ± 0,3 P _{ж,з} < 0,05	0,9 ± 0,3 P _{и,з} < 0,01	1,2 ± 0,1*	3,0 ± 0,3* P _{л,з} < 0,01	4,9 ± 0,6* P _{м,н} < 0,01	0,70 ± 0,08	1,8 ± 0,3* P _{н,о} < 0,01
3 ФНКТ	1,1 ± 0,09 P _{а,б} < 0,01	1,3 ± 0,1	3,7 ± 0,2 P _{в,г} < 0,02 P _{д,з} < 0,01	5,0 ± 0,4* P _{г,д} < 0,02	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	2,2 ± 0,1* P _{ж,з} < 0,05	3,0 ± 0,3 P _{ж,з} < 0,02	0,50 ± 0,08 P _{и,з} < 0,01	1,1 ± 0,1* P _{к,л} < 0,01	2,9 ± 0,8 P _{л,з} < 0,01	4,5 ± 0,6*	1,4 ± 0,5*	1,5 ± 0,2*
4 Казеозная пневмония	1,8 ± 0,1* P _{а,б} < 0,01 P _{г,д} < 0,01	1,3 ± 0,2	3,9 ± 0,1* P _{в,г} < 0,01 P _{д,з} < 0,01	5,1 ± 0,5 P _{г,д} < 0,02	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	1,8 ± 0,2*	2,9 ± 0,2 P _{ж,з} < 0,01	1,3 ± 0,3* P _{и,з} < 0,05	1,5 ± 0,1* P _{к,л} < 0,05	4,8 ± 1,0*	8,0 ± 1,7* P _{м,н} < 0,05	2,4 ± 1,0*	2,3 ± 0,5* P _{н,о} < 0,05

вали или были выражены слабее: ТГ и ХС укладывались в пределы нормы, а показатели ХС-ЛПОНП, КА и АИП были увеличены менее значительно, чем в сравниваемой группе.

При туберкулемах, которым свойственно более спокойное течение, картина менялась: у пациентов с СД1 показатели ТГ и ХС укладывались в пределы нормы, а при СД2 превышали ее. ХС-ЛПНП достоверно снижался при СД1 и обнаруживал противоположную тенденцию при СД2. ХС-ЛПОНП и АИП повышались только при СД2, а показатель КА был повышен у пациентов обеих групп, но достоверно более значительно при СД2.

Аналогичные зависимости просматривались при фиброзно-кавернозном туберкулезе. У пациентов с сопутствующим СД1 показатели ТГ, ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП и КА в среднем находились в пределах нормы, ХС-ЛПНП был достоверно снижен и о наличии атерогенных сдвигов свидетельствовал только повышенный показатель АИП. Напротив, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с сопутствующим СД2 атерогенные сдвиги были выражены явно, проявляясь ростом показателей ХС, ХС-ЛПОНП, КА и АИП при достоверном снижении ХС-ЛПВП.

Различия другого характера выявились у больных казеозной пневмонией. У пациентов с сопутствующим СД1 наблюдался рост ТГ. Но при этом в состоянии липидного обмена формировался катаболический статус, на что указывало одновременное снижение ХС и ХС-ЛПНП. Этим изменениям сопутствовали снижение ХС-ЛПВП и рост ХС-ЛПОНП, КА и АИП, т. е. в транспортной системе липидов возникали атерогенные сдвиги, исходно близкие картине при инфильтративном туберкулезе, но развивавшиеся далее на фоне падения синтеза ХС.

У больных казеозной пневмонией с сопутствующим СД2 уровни ТГ, ХС и ХС-ЛПНП (в отличие от форм с более спокойным течением процесса) не выходили за пределы нормы, ХС-ЛПВП был снижен, а ХС-ЛПОНП, КА и АИП превышали нормальные значения, т. е. признаки катаболического статуса в состоянии липидного обмена не были столь выражены, как при СД1, и продолжали доминировать изменения атерогенного характера.

Таким образом, у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД1 при относительно спокойном течении процесса атерогенные сдвиги в показателях липидного обмена были маловыраженными. При экссудативно-пневмоническом варианте течения туберкулезного воспаления усугублялось состояние инсулярной недостаточности, что приводило к интенсификации липолиза, развитию триглицеридемии и вторичному нарастанию атерогенных сдвигов в системе транспортирующих липиды ЛП. При крайне тяжелом течении специфического процесса интенсивный липолиз приводил к истощению организма с вторичным снижением синтеза

ХС, однако атерогенный характер сдвигов в системе транспортитрующих липиды ЛП только усугублялся, очевидно, обусловленный острофазными изменениями апобелков.

Больным туберкулезом легких с сопутствующим СД2 при всех формах процесса были свойственны атерогенные сдвиги в процессах липидного обмена, более выраженные при острых вариантах течения.

Различия между пациентами с сопутствующим СД1 и СД2 выявились и в зависимости показателей липидного обмена от распространенности процесса, т.е. объема поражения легочной ткани. У больных с сопутствующим СД1 по мере увеличения площади поражения легочной ткани нарастал уровень ТГ (липолиз). При этом ХС и ХС-ЛПВП прогрессивно снижались, но ХС-ЛПОНП, КА и АИП увеличивались, что вкуче отражало нарастание инсулярной недостаточности и соответствовало характеру изменений при более острых вариантах течения процесса.

У пациентов с сопутствующим СД2, в отличие от сравниваемой группы, уровень ТГ по мере увеличения площади поражения прогрессивно снижался, чему сопутствовало снижение уровней ХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП, а также ХС-ЛПОНП, КА и АИП. Таким образом, у больных с сопутствующим СД2 нарастание площади поражения легочной ткани сопровождалось падением уровней циркулирующих липидов и параллельным снижением атерогенного потенциала крови, что, очевидно, было следствием нарастающего истощения.

Для выявления зависимости между показателями обмена липидов и отдельными количественными параметрами, характеризующими состояние больного, проведен корреляционный анализ. Установлено, что состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией не зависело от краткосрочных колебаний степени компенсации углеводного обмена, оцениваемых по HbA_{1c} , но было взаимосвязано с выраженностью синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), оцениваемого по показателям острофазных белков – реактантов острой фазы воспаления (РОФ), СОЭ и лейкоцитоза. В круг определявшихся РОФ были включены С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (SAA), гаптоглобин (Hr), α_1 -анти-трипсин (α_1 -АТ) и фибриноген (Ф).

Наибольшее число достоверных связей обнаружил ХС-ЛПВП – антиатерогенный фактор плазмы, обеспечивающий отвод избыточного ХС от тканей. Емкость ЛПВП по отношению к ХС зависит от степени печеночного синтеза его апобелка (апоА-1), относящегося к отрицательным РОФ [25]. Значения ХС-ЛПВП отрицательно коррелировали с СРБ, α_1 -АТ, Hr и СОЭ ($r = -0,272$; $-0,244$; $-0,334$ и $-0,243$ соответственно), т. е. по мере нарастания воспалительного процесса антиатерогенный потенциал плазмы уменьшался. Вместе с тем отрицательные взаимосвязи с показателями РОФ обнаруживал

и ХС-ЛПНП, как правило, повышенный при атерогенезе. Значения коэффициентов корреляции ХС-ЛПНП с SAA, α_1 -АТ, СОЭ и лейкоцитозом составили соответственно $-0,328$; $-0,222$; $-0,243$ и $-0,262$. Связи ХС с маркерами ССВО также были негативными, но единичными (с SAA $r = -0,25$; с α_1 -АТ $r = -0,238$). Связи ТГ с показателями ССВО у пациентов с сопутствующим СД1 и СД2 носили различный характер. У больных с СД1 уровень ТГ прямо возрастал параллельно нарастанию интенсивности воспалительного процесса (коэффициенты корреляции ТГ с показателями СРБ, SAA и α_1 -АТ составили $0,298$; $0,408$ и $0,304$ соответственно). У пациентов с СД2 уровень ТГ, напротив, отрицательно коррелировал с SAA ($r = -0,245$), но других связей не обнаруживал. Выявленные различия коррелировали с клиническими наблюдениями, приведенными выше, что при сочетании экссудативно-пневмонических вариантов течения туберкулеза легких с СД1 выявлялся рост уровня ТГ в крови, тогда как при СД2 тенденция, скорее, носила противоположный характер, а рост ТГ сопутствовал торпидному течению процесса.

Наиболее закономерно изменявшийся у больных с сочетанной патологией показатель ХС-ЛПОНП с показателями ССВО никаких связей не обнаруживал, а КА положительно коррелировал с отдельными маркерами ССВО (с Hr и Ф $r = 0,235$ и $0,234$ соответственно).

Таким образом, характер выявленных корреляционных зависимостей показал, что в формировании атерогенных сдвигов в процессах липидного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД большую роль играет выраженность воспалительного синдрома, приводящая к изменению соотношений синтезируемых в печени апобелков, формирующих разные классы ЛП. При этом уровень ХС по мере нарастания воспалительного процесса скорее склонен к снижению. У пациентов с сопутствующим СД1 при экссудативно-пневмоническом варианте течения туберкулезного процесса более острый, чем в сравниваемой группе, характер приобретает инсулярная недостаточность, приводящая к избыточному липолизу с вторичным развитием триглицеридемии и нарастанием физиологических транспортеров ТГ – ЛПОНП. У больных с сопутствующим СД2 характер выявленных связей скорее свидетельствовал о нарастающем истощении в процессах липидного обмена по мере утяжеления ССВО и снижении атерогенного потенциала крови.

У больных туберкулезом легких ССВО, вследствие высоких энергетических затрат организма и интенсификации катаболических процессов, приводит к развитию белково-энергетической (нутритивной) недостаточности [4, 5]. Ее объективными маркерами в сыворотке крови служат сниженные уровни транстиретина (ТТР), альбумина (А) и общего белка (ОБ). Проведенный корреляционный анализ показал, что ХС-ЛПВП не обнаруживал

связи с показателями нутритивного статуса, т. е. всецело определялся свойствами белкового компонента молекулы ЛПВП. Напротив, ХС и ХС-ЛПНП находились от них в прямой зависимости: коэффициенты корреляции ХС с ТТР, ОБ и А составили 0,328; 0,235 и 0,29 соответственно, коэффициенты корреляции ХС-ЛПНП с теми же показателями равнялись 0,397; 0,254 и 0,235. Таким образом, уровень синтеза ХС и содержание его в ЛПНП лимитировались состоянием нутритивного статуса и снижались при возникновении нутритивной недостаточности. Аналогичным образом ТГ обнаруживали прямую взаимосвязь с ТТР ($r = 0,214$) и А ($r = 0,217$), ХС-ЛПОНП – с ТТР ($r = 0,416$) и ОБ ($r = 0,204$). Таким образом, оказалось, что нутритивная недостаточность, возникающая у больных с сочетанной патологией как следствие ССВО и, возможно, недостаточно компенсированной инсулярной недостаточности, включала в свою орбиту снижение синтеза ХС и ТГ и опосредованно снижала содержание ХС в атерогенных ЛП.

Проанализировали взаимосвязи между собой отдельных исследованных параметров липидного обмена. Выявилось, что показатели ТГ и ХС были достаточно тесно взаимосвязаны ($r = 0,41$), а сам уровень ТГ оказывал прямое влияние на значения ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, а также КА и АИП ($r = 0,33$; 0,416; 0,306 и 0,731 соответственно). В свою очередь, уровень ХС оказывал определяющее влияние на ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП ($r = 0,822$ и 0,597). В отличие от всех других (атерогенных) классов ЛП, ХС-ЛПВП не обнаруживал взаимосвязи с уровнями ТГ и ХС, а также с показателями ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, но отчетливо негативно влиял на расчетные коэффициенты атерогенности ($r = -0,734$ и $-0,599$). Показатели ХС в разных фракциях ЛП связи между собой не обнаруживали.

Заключение

У больных туберкулезом легких с сопутствующим СД в состоянии липидного обмена выявляются сдвиги атерогенного характера, преимущественно умеренные при СД1 и более выраженные при СД2. На выраженность этих сдвигов краткосрочные колебания в степени компенсации углеводного обмена влияния не оказывают.

На состояние липидного обмена у больных с сочетанной патологией отчетливое влияние оказывают выраженность системного воспалительного синдрома и нутритивный статус организма. Системный воспалительный ответ организма сопряжен со снижением холестеринотранспортной функции ЛПВП, что снижает антиатерогенный потенциал крови. Степень этого снижения прямо зависит от выраженности ССВО. Кроме того, развитие системного воспалительного ответа, увеличивая энергетические затраты организма, приводит к снижению его нутритивного статуса, одним

из компонентов которого становится преобладание катаболических процессов в процессах липидного обмена. Интенсификация липолиза, усугубляемая у больных с СД наличием инсулярной недостаточности, предопределяет перестройку процессов липидного обмена с нарастанием транспортирующих ТГ ЛПОНП – наиболее атерогенных среди всех классов ЛП. Таким образом, ССВО потенцирует у больных со смешанной патологией выраженность атерогенных сдвигов со стороны липопротеинового спектра крови. С другой стороны, по мере нарастания нутритивной недостаточности синтез ТГ и ХС начинает отставать от их расхода, уровень их в циркуляции (и в составе атерогенных липопротеинов) снижается, что объективно оказывает антиатерогенный эффект, более выраженный при СД1.

В сумме всех этих явлений доминирующими оказываются обусловленные синдромом системного воспалительного ответа снижение ХС-ЛПВП и нарастание липолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гридина Г. Д. Некоторые механизмы нарушений липидного обмена при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1970.
2. Гуревич Г. Л. Значение исследования показателей обмена липидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1982.
3. Каминская Г. О. Состояние липидного обмена у больных туберкулезом в условиях современного комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
4. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комисарова О. Г. Показатели транзитрина (преальбумина) в сыворотке крови у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 52-56.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комисарова О. Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 30-35.
6. Камышников В. С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
7. Карачунский М. А., Бегларян Н. Р., Яковлева О. Б. Особенности клиники и течения туберкулеза у больных с пограничными нарушениями углеводного обмена // Пробл. туб. – 1993. – № 5. – С. 16-17.
8. Келеберда К. Я. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1966.
9. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. А. Б. Белевитина и С. Г. Щербака. – СПб., 2006. – С. 120-133.
10. Ковалева С. И. Сахарный диабет и туберкулез (диспансерное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
11. Коровкин В. С. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом и особенности патофизиологических расстройств функций эндокринных и паренхиматозных органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
12. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. – М., 1987.
13. Мартынов С. А. Дислипидемия как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 107-115.
14. Мкртумян А. Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 773-777.
15. Сафарян М. Д. Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
16. Смурова Т. Ф. Туберкулез легких и сахарный диабет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974.

17. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М., 2007.
18. Творогова М. Г. Липиды и липопротеиды: справочное пособие. – М., 2010.
19. Титов В. Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет // Клини. лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 4-15.
20. Титов В. Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Функциональные различия между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами // Клини. лаб. диагн. – 2015. – № 2. – С. 4-12.
21. Титов В. Н., Рожкова Т. А., Амелюшкина В. А. Клиническая биохимия гиперлипидемии и гипергликемии, инсулин и метаболизм жирных кислот. Гипогликемическое действие гиполлипидемических препаратов // Клини. лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 4-13.
22. Черных Н. А. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
23. Чумакова О. С., Затеищikov Д. А., Сидоренко Б. А. Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атеросклерозом // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 43-55.
24. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 5-9.
25. Ahmad N. H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelium activation // PLOS ONE (doi: 10.1371 / journal.pone.0116867 january 23.2015).
26. Martens G. W., Arian M. C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, № 8. – P. 3464-3472.
27. Qullet H., Johnston J. B., Oritz de Montellano P. R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis* // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 530-539.
28. Thomas S. T., Vander Ven B. C., Sherman D. R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyse its metabolism // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 51. – P. 43668-43678.
29. van der Oever J. A. M., Raterman H. G., Nurmohamed M. T., Simsek S. Endothelium dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // Mediators of Inflammation. – 2010; doi:10.1155/ 2010/ 792393.
30. Vander Ven B. C., Fathey R. J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment // PLoS Pathol 11(2): e 1004679; doi: 10.1371 / journal.ppat.1004679.
8. Keleberda K. Ya. *Tuberkulez legkikh u bolnykh sakharnym diabetom (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis in diabetes patients (clinical experimental study)]. Doct. Diss., Moscow, 1966.
9. *Klinicheskaya interpretatsiya laboratornykh issledovaniy*. [Clinical interpretation of laboratory tests]. Ed. by A.B. Belevitin and S.G. Scherbak, St. Petersburg, 2006, pp. 120-133.
10. Kovaleva S.I. *Sakharny diabet i tuberkulez (dispansernoe issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk. [Diabetes and tuberculosis (dispensary follow-up)]. Doct. Diss., Moscow, 1979.
11. Korovkin V.S. *Tuberkulez legkikh u bolnykh sakharnym diabetom i osobennosti patofiziologicheskikh rasstroystv funktsiy endokrinnykh i parenkhimatoznykh organov*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis in diabetes patients and specifics of pathophysiological disorders of endocrine and parenchymal organs]. Doct. Diss., Moscow, 1979.
12. Mazovetskiy A.G., Velikov V.K. *Sakharny Diabet*. [Diabetes]. Moscow, 1987.
13. Martynov S.A. *Dislipidemiya kak faktor riska sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabeta. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya*. [Dislipidemia as a risk factor of vascular complications of diabetes. Diabetes: acute and chronic complications]. Ed. by I.I. Dedov and M.V. Shestakova. Moscow, 2011. pp. 107-115.
14. Mkrtumyan A.F. Treatment of diabetes and its complications. *Ross. Med. Journal*, 2002, 65, no. 17, pp. 773-777. (In Russ.)
15. Safaryan M.D. *Vzaimosvyaz techeniya tuberkuleza legkikh s sostoyaniem lipidnogo i belkovogo obmena i klinicheskaya effektivnost' ikh korrektsii v protsesse kompleksnoy khimioterapii*. Diss. dokt. med. nauk. [Correlation between the course of pulmonary tuberculosis and lipid and protein metabolism and clinical efficiency of their management within integrated chemotherapy]. Doct. Diss., Moscow, 1992.
16. Smurova T.F. *Tuberkulez legkikh i sakharny diabet*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis and diabetes]. Doct. Diss., Moscow, 1974.
17. Smurova T.F., Kovaleva S.I. *Tuberkulez i sakharny diabet*. [Tuberculosis and diabetes]. Moscow, 2007.
18. Tvorogov M.G. *Lipidy i lipoproteidy: spravochnoe posobie*. [Lipids and lipoproteins: handbook]. Moscow, 2010.
19. Titov V.N. Clinical biochemistry of hypolipidemic therapy and statins action mechanisms. Fatty acids, statins and diabetes. *Clin. Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)
20. Titov V.N. Establishment in phylogenesis of fat cells, biological function of trophology, biological reactions of exo- and endotrophia, functional difference between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Clin. Lab. Diagn.*, 2015, no. 2, pp. 4-12. (In Russ.)
21. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Clinical biochemistry of hyperlipidemia and hyperglycemia, insulin and fatty acids metabolism. Hypoglycemic action of hypolipidemic agents. *Clin. Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 4-13. (In Russ.)
22. Chernykh N.A. *Effektivnost intensivnoy khimioterapii tuberkuleza legkikh u bolnykh sakharnym diabetom*. Diss. kand. med. nauk. [Efficiency of intensive chemotherapy of pulmonary tuberculosis with concurrent diabetes]. Cand. Diss., Moscow, 2004.
23. Chumakova O.S., Zateyschikov D.A., Sidorenco B.A. Apolipoprotein B: structure, functions, gene polymorphism and correlation with atherosclerosis. *Kardiologia*, 2005, vol. 45, no. 6, pp. 43-55. (In Russ.)
24. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Diabetes of type 2: is it easy to prevent it and can it be cured? *Consilium Medicum*. 2012, vol. 14, no. 12, pp. 5-9. (In Russ.)
25. Ahmad N.H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelium activation. *PLOS ONE*, (doi: 10.1371 / journal.pone.0116867 january 23.2015).
26. Martens G.W., Arian M.C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2008, vol. 76, no. 8, pp. 3464-3472.
27. Qullet H., Johnston J.B., Oritz de Montellano P.R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.*, 2011, vol. 18, no. 11, pp. 530-539.
28. Thomas S.T., Vander Ven B.C., Sherman D.R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyse its metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 51, pp. 43668-43678.
29. van der Oever J.A.M., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelium dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*. – 2010; doi:10.1155/ 2010/ 792393.

REFERENCES

30. Vander Ven B.C., Fathey R.J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment. PLoS Pathol 11(2): e 1004679; doi: 10.1371 / journal.ppat.1004679.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каминская Галина Ошеровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела патоморфологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук, заместитель директора
по научной и лечебной работе.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник, заведующий лабораторией биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: rizoan0403@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Galina O. Kaminskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Pathologic Anatomy and Biochemistry Department.
Phone: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
and Therapy.
Phone: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher,
Head of Biochemical Laboratory.
Phone: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: rizoan0403@yandex.ru

Submitted on 26.04.2016

Поступила 26.04.2016