

А.В. Катичева¹, Н.А. Браженко¹, О.Н. Браженко¹,
А.Г. Чуйкова¹, А.В. Николау², С.Г. Железняк³, Н.В. Цыган³

Влияние системного воспалительного ответа на адаптивные механизмы и состояние гомеостаза организма у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²Пушкинский противотуберкулезный диспансер, Пушкин

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается влияние системного воспалительного ответа на адаптивные механизмы и состояние гомеостаза организма у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких. Установлено, что туберкулез органов дыхания и хроническая обструктивная болезнь легких имеют широкое распространение среди населения и являются важными причинами бронхолегочной заболеваемости и смертности. Хроническая обструктивная болезнь легких определяется у трети впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Сочетанное течение туберкулеза органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких представляет собой взаимно отягощающее состояние. Коморбидная патология протекает значительно тяжелее, сопровождается выраженной интоксикацией, распадом легочной ткани и бактериовыделением. Важное клинко-диагностическое значение при хронической обструктивной болезни легких имеют биомаркеры и выраженность системного воспалительного ответа. Определено, что системный воспалительный ответ при хронической обструктивной болезни легких характеризуется эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки, значительными изменениями форменных элементов белой крови, изменениями белкового спектра крови и нарушениями липидного обмена. Проявления системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, характерные для хронической обструктивной болезни легких, у больных туберкулезом органов дыхания утяжеляет течение обоих заболеваний. Коморбидное состояние также характеризуется изменением липидного профиля больных, повышением содержания общего холестерина и атерогенных фракций. Эти изменения взаимосвязаны с состоянием адаптивно-приспособительных механизмов, гомеостазом и реактивностью организма. Состояние гомеостаза во многом определяет развитие, течение и исход патологических процессов, характерных для туберкулезного воспаления и воспаления при хронической обструктивной болезни легких, а повышение эффективности проводимого лечения тесно связано с восстановлением гомеостатического равновесия и реактивности организма. Доступность методов определения гомеостатического равновесия организма в клинической практике при их высокой информативности позволяет осуществлять персонализированный подход к ведению больных с коморбидностью.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, хроническая обструктивная болезнь легких, системный воспалительный ответ, гомеостатическое равновесие организма, реактивность организма, липидный профиль, С-реактивный белок, белковые фракции, энтропия и избыточность.

Введение. С конца XX в. и до настоящего времени эпидемическая ситуация по туберкулезу в нашей стране продолжает оставаться напряженной. Высокие эпидемиологические показатели связаны с широкой распространенностью туберкулезной инфекции среди населения, ростом числа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и числа больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), а также с увеличением числа лиц с сочетанными патологиями, в том числе с хронической обструктивной патологией легких [4, 10].

На ситуацию по туберкулезу во многом влияют социальные факторы и широкое распространение вредных привычек у людей. Наиболее широкое рас-

пространение у больных туберкулезом получило табакокурение (ТК). По данным литературы, доля впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, злоупотребляющих курением, в анамнезе достигает 80%. Интенсивное и длительное ТК является ведущим фактором, предрасполагающим к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Доля больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ колеблется от 17,6 до 32,5% [6, 11, 12, 13].

В современных условиях ХОБЛ рассматривают как заболевание, протекающее с необратимой бронхообструкцией, эмфизематозными, интерстициальными изменениями в системе органов дыхания и системными нарушениями: дисфункцией эндотелия, системным воспалительным ответом, оксидативным стрессом, мультифокальным атерогенезом [1, 14].

Важное клинко-диагностическое значение при ХОБЛ имеют биомаркеры, характеризующие выраженность системного воспалительного ответа, гиперпродукция С-реактивного белка (СРБ), перекисное окисление липидов и спектр белковых фракций, связанный с состоянием гомеостатического равновесия организма (ГРО) [2, 8].

Хронические воспалительные процессы, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция при ХОБЛ у больных туберкулезом органов дыхания утяжеляет течение обоих заболеваний [7, 9].

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о взаимосвязи системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции с состоянием ГРО и реактивностью организма (РО).

Цель исследования. Определить взаимосвязь системного воспалительного ответа с адаптацией, гомеостазом и РО.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние адаптации, гомеостаза и РО у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.
2. Определить биомаркеры и липидный профиль у больных, страдающих коморбидной патологией.
3. Установить взаимосвязь показателей системного воспалительного ответа с уровнем ГРО у больных туберкулезом с коморбидной патологией.

Материалы и методы. Обследованы 90 больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ТК и ХОБЛ 1–3-й степени в возрасте $41,3 \pm 11,5$ года, из них мужчины составили 64 (71,1%) человека, женщины – 26 (28,9%) человек. Диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) был диагностирован у 54 (60%) человек, инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – у 36 (40%) человек. Рентгенологически распад легочной ткани определен у 64 (71,1%) больных. Бактериовыделение выявлено у 55 (61,1%) человек, в том числе у 24 (26,7%) из них с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Критериями для исключения из исследования стали внелегочный туберкулез в стадии обострения, сахарный диабет, экзогенные интоксикации, выраженная дыхательная недостаточность и реконструктивные изменения в интерстиции легких, перенесенный ранее острый инфаркт миокарда и инфицирование вирусом иммунодефицита человека.

При обследовании больных использованы общеклинические, рентгенологические методики, в том числе компьютерная томография легких, липидограммы, определены индекс курящего человека (ИКЧ) и индекс массы тела (ИМТ), белковый спектр периферической крови. Проведена комплексная оценка состояния гомеостаза организма с учетом типов адаптационных реакций (АР), информационной избыточности (Н) и энтропии (R) форменных элементов белой крови (ФЭБК) и белковых фракций. Оценка ГРО произведена на основе взаимосвязи АР, показателей Н и R ФЭБК с определением степени его нарушения [3, 5].

Определение типов АР у обследуемых производилось на основе лейкоцитарной формулы периферической крови с учетом абсолютного числа лимфоцитов и содержания других форменных элементов белой крови. При этом выделено два вида АР: гармоничные (реакция тренировки – РТ, реакция активации – РА) и напряженные (реакция тренировки напряженная – РТН, реакция активации напряженная – РТН, реакция переактивации – РП и реакция-стресс – РС). РТ проявлялась содержанием лимфоцитов от $1,21$ до $1,50 \times 10^9/\text{л}$, РА – от $1,51$ до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, РП – более $3,5 \times 10^9/\text{л}$, а РС – менее $1,20 \times 10^9/\text{л}$. РТН и РАН характеризовались таким же содержанием лимфоцитов в крови, как и РТ и РА, но с выраженным сдвигом других ФЭБК. Порядок обработки результатов исследований был традиционным с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4.

Результаты и их обсуждение. При исследовании протеинограмм увеличение содержания СРБ $>5\text{мг/л}$ выявлено у 23 (65,7%) больных. В белковом спектре крови патологические изменения определены у 35 (87,5%) человек. У 15 (42,8%) из них числа выявлено повышение γ - и β -глобулина, сочетающееся с нормальным содержанием α_2 -глобулина. Комплексная оценка их содержания и СРБ характеризовала состояние выраженного системного воспалительного ответа и неблагоприятный прогноз течения ХОБЛ. Это подтверждено и показателями Н и R белковых фракций крови, в которых наблюдалось существенное увеличение показателя Н до уровня $1,8 \pm 0,12$ условных единиц (у. е.).

Среднее значение общего холестерина у больных составило $5,3 \pm 1,45$. Масса тела в «зоне нормы» определена у 59 (65,5%) человек, а нарушения липидного обмена – у 30 (50,8%) человек. Избыток массы тела выявлен у 11 (12,2%) человек, а нарушение липидного обмена – у 7 (63,6%) из них. Дефицит массы тела констатирован у 20 (22,2%) человек. У 12 (60%) человек дефицит массы тела сочетался с дислипидемией. Развитие дислипидемических нарушений на фоне дефицита массы тела свидетельствует о неблагоприятном течении ХОБЛ и быстром развитии сердечно-сосудистой патологии. Наибольшая дезорганизация белковой фракции определялась у больных с дефицитом массы тела и дислипидемическими нарушениями.

Комплексная оценка состояния гомеостаза показала, что у обследованных больных гармоничных типов АР не было. Напряженные АР были представлены РТН – у 36 (40%) человек, РАН – у 36 (40%) человек. Крайние типы напряженных АР были выявлены у 18 (20%) человек (рис. 1.).

В зависимости от типов АР и объема поражения легочной ткани больные распределились следующим образом: у больных с ИТЛ выявлены преимущественно РТН и РАН – у 13 (36,1%) и 16 (44,4%) человек соответственно. Крайние типы напряженных АР были представлены РП и определялись у 7 (19,5%) человек.

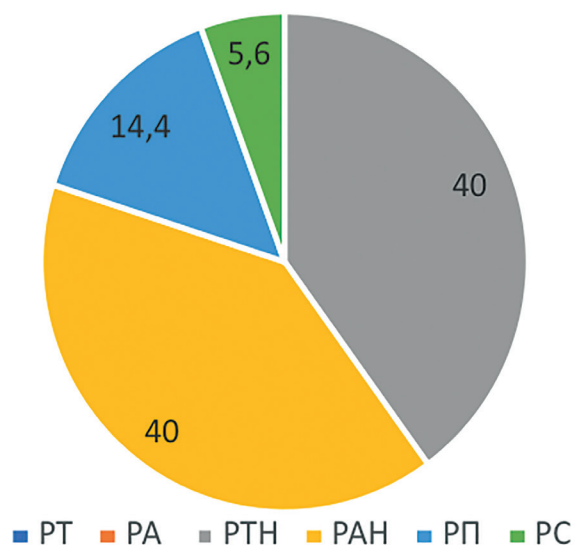


Рис. 1. Состояние АР у обследованных больных

При ДТЛ РТН была определена у 23 (42,6%) человек, РАН – у 20 (37,1%) человек, крайние типы АР (РП, РС) выявлены у 11 (20,3%) человек. С объемом поражения двух и более сегментов было 62 (68,9%) человека. Распределение этих больных по типам АР было следующим: РТН выявлена у 25 (40,3%) человек, РАН – у 21 (33,8%) человека.

Значимая зависимость ($\chi^2_3=4,58$, $p=0,20$) определена между выраженностью изменений АР больных и наличием распада в легочной ткани (рис. 2).

Без распада в легочной ткани АР были представлены следующими типами: РТН – у 14 (53,8%) человек, РАН – у 8 (30,8%) человек, РП – у 4 (15,4%) человек. При наличии распада типы АР имели отличия: РТН встречались на 19,4% реже и выявлены у 22 (34,4%) человек, РАН была у 28 (43,7%) человек. Крайние типы

АР были представлены РП и РС и определялись у 14 человек (21,9%) ($\chi^2_3=4,58$, $p=0,20$).

Имелись значимые ($\chi^2_2=16,23$, $p=0,0003$) различия между выраженностью ИС и типами АР. Интоксикации не было только у 19 (21,1%) человек, умеренная интоксикация встречалась в 2 раза чаще у больных с умеренными изменениями АР (РТН, РАН). Выраженный ИС отмечался в 2,8 раза чаще – преимущественно у больных с крайними типами АР ($n_1=20$ (27,8%) человек; $n_2=14$ (77,8%) человек). Кроме того, высокое достоверное ($p<0,001$) преобладание выраженного ИС выявлено у больных с крайними типами АР.

При оценке состояния лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ) больных выявлена зависимость ЛЛИ от наличия распада в легочной ткани ($p=0,44$): высокие

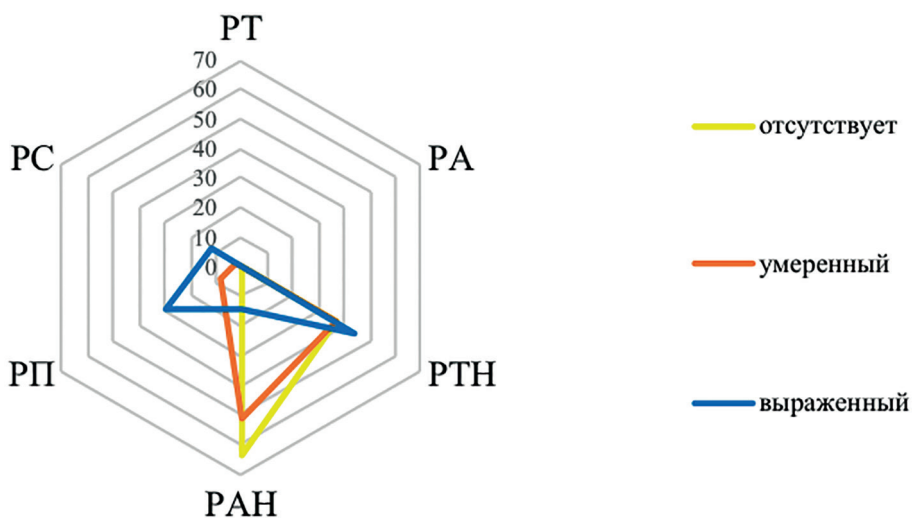


Рис. 2. Состояние АР, наличие и выраженность интоксикационного синдрома (ИС)

показатели ЛЛИ (>5 у. е.) определялись у 18 (28,1%) человек с распадом в легочной ткани.

Состояние энтропии и избыточности ФЭБК в «зоне нормы» выявлено у 17 (33,3%) человек, патология – у 73 (66,7%) человек, что свидетельствует о снижении уровня регулирования системы гомеостаза. У этих больных повышение информационной энтропии ФЭБК не имело достоверной зависимости от распада в легочной ткани.

Комплексная оценка типов АР и показателей ЛЛИ дает представление о глубине нарушения ГРО. О нахождении ГРО в «зоне нормы» свидетельствует сочетание гармоничных типов АР (РТ, РА) с показателями ЛЛИ ≤ 5 у. е. Появление напряженных типов АР и показателей ЛЛИ >5 у. е. или ЛЛИ $\leq 2,5$ у. е. свидетельствовало о различной глубине нарушения ГРО у обследуемых больных. Незначительная (1-я) степень нарушения ГРО характеризовалась напряженными АР (РАН), ЛЛИ < 4 у. е., патологическими значениями Н и R. Умеренная (2-я) степень нарушения ГРО определялась РТН, ЛЛИ до 4,8 у. е. При выраженной (3-я) и глубокой (4-я) степенях нарушения ГРО выявлялись РП и РС, ЛЛИ >5 у. е., Н $>1,71$ у. е. и R $<35\%$.

Начальное нарушение ГРО определялось у 29 (32,2%) человек, выраженное (характеризующееся 3-й и 4-й степенями нарушения ГРО) – у 25 (27,8%) больных. В обследуемой группе больных имелись значимые ($p=0,009$) отличия умеренных (1-я, 2-я степени) и выраженных (3-я, 4-я степени) нарушений ГРО.

Патологические типы РО в динамике представлены начальным и умеренным нарушением (гиперреактивный и парадоксальный типы) у 39 (43,3%) человек, выраженным и глубоким (гипореактивный и ареактивный типы) – у 51 (56,7%) больного.

Установлено, что СРБ в «зоне нормы» чаще определялся у больных с 1-й и 2-й степенями нарушения ГРО ($n=37$, 86,1%). Значимое повышение СРБ было характерно для 3-й и 4-й степеней нарушения ГРО ($n=19$, 40,4% человек). Повышенное содержание СРБ соответствовало более глубоким степеням нарушения ГРО ($U=711$, $p=0,016$).

У больных с неизменным липидным обменом нарушение ГРО в зависимости от глубины его нарушения произошло следующим образом: умеренные нарушения ГРО (1-я и 2-я степени) выявлены у 33 (80,5%) человек, выраженные (3-я и 4-я степени) – у 8 (19,5%) человек. У больных, страдающих дислипидемией, которая характеризовалась повышением общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, высоким фактором атерогенности, умеренные нарушения были у 32 (65,3%) человек, выраженные – у 17 (34,7%) человек, что в 1,7 раза чаще, чем у больных с липидным обменом в «зоне нормы».

Факторный анализ позволил объединить наиболее коррелирующие между собой переменные: глубину нарушения ГРО с патологическим состоянием липидного профиля и увеличением содержания СРБ

(липидный обмен вносит вклад в $\Phi_1=0,66$, глубина нарушения ГРО – 0,72, СРБ – 0,66).

Типы РО и выраженность их изменений у больных с СРБ в «зоне нормы» и при его увеличении отличались. Так, при парадоксальном и гиперреактивном типах РО СРБ >5 мг/л был у 19 (48,7%) человек, при выраженных и глубоких его нарушениях – у 27 (52,9%) человек.

У больных с парадоксальным и гиперреактивным типами РО липидный обмен в «зоне нормы» выявлен у 20 (51,3%) человек, а дислипидемия – у 19 (48,7%) человек. У больных с глубоким и выраженным типами реактивности липидный обмен в «зоне нормы» находился у 41,2% больных, а дислипидемия определялась в 1,2 раза чаще. У больных с глубокими и выраженными изменениями типов реактивности отмечалась тенденция к ухудшению состояния липидного обмена и повышению СРБ.

Заключение. Сочетанное течение туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ характеризуется выраженным интоксикационным синдромом, активным туберкулезным процессом, сопровождающимся распадом в легочной ткани и бактериовыделением. Показано, что для больных, страдающих коморбидностью, характерно изменение белковых фракций, патологическое состояние их информационной избыточности и энтропии, а также значимое повышение СРБ. Коморбидное состояние также характеризуется изменением липидного профиля больных, повышением содержания общего холестерина и атерогенных фракций. Подобные состояния находятся во взаимосвязи с состоянием типов АР, ГРО и РО. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи системного воспалительного ответа с развитием эндотелиальной дисфункции и глубиной нарушения гомеостаза. Определение этой взаимосвязи требует дальнейшего изучения и подтверждает необходимость совершенствования комплекса диагностических мероприятий. Доступность методов определения ГРО в клинической практике при их высокой информативности позволяет осуществлять персонифицированный подход к ведению больных, страдающих коморбидностью.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Врач. – 2006. – № 12. – С. 3–8.
2. Ахминеева, А.Х. Нарушение гомеостаза при хронической обструктивной болезни легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 4. – С. 34–39.
3. Браженко, Н.А. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, -Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С. 20–39.
4. Мордык, А.В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди

- впервые выявленных больных туберкулезом / А.В. Мордык [и др.] // Мед. альманах. – 2017. – № 4 (49). – С. 120–123.
5. Моткина, Е. В. Функциональное состояние эндотелия и хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких / Е.В. Моткина, В.А. Невзорова // Тихоокеанский мед. журн. – 2005. – № 2 (20). – С. 34–37.
 6. Никитин, В.А. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин [и др.] // Терапевт. архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 27–30.
 7. Шпрыков, А.С. Клиника и эффективность лечения туберкулеза и бактериальных заболеваний легких в условиях хронической табачной интоксикации (экспериментальные и клинические исследования): дис. ... д-ра мед. наук / Шпрыков А.С. – М., 2011. – 313 с.
 8. Эргешов, А.Э. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации // А.Э. Эргешов [и др.] // Вестн. Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2–3. – С. 314–319.
 9. Jain, N.K. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis / N.K. Jain // Lund India. -Kanacia, K.P. High Tobacco Use among Presumptive Tuberculosis Patients, Sought India: Time to integrate Control of two epidemic / K.P. Kanacia [et al.] // Osong. Public. Health Res. Perspect. – 2016. – № 7 (4). – P. 228–232.
 10. Liu, Y. Tuberculosis – associated mortality and its risk factors in a district of Shanghai, China: retrospective cohort study / Y. Liu // J. Tuberc. Lung. Dis. – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 655–660.
 11. Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // Cell Biochem Biophys. – 2005. – № 43. – P. 167–188.

A. V. Katicheva, N. A. Brazhenko, O. N. Brazhenko, A. G. Chuikova, A. V. Nikolay, S. G. Zheleznyak, N. V. Tsygan

The effect of a systemic inflammatory response on adaptive mechanisms and the state of homeostasis in patients with respiratory tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. *The influence of the systemic inflammatory response on the adaptive mechanisms and the state of homeostasis of the body in patients with respiratory tuberculosis against the background of chronic obstructive pulmonary disease is considered. It has been established that respiratory tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease are widespread among the population and are important causes of bronchopulmonary morbidity and mortality. Chronic obstructive pulmonary disease is determined in one third of newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis. The combined course of respiratory tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease is a mutually aggravating condition. Comorbid pathology is much more difficult, accompanied by severe intoxication, disintegration of lung tissue and bacterial excretion. Biomarkers and the severity of the systemic inflammatory response are of great clinical and diagnostic value in chronic obstructive pulmonary disease. It was determined that the systemic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease is characterized by endothelial dysfunction of the vascular wall, significant changes in white blood cells, changes in the protein spectrum of the blood, and lipid metabolism disorders. The manifestations of systemic inflammation and endothelial dysfunction, characteristic of chronic obstructive pulmonary disease, in patients with respiratory tuberculosis, aggravate the course of both diseases. The comorbid state is also characterized by a change in the lipid profile of patients, an increase in the content of total cholesterol and atherogenic fractions. These changes are interrelated with the state of adaptive mechanisms, homeostasis and reactivity of the organism. The state of homeostasis largely determines the development, course and outcome of pathological processes characteristic of tuberculous inflammation and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, and the increase in the effectiveness of the treatment is closely related to the restoration of homeostatic balance and reactivity of the body. The availability of methods for determining the homeostatic balance of the body in clinical practice, with their high information content, allows a personalized approach to the management of patients with comorbidity.*

Key words: *tuberculosis of the respiratory system, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammatory response, homeostatic balance of the organism, reactivity of the organism, lipid profile, C-reactive protein, protein fractions, entropy and redundancy.*

Контактный телефон: +7-921-899-80-37; e-mail: an.kati4eva@mail.ru