

Н.В. Мельникова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Дальневосточный государственный медицинский университет;
ГУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Хабаровск

Возрастающая распространенность СД типа 2, нарастающая эпидемическая обстановка по туберкулезу и высокая предрасположенность больных СД к туберкулезной инфекции обусловили возрастание доли сочетанной патологии в контингентах больных туберкулезом легких (ТЛ) [2, 9]. По материалам последних эпидемиологических исследований, заболеваемость туберкулезом среди данной категории населения в 5 раз выше (41,5 и 206,5 на 100 тыс.), болезненность выше почти в 15 раз (156,7 и 2103,2 на 100 тыс.), чем в популяции [2].

У больных сахарным диабетом (СД) типа 2 и туберкулезом легких гепатобилиарная система подвергается воздействию целого каскада патологических факторов. В условиях туберкулезного воспаления повышенный уровень контринсулярных гормонов значительно усугубляет метаболические нарушения, связанные с феноменом инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и, как следствие, усиливает патологические эффекты биохимических событий окислительного стресса, провоцирующего возникновение и прогрессирование жировой болезни печени [1, 4, 7, 9, 13]. Ряд противотуберкулезных препаратов обладает прямым гепатотоксическим действием гепатоцеллюлярного и смешанного типа, а также опосредованным через индукцию системы гемопротеинов P450 (в том числе изоферментов P450S II E1 и P450S III) и повышение выработки токсичных метаболитов [7, 12, 13].

Самостоятельным источником окислительного стресса является повышение экспрессии P450S II E1. Медиаторами индукции выступают алкоголь, эндогенные кетоны и (или) жирные кислоты (в том числе питание с высоким содержанием жиров) [3, 8, 13]. В этой связи необходимо учитывать, что определенный контингент больных ТЛ — лица с высокой распространенностью разрушающих здоровье привычек, преимущественно низким уровнем образования, изначально ориентированные на нетрадиционные методы лечения ТЛ [11]. Последние связаны с представлениями об исцеляющем эффекте питания с избыточным содержанием жиросодержащих продуктов, в том числе нутричных жиров диких животных и кустарно изготовленных спиртовых настоек [10]. По данным

ряда авторов, среди больных ТЛ удельный вес лиц, злоупотребляющих алкоголем, превышает 80% [11]. Таким образом, весьма существенными дополнительными факторами, негативно влияющими на состояние гепатобилиарной системы у значительной части больных СД типа 2 и ТЛ, являются нутритивные — употребление алкоголя и приверженность в питании продуктам с избыточным содержанием животных жиров.

Обучение, являющееся базисным компонентом терапии больных хроническими болезнями, представляется особенно важным для лечения пациентов с сочетанием двух столь социально значимых заболеваний [1, 5, 10, 11]. Особой задачей обучения этой категории пациентов является модификация пищевого поведения, как одного из факторов риска, усугубляющих побочные эффекты современных схем интенсивной антибактериальной терапии.

Целью данной работы явилось изучение функционального состояния печени у больных СД типа 2 и ТЛ в процессе формирования приверженности лечению.

Материалы и методы

Исследование носило открытый проспективный характер и выполнялось на базе стационарных фтизиатрических отделений и специализированного профильного поликлинического комплекса. В исследование были включены пациенты с СД типа 2 и деструктивным ТЛ, диагноз которых был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и лабораторными методами. Критерием исключения было наличие у пациентов лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза, терминальных стадий диабетической нефропатии, ретинопатии, психических нарушений, тяжелых сопутствующих заболеваний (легочно-сердечная недостаточность на фоне тотального поражения ткани легких). Исключены были пациенты с наркотической зависимостью, с хроническим алкоголизмом II и III стадий, больные и носители вирусных гепатитов В и С (по результатам исходного определения HBsAg и ряда других маркеров вирусных гепатитов).

Под наблюдением находилось 115 пациентов в возрасте $55,22 \pm 0,86$ лет, получавших стандартные схемы противотуберкулезной терапии. Способ коррекции углеводного обмена представлен в табл. 1. Выделены две группы: 1 группа — 58 чел. и 2 группа — 57 чел., сопоставимые по демографическим, клиническим показателям (табл. 2), социальному статусу и по характеру поражения легочной ткани. Критерии оптимального метаболического контроля СД определялись индивидуально, с учетом состояния когнитивных функций и ожидаемой продолжительности жизни. В ходе исследования абсолютной

Таблица 1

Способы коррекции углеводного обмена

При поступлении				Через 6 мес.	
диета	препараты сульфонилмочевинны и др.	препараты сульфонилмочевинны+инсулинотерапия	инсулинотерапия	препараты сульфонилмочевинны	инсулинотерапия
18 (15,6%)	79 (68,8%)	2 (1,7%)	16 (13,9%)	20 (17,4%)	95 (82,6%)

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (M±m)

Параметры	1 группа (n=58)	2 группа (n=57)
Возраст, лет	55,93±9,32	54,5±9,63
Пол (м/ж)	28/30	29/28
Рост, м	1,65±0,10	1,67±0,06
Масса, кг	67,00±9,91	66,53±10,19
Индекс массы тела, кг/м ²	24,54±4,60	23,78±3,26
Длительность СД, лет	3,32±0,37	3,76±0,45

непереносимости противотуберкулезных препаратов выявлено не было. Клинико-динамическое наблюдение и лечение пациентов осуществляли специалисты: фтизиатры, эндокринолог, невропатолог, окулист, психиатр, наркологи, диетолог. Проводились клинико-лабораторное и лучевые исследования, специальное анкетирование. Все пациенты получали полный стандартный комплекс необходимой информации по заболеванию, который был представлен пациентам 1 группы в форме занятий по курсу тематически-структурированной программы обучения больных СД типа 2, адаптированной для больных ТЛ [6]. Модификация курса была основана на клинических, психосоциальных особенностях этой категории пациентов, с учетом решения ряда особых задач сочетанной терапии, в частности, необходимости формирования мотивации для коррекции негативных специфических нутритивных предпочтений.

Регламентированный блок необходимой информации по заболеванию пациенты 2 группы получали в полном объеме по стандартной форме в ходе ежедневных осмотров врача-фтизиатра и консультаций врачей-специалистов. Кратность осмотра эндокринолога на начальном этапе определялась индивидуально, но не реже двух раз в неделю.

Унифицированными колориметрическими методами определяли уровень гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) — норма 3,5-7,0 мкмоль фруктозы/1 г, Hb общего билирубина — норма 4-25 мкмоль/л, активность трансаминаз-АлАТ, АсАТ норма 0,04-0,2 мкат/л, γ-ГТ — норма 167-1767 нмоль/с л, щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки — норма 278-830 нмоль/с л. Белково-синтетическую функцию печени оценивали по показателям общего белка, альбуминов, альбумин-глобулиновому коэффициенту и тимоловой пробе (ТПП) — норма 4-5 ед.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программ Statistica for Windows Version 6,0-StatSoft®. Данные приведены в виде средних значений с ошибкой среднего (M±m). Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по t-критерию Стьюдента. Различия между сравниваемыми вариационными рядами считали достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Метаболические показатели. В результате проведенного терапевтического обучения и лечения пациентов отмечалось клинически значимое и статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена (табл. 3). Через 3 мес. значение Hb A_{1c} в 1 группе было

Цель работы — изучить функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 и туберкулезом легких (ТЛ) в процессе формирования приверженности лечению. В исследование были включены 115 больных СД типа 2 и деструктивным ТЛ в возрасте от 39 до 79 лет. Все пациенты получали стандартные схемы противотуберкулезной терапии. Осуществлялось комплексное клинико-лабораторное обследование, специальное анкетирование. Пациенты были разделены на группы, сопоставимые по социально-демографическим, клиническим параметрам и методам коррекции метаболических нарушений. С пациентами 1 группы (58 чел.) проводили занятия по курсу комплексной структурированной программы обучения больных СД типа 2, адаптированной для больных ТЛ. Пациенты 2 группы регламентированный блок необходимой информации по заболеванию получали при осмотрах врачей-специалистов.

У пациентов обеих групп выявлены проявления иммуновоспалительного синдрома, синдрома цитолиза и холестаза. Применение программы терапевтического обучения больных ТЛ и СД типа 2 целесообразно в виде интегрированного компонента в системе комплексной медицинской помощи этой категории больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, туберкулез легких.

N.V. Melnikova

FUNCTIONAL CONDITION OF THE LIVER IN PATIENTS WITH DIABETES 2 AND PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE PROCESS OF COMPLIANCE

Far East State Medical University,
Antituberculosis hospital, Khabarovsk

Summary

The goal: to study functional condition of the liver in patients with diabetes mellitus 2 and pulmonary tuberculosis in the process of compliance. 115 type 2 diabetic patients with destructive pulmonary tuberculosis, age varying from 39 to 79 were included in the study. All patients were receiving standard schemes of antituberculosis therapy. Complex clinical and laboratory examination, special questioning were conducted. The patients were divided into groups according to social demographic, clinical parameters and methods of metabolic disorders correction. The patients from the first group (58 people) had classes based on the program for patients with diabetes mellitus; second group curriculum was adjusted for patients with pulmonary tuberculosis. The patients from the second group did not have any aimed systemic training. They received all the necessary information concerning their disease while being examined and consulted by a doctor.

The patients from both group demonstrated signs of mesenchymal inflammatory syndrome, syndrome of cytolysis and cholestasis. Education medical program for type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis should become an integral part of a complex medical treatment and management of these patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis.

Таблица 3

**Динамика показателей Hb A_{1c} у больных
сочетанной патологией**

Группа	Уровень Hb A _{1c} (M±m)		
	Исходный	Срок наблюдения, мес.	
		3	6
1 группа (n=58)	13,33±0,35	9,51±0,18	7,48±0,1
2 группа (n=57)	14,35±0,39	10,7±0,28	10,13±0,31
P	>0,05	<0,05	<0,001

Примечание. p — уровень достоверности отличия показателя Hb A_{1c} между группами наблюдения.

ниже (9,51±0,18), чем во 2 группе (10,7±0,28) (p<0,05). Через 6 мес. показатель Hb A_{1c} во 2 группе оставался почти на прежнем уровне — 10,13±0,31, в то время как в 1 группе его значение было достоверно ниже — 7,48±0,1 (p<0,001).

Исходно результаты биохимических исследований в обеих группах были сопоставимы (табл. 4). Нарушения функционального состояния печени проявились умеренным повышением уровня билирубина у 11% больных, превышением нормы активности в 1,5-2,5 раза АлАТ, АсАТ у 22%, а γГТ — у 43% пациентов. Изменения белково-осадочных проб выявлены у 43% больных.

Через 1 мес. показатели биохимических критериев в обеих группах имели тенденцию к увеличению по отношению к исходным значениям. Во 2 группе отмечены более высокие показатели АлАТ (0,32±0,02 против 0,25±0,02), АсАТ (0,32±0,03 против 0,23±0,03), γГТ (2604±114 против 1796±157) (p<0,05) и более высокие значения билирубина (20,3±0,7 против 15,7±0,8) (p<0,001).

Изменения однонаправленного характера с тенденцией к усугублению исходных биохимических нарушений ассоциированы с побочными токсическими эффектами антибактериальной терапии,отягощающими исходно имеющиеся у пациентов проявления жировой болезни печени, и с наличием метаболической дискоординации в условиях воздействия негативных факторов специфического воспаления. Относительно более низкие показатели АлАТ, АсАТ, γГТ и билирубина у пациентов 1 группы на этом этапе мы расцениваем частично, как результат своевременной эффективной мотивационной коррекции негативного влияния ряда неблагоприятных алиментарных факторов и как проявление тенденции более эффективной компенсации нарушений углеводного обмена, в том числе за счет более высокой приверженности проводи-

мой комплексной терапии. При динамическом наблюдении процесс адаптации носил более позитивный характер в 1 группе — через 3 мес. между группами выявлены достоверные различия показателей билирубина — 13,9±0,6 (от 19,8±0,5), АлАТ — 0,14±0,01 (от 0,19±0,01), АсАТ — 0,11±0,01 (от 0,18±0,02), γГТ — 981±82,2 (от 1911±181), ЩФ — 431,4±14,7 (от 687,4±24,9) и ТП — 3,21±0,11 (от 3,87±0,1), p<0,001. На этапе контроля через 6 мес. активность γГТ во 2 группе все еще превышала исходную и была достоверно выше, чем в 1 группе (1173±97,5 от 806±69,4) (p<0,05).

Таким образом, нормализация значений комплекса биохимических критериев характеризуется более быстрой динамикой стабилизации в 1 группе как по абсолютным значениям, так и по временному фактору. Анализ показателя коэффициента АсАТ/АлАТ (Де-Ритиса) косвенно отражает меньшую приверженность пациентов 2 группы принципам лечения. В обеих группах показатель исходно 1,1, затем стабильное и быстрое снижение до 0,9 в 1 группе против более медленного (снижение до 0,9 только через 3 мес.) и возвращение вновь (через 6 мес.) к показателю 1,0 во 2 группе. Об этом свидетельствует большее количество нарушений режима у пациентов 2 группы. Случаи употребления алкогольных напитков зафиксированы у 9 (15,5%) пациентов 1 группы, у 3 пациентов неоднократно. Аналогичные нарушения в режиме лечения отмечены у 18 (31,5%) пациентов 2 группы, при этом у 14 — неоднократно, различия этих нарушений между группами также достоверны (p<0,05). Приверженность пациентов диетическим рекомендациям в 1 группе составила через 3 мес. 84,4%, через 6 мес. — 87,9%. Во 2 группе этот критерий через 3 мес. составил 54,3%, через 6 мес. — 45,6% (p<0,001).

Показатели общего белка, равно как и абсолютные значения альбумина, в ходе исследования были сопоставимы в обеих группах. Относительная гиперглобулинемия выявлена в обеих группах, что проявилось снижением альбумин/глобулинового коэффициента исходно в 1 группе до 1,65, во 2 группе до 1,66 (p>0,05), с незначительной тенденцией к повышению в конце 3 мес. до 1,82 в 1 группе и до 1,75 во 2 группе (p>0,05). У пациентов обеих групп имелись также нарушения коллоидного равновесия белков (в виде положительных белково-осадочных проб у большинства больных) на высоте специфического деструктивного процесса, что в комплексе с гиперглобулинемией соответствует признакам иммуновоспалительного синдрома.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с СД типа 2 и ТЛ

Показатель	1 группа (n=58)				2 группа (n=57)			
	исход.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	исход.	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Билирубин, мкмоль/л	12,8±0,7	15,7±0,8***	13,9±0,6***	12,9±0,5**	12,8±0,6	20,3±0,7	19,8±0,5	14,9±0,6
АсАТ, мккат/л	0,16±0,01	0,23±0,02*	0,11±0,01***	0,08±0,01	0,14±0,02	0,32±0,03	0,18±0,02	0,1±0,01
АлАТ, мккат/л	0,15±0,01	0,25±0,02*	0,14±0,01***	0,11±0,01	0,13±0,01	0,32±0,02	0,19±0,01	0,09±0,01
АсАТ/АлАТ	1,1	0,9	0,9	0,9	1,1	1,0	0,9	1,0
Щелочная фосфатаза, нмоль/схл	445,7±20,4	721,6±29,7	431,4±14,7***	401,6±12,1***	486,6±21,8	784,2±29,9	687,4±24,9	634,5±20,9
γГТ, нмоль/схл	1357±127	1796±157**	981±82,2***	806±69,4*	1158±114	2604±192	1911±181	1173±97,5
Тимоловая, ед.	3,45±0,16	4,46±0,22	3,21±0,11***	2,87±0,12	3,52±0,19	4,75±0,2	3,87±0,1	3,23±0,13

Примечания. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 — различия с контрольной группой достоверны.

Таким образом, исходно у больных СД типа 2 и ТЛ выявлены биохимические нарушения по типу умеренно выраженного синдрома цитолиза и иммуновоспалительного синдрома. На начальном этапе назначения интенсивной антибактериальной терапии указанные изменения имели тенденцию к усугублению с появлением у ряда пациентов биохимических признаков умеренно выраженного синдрома холестаза. В период адаптации и долечивания туберкулезной инфекции в 1 группе отмечены достоверно лучшие значения показателей гликемического контроля, биохимических критериев, отражающих снижение выраженности синдромов цитолиза и холестаза.

Достижение более высоких критериев метаболического контроля СД типа 2, изменение отношения пациентов к лечению в виде повышения приверженности проводимой терапии, своевременная эффективная мотивационная коррекция негативного влияния ряда субъективных неблагоприятных алиментарных предпочтений — факторы, способствующие уменьшению выраженности функциональных нарушений гепатобилиарной системы и, соответственно, улучшающие условия для эффективного проведения курса стандартной терапии сочетанной патологии в полном объеме. Применение программы терапевтического обучения больных СД типа 2 и ТЛ целесообразно в виде интегрированного компонента комплексной медицинской помощи этой категории пациентов.



Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина, 2005. 512 с.
2. Карачунский М.А., Каминская Г.О., Косий Ю.Е. и др. // Проблемы туберкулеза. 2006. №10. С. 17-19.
3. Карнейро де Мура М. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. №3. С. 14-15.
4. Краснов В.А., Зенков Н.К., Колпаков А.Р. // Проблемы туберкулеза. 2005. №9. С. 9-17.
5. Лебедева Н.О., Сухова Е.В. // Проблемы туберкулеза. 2006. №12. С. 13-16.
6. Мельникова Н.В. // Клиническая медицина. 2008. №4. С. 51-54.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
8. Подымова С.Д. // Тер. архив. 2006. №4. С. 32-38.
9. Смурова Т.Ф. // Клиническая медицина. 2004. №6. С. 27-32.
10. Сухова Е.В. // Проблемы туберкулеза. 2004. № 12. С. 35-40.
11. Трифонова А.Ю., Стаханов В.А., Полунина Н.В. и др. // Рос. мед. журнал. 2005. №5. С. 9-11.
12. Ушкалова Е. // Врач. 2007. №3. С. 22-26.
13. Шерлок П., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999. 705 с.