

## СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л.Н. Новикова, А.М. Рыжов

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы»

## MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF ATHEROGENESIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

L.N. Novikova, A.M. Ryzhov

Данные о 257 больных различными формами туберкулеза легких с наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и/или гипертоническая болезнь) показали, что снижение общего холестерина не отражает истинной картины течения липоидоза. Для объективной оценки атерогенеза необходимо использовать показатель активности липоидоза. Так, в острую стадию туберкулеза на фоне роста показателей С-реактивного белка, свободных радикалов, а также снижения антиоксидантной активности прогрессирующее атеросклероз характеризуется морфологией волны липоидоза, которая наслаивается на старые изменения, ведет к развитию вторичного атеросклероза. Кроме этого, на фоне интоксикационного синдрома у больных туберкулезом имеет место закономерный процесс латентного внутрисосудистого свертывания крови с нарушением микроциркуляции. В итоге у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в 3,8–4,0% случаев выявляли клинические признаки нестабильной стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда. По нашим данным, развитие атеросклероза не замедляется туберкулезом и продолжает прогрессировать, что является еще одним предиктором коронарогенного риска наряду с общеизвестными факторами (туберкулезная интоксикация, гипоксия, тахикардия, артериальная гипер- и гипотензия, курение), что определяет необходимость назначения патогенетической терапии и в первую очередь статинов.

**Ключевые слова:** показатель активности липоидоза, вторичный атеросклероз, туберкулез легких, туберкулезная интоксикация, окислительный стресс, С-реактивный белок и свободные радикалы, ИБС, нестабильная стенокардия

The data of 257 patients with various forms of pulmonary tuberculosis and the cardiovascular comorbidities (coronary heart disease and/or arterial hypertension) have shown that the reduction of total cholesterol does not reflect a true process of lipoidosis. It is necessary to use the indicator of lipoidosis activity for an objective assessment of atherogenesis. Thus, in the acute tuberculosis stage on the background of C-reactive protein and free radicals increasing, as well as antioxidant activity reduction, the progression of atherosclerosis is characterized by morphology of lipoidosis wave that is superimposed on the previous changes and leads to the development of secondary atherosclerosis. Moreover, in patients with tuberculosis on the background of intoxication syndrome there is a natural process of latent intravascular blood coagulation with impaired microcirculation. As a result, in patients with pulmonary tuberculosis and the cardiovascular comorbidities clinical signs of unstable angina and development of acute myocardial infarction were detected in 3.8–4.0%. According to our data, tuberculosis does not decrease the development of atherosclerosis which conversely develops and appears to be another predictor of coronarogenic risk factor along with the well-known factors (tuberculosis intoxication, hypoxia, tachycardia, arterial hyper- and hypotension, smoking), which determines the necessity of pathogenic therapy and, primarily, statins.

**Keywords:** indicator of lipoidosis activity, secondary atherosclerosis, pulmonary tuberculosis, tuberculosis intoxication, oxidative stress, C-reactive protein and free radicals, coronary heart disease, unstable angina pectoris

## Введение

Взаимоотношения между туберкулезом легких и атеросклерозом, возникающие у определенного круга людей, протекают в близких условиях среды единого организма и взаимно влияют друг на друга.

В зависимости от этиологических, патогенетических и морфологических признаков различают следующие виды артериосклероза [2, 6]:

- атеросклероз (метаболический артериосклероз);
- артериосклероз, или гиалиноз (например, при гипертонической болезни);
- воспалительный артериосклероз (например, сифилитический, *туберкулезный*);
- аллергический артериосклероз (например, при узелковом периартериите);
- токсический артериосклероз (например, адреналиновый);
- первичный кальциноз средней оболочки артерий (медиакальциноз Менкеберга);
- возрастной (старческий) артериосклероз.

Однако у больных туберкулезом среди всех факторов основное значение в патогенезе атеросклероза, на наш взгляд, имеют нарушения жирового и белкового обмена, прежде всего холестерина и липопротеидов, а также наличие окислительного стресса на фоне воспаления и интоксикационного синдрома.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение атерогенеза у больных туберкулезом легких.

## Материал и методы исследования

В ходе выполнения работы изучены данные 257 больных различными формами туберкулеза легких за 2014–2015 гг. с наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС): ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ). Из них у 126 больных, которые поступили в терапевтические отделения для консервативного лечения, имела место активная фаза заболевания с клиническими признаками интоксикации (I группа), а у 131 больного, поступившего на хирургическое лечение, отмечена стабильная стадия ограниченного процесса (туберкулемы) без признаков перифокальной инфильтрации (II группа). Возраст больных колебался от 38 до 90 лет, составив у большинства от 55 до 75 лет (208 чел. – 80,9%). Среди больных преобладали мужчины (165 чел. – 64,2%), большинство из них – с длительным стажем курения (129 чел. – 78,2%). В группу сравнения вошли сотрудники МНПЦ борьбы с туберкулезом в количестве 38 человек с наличием сопутствующих заболеваний ССС (ИБС и/или ГБ), без туберкулеза в анамнезе, в возрасте от 60 до 76 лет.

Исследования сердечно-сосудистой системы выполняли методами рентгенографии, эхокардиографии, электрокардиографии [1, 3]. Для диагностики неотложных состояний при заболеваниях ССС использовали иммуноанализатор Triage® MeterPro с оценкой следующих показателей: тропонин I, креатинфосфокиназа МВ, натрийуретический пептид, миоглобин, D-димер (Shortness of Breath Panel).

Маркеры нарушений липидного обмена: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНПхс), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНПхс), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВПхс), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), а также глюкозу крови (ГлК) – определяли при помощи системы Cholestech L-D-X™ с применением кассет одноразового использования.

Выраженность окислительного стресса оценивали по обнаружению активных форм кислорода: тест FORT (Free Oxygen Radicals Testing), который основан на способности ионов переходных металлов, таких как железо, катализировать в присутствии гидроперекисей образование свободных радикалов (СвР). Оценку общей антиоксидантной активности (УкО – устойчивость к окислению) проводили при помощи теста FORD, который основан на использовании предварительно образованных радикалов и снижении адсорбции, которая пропорциональна концентрации антиоксидантов в крови.

Для определения показателя активности липоидоза (ПАЛ) мы использовали разработанную нами формулу:

$$ПАЛ = ОХ : (ЛПНПхс + ТГ) \text{ (в условных единицах)}$$

Обработку данных проводили с помощью пакета программ STATGRAFIC для персональных ЭВМ. Вычисляли средние величины (M), ошибку средней (m). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при  $p < 0,05$ . Связь между количественными показателями устанавливали на основании коэффициента линейной корреляции (r) Пирсона.

## Результаты исследования и обсуждение

У пациентов I группы, обследованных в острую стадию туберкулезного процесса на фоне интоксикации, выявлено достоверное снижение содержания общего холестерина – ОХ ( $3,1 \pm 0,19$  ммоль/л) и ЛПВПхс ( $0,75 \pm 0,41$  ммоль/л) не только по сравнению с нормой ( $5,0 \pm 0,5$  ммоль/л и  $1,55 \pm 0,28$  ммоль/л, соответственно), но и по сравнению со II группой (ОХ  $4,8 \pm 0,11$  ммоль/л, ЛПВПхс  $1,33 \pm 0,28$  ммоль/л) и особенно с группой сравнения ( $6,5 \pm 0,23$  ммоль/л и  $1,52 \pm 0,28$  ммоль/л, соответственно) (рис. 1).

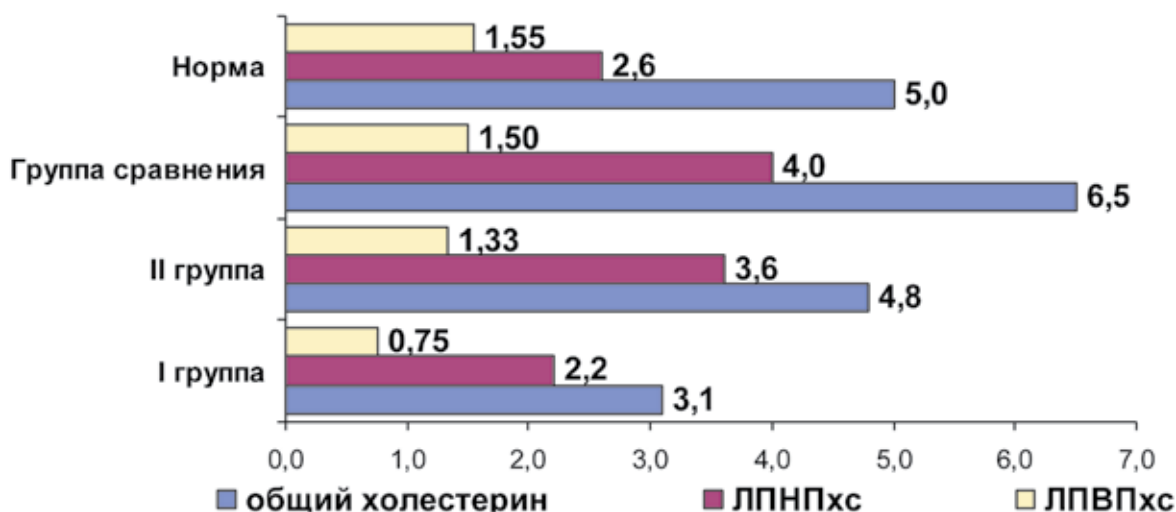


Рис. 1. Показатели липидного спектра (все – ммоль/л) у пациентов исследованных групп

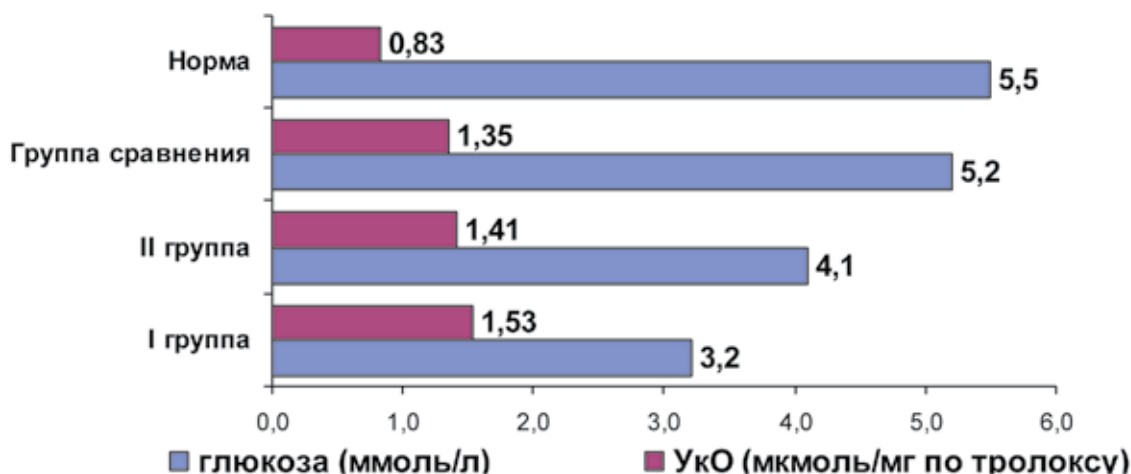


Рис. 2. Показатели глюкозы крови и антиоксидантной активности у пациентов исследованных групп

Одновременно у больных I группы были достоверно снижены показатели глюкозы крови ( $3,8 \pm 1,1$  ммоль/л) и антиоксидантной активности: УкО ( $0,83 \pm 0,41$  мкмоль/мг по тролоксу<sup>1</sup>) по сравнению с группами сравнения и с нормой (рис. 2).

У больных I группы отмечено также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение общего содержания белка в сыворотке крови ( $55,1 \pm 2,6$  г/л) по сравнению со II группой ( $71,8 \pm 1,9$  г/л), с группой сравнения ( $72,5 \pm 1,5$  г/л) и с нормой ( $64-82$  г/л) (рис. 3).

У больных I группы были достоверно значительно повышены показатели С-реактивного белка ( $22,0 \pm 1,4$  мг/л) и СвР ( $3,75 \pm 0,32$  ммоль/л  $H_2O_2$ ) по сравнению с аналогичными показателями в других группах и нормой ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

Повышение С-реактивного белка и СвР обусловлено наличием острой фазы воспаления, т.к. они отражают центральный компонент двух типов воспалительных процессов: **острого**

воспалительного процесса, связанного с системными инфекциями и с некрозом тканей, а также **вялотекущего** процесса, происходящего в эндотелии и связанного с липоидозом [5, 7].

Острые нарушения коронарного кровообращения определены у 10 больных (3,8%) – у пяти из I группы (4,0%) и у пяти больных из II группы (3,8%). В случаях развития острого коронарного синдрома (ОКС) с характерными клиническими и инструментальными признаками (жалобы, клиническая картина, изменения на ЭКГ) у больных I и II групп были получены положительные результаты исследований тропонина I, креатинфосфокиназы МВ, натрийуретического пептида, миоглобина, D-димера. При этом у больных I группы показатели ОХ, ЛПВПхс оставались достоверно сниженными, а ЛПНПхс и ТГ – относительно повышенными. У больных II группы при выявлении нестабильной стенокардии показатели ОХ, глюкозы крови были

<sup>1</sup> Тролокс (6-гидрокси-2, 5, 7, 8- тетра метилхроман-2-карбоновая кислота) – водорастворимый аналог токоферола, в настоящее время принят за стандарт для оценки антиоксидантной активности и его активность условно принимают за единицу, а антиоксидантная активность исследуемого вещества выражают в эквивалентных молях тролокса на массу образца (мкмоль/мг)

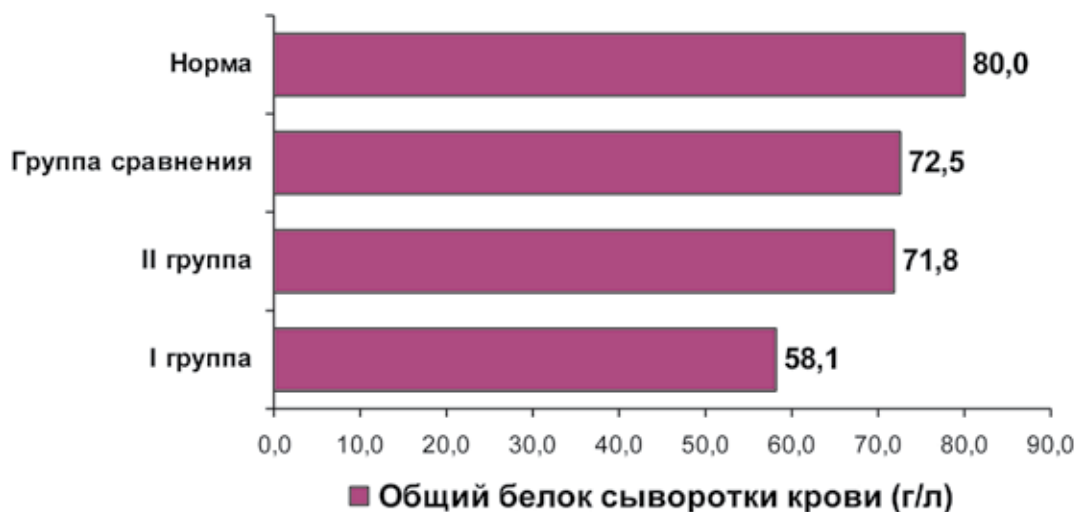


Рис. 3. Показатели общего белка у пациентов исследованных групп

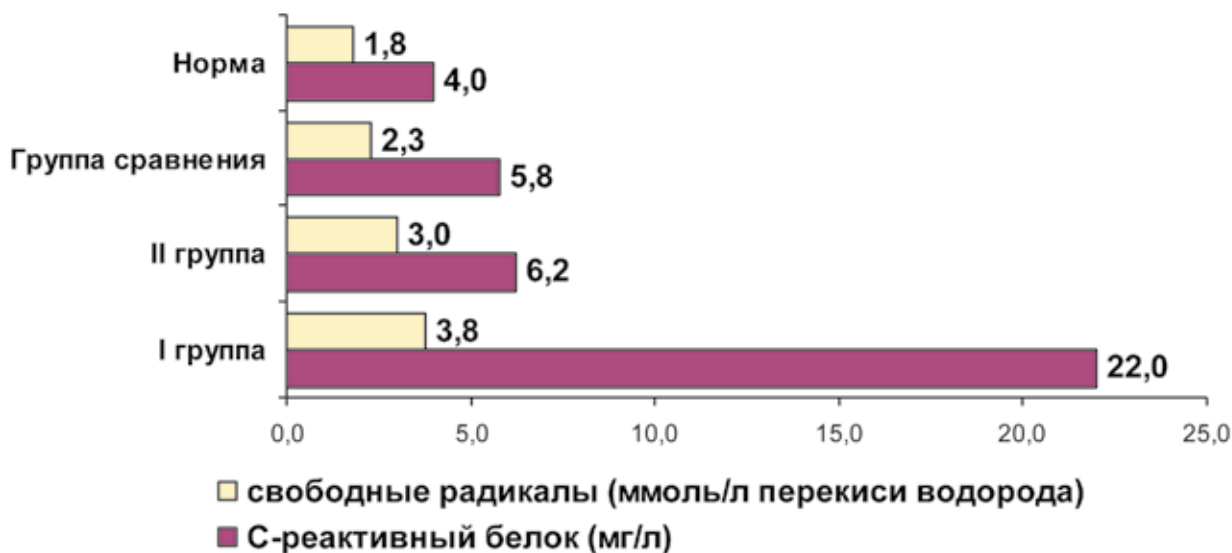


Рис. 4. Показатели активности воспаления у пациентов исследованных групп

достоверно увеличены не только по сравнению с I группой, но и с аналогичными показателями той же группы без острого коронарного синдрома (таблица).

Интересны и показательны, на наш взгляд, отношения фракций липидного спектра в группах сравнения (рис. 5).

Как оказалось, снижение ОХ не отражает истинной картины течения липоидоза у больных туберкулезом. Корреляционный

анализ между показателем активности липоидоза (ПАЛ) и показателями тропонина I, С-реактивного белка и СвР позволил выявить отрицательные связи, причем более сильные – в активную стадию воспаления при возникновении ОКС ( $r = -0,96, -0,98, -0,98$ , соответственно); т.е. чем ниже ПАЛ, тем выше риск сердечно-сосудистой патологии. Анализ корреляционной связи между ПАЛ с показателями систолической функции

Таблица. Показатели липидного спектра, глюкоза и D-димер у больных туберкулезом легких I и II групп

Показатели	I группа		II группа		Норма
	с ОКС	без ОКС	с ОКС	без ОКС	
ОХ (ммоль/л)	3,40 ± 0,28 <sup>1,2</sup>	3,10 ± 0,19 <sup>2</sup>	5,90 ± 0,21 <sup>1</sup>	4,80 ± 0,11	5,0
ЛПНПхс (ммоль/л)	2,80 ± 0,41	2,20 ± 0,52	3,40 ± 0,35 <sup>1</sup>	3,60 ± 0,24 <sup>1</sup>	2,6
Триглицериды (ммоль/л)	2,50 ± 0,35 <sup>1</sup>	2,60 ± 0,44 <sup>1</sup>	2,60 ± 0,17 <sup>1,3</sup>	1,90 ± 0,28	1,7
Глюкоза (ммоль/л)	5,0 ± 0,47 <sup>3</sup>	3,8 ± 1,1 <sup>1</sup>	5,50 ± 0,33 <sup>3</sup>	4,00 ± 0,64	5,5
D-димер (нг/мл)	1920 ± 53 <sup>1,3</sup>	802 ± 41 <sup>1</sup>	634 ± 25 <sup>1,3</sup>	350 ± 21	< 600

<sup>1</sup> различия достоверны с показателями по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ )

<sup>2</sup> различия достоверны по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ )

<sup>3</sup> различия достоверны с показателями у больных этой же группы без ОКС ( $p < 0,01$ )

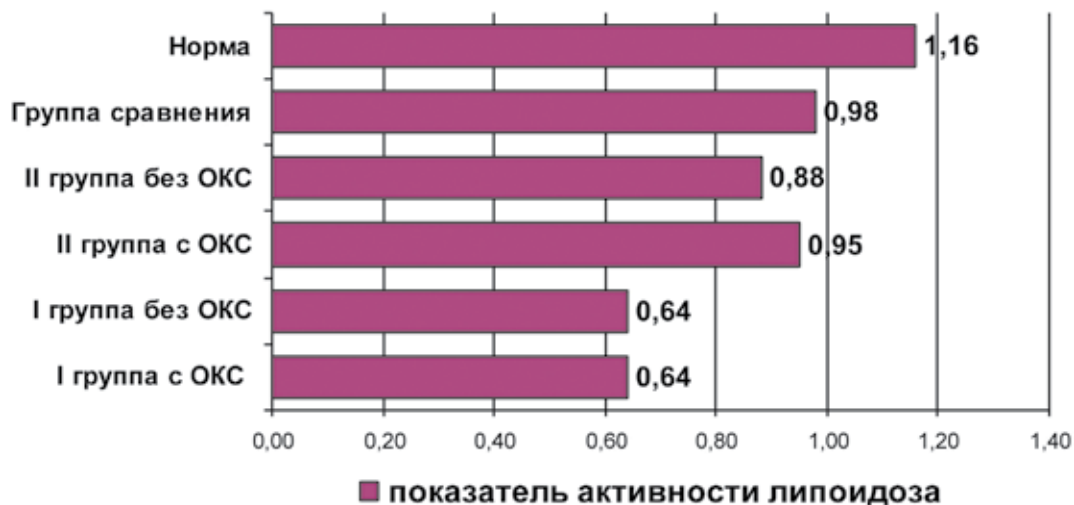


Рис. 5. Показатель активности липоидоза (ПАЛ) в группах сравнения

миокарда левого желудочка, глюкозы, ОХ и белка показал, что между ними существует сильная прямая положительная связь ( $r = +0,94, +0,90, +0,97, +0,92$ , соответственно); другими словами, низкий ПАЛ сопровождался достоверным снижением глобальной систолической функции миокарда левого желудочка, гипогликемией, гиполипидемией и гипоальбуминемией.

Достоверные различия показателя активности липоидоза у больных I, II групп и группы сравнения, по сравнению с нормой, позволяют оценить риск развития сердечно-сосудистой патологии и определяют необходимость назначения патогенетической терапии.

При КТ исследовании органов грудной клетки у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями ССС (ИБС и ГБ) на фоне легочной гипертензии были отмечены уплотнение стенок аорты, неравномерный кальциноз аорты и коронарных артерий, сглаженные дуги сердца, у 49% больных – увеличение поперечного размера сердечной тени и ее горизонтальное положение. По данным эхокардиографического исследования (ЭХОКГ), гипертрофия миокарда правого желудочка выявлена в 68% случаев у больных I группы и 36% – II группы, гипертрофия миокарда левого желудочка – в 38% случаев у больных I группы и 42% – II группы. Дилатация левого предсердия (конечно-диастолический размер в среднем составил  $44,0 \pm 1,2$  мм) выявлена в 61% случаев. У больных туберкулезом при развитии ОКС при ЭХОКГ определяли снижение глобальной систолической функции миокарда левого желудочка (фракция выброса составила в среднем  $54,0 \pm 2,5\%$ ) по сравнению с группой сравнения и с больными I и II групп без ОКС (фракция выброса в среднем  $66,0 \pm 1,8\%$ ). Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка I типа отмечена во всех группах сравнения: соотношение  $E/A = 0,68 \pm 0,19$ . Зоны гипокинеза при ЭХОКГ выявлены у 25% больных (10 больных с нестабильной стенокардией). На ЭКГ у большинства больных

(89%) выявлены очаговые (рубцовые, атеросклеротический кардиосклероз) изменения миокарда той или иной области; а также нарушения ритма (72%) и проводимости (51%). По данным ЭКГ, острые нарушения коронарного кровообращения определены у 10 больных (3,8%), у пяти из I группы (4,0%) и у пяти больных из II группы (3,8%). Из них у шести больных (один больной из I группы и пять больных из II группы) при коронарной ангиографии выявлены окклюзии коронарных артерий и установлены стенты.

### Заключение

Атерогенез тесно связан с обменом липидов, а следовательно, и с энергетическими ресурсами организма. Пока в крови остается повышенный уровень С-реактивного белка, физиологические процессы поглощения клетками жирных кислот и обмен глюкозы останутся нарушенными и даже патологическими.

Снижение показателей общего холестерина, глюкозы и общего белка у больных в активную стадию воспаления при туберкулезе происходит по нескольким причинам:

- 1) расход веществ (глюкозы, липидов и белка) на поддержание энергетического баланса;
- 2) попытка восстановления клеточных мембран при интоксикационном синдроме с распадом легочной ткани;
- 3) использование холестерина МБТ как источника углерода для восстановления и усиления собственных защитных механизмов к среде хозяина [4, 8].

Несмотря на низкие показатели общего холестерина, уровень атерогенных липопротеидов несколько превышает нормальные значения. Риск развития нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда в обеих группах одинаков (3,8% и 4,0%). По данным за 2010 год, в России заболеваемость составляет 0,1–1% у женщин в возрасте 45–54 лет и 2–5% у мужчин,



тогда как в интервале 65–74 лет – 10–15% и 10–20%, соответственно. При этом смертность в первые недели острого инфаркта миокарда составляет 50%.

В острую стадию туберкулеза на фоне роста показателей С-реактивного белка, свободных радикалов, а также снижения антиоксидантной активности прогрессирование атеросклероза характеризуется морфологией волны липоидоза, которая наслаивается на старые изменения (липосклероз, атероматоз, атерокальциноз), ведет к развитию вторичного атеросклероза и является реальным фактором осложнений (кровоизлияние в толще бляшки, разрыв покрышек мягких атером с тромбозом коронарных артерий). Кроме этого, на фоне интоксикационного синдрома у больных туберкулезом имеет место закономерный процесс латентного внутрисосудистого свертывания крови с нарушением микроциркуляции, о чем свидетельствует увеличение D-димера, происходит изменение трофики коронарных сосудов и миокарда. Поэтому у больных I группы в активную стадию туберкулезного процесса острый инфаркт миокарда принимает затяжное течение: задерживается обратное развитие очага некроза, длительно сохраняется болевой синдром, дольше, чем обычно, нормализуются лейкоцитоз, СОЭ, С-реактивный белок, ферменты крови, замедлена динамика электрокардиограммы. У больных II группы мы видели, что очаг формируется не сразу, а посте-

пенно расширяется с последующим, замедленным обратным развитием и формированием рубца. Кроме этого, риск развития острого инфаркта миокарда у больных II группы увеличивается за счет спазма сосудов и артериальной гипертензии на фоне предоперационного стресса.

Следствием данных патофизиологических процессов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями ССС являлись клинические признаки нестабильной стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда.

Таким образом, по нашим данным, развитие атеросклероза не замедляется туберкулезом, оно прогрессирует и становится еще одним предиктором коронарного риска наряду с общеизвестными факторами (туберкулезная интоксикация, гипоксия, тахикардия, артериальная гипер- и гипотензия, курение), что определяет необходимость назначения патогенетической терапии и в первую очередь статинов. Возможно, необходимо провести серьезные исследования с участием как терапевтических, так и хирургических подразделений для решения вопроса о длительном приеме статинов (розувастатина) у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями ССС с разработкой методической литературы, которая поможет врачам не допустить ошибок в сложных клинических ситуациях.

## Литература

1. Калинина А.М., Поздняков Ю.М. *Стабильная стенокардия: руководство для врачей / под ред. Оганова Р.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 171 с.*
2. Климов А.М. *Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология / под ред. Косицкого Г.И. – М.: Медицина, 1987. – С. 239-316.*
3. Митьков В.В., Сандриков В.А., Рыбакова М.К. *Эхокардиография // Клиническое рук-во по ультразвуковой диагностике / под ред. Митькова В.В., Сандрикова В.А. Т. 5. – М.: Видар – 1998. – С. 100-119.*
4. Мороз А.М. *Геномика микобактерий. Гены метаболизма липидов. В кн.: Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. Литвинова В.И., Мороза А.М. – М.: МНПЦБТ, 2013. – С. 38-39.*
5. Титов В.Н. *С-реактивный белок – влияние гормонов, физической активности, жирных кислот пищи. Роль в атеротромбозе артерий и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 7. – С. 3-15.*
6. Томпсон Г.Р. *Руководство по гиперлипидемии / пер. с англ. – Лондон: MSD Merck. – 1990. – 224 с.*
7. Chen R., Li J. et al. *Induction of leptin resistance through direct interaction on C-reactive protein with leptin // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – N. 24. – P. 425-432.*
8. Kendall S., Burgess B., Balhana R. et al. *Cholesterol utilization in mycobacterium is controlled by two Tetr-type transcriptional regulator; kst R and Kst R2 // Microbiology. – 2010 – Vol. 156. – P. 1362-1371.*

## Сведения об авторах

**Новикова Людмила Николаевна** – заведующая кабинетом функциональной диагностики Клиники № 1, врач-кардиолог ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-41-26

e-mail: cbt@zdrav.mos.ru

**Рыжов Александр Михайлович** – врач КЛД отделения анестезиологии и реанимации Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-41-26