

Лабораторные и морфологические проявления туберкулезного воспаления у больных туберкулемами легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и сахарным диабетом при разной длительности химиотерапии

Е.Г. Полушкина¹, О.Г. Комиссарова^{1,2}, Л.Н. Лепеха¹, Р.Ю. Абдуллаев¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Реферат. Введение. Больные туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью и сопутствующим сахарным диабетом являются трудным контингентом для лечения, в связи с чем поиск оптимальных подходов к комплексному лечению данной категории больных является актуальной задачей. **Цель исследования** – изучение лабораторных маркеров системного воспаления перед проведением оперативного вмешательства и морфологическую картину туберкулезного процесса в резекционном материале у больных с туберкулемами лёгких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и сахарным диабетом при разной длительности химиотерапии. **Материал и методы.** В исследование вошли 33 пациента с туберкулемами легких с сопутствующим сахарным диабетом и 37 больных с туберкулемами легких без сахарного диабета, проходившие комплексное лечение с применением хирургического метода. Оценка активности системного воспаления проводилась по выраженности лейкоцитоза, повышению скорости оседания эритроцитов, уровню С-реактивного белка и фибриногена. Степень активности туберкулезного воспаления в резекционном материале проводилась при морфологическом исследовании. Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с сахарным диабетом в предоперационном периоде достоверно чаще регистрируются повышение скорости оседания эритроцитов и уровня фибриногена, а значения данных параметров было существенно выше. Несколько чаще в группе больных с сахарным диабетом отмечался лейкоцитоз, однако без статистически значимых отличий. В обеих обследованных группах более чем у половины больных отмечался повышенный уровень С-реактивного белка, существенной разницы между группами отмечено не было. По данным морфологического исследования резекционного материала, во всех группах преобладали больные с умеренной и высокой активностью туберкулезного воспаления. Нарастание доли больных с низкой активностью отмечалось в группе больных без сахарного диабета, получавших противотуберкулезную терапию в течение 9-12 месяцев, однако статистически значимых отличий выявлено не было. При морфологическом исследовании среди больных с сахарным диабетом, получавших химиотерапию 9-12 месяцев, у 25% отмечались явления реактивации воспалительного процесса. **Выводы.** У больных с туберкулезом, имеющих сопутствующий сахарный диабет, длительно сохраняются лабораторные и морфологические признаки активности воспаления, а также нередко отмечаются явления реактивации туберкулеза на фоне организации специфического процесса.

Ключевые слова: туберкулез с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, сахарный диабет, активность туберкулезного воспаления.

Для цитирования: Полушкина Е.Г., Комиссарова О.Г., Лепеха Л.Н., Абдуллаев Р.Ю. Лабораторные и морфологические проявления туберкулезного воспаления у больных туберкулемами легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и сахарным диабетом при разной длительности химиотерапии // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 1. – С. 63–70. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).63-70.

Laboratory and morphological manifestations of tuberculous inflammation in patients with pulmonary tuberculoma, multiple and pre-extensive drug-resistant mycobacteria, and diabetes mellitus under different durations of chemotherapy

Ekaterina G. Polushkina¹, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Larisa N. Lepeha¹, Rizvan U. Abdullaev¹

¹ Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 107564 Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Patients with tuberculosis, multiple and pre-extensive drug resistance, and concomitant diabetes mellitus represent a difficult cohort for treatment, which is why the search for optimal approaches to the comprehensive treatment of this category of patients is a topical task. **Aim.** To investigate laboratory markers of systemic inflammation prior to surgical intervention and the morphological pattern of the tuberculous process in resection specimens in patients with pulmonary tuberculoma, multiple and pre-extensive drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, and diabetes mellitus under different durations of chemotherapy. **Material and Methods.** The study included thirty-three patients with pulmonary tuberculomas and concomitant diabetes mellitus and thirty-seven patients with pulmonary tuberculomas without diabetes mellitus, who underwent combined treatment including a surgical method. Activity of systemic inflammation was assessed by the severity of leukocytosis, elevation of the erythrocyte sedimentation rate, and levels of C-reactive protein and fibrinogen. The tuberculous inflammation activity degree in the resection specimens was evaluated by morphological examination. Statistical processing was performed using parametric and nonparametric tests. **Results and Discussion.** In patients with diabetes mellitus in the preoperative period, an increase of the erythrocyte sedimentation rates and the fibrinogen levels were recorded significantly more often, and the values of these parameters were substantially higher. Leukocytosis was noted somewhat more frequently in the group of patients with diabetes mellitus, however without statistically significant differences. In both groups examined, more than half of the patients had elevated C-reactive protein levels, and there was no significant difference between the groups. According to the morphological examination of the resection specimens, patients with moderate and high activity of tuberculous inflammation prevailed in all groups. An increase in the proportion of patients with low activity was noted in the group of patients without diabetes mellitus who received antituberculosis therapy for nine to twelve months; however, no statistically significant differences were found. In the morphological study among patients with diabetes mellitus who received chemotherapy for nine to twelve months, the inflammatory process reactivation phenomena were observed in twenty-five percent of patients. **Conclusions.** In patients with tuberculosis and concomitant diabetes mellitus, laboratory and morphological signs of inflammatory activity persist for a prolonged period, and phenomena of tuberculosis reactivation are frequently observed where accompanied by the organization of the specific process. **Keywords:** tuberculosis, multiple and extensive drug resistance, diabetes mellitus, tuberculosis inflammation activity. **For citation:** Polushkina, E.G.; Komissarova, O.G.; Lepeha, L.N.; Abdullaev, R.U. Laboratory and morphological manifestations of tuberculous inflammation in patients with pulmonary tuberculoma, multiple and pre-extensive drug-resistant mycobacteria, and diabetes mellitus under different durations of chemotherapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (1), 63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).63-70.

Введение. В мире и Российской Федерации в последние десятилетия были достигнуты определенные успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ). По данным Глобального отчета ВОЗ от 2024 г., заболеваемость туберкулезом в мире снизилась на 8,3%, смертность от туберкулеза – на 23% [1]. Вместе с тем, глобальной проблемой остается высокая распространенность туберкулеза с множественной (МЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ). По данным ВОЗ, на 2023 г. в мире отмечается прирост числа больных с рифампицин-устойчивым и МЛУ туберкулезом на 5%, в Российской Федерации – на 36%. [1]. Эффективность лечения данной категории пациентов остается на низком уровне и составляет 54% в России и 68% в мире. Для больных с пре-ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) эффективность лечения в России составляет 49%, в мире – 61%. [1]

Осложняет ситуацию и рост распространенности коморбидной патологии, одной из которых является сахарный диабет, занимающий пятое место среди факторов риска развития туберкулеза [1]. По данным Международной федерации сахарного диабета, численность больных с нарушениями углеводного обмена продолжает нарастать: в 2024 г. было зарегистрировано 588,7 миллионов человек с сахарным диабетом и 634,8 миллионов человек с нарушением толерантности к углеводам. Предполагается также, что до 32,9 миллионов человек в странах с высоким уровнем дохода, к которым относится и Российская Федерация, имеют недиагностированный сахарный диабет [2]. Согласно Федеральному регистру сахарного диабета, на январь 2024 г. в России зарегистрировано 5,55 миллионов человек с сахар-

ным диабетом (СД), подавляющее большинство из которых имеют диабет 2 типа (5,17 миллионов человек) [3]. По данным Дедова И. И. и соавт. (2025 г.), значительная доля пациентов с СД не достигает целевых показателей уровня гликированного гемоглобина (HbA1c): целевого уровня HbA1c удавалось достичь 29% больных с СД 1 типа, и 42% больных с СД 2 типа [3].

В создавшихся условиях особенно актуальна проблема роста сочетанной патологии туберкулез – сахарный диабет. В литературе имеются данные о негативном влиянии неудовлетворительного контроля показателей углеводного обмена на риск развития туберкулеза, частоту бактериовыделения, выраженность клинических симптомов и образование полостей распада в легких [4,5]. Кроме того, многие авторы отмечают неудовлетворительную переносимость противотуберкулезной терапии данной категорией больных с развитием выраженных и нередко множественных побочных реакций [6-10]. Имеются также данные о том, что у больных с сочетанной патологией ТБ и СД выше вероятность неблагоприятных исходов лечения и рецидивов, чем среди пациентов без диабета [11, 12, 13]. Таким образом, больные туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом являются трудной категорией пациентов, и необходимость длительной химиотерапии при МЛУ и пре-ШЛУ МБТ приводит к высокому риску прерывания лечения и развития рецидивов.

Одним из возможных способов улучшения приверженности к лечению у больных с МЛУ ТБ в зарубежных руководствах признается укорочение курсов химиотерапии до 6 месяцев, как было показано в исследовании STREAM [14,15]. Применение укорочен-

ных схем химиотерапии, в том числе с включением потенциально опасных для развития выраженных и неустраиваемых побочных реакций препаратов, предлагается для больных с МЛУ и пре-ШЛУ ТБ и СД, хотя научное обоснование и исследование безопасности применения укороченных схем химиотерапии у больных СД не представлены [16].

В создавшихся условиях поиск оптимальных подходов к лечению больных с сочетанной патологией ТБ и СД является актуальной задачей.

Цель исследования.

Изучить лабораторные маркеры системного воспаления перед проведением оперативного вмешательства и морфологическую картину туберкулезного процесса в резекционном материале у больных с туберкулемами лёгких с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ и сахарным диабетом при разной длительности химиотерапии.

Материалы и методы.

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «ЦНИИТ», г. Москва. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие. Из исследования были исключены больные моложе 18 лет, имеющие ВИЧ-инфекцию, неопластические процессы, вирусные гепатиты, хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации.

В исследование вошли 33 пациента с туберкулемами лёгких с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ и СД и 37 больных с туберкулемами лёгких с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ без сахарного диабета, проходившие комплексное лечение с применением оперативного вмешательства в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2018-2022 годах. Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли пациенты с туберкулемами лёгких с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ и сопутствующим сахарным диабетом (ТБКЛ-СД), в группу сравнения – больные с туберкулемами лёгких с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ без сахарного диабета (ТБКЛ). Группы были разделены на подгруппы в зависимости от длительности химиотерапии (ХТ) до оперативного вмешательства: в первой подгруппе пациенты с ТБКЛ-СД проходили химиотерапию 6-8 месяцев (1А подгруппа), во второй – 9-12 месяцев (1Б подгруппа). В 3 подгруппу, названную 2А, вошли больные ТБКЛ, получавшие химиотерапию 6-8 месяцев, в 4 подгруппу (2Б) – больные ТБКЛ, получавшие химиотерапию 9-12 месяцев до оперативного лечения.

Практически во всех обследованных группах преобладали мужчины. В подгруппе ТБКЛ-СД, получавших лечение в течение 6-8 месяцев, мужчины составили 66,7% (14/21), женщины – 33,3% (7/21). В группе больных ТБКЛ-СД, леченных до операции 9-12 месяцев, мужчин и женщин было по 50% (6/12). Среди пациентов ТБКЛ, получавших химиотерапию до оперативного лечения 6-8 месяцев, мужчины составили 55% (11/20), женщины – 45% (9/20). Среди больных ТБКЛ, леченных 9-12 месяцев, мужчин было 64,7% (11/17), женщин – 35,3% (6/17). Различия между группами не имели статистической значимости. При анализе возрастных характеристик обследованных пациентов было установлено, что

в подгруппе ТБКЛ-СД, получавших противотуберкулезную терапию 6-8 месяцев, 52,4% (11/21) составили пациенты старше 40 лет, пациенты моложе 40 лет составили 47,6% (10/21). В группе ТБКЛ-СД, леченных 9-12 месяцев, больные старше 40 лет составили 58,3% (7/12), моложе 40 лет – 41,7% (5/12). В группе ТБКЛ, получавших химиотерапию 6-8 месяцев, пациенты старше 40 лет составили 40% (8/20), моложе 40 лет – 60% (12/20). В группе ТБКЛ, леченных 9-12 месяцев до операции, пациенты старше 40 лет составили 29,4% (5/17), моложе 40 – 70,6% (12/17). Среди обследованных больных преобладали туберкулезные процессы, ограниченные 1 долей лёгкого. В группе ТБКЛ-СД, получавших лечение в течение 6-8 месяцев, ограниченные 2 сегментами лёгкого туберкулезные поражения встречались у 38% у (8/21); ограниченные 1 долей лёгкого – у 47,6% (10/21); занимающие до 2 долей – 14,4% (3/21). В подгруппе больных ТБКЛ-СД, получавших химиотерапию 9-12 месяцев, туберкулезное поражение в пределах 1-2 сегментов лёгкого наблюдалось у 41,7% (5/12); поражение, ограниченное 1 долей лёгкого, также у 41,7% (5/12); процессы распространённостью до 2 долей лёгкого наблюдались у 16,6% (2/12). Среди больных ТБКЛ, леченных 6-8 месяцев, процессы протяжённостью в 1-2 сегмента лёгкого, встречались у 25% (5/20); процессы, занимающие менее 1 доли лёгкого – у 40% (8/20); поражение до 2 долей – у 35% (7/20). Среди пациентов ТБКЛ, получавших лечение 6-8 месяцев, туберкулезные процессы, ограниченные 1-2 сегментами лёгкого, наблюдались у 25% (5/20); поражения в пределах 1 доли лёгкого – у 40% (8/20); в пределах 2 долей лёгкого – у 35% (7/20). У больных ТБКЛ, получавших химиотерапию 9-12 месяцев, процессы, ограниченные 1-2 сегментами лёгкого, встречались у 5,9% (1/17), туберкулезное поражение в пределах 1 доли – у 70,6% (12/17); в пределах 2 долей – у 23,5% (4/17). Статистически значимые между группами выявлены не были. Более чем у половины пациентов во всех группах имелись полости распада в лёгочной ткани. Среди больных ТБКЛ-СД, получавших химиотерапию 6-8 месяцев, каверны встречались у 52,4% (11/21); среди пациентов ТБКЛ-СД, леченных 9-12 месяцев, полости распада встречались в 75% (9/12). У пациентов ТБКЛ, получавших химиотерапию 6-8 месяцев, полости распада наблюдались в 70% (14/20) случаев; среди больных ТБКЛ, леченных до операции 9-12 месяцев, в 88,2% (15/17). Статистически значимые отличия по частоте встречаемости полостей распада в лёгких получены не были.

У всех пациентов была верифицирована МЛУ или пре-ШЛУ МБТ. Химиотерапия проводилась в соответствии со спектром лекарственной чувствительности, при этом основу режима составляли новые противотуберкулезные препараты: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин или моксифлоксацин. На момент оперативного вмешательства у всех пациентов было достигнуто прекращение бактериовыделения, купированы клинические проявления интоксикационного и бронхолегочного синдрома. Перед оперативным лечением (не более чем за 3

дня) все пациенты проходили детальное лабораторное и инструментальное обследование. В качестве маркеров активности системного воспаления нами были выбраны лейкоцитоз и СОЭ, уровень СРБ и фибриногена. После проведения оперативного лечения, резецированные участки лёгкого направлялись на микробиологическое и морфологическое исследование. У всех пациентов в резекционном материале были обнаружены КУМ и ДНК МБТ, тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) проводился с помощью молекулярно-генетического метода (в системе СИНТОЛ), и его результаты совпадали с ТЛЧ при исследовании мокроты перед началом химиотерапии. При морфологическом исследовании проводилось определение степени активности туберкулезного воспаления. В качестве маркеров активности оценивались состояние и распространенность казеозного некроза, толщина и клеточный состав грануляционного слоя, степень развития фиброзной капсулы туберкулезного очага и наличие очагов обсеменения.

Базы данных пациентов была создана при помощи программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office, статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SigmaPlot, версия 12. Для описания качественных данных использовали частоту (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Оценка значимости различий по частоте признаков в сравниваемых выборках проводилась с помощью критерия χ^2 . Для количественных признаков определяли медиану (Me) и квартили (Q1 и Q3). Значимость различия устанавливали по критерию Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Анализ возрастных, гендерных и клинико-рентгенологических характеристик обследованных групп пациентов показал отсутствие статистически значимых отличий между ними, что позволило нам провести сравнительный анализ лабораторных и морфологических проявлений туберкулезного воспаления.

Результаты и их обсуждение.

Анализ частоты встречаемости повышенного содержания лейкоцитов выявил, что среди больных

ТБКЛ-СД, получавших ХТ 6-8 месяцев до операции, лейкоцитоз наблюдался у 23,8% (5/21), что было существенно больше, чем среди больных ТБКЛ на соответствующем сроке лечения (5%; 1/20), однако статистически значимых отличий получено не было (таблица 1).

Также у больных ТБКЛ-СД, получавших ХТ 6-8 месяцев, медиана и максимальное значение уровня лейкоцитов было выше, чем у больных без СД. Данная тенденция сохранилась и среди больных, получавших ХТ 9-12 месяцев: у 8,3% (1/12) пациентов ТБКЛ-СД наблюдался лейкоцитоз, что было несколько больше, чем среди больных с ТБКЛ (5,9%; 1/17). Максимальное значение уровня лейкоцитов среди больных ТБКЛ-СД при лечении 9-12 месяцев также было выше, чем у больных ТБКЛ.

При анализе частоты встречаемости повышенной скорости оседания эритроцитов (СОЭ), было установлено, что у 47,6% (10/21) больных с ТБКЛ-СД, получавших ХТ 6-8 месяцев, сохранялись повышенные показатели СОЭ (таблица 2).

Среди больных с ТБКЛ, получавших ХТ 6-8 месяцев, высокая СОЭ отмечалась в 15% (3/20), что было значимо реже ($\chi^2=5,03$; $p_{1A-2A}=0,043$). При этом медиана значения СОЭ среди больных ТБКЛ-СД превышала показатель группы сравнения более, чем в два раза, а максимальное значение СОЭ в группе ТБКЛ-СД в 3,6 раза превышало показатель у больных с ТБКЛ. Также было выявлено, что у 50% (6/12) больных с ТБКЛ-СД, леченных 9-12 месяцев, сохранялись повышенные показатели СОЭ. У больных с ТБКЛ, получавших ХТ в течение 9-12 месяцев, повышенная СОЭ отмечалась в 2 раза реже (23,5%). При этом максимальное значение СОЭ в группе ТБКЛ-СД было существенно выше, чем в группе с ТБКЛ.

Сравнительный анализ частоты встречаемости повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) в обследованных группах показал, что более чем у половины больных в обеих группах, получавших лечение как 6-8 месяцев, так и 9-12 месяцев, отмечался повышенный уровень СРБ (таблица 3).

Таблица 1

Частота и степень выраженности лейкоцитоза у больных обследованных групп

Table 1

Frequency and severity of leukocytosis in patients of the groups examined

Группы пациентов			Частота лейкоцитоза		Уровень лейкоцитоза, $\times 10^9/\text{л}$		
			Абс.	%	Me (Q1;Q3)	min	max
МЛУ/пре-ШЛУ ТБ и СД N=33	1А n=21	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	5	23,8	6,5 (5,3;8,9)	4,4	11,8
	1Б n=12	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	1	8,3	6,5 (5,4;8,1)	3,7	12,4
МЛУ/пре-ШЛУ ТБ N=37	2А n=20	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	1	5	5,7 (4,7;6,8)	2,9	9,2
	2Б n=17	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	1	5,9	6,2 (5,4;7,2)	4,1	10,7

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость, ТБ – туберкулёз, СД – сахарный диабет, ХТ – химиотерапия

Note: MLY [MDR] – multidrug resistance; pre-ShLY [pre-XDR] – pre-extensively drug-resistant; TB [TB] – tuberculosis; SD [DM] – diabetes mellitus; HT [ChT] – chemotherapy.

Частота и степень выраженности повышения СОЭ у больных обследованных групп

Table 2

Frequency and severity of increased ESRs in patients of the groups examined

Группы пациентов			Частота повышения СОЭ		Значение СОЭ, мм/час		
			Абс.	%	Me (Q1;Q3)	min	max
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ и СД N=33	1А n=21	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	10	47,6	22 (15;33)	3	112
	1Б n=12	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	6	50	22 (11,8;41,3)	2	173
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ N=37	2А n=20	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	3	15 $p_{1A-2A}=0.023$	7,5 (3;19,25)	2	31
	2Б n=17	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	4	23,5	10 (3;22)	1	105

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость, ТБКЛ – туберкулемы легких, СД – сахарный диабет, ХТ – химиотерапия, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Note: MLY [MDR] – multidrug resistance; pre-ShLY [pre-XDR] – pre-extensively drug-resistant; TBKL [PT] – pulmonary tuberculomas; SD [DM] – diabetes mellitus; KhT [ChT] – chemotherapy, SOE [ESR] – erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 3

Частота и степень выраженности повышения уровня С-реактивного белка у больных обследованных групп

Table 3

Frequency and severity of increased CRP levels in patients of the groups examined

Группы пациентов			Частота повышения уровня СРБ		Значение уровня СРБ, мг/л		
			Абс.	%	Me (Q1;Q3)	min	max
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ и СД N=33	1А n=21	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	11	52,4	4 (2;15)	0	32
	1Б n=12	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	8	66,7	7,7 (3; 15,1)	2	21,9
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ N=37	2А n=20	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	15	75	7,8 (5,1; 10)	0	28,3
	2Б n=17	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	11	64,7	7 (3,9;11,5)	2	38,6

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость, ТБКЛ – туберкулемы легких, СД – сахарный диабет, ХТ – химиотерапия, СРБ – С-реактивный белок.

Note: MLY [MDR] – multidrug resistance; pre-ShLY [pre-XDR] – pre-extensively drug-resistant; TBKL [PT] – pulmonary tuberculomas; SD [DM] – diabetes mellitus; KhT [ChT] – chemotherapy, SRB [CRP] – C-reactive protein.

Таблица 4

Частота и степень выраженности повышения уровня фибриногена у больных обследованных групп

Table 4

Frequency and severity of increased fibrinogen levels in patients in the groups examined

Группы пациентов			Частота повышения уровня фибриногена		Выраженность повышения уровня фибриногена, г/л		
			Абс.	%	Me (Q1;Q3)	min	Max
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ и СД N=33	1А n=21	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	13	61,9	3,8 (2,8; 4,8)	1,83	5,86
	1Б n=12	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	5	41,7	3,3 (3; 4,1)	2,36	9,18
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ N=37	2А n=20	ХТ 6-8 месяцев до оперативного	2	10 $p_{1A-2A}<0,001$	3,3 (2,3; 3,2)	1,89	3,99
	2Б n=17	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	4	23,5	2,6 (2,4;3,4)	1,79	4,8

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость, ТБКЛ – туберкулемы легких, СД – сахарный диабет, ХТ – химиотерапия.

Note: MLY [MDR] – multidrug resistance; pre-ShLY [pre-XDR] – pre-extensively drug-resistant; TBKL [PT] – pulmonary tuberculomas; SD [DM] – diabetes mellitus; KhT [ChT] – chemotherapy.

Статистически значимых отличий между группами по частоте и выраженности повышения уровня СРБ получено не было.

Более выраженные отличия между группами были выявлены при сравнительном анализе уровня фибриногена, что представлено в *таблице 4*.

Более, чем у половины больных ТБКЛ-СД, получавших ХТ в течение 6-8 месяцев, отмечалось повышение уровня фибриногена (61,9%; 13/21), что встречалось в 6 раз чаще, чем среди больных без СД на соответствующем сроке лечения (10%; 2/20) ($\chi^2=11,896$; $p_{1A-2A}<0,001$). Данная тенденция просле-

живалась и при лечении 9-12 месяцев до оперативного вмешательства, однако статистически значимых отличий получено не было. У больных ТБКЛ-СД при лечении 6-8 и 9-12 месяцев выявлялось более выраженное повышение уровня фибриногена, чем в группах сравнения как по уровню медианы, так и максимальным значениям.

Картина тромбоза сосудов микроциркуляторного русла разной степени выраженности у больных ТБКЛ-СД выявлялась и при морфологическом исследовании. В отдельных случаях наблюдались значительные участки легочной ткани с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла как в перифокальной зоне туберкулем (рисунок 1), так и вокруг очагов обсеменения (рисунок 2).

Распределение больных в обследованных группах по степени активности туберкулезного воспаления на основе результатов морфологического исследования представлено в таблице 5.

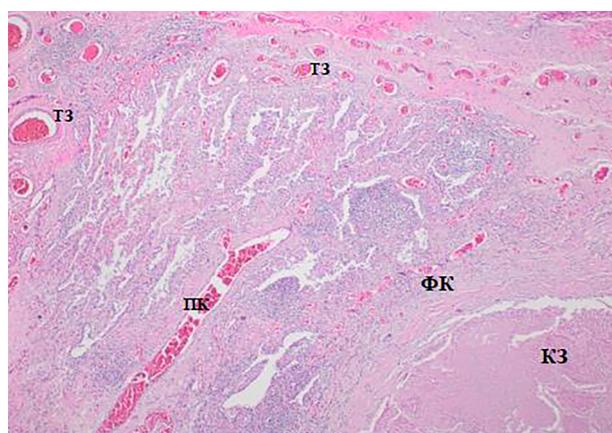


Рисунок 1. Больной с туберкулезом и сахарным диабетом. Полнокровие (ПК) и тромбоз (ТЗ) сосудистой сети в перифокальной легочной ткани туберкулемы с казеозным некрозом (КЗ), окруженной фиброзной капсулой (ФК).

Окраска гематоксилином и эозином, X40.

Figure 1. A patient with tuberculosis and diabetes mellitus. Plethora (P) and thrombosis (T) of the vascular network in the perifocal lung tissue of the tuberculoma with caseous necrosis (CN) surrounded by a fibrous capsule (FC).

Hematoxylin and eosin staining, X40.

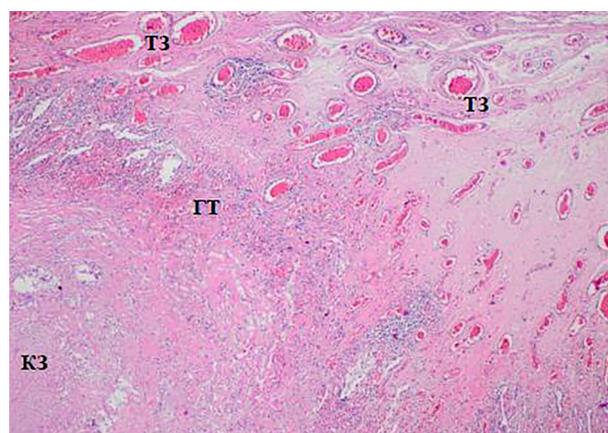


Рисунок 2. Больной с туберкулезом и сахарным диабетом. Тромбоз (ТЗ) кровеносных сосудов разного калибра вблизи очага отсева с казеозным некрозом (КЗ) и грануляционной тканью (ГТ) по периферии. Окраска гематоксилином и эозином, X40.

Figure 2. A patient with tuberculosis and diabetes mellitus. Thrombosis (T) of blood vessels of different calibers near the screening focus with caseous necrosis (CN) and granulation tissue (GT) at the periphery. Hematoxylin and eosin staining, X40.

Таблица 5

Частота встречаемости туберкулем с разной степенью активности воспалительного процесса в обследованных группах

Table 5

Frequency of tuberculomas with different intensity of inflammatory process activity in the groups examined

Группы пациентов			Степени активности					
			Низкая		Умеренная		Высокая	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ и СД N=33	1А n=21	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	6	28,6	12	57,1	3	14,3
	1Б n=12	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	2	16,7	8	66,7	2	16,7
МЛУ/пре-ШЛУ ТБКЛ N=37	2А n=20	ХТ 6-8 месяцев до оперативного лечения	5	25	10	50	5	25
	2Б n=17	ХТ 9-12 месяцев до оперативного лечения	6	35,3	7	41,2	4	23,5

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость, ТБКЛ – туберкулемы легких, СД – сахарный диабет, ХТ – химиотерпия.

Note: MLU [MDR] – multidrug resistance; pre-ShLU [pre-XDR] – pre-extensive drug resistance; TBKL [PT] – pulmonary tuberculomas; SD [DM] – diabetes mellitus; KhT [ChTh] – chemotherapy.

высокой степенью активности туберкулезного воспаления. Статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

У больных ТБКЛ-СД, получавших химиотерапию 9-12 месяцев в 25% (3/12) случаев отмечались признаки реактивации воспалительного процесса, особенно хорошо выраженные в туберкулемах с низкой активностью. Очевидно, в составе уже сформированной фиброзной капсулы, окружающей уплотненные казеозные массы, могут активироваться сохранившиеся фрагменты грануляционной ткани. Это происходит за счёт образования диффузных клеточных воспалительных инфильтратов, содержащих многоядерные макрофаги и сегментоядерные лейкоциты. Ограниченная сверху фиброзным слоем грануляционная ткань формирует клиновидные вращающиеся вглубь казеоза (рисунки 3).

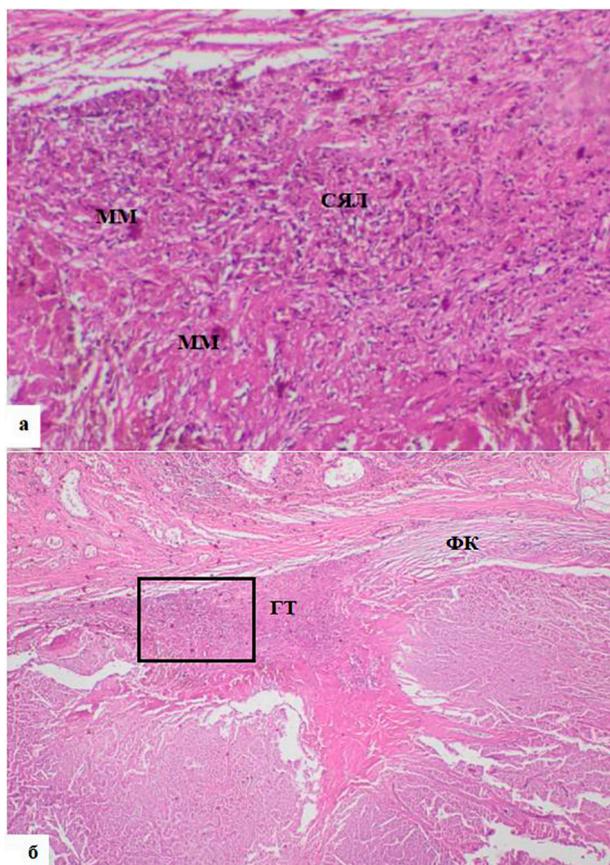


Рисунок 3. Больной с туберкулезом и сахарным диабетом. Признаки реактивации воспалительного процесса в туберкулеме легкого с развитой фиброзной капсулой (ФК) и сохранившимися фрагментами грануляционной ткани (ГТ). Окраска гематоксилином и эозином: а – клиновидное вращение грануляционной ткани в зону уплотненного казеозного некроза. Х40; б – фрагмент рисунка «а»: воспалительный инфильтрат, содержащий многоядерные макрофаги (ММ) и сегментоядерные лейкоциты (СЯЛ). Х100.

Figure 3. A patient with tuberculosis and diabetes mellitus. Evidence of inflammatory process reactivation in the pulmonary tuberculoma with a well-developed fibrous capsule (FC) and preserved fragments of granulation tissue (GT). Hematoxylin and eosin staining: a – wedge-shaped ingrowth of granulation tissue into the zone of compacted caseous necrosis. X40; b – a fragment of figure “a”: An inflammatory infiltrate containing multinucleated macrophages (MM) and segmented nucleated leukocytes (SNL). X100.

Выводы.

Полученные результаты наглядно демонстрируют, что для больных с сахарным диабетом характерно сохранение лабораторных признаков активности системного воспаления к 6-8 месяцам химиотерапии даже при лечении современными противотуберкулезными бактерицидными препаратами, что свидетельствует о более медленном разрешении воспалительных проявлений в зоне туберкулезного поражения. В группе сравнения у пациентов без СД отмечался более ранний регресс активного воспаления, что отражает как более низкая частота встречаемости повышенных значений лабораторных маркеров системного воспаления, так и их более низкие значения. У пациентов ТБКЛ-СД, получавших лечение 9-12 месяцев до момента оперативного вмешательства, продолжали сохраняться лабораторные маркеры активного системного воспаления. Среди них повышенные уровни СОЭ и фибриногена встречались в два раза чаще, чем среди больных с ТБКЛ на соответствующем сроке ХТ. Отсроченное снижение активности воспалительных проявлений в легочной ткани у больных с сахарным диабетом, вероятно всего, свидетельствует о повышении риска рецидива туберкулеза при укорочении химиотерапии менее 9-12 месяцев.

Вместе с тем, сохранение выраженной или умеренной активности туберкулезного воспаления и признаки реактивации туберкулезного процесса при ХТ 9-12 месяцев, свидетельствует о необходимости разработки оптимальных подходов к комплексному лечению больных туберкулезом, сочетанным с СД, в том числе путем применения хирургического вмешательства с целью ликвидации источника инфекции.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №1024032600106-9-3.2.7 («Совершенствование комплексного лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, в том числе с коморбидной патологией»), утвержденной ученым советом ФГБНУ «ЦНИИТ». Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Режим доступа [URL]: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. Magliano DJ, Boyko EJ, Genitsaridi I, et al. IDF Diabetes Atlas 11th Edition. 2025; 40-51. Режим доступа [URL]: <https://diabetesatlas.org>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., [и др.]. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения // Сахарный диабет. – 2025. – Т.28, №1. – С.4-17.

- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiologiya i osnovnyye kliniko-terapevicheskiye pokazateli sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii v razreze strategiy tseyley Vsemirnoy organizatsii zdoravookhraneniya [Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals]. *Sakharny diabet [Diabetes mellitus]*. 2025; 28(1): 4-17. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM13292
4. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: A systematic review. *Trop Med Int Heal*. 2010; 15(11): 1300-1314. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x
 5. Yoon YS, Jung JW, Jeon EJ, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax*. 2016; 72(3): 263-270. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207686
 6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Кочеткова Е.Р. [и др.]. Особенности формирования режимов противотуберкулезной химиотерапии в лечении больных туберкулезом легких и сахарным диабетом // Вестник ЦНИИТ. – 2024. – №2. – С.81-88. Komissarova OG, Abdullaev RYu, Kochetkova ER, et al. Osobennosti formirovaniya rezhimov protivotuberkuleznoy khimioterapii v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh i sakharnym diabetom [Choice of TB treatment regimens for patients with TB and diabetes mellitus comorbidity]. *CTRI Bulletin*. 2024; 8(2): 81-88. (In Russ.) DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-2-81-88
 7. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, et al. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53: 245–250. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.10.021
 8. Ayeni FA, Oyetunde OO, Aina BA. The effect of collaborative care on treatment outcomes of newly diagnosed tuberculosis patients with Type-2 diabetes mellitus and adverse drug reaction presentations: A prospective study. *Int J Mycobacteriol*. 2021; 10(3): 285-292. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_124_21
 9. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of diabetes mellitus on tuberculosis treatment outcome and adverse reactions in patients receiving directly observed treatment strategy in India: A prospective study. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 7273935. DOI: 10.1155/2016/7273935
 10. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – №2. – С.10-14. Komissarova OG, Abdullaev RYu, Aleshina SV. Chastota i kharakter nezhelatel'nykh reaktsiy na protivotuberkuleznye preparaty u bol'nykh tuberkulezom legkikh i sakharnym diabetom [Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus]. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(2): 10-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14
 11. Dooley KE, Tang T, Golub JE, et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(4): 634-6399. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14
 12. Chiang C-Y, Lee J-J, Yu M-C, et al. Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(1): 105-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0121698
 13. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2015; 30; 10(3): e0121698. DOI: 10.1371/journal.pone.0121698
 14. Moodley R, Godec TR, Goodall RL, et al. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(139): 29-35. DOI: 10.1183/16000617.0080-201
 15. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022; 26, 400(10366): 1858-1868. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5
 16. Lin Y, Harries AD, Kumar AM, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2019; 72-75. Режим доступа [URL]: https://theunion.org/sites/default/files/2020-11/TheUnion_DMTB_Guide.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ПОЛУШКИНА ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID: 0000-0002-6539-7622, e-mail: ekayrys13@gmail.com; врач отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2, тел.: +7 (499) 785-90-71. (Автор, ответственный за переписку.)

КОМИССАРОВА ОКСАНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID: 0000-0003-4427-3804, докт. мед. наук, доцент, e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru; заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; профессор, кафедра фтизиатрии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, тел.: +7 (495) 681-84-22.

ЛЕПЕХА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА, ORCID:0000-0002-6894-2411, докт. биол. наук, профессор, e-mail: lep3@yandex.ru; главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2, тел.: +7 (499) 785-91-79.

АБДУЛЛАЕВ РИЗВАН ЮСИФОВИЧ, ORCID: 0000-0002-9105-9264, докт. мед. наук, профессор, e-mail: rizvan0403@yandex.ru; заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2, тел.: +7 (499) 748-30-23.

ABOUT THE AUTHORS:

EKATERINA G. POLUSHKINA, ORCID: 0000-0002-6539-7622, e-mail: ekayrys13@gmail.com; Physician, Department of Phthisiology, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia. Tel.: +7 (499) 785-90-71. (Corresponding author).

OKSANA G. KOMISSAROVA, ORCID: 0000-0003-4427-3804, Dr. sc. med., Associate Professor; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru;

Deputy Director for Research and Clinical Care, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia; Professor, Department of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117513 Moscow, Russia. Tel.: +7 (495) 681-84-22.

LARISA N. LEPEHA, ORCID: 0000-0002-6894-2411, Dr. sc. biol., Professor, e-mail: lep3@yandex.ru; Senior Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia. Tel.: +7 (499) 785-91-79.

RIZVAN YU. ABDULLAEV, ORCID:0000-0002-9105-9264, Dr. sc. med., Professor; e-mail: rizvan0403@yandex.ru; Head of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia. Tel.: +7 (499) 748-30-23.