

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.24-002.5-06:616.379-008.64]-036.1-08

Комиссарова О.Г.^{1,2}, Абдуллаев Р.Ю.¹, Алешина С.В.¹, Романов В.В.¹

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», 107564, г. Москва;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», 117997, г. Москва

♦ Цель исследования — изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя у больных с разными типами сахарного диабета (СД). Обследовано 66 больных туберкулёзом лёгких в сочетании с СД 1-го типа и 48 — с СД 2-го типа. Установлено, что при СД 1-го типа туберкулёз с МЛУ возбудителя чаще наблюдался у мужчин в возрасте до 40 лет в виде инфильтративного туберкулёза лёгких с наличием распада в лёгочной ткани размером до 2 см в диаметре с бактериовыделением и резко выраженной интоксикацией. При СД 2-го типа туберкулёз с МЛУ *M. tuberculosis* чаще наблюдался у мужчин в возрасте старше 40 лет в виде фиброзно-кавернозного туберкулёза с наличием распада в лёгочной ткани размером более 2 см в диаметре, с бактериовыделением и умеренно выраженной интоксикацией. Эффективность комплексного лечения по прекращению бактериовыделения в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила 71,2 и 64,7% соответственно. Однако по закрытию каверн в лёгком лечение было более эффективным у больных СД 1-го типа, что, вероятно, обусловлено особенностями туберкулёзного процесса у данной категории больных.

Ключевые слова: туберкулёз лёгких; множественная лекарственная устойчивость; сахарный диабет.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(5): 254-257. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-254-257>

Для корреспонденции: Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», 107564, г. Москва, E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Komissarova O.G.^{1,2}, Abdullaev R.Yu.¹, Aleshina S.V.¹, Romanov V.V.¹

PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG-RESISTANT M. TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

¹ Central Tuberculosis Research Institute, 107564, Moscow, Russian Federation² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The aim of the study was to study the clinical manifestations and effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant (MDR *M. tuberculosis* (MTB)) in patients with different types of diabetes mellitus (DM). 66 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 1 diabetes mellitus and 48 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 2 diabetes were examined. It was found that in patients with type 1 DM, MDR tuberculosis was more often observed in men under 40 years of age, in the form of infiltrative pulmonary tuberculosis with the presence of destruction in lung tissue up to 2 cm in diameter with positive sputum and acute intoxication. In patients with type 2 DM, MDR tuberculosis was more often observed in men over the age of 40 in the form of fibrous-cavernous tuberculosis with the presence of destruction in lung tissue larger than 2 cm in diameter, with positive sputum and moderately severe intoxication. The effectiveness of treatment for negatation sputum in the compared groups did not differ significantly and amounted to 71,2% and 64,7%, respectively. However, to close the caverns in the lung, the treatment was more effective in patients with type 1 diabetes, which is probably due to the peculiarities of the tuberculosis process in this category of patients.

Keywords: pulmonary tuberculosis; multiple drug resistance; diabetes mellitus.

For citation: Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V., Romanov V.V. Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant m. tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(5): 254-257 (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-254-257>

For correspondence: Rizvan Yu.O. Abdullaev, doctor of medical science, professor, leading researcher “Central Tuberculosis Research Institute”, 107564, Moscow, Russian Federation, E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.04.18

Accepted 26.06.18

Повышение эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Это обусловлено как увеличением количества больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ) к изониазиду и рифампицину, так и неуклонным ростом распространённости СД.

По данным ВОЗ, в 2017 г. в мире было зарегистрировано 600 000 больных с МЛУ МБТ (490 тыс. больных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину и 110 тыс. пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину) [1].

В РФ в 2016 г. было зарегистрировано 37 925 больных туберкулёзом с МЛУ МБТ [2].

Сложность эпидемиологической ситуации по туберкулёзу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим СД, который по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ) в 2016 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [3]. В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД [3]. РФ по числу больных СД занимает пятое место в мире. По данным Госрегистра в РФ в 2016 г. было зарегистрировано 4,38 млн пациентов

с СД [3]. СД является фактором риска развития туберкулёза. У больных СД туберкулёз выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [4–7].

Особенно подвержены заболеванию туберкулёзом лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с его осложнениями [5, 8, 9]. Известно, что у больных СД наблюдаются различные осложнения: микроангиопатия (диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия), макроангиопатия (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий), диабетическая нейропатия, диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко), синдром диабетической стопы, которые ухудшают переносимость противотуберкулёзных препаратов, что затрудняет лечение туберкулёза у этой категории больных [4, 8, 10]. Ситуация усугубляется ещё и тем, что в условиях повсеместного распространения МЛУ МБТ у больных СД чаще диагностируют первичный туберкулёз с МЛУ возбудителя [4, 11, 12]. Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы туберкулёза лёгких с МЛУ возбудителя у больных СД.

Цель нашей работы — изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулёза лёгких с МЛУ возбудителя у больных с разными типами СД.

Материал и методы

Обследовано 114 больных туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ и сопутствующим СД. Среди обследованных преобладали мужчины — 72 (63,2%) человека, женщин было 42 (36,8%). Возраст больных варьировал от 18 до 65 лет. Туберкулёз был выявлен впервые у 20 (17,6%) пациентов. После первого неэффективного курса лечения в стационар поступили 43 (37,7%) больных, после двух курсов и более — 40 (35,1%) человек. Рецидив туберкулёза был диагностирован у 11 (9,6%) пациентов.

При распределении по формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулёзом лёгких — 45 (39,5%) человек. Фиброзно-кавернозный туберкулёз диагностирован у 38 (33,3%), туберкулёма — у 26 (22,8%), диссеминированный туберкулёз лёгких — у 3 (2,6%) и казеозная пневмония — у 2 (1,7%) пациентов. Деструктивные изменения в лёгких были выявлены у всех больных (100%). Каверны размером до 2 см наблюдали у 43 (37,7%), 2–4 см — у 61 (53,5%), более 4 см — у 10 (8,8%) пациентов. Туберкулёзная интоксикация у 11 (9,6%) больных была выражена слабо, у 70 (61,4%) — умеренно и у 33 (28,9%) — резко. МБТ в мокроте были обнаружены у всех больных (100%).

В условиях стационара всем больным проводили детальное обследование с помощью клинико-рентгенологических и лабораторных методов. Применяли как обязательные, так и факультативные методы исследования. Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы крови, исследование проводили еженедельно (при необходимости чаще), по гликемическому и глюкозурическому профилям. При поступлении также исследовали уровень гликированного гемоглобина. Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, было проведено комплексное лечение. Применяли индивидуальные режимы химиотерапии с учётом спектра лекарственной устойчивости МБТ и переносимости противотуберкулёзных препаратов. После получения

данных о лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию режима химиотерапии. Кроме того, всем больным независимо от типа СД на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Помимо этого, назначали различные виды патогенетической терапии (физиотерапия, витаминотерапия, гепатопротекторы, плазмаферез, ангиопротекторная терапия, лечение, направленное на улучшение нервной проводимости). Все больные пациенты добровольно подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Все обследованные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 66 (57,9%) больных, у которых туберкулёз лёгких сочетался с СД 1-го типа, во 2-ю — 48 (42,1%) пациентов с сочетанием туберкулёза лёгких и СД 2-го типа.

Сравнительный анализ клинических характеристик обследованных больных показал, что по половому составу группы не различались. В обеих преобладали мужчины (63,6 и 62,5% соответственно; $\chi^2 = 0,272$; $p = 0,603$). Женщины составили 36,4 и 37,3% соответственно; $\chi^2 = 0,05$; $p = 0,92$.

Значительные различия выявлены в возрастном составе групп. У большинства больных в возрасте от 18 до 39 лет отмечен туберкулёз, сочетанный с СД 1-го типа (87,8%). Среди пациентов с СД 2-го типа таких больных было 22,9%; $\chi^2 = 9,52$; $p = 0,002$. Больных туберкулёзом лёгких с сочетанным СД 2-го типа в возрасте старше 40 лет было 77,1%. В группе больных с сопутствующим СД 1-го типа доля таких пациентов составила 12,1%, $\chi^2 = 5,14$; $p = 0,023$ (рис. 1).

Туберкулёз лёгких был выявлен впервые в сравниваемых группах больных соответственно в 15,1 и 20,8% случаев ($\chi^2 = 0,172$; $p = 0,681$). Подавляющее большинство больных в обеих группах были ранее лечены (72,7 и 72,9% соответственно, $\chi^2 = 0,322$; $p = 0,572$). Рецидив туберкулёза наблюдали у 12,1% больных СД 1-го типа и у 6,2% пациентов с СД 2-го типа ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,872$).

Инфильтративный туберкулёз лёгких чаще диагностировали у больных СД 1-го типа (53,0 и 20,8% соответственно; $\chi^2 = 5,631$; $p = 0,018$), а фиброзно-каверноз-

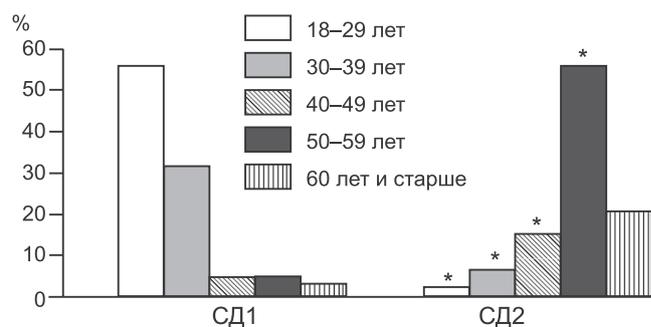


Рис. 1. Частота встречаемости туберкулёза лёгких у больных СД 1-го и 2-го типа в зависимости от возраста.

Примечание. * — здесь и на рис. 2 различия с соответствующим показателем группы больных СД 1-го типа достоверны.

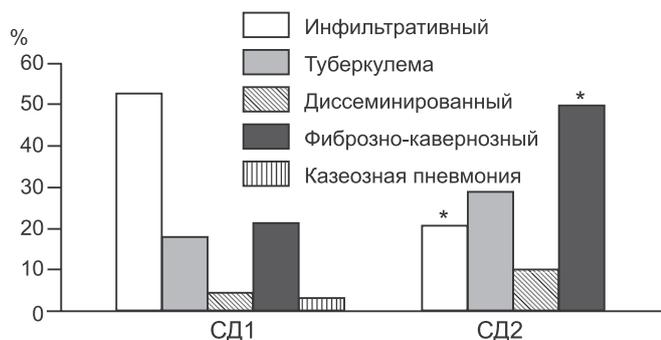


Рис. 2. Частота встречаемости разных форм туберкулеза лёгких у больных СД 1-го и 2-го типа.

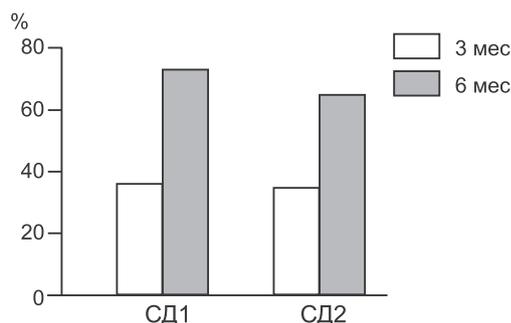


Рис. 3. Частота прекращения бактериовыделения (по посеву мокроты) через 3 и 6 мес лечения у больных обеих групп.

ный туберкулез — у пациентов с СД 2-го типа (при СД 1-го типа — у 21,2% и при СД 2-го типа — у 50,0%; $\chi^2 = 5,177$; $p = 0,023$). Туберкулема по частоте встречаемости в группе больных СД 1-го типа была на третьем месте, а в группе пациентов с СД 2-го типа — на втором (рис. 2).

Сравнительный анализ показал, что резко выраженная туберкулёзная интоксикация в 4 раза чаще отмечалась у пациентов с СД 1-го типа (42,4 и 10,4% соответственно; $\chi^2 = 3,98$; $p = 0,041$).

Деструктивные изменения наблюдали у всех обследованных пациентов. Вместе с тем полости распада в лёгком диаметром до 2 см достоверно чаще встречались у больных туберкулёзом, сочетанным с СД 1-го типа (56,1 и 22,9%; $\chi^2 = 6,788$; $p = 0,009$).

Результаты микробиологических исследований показали, что все больные в обеих группах были бактериовыделителями. Достоверных различий по массивности бактериовыделения между сравниваемыми группами не наблюдали. Все больные выделяли МЛУ МБТ.

Исследуя маркёры нарушения углеводного обмена при поступлении больных в клинику, обнаружили, что СД был компенсированным лишь у 15,1% больных 1-й группы и у 16,7% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 0,049$; $p = 0,802$). У большинства больных обеих групп компенсация СД была неудовлетворительной (84,9 ± 4,4 и 83,3 ± 5,3% соответственно, $\chi^2 = 0,542$; $p = 0,437$).

Достоверных различий при сравнении частоты встречаемости осложнений СД (нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия, полинейропатия, энцефалопатия, диабетическая стопа) в изучаемых группах не выявлено.

Перед началом противотуберкулёзного лечения всем обследованным больным была проведена коррекция нарушений углеводного обмена. Такая тактика лечения очень важна, поскольку известно, что развитие туберкулёзного процесса или его обострение закономерно

сопровождается декомпенсацией СД. Кроме того, нарушение углеводного обмена может снижать эффективность проводимого лечения. В результате коррекции у подавляющего большинства больных обеих групп (в течение 1–2 мес) СД был компенсирован. Лишь у четырёх больных СД 1-го типа и у двух пациентов с СД 2-го типа углеводный обмен остался субкомпенсированным.

Оценку эффективности химиотерапии проводили по данным клинического, бактериологического, рентгенологического и компьютерно-томографического исследований. Результаты лечения оценивали через 6 мес лечения. Симптомы интоксикации к этому сроку исчезли у подавляющего большинства больных обеих групп. Особое внимание уделяли двум основным объективным критериям: частоте и срокам прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты, а также по частоте и срокам закрытия полостей распада.

Анализ эффективности лечения обследованных больных показал, что прекращения бактериовыделения через 6 мес лечения удалось достигнуть у 71,2% больных с сочетанным СД 1-го типа и у 64,6% больных с сочетанным СД 2-го типа ($\chi^2 = 0,615$; $p = 0,457$) (рис.3). Исследование динамики закрытия полостей распада выявило, что к 6 мес. комплексного лечения закрытия полостей распада удалось достигнуть у 59,1% больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя, сочетанным с СД 1-го типа, и у 35,4% больных туберкулёзом с МЛУ МБТ, сочетанным с СД 2-го типа ($\chi^2 = 2,816$, $p = 0,093$). Достоверных различий в частоте встречаемости побочных реакций на противотуберкулёзные препараты в сравниваемых группах мы не наблюдали. Большинство из них были скорректированы без отмены препаратов и изменения режима химиотерапии. Лишь у пяти больных с СД 1-го типа и у двух пациентов с СД 2-го типа произвели вынужденную замену противотуберкулёзных препаратов (из-за нефро- и ототоксичности).

Обсуждение

Результаты проведённых исследований показали, что туберкулёз лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных СД 1-го типа чаще наблюдался у пациентов в возрасте от 18 до 39 лет. Преобладающей формой туберкулёза у этой категории больных был инфильтративный туберкулёз легких с наличием выраженной туберкулёзной интоксикации, полостей распада небольшого размера (до 2 см). У больных СД 2-го типа туберкулёз лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя чаще развивался в возрасте старше 40 лет. У этой категории пациентов чаще выявляли фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких с наличием умеренно выраженной интоксикации. У подавляющего большинства пациентов с СД 1-го и 2-го типа при поступлении в стационар имела место декомпенсация углеводного обмена, что могло способствовать, с одной стороны, развитию туберкулёзного процесса, а с другой — быть одной из причин неэффективности терапии на предыдущих этапах лечения. При комплексном подходе эффективность лечения по прекращению бактериовыделения у больных сравниваемых групп была достаточно высокой. Достоверных различий по этому показателю между группами не выявлено. Закрытие полостей распада в лёгком несколько чаще наблюдали у больных СД 1-го типа, что, вероятно, обусловлено более молодым

возрастом пациентов и особенностями туберкулёзного процесса у этой категории больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 2 August 2017)
2. Нечаева О.Б. Эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2016 год. [Электронный ресурс]: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>
3. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. *Медицинский альянс*. 2017; 3: 28-34.
5. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. *Туберкулез и сахарный диабет*. М.: Медкнига, 2007; 317.
6. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7):e152
7. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. *Врач*. 2017; 2: 24-8.
8. Pablos-Méndez A., Blustein J., Knirsch C.A. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am. J. Public Health*. 1997; 87 (4): 574-9.
9. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сах. диабет*. 2013; 3: 4-10.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 3: 5-10.
11. Bashar M., Alcabes P., Rom W.N., Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001; 120 (5): 1514-19.
12. Fisher-Hoch S.P., Whitney E., McCormick J.B. et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand. J. Infect. Dis*. 2008; 40(11-12): 888-93.

REFERENCES

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 2 August 2017)
2. Nechaeva O.B. Epidemiological indicators for tuberculosis for 2016. [Electronic resource]: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.htm> (in Russian)
3. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
4. Komissarova O.G., Abdullaev R.Y., Mikhaylovsky A.M. Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects. *Meditsinskiy All'yans*. 2017; 3: 28-34. (in Russian)
5. Smurova T.F., Kovaleva S.I. *Tuberculosis and diabetes mellitus*. M.: Medkniiga, 2007. (in Russian)
6. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7):e152
7. Komissarova O.G., Abdullaev R.Y., Konyaeva O.O., Mikhailovsky A.M. Prevalence, clinical manifestations and effectiveness of treatment of tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Vrach*. 2017; 2: 24-8. (in Russian)
8. Pablos-Méndez A., Blustein J., Knirsch C.A. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am. J. Public Health*. 1997; 87 (4): 574-9.
9. Dedov I.I. Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. *Sacharnyy diabet*. 2013; 3: 4-10. (in Russian)
10. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Y. Pathophysiological preconditions for the adverse effect of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis. *Tuberculez i bolezni legkich*. 2014; 3: 5-10. (in Russian)
11. Bashar M., Alcabes P., Rom W.N., Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001; 120 (5): 1514-19.
12. Fisher-Hoch S.P., Whitney E., McCormick J.B. et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand. J. Infect. Dis*. 2008; 40(11-12): 888-93.