

Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета

О.Г.Комиссарова^{1,2}, О.О.Коняева¹, О.О.Бережная², Р.Ю.Абдуллаев¹, И.А.Васильева¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва
(директор — проф. А.Э.Эргешов);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра фтизиатрии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. В.А.Стаханов)

Цель исследования — сопоставление особенностей клинических проявлений и эффективности лечения у больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета. Обследован 41 больной туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 1 типа и 30 пациентов с туберкулезом легких и сахарным диабетом 2 типа. Было установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа чаще наблюдается инфильтративный туберкулез легких, а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — фиброзно-кавернозный. Эффективность комплексного лечения по прекращению бактериовыделения в сравниваемых группах достоверно не различалась (73,2 и 66,7% соответственно). Однако по закрытию каверн в легком лечение было более эффективным у больных сахарным диабетом 1 типа (61,0 против 36,6%), что, вероятно, обусловлено особенностями туберкулезного процесса у данной категории больных.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная и широкая лекарственная устойчивость, сахарный диабет

Efficacy of Treatment of Patients with Multiple and Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Combined with Different Types of Diabetes Mellitus

O.G.Komissarova^{1,2}, O.O.Konyayeva¹, O.O.Berezhnaya², R.Yu.Abdullayev¹, I.A.Vasilyeva¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow
(Director — Prof. A.E.Ergeshov);

²Pirogov Russian National Research Medical University,
Medical Faculty, Department of Phthisiatry, Moscow
(Head of the Department — Prof. V.A.Stakhanov)

The aim of the study was the comparison of the characteristics of clinical manifestations and efficacy of treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple and extensively drug-resistant *M. tuberculosis* combined with different types of diabetes mellitus. There were studied 41 patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus type 1 and 30 patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus type 2. It was established that patients with diabetes mellitus type 1 often diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis, while in patients with diabetes mellitus type 2 it was often found fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. Efficiency of complex treatment for bacterial excretion extinction in the two groups was not significantly different (73.2 and 66.7%, respectively). However, the treatment for closing of cavities in the lung was more effective in patients with diabetes mellitus type 1 (accordingly 61.0 and 36.6%), which was probably due to the peculiarities of tuberculosis process in those patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple and extensively drug resistance, diabetes mellitus

Для корреспонденции:

Комиссарова Оксана Геннадьевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2

Телефон: (499) 785-9071

E-mail: okriz@rambler.ru

Статья поступила 02.02.2015, принята к печати 22.04.2015

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ), с сопутствующим сахарным диабетом является актуальной проблемой современной фтизиатрии. МЛУ МБТ — лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, при которой возбудитель резистентен к двум наиболее эффективным противоту-

беркулезным препаратам — изониазиду и рифампицину. ШЛУ МБТ подразумевает дополнительную к МЛУ резистентность еще и к одному из трех инъекционных препаратов — канамицину, амикацину или капреомицину, а также к фторхинолону (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Объективными предпосылками этого являются как увеличение количества больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, так и неуклонный рост распространенности сахарного диабета. По данным ВОЗ, в 2013 г. в мире были зарегистрированы 480 000 больных МЛУ-туберкулезом. При этом доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных с впервые выявленным процессом составила 3,5%, а среди ранее леченых пациентов — 20,5% [1]. ШЛУ МБТ идентифицирована у 9,0% больных с МЛУ-туберкулезом [1]. В Российской Федерации в 2014 г. зарегистрированы 36 230 больных МЛУ-туберкулезом [2]. Среди впервые выявленных больных МЛУ МБТ зафиксирована в 20,4% случаев [2]. Наличие МЛУ/ШЛУ МБТ — один из ведущих факторов, снижающих возможности этиотропной терапии.

Сахарный диабет (СД) по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2014 г. в мире насчитывалось 387 млн больных СД [3, 4]. По прогнозам МДФ, в 2030 г. число больных СД достигнет 552 млн человек [4, 5]. В РФ в 2014 г., по данным Госрегистрации, с СД зафиксированы 4,04 млн больных [3]. Из них 340 000 больных с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 3,7 млн человек с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3].

Значимость проблемы сахарного диабета для фтизиатров обусловлена особой подверженностью таких больных туберкулезной инфекции. Исследованиями многочисленных ученых показано, что активный туберкулез при сахарном диабете выявляют в 3–11 раз чаще, чем среди остального населения [6–8]. Особенно подвержены заболеванию лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с осложнениями этого заболевания [8]. 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 противотуберкулезных препаратов, что затрудняет лечение туберкулеза у этой категории больных [9, 10]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения МЛУ/ШЛУ МБТ у больных СД чаще диагностируют первичный МЛУ/ШЛУ-туберкулез [6, 11–13]. Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.

Цель исследования — изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с разными типами сахарного диабета.

Пациенты и методы

Был обследован 71 больной туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ в сочетании с СД. Среди обследованных больных преобладали мужчины — 45 (63,4%) человек, женщин было 26 (36,6%). Возраст больных варьировал от 18 до 65 лет. Туберкулез был выявлен впервые у 12 (16,9%) пациентов. После первого неэффективного курса лечения в стационар поступили 27 (38,0%) больных, после двух и более курсов — 25 (35,2%) человек. Рецидив туберкулеза был диагностирован у 7 (9,9%) пациентов.

При распределении по формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулезом легких — 32 (45,1%) человека. Фиброзно-кавернозный туберкулез был диагностирован у 19 (26,8%), туберкулема — у 14 (19,7%), диссеминированный туберкулез легких — у 2 (2,8%) и казеозная пневмония — у 3 (4,2%) пациентов. Деструктивные изменения в легких были выявлены у всех больных (100%). Каверны размером до 2 см наблюдали у 27 (38,0%), 2–4 см — у 38 (53,5%), более 4 см — у 6 (8,5%) пациентов. Туберкулезная интоксикация у 7 (9,9%) больных была выражена слабо, у 44 (61,9%) — умеренно и у 20 (28,2%) — резко. МБТ в мокроте были обнаружены у всех больных (100%). Среди пациентов 45 (63,4%) человек выделяли МЛУ МБТ, а 26 (36,6%) — ШЛУ МБТ. Четверо больных без бактериовыделения поступили в стационар с известным спектром лекарственной устойчивости МБТ.

В условиях стационара всем больным проводили детальное обследование с помощью клинко-рентгенологических и лабораторных методов. Применяли как обязательные, так и факультативные методы исследования. Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы, которое фиксировали ежедневно, а также 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 учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ. После получения последующих данных о лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию режима химиотерапии. Кроме того, всем больным независимо от типа сахарного диабета на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Помимо этого назначали различные виды патогенетической терапии (физиотерапия, витаминотерапия, гепатопротекторы, плазмаферез, ангиопротекторная терапия, терапия, направленная на улучшение нервной проводимости).

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 исследования и их обсуждение

Все обследованные больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 41 (57,7%) больной, у которых туберкулез легких сочетался с сахарным диабетом 1 типа, во 2-ю — 30 (42,3%) пациентов с сочетанием туберкулеза легких и сахарного диабета 2 типа.

Сравнительный анализ клинических характеристик обследованных больных показал, что по половому составу группы не различались. В обеих преобладали мужчины (63,4 и 63,3% соответственно; $\chi^2 = 0,274$; $p = 0,601$). Женщины составили 36,6 и 36,7% соответственно; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,89$.

Значительные различия выявлены в возрастном составе групп. У большинства больных в возрасте от 18 до 39 лет отмечен туберкулез, сочетанный с СД1 (доля больных до 39 лет среди больных туберкулезом с сопутствующим СД1 составила 87,8%, среди пациентов с СД2 — 23,3%; $\chi^2 = 9,46$; $p = 0,002$). В отличие от этого больных в возрасте 40 лет и более чаще наблюдали среди больных туберкулезом легких с сочетанным СД2 (доля больных в возрасте 40 лет и более среди больных туберкулезом с сопутствующим СД1 составила 12,2%, среди пациентов с СД2 — 76,7%; $\chi^2 = 5,09$; $p = 0,024$) (рис. 1).

Частота выявления туберкулеза впервые в сравниваемых группах больных составила 14,6 и 20,0% соответственно ($\chi^2 = 0,167$; $p = 0,683$). Подавляющее большинство больных в обеих группах были с ранее леченым тубер-

кулезом легких (73,2 и 73,3% соответственно, $\chi^2 = 0,327$; $p = 0,562$). Рецидив туберкулеза среди больных СД1 наблюдали в 12,2%, а среди пациентов с СД2 — в 6,7% случаев ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,826$).

Инфильтративный туберкулез легких чаще диагностировали среди больных СД1 (63,4 и 20,0% соответственно; $\chi^2 = 5,61$; $p = 0,018$), а фиброзно-кавернозный туберкулез — у пациентов с СД2 (при СД1 — 2,4% и при СД2 — 60,0%; $\chi^2 = 7,25$; $p = 0,007$). Туберкулема по частоте встречаемости в группе больных СД1 была на 2-м месте, а в группе пациентов с СД2 — на 3-м (рис. 2).

Сравнительный анализ показал, что резко выраженная туберкулезная интоксикация в 4 раза чаще отмечалась среди пациентов с СД1 (41,4 и 10,0% соответственно; $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,043$).

Деструктивные изменения наблюдали у всех обследованных пациентов. Вместе с тем полости распада в легком диаметром до 2 см достоверно чаще встречались среди больных туберкулезом, сочетанным с СД1 (56,1 и 13,3%; $\chi^2 = 5,99$; $p = 0,014$).

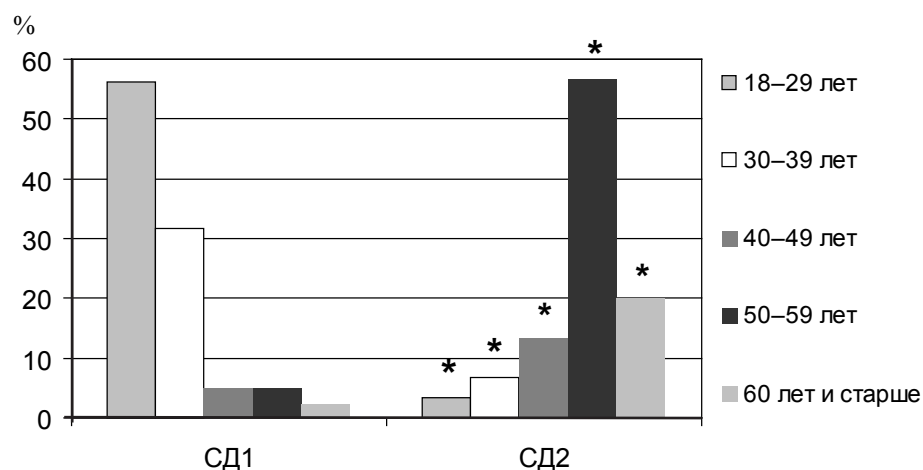


Рис. 1. Частота встречаемости туберкулеза легких среди больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от возраста. * — различия с соответствующим показателем группы больных с сахарным диабетом 1 типа достоверны.

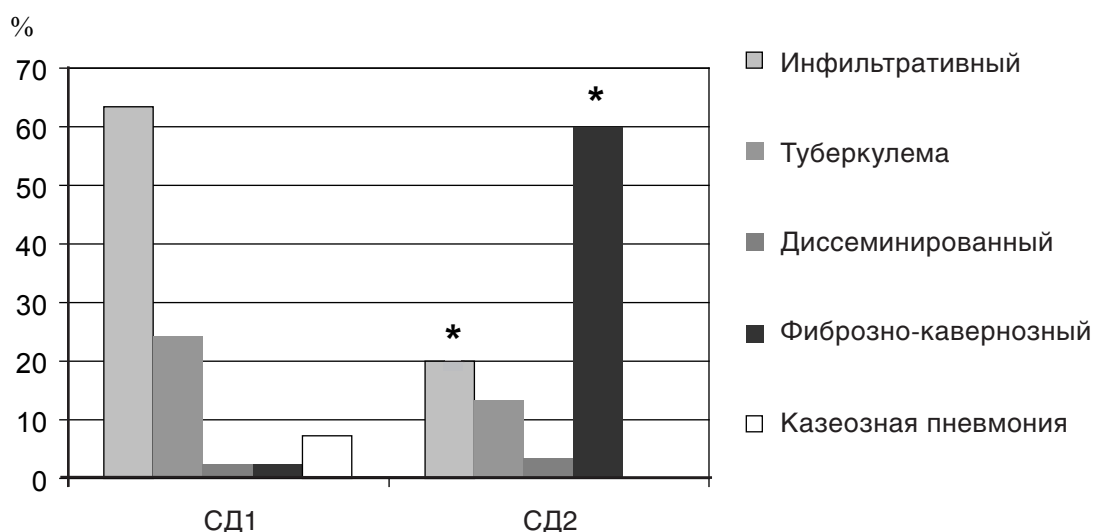


Рис. 2. Частота встречаемости разных форм туберкулеза легких среди больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. * — различия с соответствующим показателем группы больных с сахарным диабетом 1 типа достоверны.

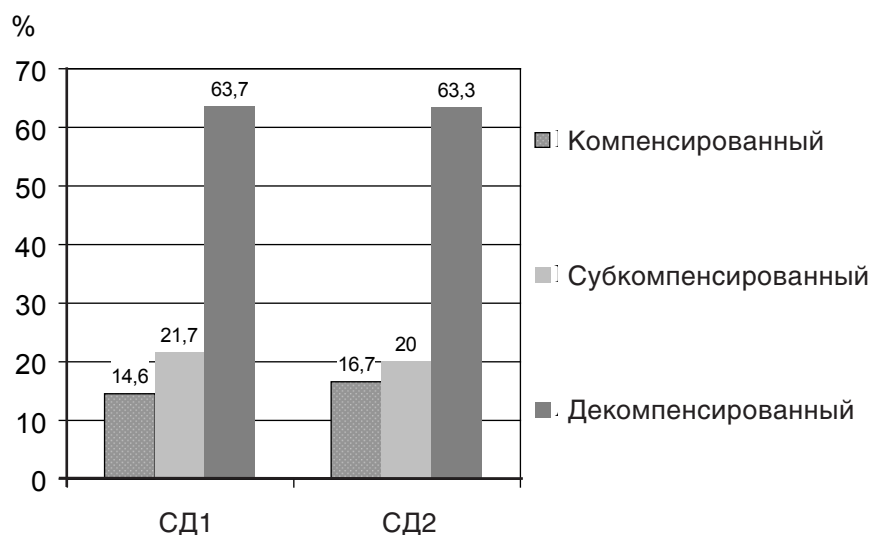


Рис. 3. Частота встречаемости компенсации нарушений углеводного обмена до начала лечения у больных исследуемых групп.

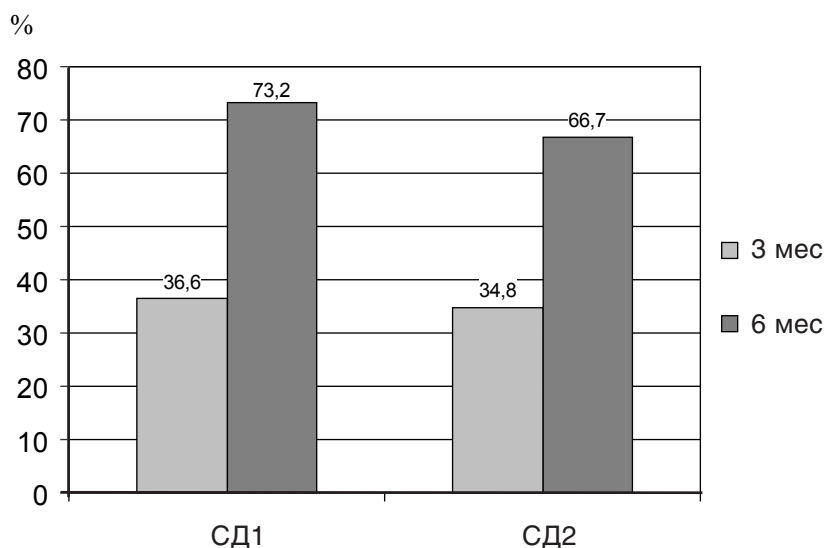


Рис. 4. Частота прекращения бактериовыделения (по посеву мокроты) через 3 и 6 мес лечения у больных исследуемых групп.

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

Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ показал, что МЛУ МБТ чаще отмечали среди больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом 1 типа (75,6 и 36,6% соответственно; $\chi^2 = 4,09$; $p = 0,043$).

При исследовании маркеров нарушения углеводного обмена при поступлении больных в клинику обнаружено, что нарушение углеводного обмена было компенсированным лишь у 14,6% больных 1-й группы и у 16,7% пациентов из 2-й ($\chi^2 = 0,052$; $p = 0,819$). У большинства больных обеих групп компенсация нарушений углеводного обмена была неудовлетворительной ($85,4 \pm 5,5$ и $83,3 \pm 6,8\%$ соответственно, $\chi^2 = 0,537$; $p = 0,464$) (рис. 3).

Достоверных различий при сравнении частот встречаемости осложнений сахарного диабета (нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия, полинейропатия, энцефалопатия,

диабетическая стопа) в рассматриваемых группах не выявлено.

Перед началом противотуберкулезного лечения всем обследованным больным была проведена коррекция нарушений углеводного обмена. Такая тактика лечения очень важна, поскольку известно, что развитие туберкулезного процесса или его обострение закономерно сопровождаются декомпенсацией нарушений углеводного обмена [14]. Кроме того, декомпенсация нарушений углеводного обмена может снижать эффективность проводимого лечения [14]. В результате коррекции у подавляющего большинства больных обеих групп (в течение 1–2 мес) нарушение углеводного обмена было компенсировано. Лишь у 2 больных с СД1 и у 1 пациента с СД2 нарушение углеводного обмена носило субкомпенсированный характер.

Оценку эффективности химиотерапии проводили по данным клинического, бактериологического, рентгенологического и компьютерно-томографического исследований. Результаты лечения оценивали через 6 мес ле-

чения. 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 73,2% больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, сочетанным с СД1, и у 66,7% больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, сочетанным с СД2 ($\chi^2 = 0,646$; $p = 0,421$) (рис. 4). Исследование динамики закрытия полостей распада выявило, что к 6 мес комплексного лечения закрытия полостей распада удалось достигнуть у 61,0% больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, сочетанным с СД1, и у 36,6% больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, сочетанным с СД2 ($\chi^2 = 2,08$; $p = 0,149$). Достоверных различий в частотах встречаемости побочных реакций на противотуберкулезные препараты в сравниваемых группах мы не наблюдали. Большинство из них были скорректированы без отмены препаратов и изменения режима химиотерапии. Лишь у 3 больных с СД1 и у 1 пациента с СД2 произвели вынужденную замену противотуберкулезных препаратов (из-за нефро- и ототоксичности).

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что туберкулез легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с сахарным диабетом 1 типа чаще наблюдался у пациентов в возрасте от 18 до 39 лет. Превалирующей формой туберкулеза у этой категории больных был инфильтративный туберкулез легких с наличием выраженной туберкулезной интоксикации, полостей распада небольшого размера (до 2 см). У больных с сахарным диабетом 2 типа туберкулез легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя чаще развивался в возрасте старше 40 лет. У этой категории пациентов чаще выявляли фиброзно-кавернозный туберкулез легких с наличием умеренно выраженной интоксикации. У подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа при поступлении в стационар имела место декомпенсация углеводного обмена, что могло способствовать, с одной стороны, развитию туберкулезного 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 легком несколько чаще наблюдали у больных сахарным диабетом 1 типа, что, вероятно, обусловлено более молодым возрастом пациентов и особенностями туберкулезного процесса у этой категории больных.

Литература

1. Global Tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08 [Electronic resource] // WHO [Official website]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en (accessed: 15.01.2015).

2. Ситуация по туберкулезу и работа противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2014 году [Электронный ресурс] // ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [Официальный сайт]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения: 15.01.2015).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сах. диабет. 2015. № 1S. С.1–112.
4. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition revision 2014 [Electronic resource] // IDF [Official website]. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (accessed: 15.01.2015).
5. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сах. диабет. 2013. № 3. С.4–10.
6. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберк. и бол. легких. 2012. № 11. С.3–7.
7. Dobler C.C., Flack J.R., Marks G.B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study // BMJ Open. 2012. V.2 (1). P.e000666.
8. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies // PLoS Med. 2008. V.5 (7). P.e152.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сах. диабет. 2013. № 1S. С.1–120.
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туберк. и бол. легких. 2014. № 3. С.5–10.
11. 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. V.87 (4). P.574–579.
12. Bashar M., Alcades 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. V.120 (5). P.1514–1519.
13. Fisher-Hoch S.P., Whitney E., McCormick J.B. et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis // Scand J Infect Dis. 2008. V.40 (11–12). P.888–893.
14. Карачунский М.А., Коссий Ю.Е., Яковлева О.Б. Особенности клинической симптоматики и течения туберкулеза легких у больных с разными типами сахарного диабета // Пробл. туберкулеза. 1993. № 4. С.20–21.

Информация об авторах:

Коняева Ольга Олеговна, врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза
Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2
Телефон: (499) 785-9071
E-mail: olgakoniayeva@gmail.com

Бережная Ольга Олеговна, ординатор кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2
Телефон: (499) 785-9071
E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза
Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2
Телефон: (499) 785-9071
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Васильева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза
Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2
Телефон: (499) 785-9071
E-mail: vasil39@list.ru