

Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом

О.Г.Комиссарова^{1,2}, Р.Ю.Абдуллаев^{✉1}, С.В.Алешина¹, В.В.Романов¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉rizvan0403@yandex.ru

Цель исследования. Изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (*Mycobacterium tuberculosis*) у больных с разными типами сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Обследованы 66 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с СД типа 1 (СД 1) и 48 пациентов с туберкулезом легких и сопутствующим СД типа 2 (СД 2).

Результаты и выводы. Установлено, что у больных СД 1 туберкулез с МЛУ возбудителя чаще наблюдался у мужчин в возрасте до 40 лет в виде инфильтративного туберкулеза легких с наличием распада в легочной ткани размером до 2 см в диаметре, бактериовыделением и резко выраженной интоксикацией. У больных СД 2 туберкулез с МЛУ чаще наблюдался у мужчин в возрасте старше 40 лет в виде фиброзно-кавернозного туберкулеза с наличием распада в легочной ткани размером более 2 см в диаметре, 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 легком лечение было более эффективным у больных СД 1, что, вероятно, обусловлено особенностями туберкулезного процесса у данной категории больных.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, сахарный диабет.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 29–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.29-32

Original research

Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with diabetes mellitus

O.G. Komissarova^{1,2}, R.Yu. Abdullaev^{✉1}, S.V. Aleshina¹, V.V. Romanov¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, ul. Yauzskaya alleya, d. 2;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉rizvan0403@yandex.ru

Abstract

Aim. The aim of the study was to study the clinical manifestations and effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* in patients with different types of diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 66 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 1 diabetes mellitus and 48 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 2 diabetes were examined.

Results and conclusions. 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 negativation 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.

Key words: 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 *Mycobacterium tuberculosis* in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 29–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.29-32

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Объективными предпосылками этого являются как увеличение числа больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (*Mycobacterium tuberculosis* – МБТ), так и неуклонный рост распространенности СД.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире были зарегистрированы 600 тыс. больных с МЛУ МБТ (490 тыс. больных с устойчивостью к изониазиду

и рифампицину и 110 тыс. пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину) [1]. В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрированы 37 925 больных туберкулезом с МЛУ МБТ [2].

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим СД. По темпам распространения СД опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации, в 2016 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [3]. В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД [4]. РФ по числу больных СД занимает 5-е место в мире. По данным

Госрегистра, в РФ в 2016 г. были зарегистрированы 4,38 млн больных СД [3]. СД является фактором риска развития туберкулеза. У больных СД туберкулез выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [5–8].

Особенно подвержены заболеванию туберкулезом лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с его осложнениями [5, 7]. 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 [5, 9, 10]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения МЛУ МБТ у больных СД чаще диагностируют первичный туберкулез с МЛУ возбудителя [4, 5, 11, 12]. Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы туберкулеза легких с МЛУ возбудителя у больных СД.

Цель исследования – изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких с МЛУ возбудителя у пациентов с разными типами СД.

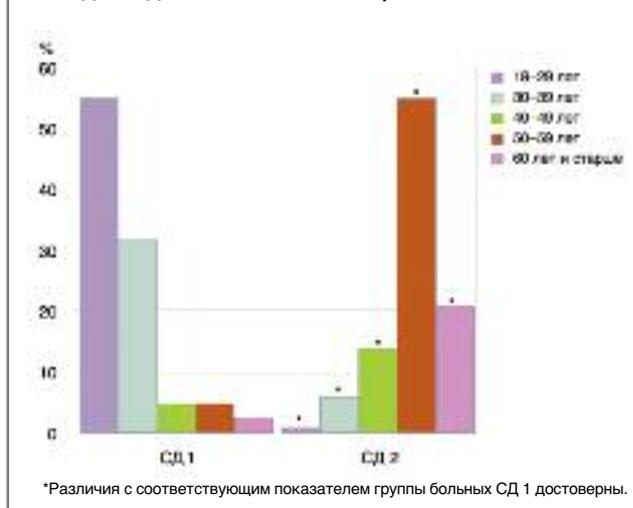
Материалы и методы

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

При распределении по формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулезом легких – 45 (39,5%) человек. Фиброзно-кавернозный туберкулез был диагностирован у 38 (33,3%), туберкулема – у 26 (22,8%), диссеминированный туберкулез легких – у 3 (2,6%) и казеозная пневмония – у 2 (1,7%) пациентов. Деструктивные изменения в легких были выявлены у всех больных (100%). Каверны размером до 2 см наблюдали у 43 (37,7%) больных, 2–4 см – у 61 (53,5%), более 4 см – у 10 (8,8%) пациентов. Туберкулезная 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 пациентам 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, которое 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 учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. После получения последующих 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

Рис. 1. Частота встречаемости туберкулеза легких среди больных СД 1 и СД 2 в зависимости от возраста.



терапия, лечение, направленное на улучшение нервной проводимости).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Определение достоверности различий между качественными показателями сравнимых 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 66 (57,9%) больных, у которых туберкулез легких сочетался с СД 1, во 2-ю – 48 (42,1%) пациентов с сочетанием туберкулеза легких и СД 2.

Сравнительный анализ клинических характеристик больных показал, что по половому составу группы не различались. В обеих группах 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 туберкулез, сочетанный с СД 1 (87,8%). Среди пациентов с СД 2 таких больных было 22,9% ($\chi^2=9,52$; $p=0,002$). Больных в возрасте старше 40 лет чаще наблюдали среди пациентов с туберкулезом легких, сочетанным с СД 2 (77,1%). В группе больных с сопутствующим СД 1 доля таких пациентов составила 12,1% ($\chi^2=5,14$; $p=0,023$); рис. 1.

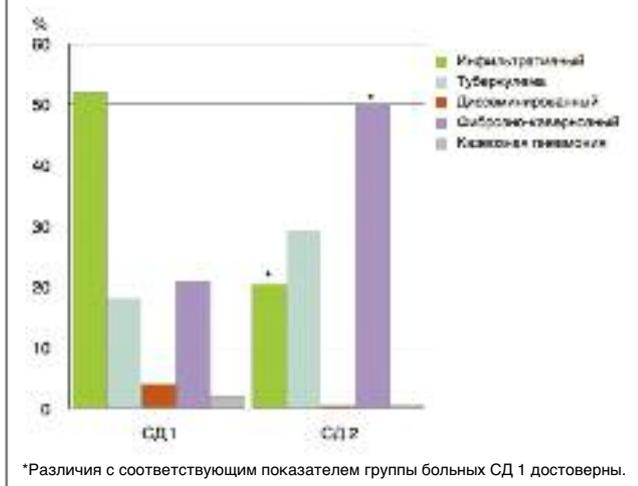
Туберкулез легких был выявлен впервые в сравниваемых группах больных соответственно в 15,1 и 20,8% случаев ($\chi^2=0,172$; $p=0,681$). Подавляющее большинство больных в обеих группах были ранее лечены (72,7 и 72,9% соответственно, $\chi^2=0,322$; $p=0,572$). Рецидив туберкулеза среди больных СД 1 наблюдали в 12,1%, а среди пациентов с СД 2 – в 6,2% случаев ($\chi^2=0,07$; $p=0,872$).

Инфильтративный туберкулез легких чаще диагностировали среди больных СД 1 (53,0 и 20,8% соответственно; $\chi^2=5,631$; $p=0,018$), а фиброзно-кавернозный туберкулез – у пациентов с СД 2 (при СД 1 – 21,2% и при СД 2 – 50,0%; $\chi^2=5,177$; $p=0,023$). Туберкулема по частоте встречаемости в группе больных СД 1 была на третьем месте, а в группе пациентов с СД 2 – на втором (рис. 2).

Сравнительный анализ показал, что резко выраженная туберкулезная интоксикация в 4 раза чаще отмечалась у пациентов с СД 1 (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 легком диаметром до 2 см достоверно чаще встречались у больных туберкулезом, сочетанным с СД 1 (56,1 и 22,9%; $\chi^2=6,788$; $p=0,009$).

Рис. 2. Частота встречаемости разных форм туберкулеза легких среди больных СД 1 и СД 2.



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.

При исследовании маркеров нарушения углеводного обмена при поступлении больных в клинику обнаружено, 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 ($84,9 \pm 4,4$ и $83,3 \pm 5,3\%$ соответственно, $\chi^2=0,542$; $p=0,437$).

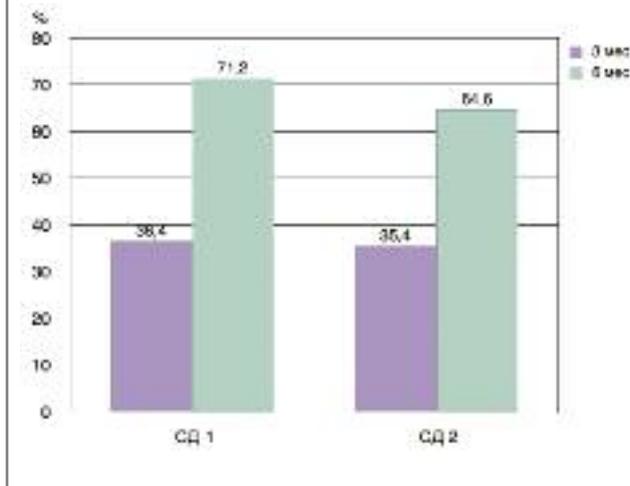
Достоверных различий при сравнении частоты встречаемости осложнений СД (нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия, полинейропатия, энцефалопатия, диабетическая стопа) в изучаемых группах не выявлено.

Перед началом 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 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 4 больных СД 1 и у 2 пациентов с СД 2 углеводный обмен остался субкомпенсированным.

Оценку эффективности химиотерапии проводили по данным клинического, бактериологического, рентгенологического и компьютерно-томографического исследований. Результаты лечения оценивали через 6 мес. 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% пациентов с сочетанным СД 1, и у 64,6% пациентов с сочетанным СД 2 ($\chi^2=0,615$; $p=0,457$); рис. 3. Исследование динамики закрытия полостей распада выявило, что к 6 мес комплексного лечения закрытия полостей распада удалось достигнуть у 59,1% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с СД 1, и у 35,4% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с СД 2 ($\chi^2=2,816$, $p=0,093$). Достоверных различий в частоте встречаемости побочных ре-

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



акций на противотуберкулезные препараты в сравниваемых группах мы не наблюдали. Большинство из них были скорректированы без отмены препаратов и изменения режима химиотерапии. Лишь у 5 больных СД 1 и у 2 пациентов с СД 2 произвели вынужденную замену противотуберкулезных препаратов (из-за нефро- и ототоксичности).

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что туберкулез легких с МЛУ МБТ у больных СД 1 чаще наблюдался у пациентов в возрасте от 18 до 39 лет. Преобладающей формой туберкулеза у этой категории больных был инfiltrативный туберкулез легких с наличием выраженной туберкулезной интоксикации, полостей распада небольшого размера (до 2 см). У больных СД 2 туберкулез легких с МЛУ МБТ 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 СД 1 и СД 2 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 СД 1, что, вероятно, обусловлено более молодым возрастом пациентов и особенностями туберкулезного процесса у этой категории больных.

Литература/References

- World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. Accessed 2 August 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Нечаева О.Б. Эпидемиологические показатели по туберкулезу за 2016 год. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> / Nechaeva O.B. Epidemiologicheskie pokazateli po tuberkulezu za 2016 god. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.htm> [in Russian]
- IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 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. / Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyayeva O.O., Mikhailovskii A.M. Rasprostranennost', klinicheskie proiavleniia i effektivnost' lecheniia tuberkuleza u bolnykh sakharnym diabetom. *Vrach*. 2017; 2: 24–8.

- tivnost' lecheniia tuberkuleza u bol'nykh sakharnym diabetom. Vrach. 2017; 2: 24–8. [in Russian]
5. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. / Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. M.: Medkniga, 2007. [in Russian]
 6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. Медицинский альманс. 2017; 3: 28–34. / Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Mikhailovskii A.M. Sakharnyi diabet kak faktor riska razvitiia tuberkuleza: patofiziologicheskie aspekty. Meditsinskiy al'ians. 2017; 3: 28–34. [in Russian]
 7. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med 2008; 5 (7): e152.
 8. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013; 3: 4–10. / Dedov I.I. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta i ego oslozhnenii. Sakharnyi diabet. 2013; 3: 4–10. [in Russian]
 9. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. Am J Public Health 1997; 87 (4): 574–9.
 10. Bashir M, Alcázar P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. Chest 2001; 120 (5): 1514–9.
 11. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. Scand J Infect Dis 2008; 40 (11–12): 888–93.
 12. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2014; 3: 5–10. / Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriatnogo vliianiia sakharnogo diabeta na techenie tuberkuleza legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 3: 5–10. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ; проф. каф. фтизиатрии ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Алешина Светлана Васильевна – врач-фтизиатр, 3-е терапевтическое отделение ФГБНУ ЦНИИТ

Романов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ