

На правах рукописи

Алёшина Светлана Васильевна

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Москва 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Абдуллаев Ризван Юсиф оглы**

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

Мякишева Татьяна Владимировна

доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 06 » июня 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема туберкулеза у больных сахарным диабетом (СД) в настоящее время привлекает особое внимание фтизиатров. Связано это с высокой частотой заболеваемости туберкулезом у больных сахарным диабетом, а также с низкой эффективностью лечения этой категории пациентов [Комиссарова О.Г. и соавт., 2012; 2017].

В настоящее время несмотря на стабилизацию ситуация по туберкулезу в мире и в Российской Федерации (РФ) остается напряженной в виду высокой доли больных туберкулезом, выделяющих *M. tuberculosis* (МБТ) со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [Эргешов А.Э., 2018; Нечаева О.Б., 2020, 2021; Global tuberculosis report, 2022]. Последние годы наблюдается значительный рост числа больных сахарным диабетом, который является фактором риска заболеваемости туберкулезом [Дедов И.И. и соавт., 2021; IDF Diabetes Atlas 10th edition, 2021; Комиссарова О.Г., 2017; Critchley J.A. et al., 2017].

Одним из важных факторов, снижающих эффективность химиотерапии туберкулеза, являются нежелательные побочные реакции (НПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) [Мишин В.Ю. и соавт., 2004; Чумакова Е.С., 2017; Иванова Д.А. и соавт., 2020]. Известно, что больные туберкулезом легких длительное время принимают несколько противотуберкулезных препаратов, каждый из которых обладает токсическим и сенсibiliзирующим эффектом. В результате эти эффекты могут суммироваться. При туберкулезе легких, сочетанным с сахарным диабетом, массивную лекарственную нагрузку получает пациент, исходно имеющий скомпрометированное состояние здоровья (нарушение обменных процессов, дисфункция иммунной системы, осложнения сахарного диабета и др.). Все это может способствовать увеличению ожидаемой частоты НПР на ПТП у этой категории пациентов.

В этой связи особую актуальность представляет изучение частоты и видов осложнений СД, нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в процессе лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и разработка подходов к созданию наиболее оптимальных режимов химиотерапии для этой категории пациентов.

Степень разработанности исследования

Нежелательные побочные реакции на ПТП ранее изучались у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом лёгких [Ливчане Э., 2003; Мишин В.Ю., 2007; Мордык А.В. и соавт., 2015; Чумакова Е.С., 2017;

Иванова Д.А., 2018; Abera W. et al., 2016; Lee C.M. et al., 2016]. Авторы установили, что частота встречаемости НПР на ПТП колеблется в широких пределах (от 8,0 до 93,3% случаев). При этом наиболее часто наблюдались гепатотоксические, аллергические и гастроинтестинальные реакции. Вместе с тем, у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом до настоящего времени такие исследования не проводились. Известно, что сахарный диабет сопровождается глубокими метаболическими нарушениями, а также наличием осложнений СД [Дедов И.И. и соавт., 2020]. В таких условиях шансы развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты могут значительно возрасти. Поэтому изучение частоты и видов НПР на ПТП при лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, и их влияние на эффективность лечения этой категории пациентов, представляет большой интерес.

Цель исследования:

Разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения туберкулеза легких у впервые выявленных и ранее леченных больных с сахарным диабетом.
2. Изучить частоту и характер осложнений сахарного диабета у больных туберкулезом легких.
3. Изучить изменение маркеров углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, в процессе лечения.
4. Изучить частоту и виды нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без сахарного диабета в процессе лечения.
5. Изучить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, при наличии и отсутствии нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.
6. Разработать научно-обоснованные подходы к ведению больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и выбору оптимального режима химиотерапии.

Научная новизна

Впервые в сравнительном аспекте изучены особенности клинического течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без сахарного диабета.

Впервые изучены частота и характер осложнений сахарного диабета у больных туберкулезом легких с сочетанной патологией.

Впервые изучены в динамике ежемесячные изменения маркеров нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, в течение 6 месяцев противотуберкулезной терапии.

Впервые изучены частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом в сравнении с больными без сахарного диабета.

Впервые проведено изучение в сравнительном аспекте частоты и выраженности гиперурикемии у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

Впервые предложен научно-обоснованный подход к выбору оптимальных режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты проведенных исследований показали, что осложнения сахарного диабета наблюдались у подавляющего большинства больных туберкулезом, сочетанного с СД. Наиболее часто наблюдались энцефалопатия, полинейропатия и макроангиопатия. Сравнительный анализ показал, что нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты в группе больных туберкулезом легких, сочетанным СД, наблюдались чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД. При этом шансы развития НПР на ПТП у больных туберкулезом, сочетанным с СД в 4 раза выше по сравнению с больными туберкулезом легких без СД. Детальный анализ показал, что гепатотоксические и аллергические реакции значимо чаще наблюдались в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. Было установлено, что нежелательные побочные реакции на аминогликозиды, пиразинамид, циклосерин и протионамид наблюдались достоверно чаще у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. Вероятно, это было связано с наличием у этой категории пациентов осложнений сахарного диабета (диабетической нефропатии, нейропатии и нарушений морфофункционального состояния печени и ЖКТ). Полная отмена противотуберкулезного препарата и его замена на другой в процессе лечения чаще наблюдалась в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Детальный анализ показал, что значимо чаще приходилось отменять аминогликозиды, циклосерин и капреомицин. Отмена этамбутола и теризидона наблюдалось только у больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом. Анализ эффективности лечения

туберкулеза легких среди пациентов с сопутствующим СД в зависимости от наличия и отсутствия НПР на ПТП показал, что благодаря проведению комплексного лечения больных, своевременной диагностике НПР на ПТП и их коррекции эффективность лечения больных с НПР на ПТП и без них были сопоставимы, и различия между группами были не значимыми.

Методология и методы диссертационного исследования.

В исследование вошли 441 взрослых ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом лёгких. Все пациенты были разделены на две группы: основную группу составили пациенты, у которых туберкулез легких сочетался с сахарным диабетом (235 человек), в группу сравнения вошли 206 больных туберкулезом легких без сахарного диабета. Всем больным проводилось детальное общеклиническое обследование, лучевые и инструментальные методы, а также лабораторные методы исследования. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием функции печени, почек, поджелудочной железы, показателей электролитного обмена, уровня мочевой кислоты. Состояние углеводного обмена оценивали путем определения уровня гликированного гемоглобина, уровня гликемии натощак и глюкозурии. Пациенты были обследованы узкими специалистами.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Особенности течения туберкулезного процесса как у больных впервые выявленным, так и ранее леченым туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом являются частое формирование туберкулем, распад легочной ткани и бактериовыделение с МЛУ МБТ.
2. У подавляющего большинства больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, чаще наблюдаются осложнения сахарного диабета в виде энцефалопатии, полинейропатии и макроангиопатии. С увеличением длительности сахарного диабета повышается частота встречаемости осложнений.
3. У больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, значительно чаще по сравнению с больными без сахарного диабета выявляются нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты. Неустраняемые нежелательные побочные реакции чаще возникают на аминогликозиды, капреомицин, циклосерин и пипразинамид в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД.

4. Применение индивидуализированного подхода к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе изучения осложнений сахарного диабета, мониторинга и своевременной коррекции нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты позволяет достичь эффективности лечения пациентов с наличием НПР сопоставимой с пациентами без НПР.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторных исследований у 441 больного, использованием необходимых и современных методов диагностики и лечения в соответствии с поставленными задачами, а также применением современных методик статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на конференциях и конгрессах: ERS International congress, 28 октября-02 ноября 2019, Мадрид, Испания; VIII Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием, 25–27 ноября 2019 г., Санкт-Петербург; Конференция молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ» 21-22 марта 2019г., Москва; VII ежегодная конференция Московских фтизиатров с международным участием, 26-27 сентября 2019, Москва; Межрегиональная научно-практическая конференция «Туберкулезная инфекция - актуальные вопросы и пути их решения», 24 мая 2019г., Саратов; XIV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», 28-30 марта 2022г., Москва; X Ежегодная конференция московских фтизиатров «Латентная туберкулезная инфекция в мегаполисе: эпидемиология, методы диагностики и ведения пациентов», 01-02 сентября 2022 г., Москва; XI Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров, 24-25 ноября, Санкт-Петербург, 2022.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, направлениям исследования пункт 1 - общие вопросы фтизиатрии, пункт 6 - персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями и пункт 8 - негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также

используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации, последипломного образования и телемедицины ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Личный вклад автора.

Автором осуществлялось непосредственное участие на всех этапах работы от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, 9 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом» (уникальный номер 0515-2015-0020).

Структура и объем диссертации.

Работа состоит из 142 страниц машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также библиографический указатель, включающий 134 источника, из них 79 иностранных. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и документирована 47 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Исследование по дизайну представляло собой открытое частично ретроспективное и частично проспективное, когортное. В исследование вошли 235 взрослых больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с СД, проходивших стационарное лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2008 по 2020 гг.,

набранных сплошным методом. Контрольную группу составили 206 больных туберкулезом легких, набранных проспективно в период 2018-2020 гг.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

I этап (Особенности течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких)



II – этап (Осложнения СД и динамика изменения маркеров углеводного обмена)



III- этап (НПР на ПТП)



IV – этап (Эффективность лечения)



Рис.1.- Дизайн исследования.

Расчет выборки производился с помощью онлайн калькулятора Epi Tools для проспективного когортного исследования. Отбор пациентов проходил согласно критериям включения и исключения. Критериями включения в исследование явились: возраст 18 лет и старше, больные

туберкулезом легких и туберкулезом легких с сопутствующим СД. Критериями исключения служили наличие ВИЧ-инфекции, злокачественных опухолей, алкоголизма и наркомании, аутоиммунных заболеваний, вирусных гепатитов, беременность и период лактации.

Пациенты были разделены на две группы: основную группу составили пациенты, у которых туберкулез легких сочетался с сахарным диабетом (235 человек) (Группа ТБ и СД), в группу сравнения вошли 206 больных туберкулезом легких без сахарного диабета (Группа ТБ без СД).

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всем больным проводилось детальное обследование с применением общеклинических, лучевых, инструментальных и лабораторных методов исследования. Из лучевых методов диагностики использовались рентгенологическое обследование органов грудной клетки, компьютерная томография (КТ), которая проводилась перед началом лечения и затем через 3 и 6 месяцев лечения с целью оценки распространённости туберкулёзного процесса и эффективности лечения в динамике. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, микробиологическое исследование биологического материала и биохимический анализ крови с оценкой степени нарушения углеводного обмена (по уровню гликированного гемоглобина, гликемии натощак и глюкозурии), с определением морфофункционального состояния печени (по содержанию общего и прямого билирубина, активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), функционального состояния почек (по показателю скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина и мочевины), маркеров повреждения поджелудочной железы (по активности амилазы в крови и моче, а также липазы в сыворотке крови), а также с оценкой состояния электролитного обмена (по показателям уровня калия, натрия, магния и хлора). Лабораторные исследования проводили при поступлении больных в стационар и далее ежемесячно в течение 6 месяцев. С помощью инструментальных методов проводили исследования функции внешнего дыхания, электрокардиографию и УЗИ органов брюшной полости. Больным с СД назначали консультацию эндокринолога. Всем больным по показаниям назначали консультации узких специалистов: кардиолога, невропатолога, отоларинголога, окулиста, нефролога и других.

Определяли частоту (в %) развития НПР на ПТП в целом, а также уровень и типы НПР, и их связь с принимаемыми препаратами. Тяжесть НПР на ПТП определяли с помощью Критериев токсичности NCI CTCAE версия 5.0 и Критериев токсичности DMID (2007). Прием ПТП, вызвавшего НПР,

прекращали при НПР III и IV степени тяжести по решению врачебной комиссии. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения НПР на ПТП и улучшения состояния пациента.

Лечение больных в стационаре проводилось комплексно. При этом применялись режимы химиотерапии туберкулеза, согласно Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ» (в ретроспективной части исследования). Также применялась патогенетическая терапия (витаминотерапия, антиагреганты, антиоксиданты и др.), коллапсотерапия и клапанная бронхоблокация по показаниям.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. Для описания в численном выражении того, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора рассчитывался показатель отношения шансов – ОШ с доверительным интервалом, представленный в виде ОШ и ДИ 95%. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно дизайну исследования, на первом этапе проводили сравнительный анализ особенностей течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких у больных сочетанного с СД и без СД. В литературе имеется определенный объем информации об особенностях течения туберкулеза у больных с сочетанным СД. Во всех этих работах туберкулез изучен в зависимости от типа (1 и 2) сахарного диабета. Вместе с тем, для фтизиатров большой интерес представляет изучение в сравнительном аспекте особенностей клинического течения специфического процесса у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом при их

сочетании с сахарным диабетом. Больные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 95 больных впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с СД (В/В-ТБ и СД). Вторую группу составили 92 больных впервые выявленным туберкулезом легких без СД (В/В-ТБ без СД). Третья группа состояла из 140 больных ранее леченным туберкулезом легких в сочетании с СД (Р/Л-ТБ и СД). И наконец в четвертую группу вошло 114 пациентов с ранее леченным туберкулезом без сахарного диабета (РЛ-ТБ без СД). Результаты исследования показали, что по половому составу группы достоверно не различались. Во всех группах преобладали мужчины (у больных В/В-ТБ и СД - 51,6%, В/В-ТБ без СД - 55,4%, Р/Л-ТБ и СД - 52,9 и Р/Л-ТБ без СД - 52,6%; $p > 0,05$). Женщины составили 48,4%, 44,6%, 47,1% и 47,4% соответственно ($p > 0,05$). Возраст старше 40 лет значимо чаще наблюдали у больных впервые выявленным туберкулезом легких с сочетанным СД по сравнению с больными без СД (при В/В-ТБ и СД - 63,2% и В/В-ТБ без СД - 12,0%; $p < 0,01$). Возраст от 18 до 40 лет значимо чаще выявлялся у пациентов впервые выявленным туберкулезом без СД (при В/В-ТБ и СД - 36,8% и В/В-ТБ без СД - 88,0%; $p < 0,01$). Аналогичная картина была выявлена при анализе возраста пациентов с ранее леченным туберкулезом. Возраст более 40 лет чаще наблюдали у больных Р/Л-ТБ и СД по сравнению с больными Р/Л-ТБ без СД (соответственно 60,0% и 20,2%; $p < 0,01$), а возраст от 18 до 40 лет - у больных ранее леченным ТБ без СД (соответственно 40,0% и 79,8% $p < 0,01$).

У больных впервые выявленным туберкулезом легких, инфильтративный туберкулез встречался более чем в половине случаев в обеих группах пациентов (при В/В-ТБ и СД - 56,8% и В/В-ТБ без СД - 53,3%; $p > 0,05$). Туберкулемы легких по частоте встречаемости среди пациентов с СД занимали второе место и наблюдались значимо чаще по сравнению с больными без СД (при В/В-ТБ и СД - 22,1% и В/В-ТБ без СД - 8,7%; $p < 0,01$). В группе больных без СД второе место по частоте встречаемости занимал диссеминированный туберкулез легких, который выявлялся значимо чаще по сравнению с пациентами с СД (при В/В-ТБ и СД - 3,2% и В/В-ТБ без СД - 13,1%; $p < 0,02$). Очаговый, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, а также казеозная пневмония в сравниваемых группах наблюдались у небольшого количества пациентов в обеих группах и значимо не различались.

При ранее леченом туберкулезе в обеих группах чаще наблюдался фиброзно-кавернозный туберкулез легких (Р/Л-ТБ и СД - 37,1% и Р/Л-ТБ без СД - 45,5%; $p > 0,05$). Второе место по частоте встречаемости в группе пациентов с СД занимали туберкулемы легких и наблюдались значимо чаще по сравнению с больными без СД (Р/Л-ТБ и СД - 26,4% и Р/Л-ТБ без СД -

8,9%; $p < 0,01$). Инфильтративный туберкулез легких в этой группе занимал лишь третье место и по частоте встречаемости достоверно не отличался от больных без СД (Р/Л-ТБ и СД – 22,1% и Р/Л-ТБ без СД – 25,7%; $p > 0,05$). Кавернозный туберкулез чаще наблюдался в группе больных без СД (Р/Л-ТБ и СД – 2,1% и Р/Л-ТБ без СД – 10,9%; $p < 0,01$). Остальные формы туберкулеза в обеих группах наблюдались у небольшого количества больных.

Одностороннее поражение легких при впервые выявленном туберкулезе чаще наблюдалось у больных без СД (при В/В-ТБ и СД – 56,8% и В/В-ТБ без СД – 77,2%; $p < 0,01$), а двустороннее поражение чаще выявлялось у пациентов с сопутствующим СД (при В/В-ТБ и СД – 43,2% и В/В-ТБ без СД – 22,8%; $p < 0,01$). При ранее леченном туберкулезе сравниваемые группы пациентов по локализации процесса в легких достоверно не различались. Односторонние процессы в легком при Р/Л-ТБ и СД наблюдались в 49,3% и при Р/Л-ТБ без СД – в 61,4% случаев ($p > 0,05$), а двусторонние – соответственно в 50,7% и 38,6% случаев ($p > 0,05$).

При впервые выявленном туберкулезе легких распад в легочной ткани достоверно чаще наблюдался в группе больных с сопутствующим СД (соответственно В/В-ТБ и СД - 77,9% и В/В-ТБ без СД - 53,2%; $p < 0,01$). При ранее леченном туберкулезе распад в легочной ткани в сравниваемых группах наблюдался с одинаковой частотой (Р/Л-ТБ и СД – 78,6% и Р/Л-ТБ без СД – 84,2%; $p > 0,05$).

При впервые выявленном туберкулезе легких бактериовыделение значимо чаще встречалось в группе больных с сопутствующим СД (В/В-ТБ и СД - 77,8% и В/В-ТБ без СД - 53,2%; $p < 0,01$). Аналогичную картину наблюдали при ранее леченном туберкулезе. Бактериовыделение чаще обнаруживалось при сочетании туберкулеза с СД (Р/Л-ТБ и СД - 78,6% и Р/Л-ТБ без СД - 57,0%; $p < 0,01$). При этом при впервые выявленном туберкулезе в группе больных туберкулезом легких с СД значимо чаще выявлялись пациенты с обильным бактериовыделением по сравнению с больными без СД (В/В-ТБ и СД - 41,3% и В/В-ТБ без СД - 22,5%; $p < 0,05$), а пациенты со скудным бактериовыделением, наоборот, чаще выявлялись при туберкулезе без СД. (В/В-ТБ и СД - 6,1% и В/В-ТБ без СД - 46,9%; $p < 0,01$). Схожая картина наблюдалась при ранее леченном туберкулезе. Скудное бактериовыделение чаще выявлялось в группе больных туберкулезом легких без СД (Р/Л-ТБ и СД - 7,9% и Р/Л-ТБ без СД - 26,1%; $p < 0,05$), а обильное наоборот – при туберкулезе с сопутствующим СД (Р/Л-ТБ и СД - 59,1% и Р/Л-ТБ без СД - 33,8%; $p < 0,05$).

Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам показал, что при впервые выявленном

туберкулезе легких, частота встречаемости ЛЧ МБТ значимо не различалась у больных с СД и без СД, полирезистентность МБТ чаще выявлялась в группе пациентов без СД (В/В-ТБ и СД - 5,6% и В/В-ТБ без СД - 24,5%; $p < 0,01$), а МЛУ МБТ достоверно чаще наблюдалась в группе больных с сопутствующим СД (В/В-ТБ и СД - 56,3% и В/В-ТБ без СД - 26,5%; $p < 0,01$). У больных раннее леченным туберкулезом ЛЧ МБТ чаще наблюдалась у больных без СД, значимые различия по частоте встречаемости полирезистентности, МЛУ и ШЛУ МБТ между группами больных с сопутствующим СД и без него отсутствовали.

При впервые выявленном туберкулезе легких у больных с сопутствующим СД значимо чаще выявлялась интоксикация тяжелой степени (В/В-ТБ и СД – 48,4% и В/В-ТБ без СД - 5,5%; $p < 0,01$), а в группе пациентов без СД чаще выявлялась интоксикация легкой степени (В/В-ТБ и СД – 28,4% и В/В-ТБ без СД – 69,5%; $p < 0,01$). Аналогичные данные были получены при исследовании выраженности туберкулезной интоксикации у больных ранее леченным туберкулезом легких. Туберкулезная интоксикация тяжелой степени чаще выявлялась у больных туберкулезом, сочетанным с СД (Р/Л-ТБ и СД – 50,0% и Р/Л-ТБ без СД - 22,8%; $p < 0,05$), а легкой степени – у пациентов с туберкулезом без СД (Р/Л-ТБ и СД – 18,6% и Р/Л-ТБ без СД - 48,2%; $p < 0,05$).

Согласно дизайну исследования, была изучена частота встречаемости и виды осложнений СД у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. В целом осложнения СД наблюдались у 190 (80,8%) из 235 больных туберкулезом легких (рис.2). При этом энцефалопатия выявлялась у 147 (77,3%), диабетическая полинейропатия, - у 70 (36,8%), диабетическая макроангиопатия - у 41(21,6%), диабетическая ретинопатия - у 20 (10,5%), диабетическая нефропатия - у 11(5,8%), кетоацидоз - у 4 (2,1%) и диабетическая стопа - у 4(2,1%).

Осложнения СД были диагностированы у 103 (83,7%) мужчин и у 87 (77,7%) женщин ($p > 0,05$). Вместе с тем, диабетическая макроангиопатия достоверно чаще наблюдалась у мужчин (у мужчин 66,7%, а у женщин – 31,7%; $p < 0,01$), а диабетическая нефропатия – у женщин (у мужчин 18,2%, у женщин - 81,8%). С увеличением возраста пациентов повышалась частота встречаемости осложнений сахарного диабета.

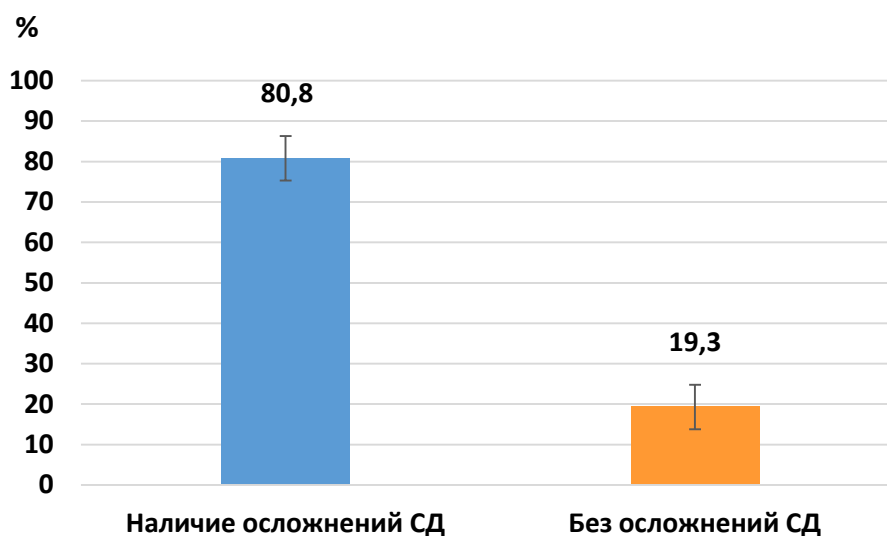


Рисунок 2 - Частота встречаемости осложнений сахарного диабета у больных туберкулезом легких, сочетанного с СД.

При этом частота встречаемости диабетической энцефалопатии и полинейропатии во всех возрастных группах больных достоверно не различалась. Диабетическая макроангиопатия чаще наблюдалась у пациентов старше 40 лет. Диабетическая ретинопатия чаще наблюдалась у пациентов в возрасте до 40 лет. Кетоацидоз и диабетическая стопа выявлялись только у пациентов старше 40 лет. Среди обследованных больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, сахарный диабет 1-го типа (СД1) был диагностирован у 112, а СД 2-го типа (СД2) - у 123 пациентов. В группе СД1 осложнения СД были диагностированы у 92 (82,1%) и в группе СД2 - у 98 (79,6%) пациентов ($p > 0,05$). Анализ видов осложнений СД у больных туберкулезом легких, сочетанного с СД показал, что диабетическая макроангиопатия достоверно чаще наблюдалась при СД1 типа (при СД1 типа – 68,3% и при СД2 типа – 31,7%; $p < 0,01$), а диабетическая нефропатия значимо чаще выявлялась при СД 2 типа (при СД1 типа – 18,1% и при СД2 типа – 81,0%; $p < 0,01$). Параллельно с увеличением длительности СД повышается частота встречаемости всех видов осложнений СД.

Учитывая, что в основе развития осложнений СД стоит нарушение углеводного обмена, далее был проведен анализ результатов исследования маркеров нарушения углеводного обмена у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом 1 и 2 типов до начала и в процессе лечения (табл.1). Было установлено, что при поступлении больных в клинику уровень глюкозы (по гликемическому профилю) между сравниваемыми группами достоверно не различался. Вместе с тем, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД1, был выше по

сравнению с больными СД2 (соответственно $8,8 \pm 0,3\%$ и $6,3 \pm 0,1\%$; $p < 0,01$). Анализ показателей интенсивности глюкозурии показал, что в дневное время (в интервале 8.00-14.00) уровень глюкозы в моче у пациентов с туберкулезом легких, сочетанным с СД1, оказался достоверно выше, чем у больных с СД2. Эти данные свидетельствовали о том, что лекарственная компенсация углеводного обмена до начала противотуберкулезного лечения была более успешной у больных с сопутствующим СД2 по сравнению с больными СД1. Анализ динамики исследованных показателей у пациентов с обоими типами СД проводили отдельно в случаях эффективного и неэффективного лечения туберкулеза. Из 235 пациентов у 196 (83,4%) лечение оказалось эффективным (у 89 пациентов в группе СД1 и у 107 в группе СД2).

Таблица 1 - Показатели углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД при поступлении в клинику ($M \pm m$).

Показатели и ед. измерения		Норма	Сравниваемые группы	
			СД1	СД2
			1	2
Глюкоза, ммоль/л	9.00	$4,45 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,5^*$	$9,9 \pm 0,5^*$
	Амплитуда	3,3-5,6	3,4-19,2	3,4-20,4
	12.00		$11,9 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,5^*$
	Амплитуда		6,6-24,2	5,8-22,9
Гликированный гемоглобин, %	17.00		$10,9 \pm 0,7^*$	$11,9 \pm 0,6^*$
	Амплитуда		4,5-22,2	4,7-30,7
Амплитуда	21.00		$11,9 \pm 1,2^*$	$12,0 \pm 0,7$
	Амплитуда		4,1-23,8	5,1-24,1
Гликированный гемоглобин, %		$\leq 5,7$	$8,8 \pm 0,3^*$	$6,3 \pm 0,1^*$
Амплитуда			3,8-13,9	$p_{1-2} < 0,01$ 3,2-11,4
Глюкоза в моче, ммоль/л	8.00-14.00	0 ± 0	$88,2 \pm 5,2^*$	$44,5 \pm 6,2^*$
	Амплитуда		0-111	$p_{1-2} < 0,01$ 0-111
	14.00-20.00		$56,5 \pm 9,7^*$	$42,1 \pm 5,6^*$
	Амплитуда		0-111	0-111
Амплитуда	20.00-2.00		$60,2 \pm 7,3^*$	$52,6 \pm 6,9^*$
	Амплитуда		0-111	0-111
Амплитуда	2.00-8.00		$45,0 \pm 8,0^*$	$39,6 \pm 5,2^*$
	Амплитуда		0-111	0-111

* - различия с нормой достоверны

Лечение рассматривалось как эффективное при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики в виде исчезновения проявлений специфической интоксикации, нормализации общего анализа крови, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных изменений в легких, заживления или существенного уменьшения в размерах полостей распада. Основным критерием, позволявшим считать лечение неэффективным, являлось сохранение бактериовыделения. При этом явления специфической интоксикации уменьшались, показатели общего анализа крови в той или иной степени улучшались, но не нормализовались полностью, рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений была минимальной, продолжали определяться полости распада.

Анализ динамических изменений уровня гликемии натощак на протяжении 6 месяцев стационарного лечения показал, что в случаях эффективной ХТ исходные значения гликемии натощак у пациентов с СД1 были повышены достоверно более значительно, чем при СД2. Далее при динамическом наблюдении уровень глюкозы натощак у пациентов обеих групп в процессе эффективного лечения обнаруживал тенденцию к снижению. Однако при СД1 эта динамика была замедленной и неустойчивой и лишь через 6 месяцев комплексного лечения уровень гликемии натощак существенно и достоверно снизился по сравнению с исходными показателями. Напротив, у пациентов с СД2 достоверное и устойчивое снижение гликемии натощак выявилось уже через 2 месяца лечения и на всех сроках наблюдения этот показатель был достоверно ниже, чем у больных с СД1.

При неэффективной ХТ у пациентов с СД1 исходные показатели гликемии натощак не отличались от таковых у больных с эффективным лечением. В процессе лечения у пациентов с обоими типами СД происходило снижение утренней гипергликемии, приобретающее устойчивый характер через 5 месяцев лечения. На поздних сроках (5 и 6 месяцев лечения) показатели гликемии натощак у пациентов с СД1 и СД2 не различались.

Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с эффективной ХТ при обоих типах СД практически не менялся на протяжении всего срока наблюдения, при этом на всех этапах у пациентов с СД1 он был достоверно выше, чем при СД2. У пациентов с неэффективной ХТ значения HbA_{1c} при СД1 на всех сроках лечения были выше, чем у больных с СД2. Вместе с тем, у последних уровень HbA_{1c} на 4-6 месяцах лечения нарастал и достоверно превышал его значения на предыдущих этапах лечения. Кроме того, концентрация гликированного гемоглобина у больных СД2 с неэффективным лечением достоверно превышала аналогичные показатели у больных СД2 с эффективным лечением.

Исходные показатели глюкозурии у пациентов сравниваемых групп при обоих вариантах СД, по существу, не различались, но на протяжении всех суточных интервалов уровень глюкозы в моче при СД1 в среднем был выше, чем при СД2 (хотя в силу индивидуального разброса значений различия эти не были достоверными). Через 4 месяца лечения у пациентов с хорошим эффектом лечения интенсивность глюкозурии резко сокращалась, особенно – у пациентов с СД2, у которых в вечерние и ночные часы выделение глюкозы с мочой полностью прекращалось. Напротив, при неэффективном лечении у пациентов с СД1 высокий уровень глюкозурии оставался стабильным, а при СД2 уменьшался незначительно.

Далее согласно дизайну исследования, были изучены в сравнительном аспекте частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом и без сахарного диабета. Было установлено, что при лечении больных туберкулезом легких, сочетанного с СД, НПР на ПТП возникли у 168 (71,4%) из 235 больных. В группе больных без СД НПР на ПТП наблюдались у 75 (36,4%) из 206 больных ($\chi^2=24,62$; $p=0,000001$). При этом значение отношения шансов (ОШ) составило 4,35 (ДИ 2,4; 7,89). В группе больных ТБ и СД НПР на один ПТП были зарегистрированы у 28 (16,7%) из 168 пациентов, на два и более ПТП нежелательные реакции возникли у 140 (83,3%) человек. При этом число НПР в процессе лечения у одного пациента составляло от одной до семи. В группе пациентов с туберкулезом легких без СД в основном наблюдались НПР на один ПТП. Большинство НПР согласно критериям, DMID и NCI CTCAE были определены как легкие и умеренные, которые были устранимыми. Тем не менее, неустраняемые побочные реакции (III и IV степени по критериям DMID и NCI CTCAE) на противотуберкулезные препараты наблюдались у 76 (45,2%) из 168 больных в группе ТБ, сочетанным с СД, и у 15 (20,0%) из 75 больных в группе без СД ($\chi^2=14,25$; $p=0,0002$). В обеих группах больных чаще наблюдались гепатотоксические реакции (табл.2). Вместе с тем, у больных туберкулезом легких с сочетанным СД эти реакции встречались достоверно чаще по сравнению с больными без СД (соответственно 66,7% и 38,7%; $\chi^2=15,71$; $p=0,0001$). Значение отношения шансов (ОШ) составило 3,17 (ДИ 1,78; 5,65). Второе место в обеих группах по частоте занимали аллергические реакции, которые также достоверно чаще наблюдались в группе больных СД (соответственно 29,2% и 12,0%; $\chi^2=8,87$; $p=0,004$). Значение отношения шансов (ОШ) составило 3,0 (ДИ 1,43; 6,29). Клинические проявления аллергических реакций включали аллергический дерматит, крапивницу, фебрильные реакции, бронхоспазм, эозинофилию. Далее в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД по частоте

встречаемости в порядке убывания шли нейротоксические реакции (16,1%), ототоксические реакции (11,3%), артралгия (11,3%), нарушение функции ЖКТ (8,3%), нарушение работы сердечно-сосудистой системы (6,5%), нефротоксические реакции (5,9%) и ухудшение зрения (2,3%).

Таблица 2 - Частота встречаемости различных видов нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД и без него (% от больных с НПР)

№ п/п	НПР на ПТП	ТБ и СД n=168		ТБ без СД n=75	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Гепатотоксические реакции	112	66,7	29	38,7*
2.	Аллергические реакции	49	29,2	9	12,0*
3.	Нейротоксические реакции	27	16,1	8	10,6
4.	Артралгия	19	11,3	9	12,0
5.	Нарушения функции ЖКТ	14	8,3	8	10,6
6.	Ототоксические реакции	19	11,3	9	12,0
7.	Нефротоксические реакции	10	5,9	5	6,7
8.	Ухудшение зрения	4	2,3	1	1,3
9.	Нарушение работы сердечно-сосудистой системы	11	6,5	6	8,0

* - различия между группами достоверны

В группе больных туберкулезом легких, без СД по частоте встречаемости в порядке убывания шли ототоксические реакции (12,0%), артралгия (12,0%), нейротоксические реакции (10,6%), нарушение функции ЖКТ (10,6%), нарушение сердечно-сосудистой системы (8,0%), нефротоксические реакции (6,7%) и ухудшение зрения (1,3%). Различия по частоте встречаемости этих видов НПР между сравниваемыми группами носили недостоверный характер.

В обеих группах больных наиболее часто НПР на ПТП возникали через 1 месяц лечения (соответственно 51,8% и 48,0%). Через 2 месяца лечения в обеих группах частота встречаемости НПР на ПТП была приблизительно в 2 раза меньше по сравнению с первым месяцем лечения (соответственно 20,2% и 20,0%). Через 3,4,5 и 6 месяцев лечения НПР на ПТП в обеих группах наблюдались значительно реже по сравнению с предыдущими сроками лечения.

Было установлено, что НПР на аминогликозиды (амикацин, канамицин) в группе больных туберкулезом легких, сочетанного с СД, наблюдались

значимо чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД (соответственно 43,0% и 11,5%; $\chi^2=25,98$; $p=0,00\dots$). НПР на пиперазид (соответственно 37,6% и 15,3%; $\chi^2=12,58$; $p=0,0006$), циклосерин (соответственно 30,0% и 4,9%; $\chi^2=21,65$; $p=0,00003$), протионамид (соответственно 22,6% и 7,1%; $\chi^2=9,07$; $p=0,004$), моксифлоксацин (соответственно 16,0% и 0%; $\chi^2=17,39$; $p=0,00001$) и теризидон (соответственно 10,1% и 0%; $\chi^2=10,5$; $p=0,001$) также чаще выявлялись у больных туберкулезом, сочетанным с СД. По остальным ПТП различия между группами были статистически не значимыми.

В группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, наиболее часто по сравнению с больными без СД неустраняемые НПР наблюдались на аминогликозиды (соответственно 58,8% и 33,3%; $\chi^2=16,72$; $p=0,00005$; ОШ=3,22 (ДИ 1,82; 5,69)), циклосерин (соответственно 40,0% и 25,0%; $\chi^2=5,13$; $p=0,034$; ОШ=2,0 (ДИ 1,09; 3,66)), пиперазид (соответственно 23,3% и 9,5%; $\chi^2=7,29$; $p=0,011$; ОШ=3,02 (ДИ 1,32; 6,91)), капреомицин (соответственно 54,5% и 28,5%; $\chi^2=13,97$; $p=0,0003$; ОШ=3,02 (ДИ 1,68; 5,43)). Неустраняемые побочные реакции на инъекционные противотуберкулезные препараты (канамицин, амикацин и капреомицин) чаще возникали в виде аллергических и ототоксических реакций, а также проявлялись усугублением нефропатии, на циклосерин – нейротоксическими реакциями, на пиперазид – гепатотоксическими реакциями. Сравнительный анализ показал, что вышеуказанные неустраняемые НПР значимо чаще возникали у больных с СД. Во всех вышеуказанных случаях нежелательные побочные реакции были III-IV степени выраженности, потребовавшие отмены препарата-виновника. При применении протионамида у больных с сочетанным сахарным диабетом в 26% случаев возникли неустраняемые реакции в виде головных болей, головокружений, а также снижения уровня глюкозы в ночное время. Учитывая жизнеугрожающее состояние, связанное с ночной гипогликемией протионамид нами, был отменен. Неустраняемые побочные реакции на этамбутол, моксифлоксацин, теризидон и бедаквилин наблюдались только у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. При этом этамбутол назначали после консультации с офтальмологом только четвертым больным, имеющим ретинопатию. В процессе лечения у всех 4 больных развились неустраняемые побочные реакции (ухудшения зрения). Остальным больным с ретинопатией исходно не назначали этот препарат согласно заключению офтальмолога. Неустраняемые НПР на циклосерин возникали у больных, имеющих энцефалопатию, как осложнения сахарного диабета.

Далее была проанализирована частота и характер НПР на ПТП при лечении больных в каждой группе (ТБ и СД и ТБ без СД) отдельно с сохраненной ЛЧ МБТ и МЛУ/ШЛУ МБТ (соответственно с 1-ым и 4/5

режимами химиотерапии). В группе больных ТБ/СД количество пациентов с сохраненной ЛЧ МБТ составила 37, а в группе ТБ – 40 человек. МЛУ МБТ в группе больных ТБ и СД диагностирована у 140, а в группе ТБ без СД – у 59 больных.

Сравнительный анализ частоты встречаемости НПР на ПТП в обследованных группах пациентов показал, что при лечении больных ТБ и СД 1 режимом химиотерапии НПР на ПТП возникли у 18 (48,6%) из 37 больных. В группе больных без СД НПР на ПТП наблюдались у 10 (25,0%) из 40 больных ($\chi^2=11,41$; $p=0,001$). При этом значение отношения шансов (ОШ) составило 2,77 (ДИ 1,52; 5,04). При сравнительном анализе частоты встречаемости НПР у больных с МЛУ/ШЛУ МБТ, которые лечились 4/5 режимами химиотерапии было установлено, что в группе ТБ и СД НПР наблюдались у 92 (61,4%) из 140 пациентов, а в группе ТБ – у 20 (33,9%) из 59 больных ($\chi^2=15,74$; $p=0,0001$).

Далее приводятся результаты исследования частоты встречаемости и выраженности гиперурикемии у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом.

Для решения этой задачи было обследовано 187 больных впервые выявленным туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 95 больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Группу сравнения составили 92 туберкулезом легких без СД. При диагностике гиперурикемии ориентиром служил уровень МК ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл), при котором существенно возрастает риск преципитации уратов (Иванова Д. А., 2017; Мадянов И.В., 2019; Qureshi W. et al., 2007). Анализ исходного уровня МК в сыворотке крови показал, что его повышение ≥ 420 мкмоль/л до начала лечения в группе больных туберкулезом, сочетанным с СД, наблюдалось в 26,3% случаев, тогда как в группе больных туберкулезом без СД такие больные выявлялись лишь в 6,5% случаев ($\chi^2=14,88$; $p=0,0001$). При этом шанс развития гиперурикемии у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД в 5,5 раза выше по сравнению с больными туберкулезом легких без СД (ОШ=5,5; ДИ 2,15-14,07). Вместе с тем, при анализе средних значений и амплитуды колебаний показателей мочевого кислоты было установлено, что уровень МК в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с СД, достоверно меньше по сравнению с больными туберкулезом без СД (соответственно $468,0 \pm 4,9$ мкмоль/л и $529,0 \pm 8,0$ мкмоль/л; $p < 0,01$). Амплитуда индивидуальных значений МК в группе больных туберкулезом без СД была значительно шире (420-638 мкмоль/л) по сравнению с больными туберкулезом, сочетанным с СД (433-525 мкмоль/л).

Динамический анализ уровня МК в процессе лечения мы провели раздельно; у больных с исходным уровнем ≥ 420 мкмоль/л и у больных с исходно нормальными значениями МК. При исходно высоком уровне МК в группе больных туберкулезом, сочетанным с СД, через 1 месяц ХТ с пиперазидом содержание МК выросло и значительно превышало исходные значения. Начиная со второго месяца лечения, концентрация МК снижалась и на протяжении всего периода наблюдения была ниже 420 мкмоль/л. Ее средние значения в период со второго до конца шестого месяца лечения колебались от 349,7 до 303,0 мкмоль/л.

В группе больных без СД через 1 месяц химиотерапии уровень МК также достоверно вырос. Начиная со второго месяца лечения, концентрация МК снижалась, но на протяжении от второго до пятого месяца была выше 420 мкмоль/л. Лишь к концу шестого месяца лечения уровень МК составил 419,1 мкмоль/л.

На протяжении всего периода наблюдения концентрация МК у больных туберкулезом, сочетанным СД была ниже по сравнению с больными без СД. Возможно, причиной этого являлось то, что гипергликемия и глюкозурия, присущие СД, через блокаду канальцевой реабсорбции МК оказывают выраженное урикозурическое и гипоурикемическое действие.

Далее мы провели динамический анализ уровня МК в обеих группах больных с исходно нормальными значениями МК. Результаты исследования показали, что новые (первичные) случаи повышения уровня МК в группе больных с СД выявлялись в первые пять месяцев лечения, а в группе пациентов без СД - на протяжении всего периода наблюдения.

Было установлено, что в группе больных с СД повышение уровня МК ≥ 420 мкмоль/л чаще наблюдалось в первые 2 месяца лечения, а в группе больных без СД – в первые 3 месяца химиотерапии. Частота встречаемости больных с уровнем МК ≥ 420 мкмоль/л через 1 месяц лечения в группе с СД была достоверно ниже по сравнению с больными без СД (соответственно 32,8% и 53,4%; $\chi^2=8,16$; $p=0,0006$). Через 2 месяца лечения число больных с повышенным уровнем МК ≥ 420 мкмоль/л в группе больных с СД оставалось на предыдущем уровне, а начиная с третьего месяца лечения число таких больных уменьшалось. В группе больных без СД на втором месяце лечения число больных с первичным повышенным уровнем МК снизилось в два раза. К 5 месяцу лечения число таких больных значимо не изменилось и составило 20,0%. К этому месяцу в группе больных с СД число таких больных было значимо меньше (7,9%; $\chi^2=5,98$; $p=0,0023$). К шестому месяцу в группе больных с СД пациенты с повышением уровня МК ≥ 420 мкмоль/л не

наблюдались, а в группе больных без СД - их составило 12,5% ($\chi^2=12,77$; $p=0,0003$).

В процессе лечения у 6 (6,3%) из 95 больных впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с СД, и у 10 (10,8%) из 92 больных впервые выявленным туберкулезом без СД повышение уровня МК клинически проявлялось болями в суставах. Корреляционный анализ выявил наличие прямой связи между уровнем МК и креатинина ($r=0,296$) и обратные связи с уровнем КФ ($r = -0,284$).

Далее согласно дизайну исследования, было проведено изучение эффективности лечения у 168 больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, у которых в процессе лечения возникли НПР на ПТП и у 67 пациентов без НПР на ПТП. Эффективность лечения больных туберкулезом легких в сравниваемых группах мы также оценивали по показателю частоты и сроков прекращения бактериовыделения и по показателю частоты и сроков закрытия полостей распада. Было выявлено, что через 3 месяца лечения в группе больных с НПР на ПТП бактериовыделение по методу микроскопии мокроты прекратилось в 63,2%, а в группе пациентов без НПР на ПТП – в 66,7% случаев ($p>0,05$). Через 6 месяцев лечения эти показатели составили соответственно 83,6% и 92,1%. Прекращение бактериовыделения через 3 месяца лечения по показателю посева мокроты наблюдалось у 57,6% больных с НПР на ПТП и у 65,5% пациентов без НПР на ПТП ($p>0,05$). Через 6 месяцев лечения эти показатели составили соответственно 80,7% и 89,6% ($p>0,05$).

Как показывают результаты исследований, что при четком мониторинге и грамотной коррекции НПР на ПТП у больных туберкулезом с сочетанным СД, возможно добиться эффективности лечения сопоставимой с больными СД без НПР.

ВЫВОДЫ

1. У больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД, чаще выявлялся инфильтративный туберкулез (соответственно 56,8% и 53,3%; $p>0,05$). Туберкулемы наблюдались чаще (соответственно 22,1% и 8,7%; $p<0,01$), а диссеминированный туберкулез реже (соответственно 3,2% и 13,1%; $p<0,02$) у больных туберкулезом, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД. Полости распада в легочной ткани (соответственно в 77,9% и 53,2%; $p<0,01$), бактериовыделение (соответственно 77,8% и 53,3%; $p<0,01$) и МЛУ МБТ (соответственно 56,3% и 26,5%; $p<0,02$) значительно чаще наблюдались в группе пациентов с сочетанным СД.

2. У больных ранее леченным туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД, чаще диагностировали фиброзно-кавернозный туберкулез (соответственно 37,1% и 45,5%; $p>0,05$). Туберкулемы чаще выявлялись у больных с СД (соответственно 26,4% и 8,9%; $p<0,01$). Бактериовыделение чаще наблюдалось в группе больных с СД (соответственно 78,6% и 57,0%; $p<0,01$). По частоте встречаемости полостей распада в легочной ткани (соответственно 78,6% и 84,6%; $p>0,05$) и по частоте МЛУ МБТ (соответственно 59,3% и 53,8%; $p>0,05$) сравниваемые группы значимо не различались.
3. Осложнения сахарного диабета наблюдались у подавляющего большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД (80,8%), чаще в виде диабетической энцефалопатии (77,3%), полинейропатии (36,8%) и макроангиопатии (21,6%). Осложнения СД у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД1 и СД2, выявлялись с одинаковой частотой (соответственно 82,1% и 79,6%; $p>0,05$).
4. Нарушение углеводного обмена до начала лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД1, было более выражено по сравнению с больными туберкулезом легких, сочетанным с СД2 (HbA_{1c} соответственно $8,8\pm 0,3\%$ и $6,3\pm 0,1\%$; $p<0,01$). При эффективном лечении туберкулеза легких наблюдалось улучшение состояния углеводного обмена, а при неэффективном лечении отмечалось нарастание проявлений нарушения углеводного обмена у больных с СД 1 и 2 типа.
5. У больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, значимо чаще выявлялись нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты по сравнению с больными туберкулезом легких без СД (соответственно 71,4% и 36,4%; $p=0,000001$; ОШ= 4,35 (ДИ 2,4;7,89). Гепатотоксические (соответственно 66,7% и 38,7%; $p=0,0001$) и аллергические реакции (соответственно 29,2% и 12,0%; $p=0,004$) значимо чаще наблюдались у больных туберкулезом легких с сочетанным СД.
6. Нежелательные побочные реакции на аминогликозиды (амикацин, канамицин) (соответственно 43,0% и 11,5%; $p=0,00\dots$), пипразинамид (соответственно 37,6% и 15,3%; $p=0,0006$), циклосерин (соответственно 30,0% и 4,9%; $p=0,00003$) и протионамид (соответственно 22,6% и 7,1%; $p=0,004$) значимо чаще выявлялись в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД.
7. В группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, чаще наблюдалось развитие неустраняемых побочных реакций на

аминогликозиды (соответственно 58,8% и 33,3%; $p=0,00005$), капреомицин (соответственно 54,5% и 28,5%; $p=0,00003$), циклосерин (соответственно 40,0% и 25,0%; $p=0,034$) и пипразинамид (соответственно 23,3% и 9,5%; $p=0,011$) по сравнению с больными без СД.

8. Первичное повышение уровня мочевой кислоты в процессе лечения у впервые выявленных больных с исходно нормальными ее значениями наблюдалось в обеих группах и было более выражено в группе пациентов без СД. Через 1 месяц лечения уровень мочевой кислоты в сыворотке крови в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с СД, превышал ≥ 420 мкмоль/л в 32,8%, а в группе больных без СД – в 53,4% случаев ($p=0,0006$), через 5 месяцев лечения – соответственно 7,9% и 20,0%, ($p=0,0023$).
9. При применении индивидуализированного подхода к комплексному лечению частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 3 месяца химиотерапии в группе больных туберкулезом легких с сочетанным СД и НПР на ПТП составила 57,6%, а в группе пациентов с СД без НПР на ПТП - 65,5% ($p>0,05$), через 6 месяцев лечения соответственно – 80,7% и 89,6%, ($p>0,05$). Частота закрытия полостей распада в легких к 6 месяцам лечения в сравниваемых группах составила соответственно 60,0% и 64,7% ($p>0,05$).
10. Разработанный научно-обоснованный подход к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе изучения осложнений сахарного диабета и мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты позволил предложить наиболее безопасный режим химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением режима химиотерапии наряду с определением лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ больным туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом необходимо комплексное обследование, включающее в том числе консультации узких специалистов (эндокринолога, невролога, нефролога, кардиолога/терапевта, офтальмолога) и лабораторные исследования с целью выявления выраженности нарушений углеводного обмена и осложнений сахарного диабета.
2. Рекомендуется в процессе лечения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом контролировать нарушение углеводного обмена путем определения уровня гликированного гемоглобина до начала лечения и 1 раз в 3 месяца комплексного лечения.

3. Рекомендуется исключить из плана химиотерапии у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, препараты часто вызывающие неустраняемые нежелательные побочные реакции (аминогликозиды и капреомицин, протионамид, пиразинамид), при ретинопатии (даже начальной) - этамбутол, при энцефалопатии – циклосерин заменить на теризидон.
4. Оптимальным режимом химиотерапии лекарственно- чувствительного туберкулеза для больных сахарным диабетом при наличии ретинопатии на современном этапе в РФ можно считать режим, состоящий из H- R- Lfx- Tzd.
5. Оптимальным режимом химиотерапии МЛУ туберкулеза для больных сахарным диабетом на современном этапе в РФ можно считать режим, состоящий из Bq – Lzd- Lfx|Mfx- Tzd.

Подходы к лечению больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом.



Список опубликованных работ

1. 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
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Эргешов А.Э. Туберкулез легких у больных с разными типами диабета: течение и эффективность лечения. //Уральский медицинский журнал. 2018;8:53-58. DOI:10.25694/URMJ.2018.05.51
3. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Впервые выявленный туберкулез легких у больных сахарным диабетом. //Туберкулез и болезни легких. 2018;96(12):67-68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-67-68>
4. 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:10.18821/0869-2106-2018-24-5-254-257
5. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бобина О.О., Алешина С.В., Эргешов А.Э. Динамика маркеров углеводного обмена на фоне противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом. //Туберкулез и болезни легких. 2019;97(1):12-17. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-12-17
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Особенности впервые выявленного туберкулеза у больных сахарным диабетом. //Туберкулез и социально значимые заболевания – 2019;1:80-81
7. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Осложнения сахарного диабета при его сочетании с туберкулезом легких. //Врач. 2019;7:38-41. DOI: 10.29296/25877305-2019-07-07
8. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Осложнения сахарного диабета у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. //Вестник ЦНИИТ. Спец. Выпуск. 2019;2:42-43 DOI:10.7868/S2587667819060177 42-43
9. Komissarova O, Abdullaev R, Aleshina S. Newly detected pulmonary tuberculosis in patients combined with diabetes mellitus and without it. //Eur. Respir. J. 2019; 54 (Suppl. 63):PA2964. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019
10. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом. //VIII

Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. П.К. Яблонского, СПб., 2017;138-140

11. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Характеристика осложнений сахарного диабета у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. //Туберкулёз и социально значимые заболевания. 2019; 4:51-52
12. 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;98(2):10-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>
13. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. //Врач. 2020; 31 (7): 40–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-07>
14. Abdullaev R., Komissarova O., Aleshina S. Adverse events in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus and without it. //Eur. Respir. J. 58(suppl 65): PA1028; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1028
15. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Алешина С.В. Гиперурикемия у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом //Вестник ЦНИИТ. 2022;1:69–77. DOI: 10.7868/S2587667822010071

Список сокращений и условных обозначений

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- В/В - впервые выявленный
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДИ - доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КТ – компьютерная томография
- КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
- КФ - клубочковая фильтрация
- ЛЧ – лекарственная чувствительность
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МК - мочева кислота
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- НПР – нежелательные побочные реакции
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ОШ - отношение шансов
- ПАСК (PAS) – парааминосалициловая кислота

ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Р/Л - ранее леченный
СД – сахарный диабет
СД1 – сахарный диабет 1 типа
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБ – туберкулез
ТБ/СД – туберкулез, сочетанный с сахарным диабетом
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ХТ - химиотерапия
Вq – бедаквилин
Trd – циклосерин/теризидон
DMID – Division of Microbiology and Infectious Diseases (US National Institutes of Health) Отдел микробиологии и инфекционных заболеваний (Национальные институты здравоохранения США)
Н – изониазид
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
IDF – международная федерация диабета
Lfx – левофлоксацин
Lzd – линезолид
NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Reactions, Критерии токсичности Национального Института рака США
Mfx – моксифлоксацин
R – рифампицин