
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

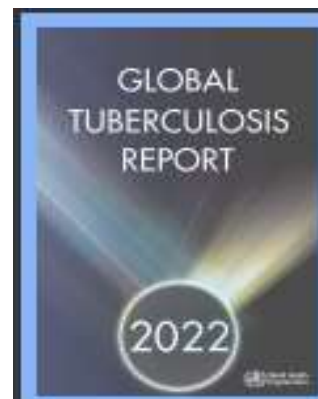
**ПЕТРЕНКО ТАТЬЯНА ИГОРЕВНА,
Д.М.Н., ЗАВ. КАФЕДРОЙ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ НГМУ,
2023**

ТУБЕРКУЛЕЗ В 2021 ГОДУ (GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2022)



- Расчетное число новых случаев и рецидивов в мире – 10.6 млн. (в 2020 г. – 10,1 млн.)
- Выявлено 6,4 млн. новых случаев ТБ (в 2020 г. – 5.8 млн.);
- Умерло от ТБ -1.4 млн. (без ВИЧ инфекции) (в 2000 г.–1.7млн.);
- случаев ТБ+ВИЧ – 8,9 на 100 тыс населения;
- МЛУ и РУ случаев туберкулеза – 450 000;
- треть населения мира имеет латентную туберкулезную инфекцию (по результатам иммунодиагностики) и подвержена риску развития активного заболевания, особенно люди с ослабленной иммунной системой

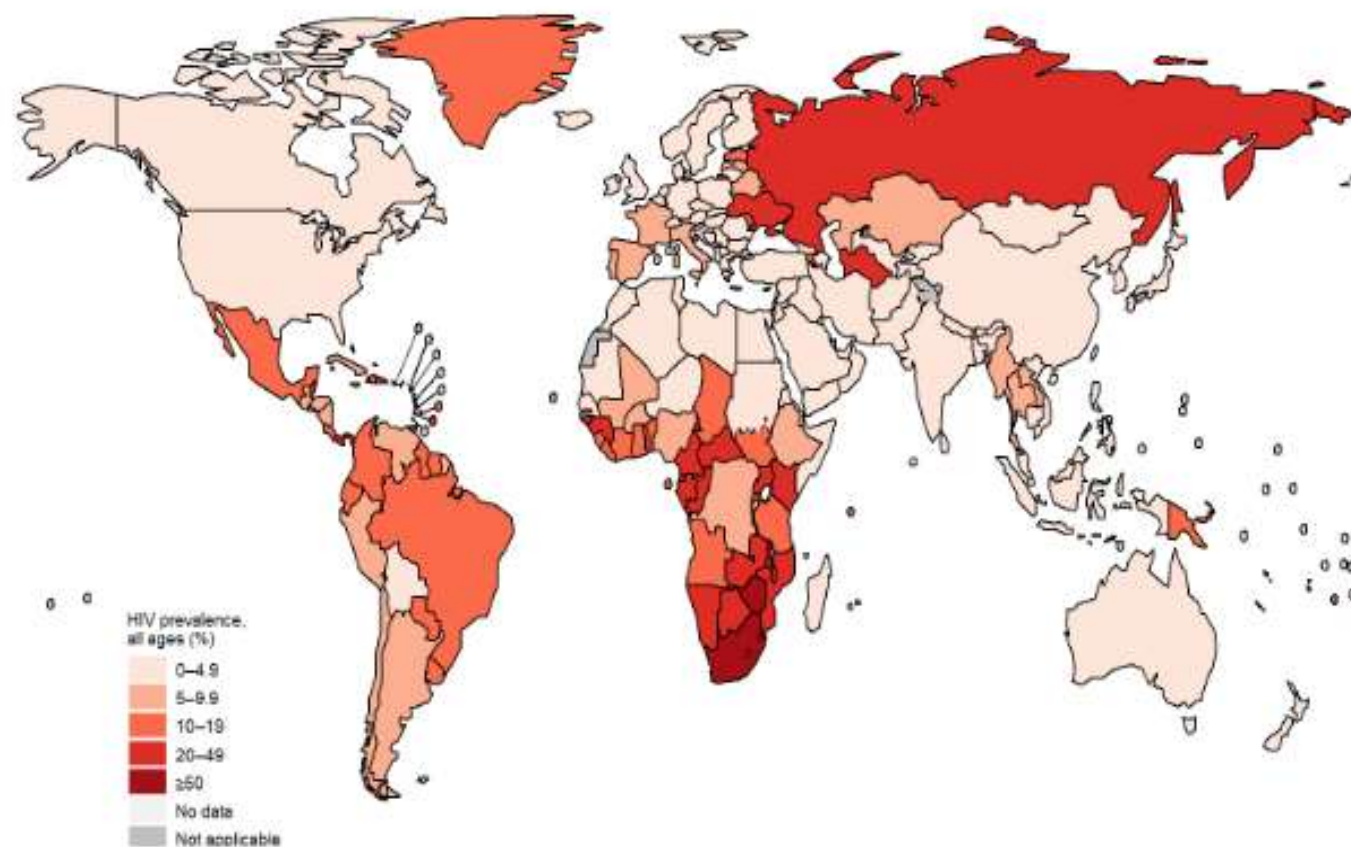
Расчетные показатели заболеваемости туберкулезом, 2021 г.



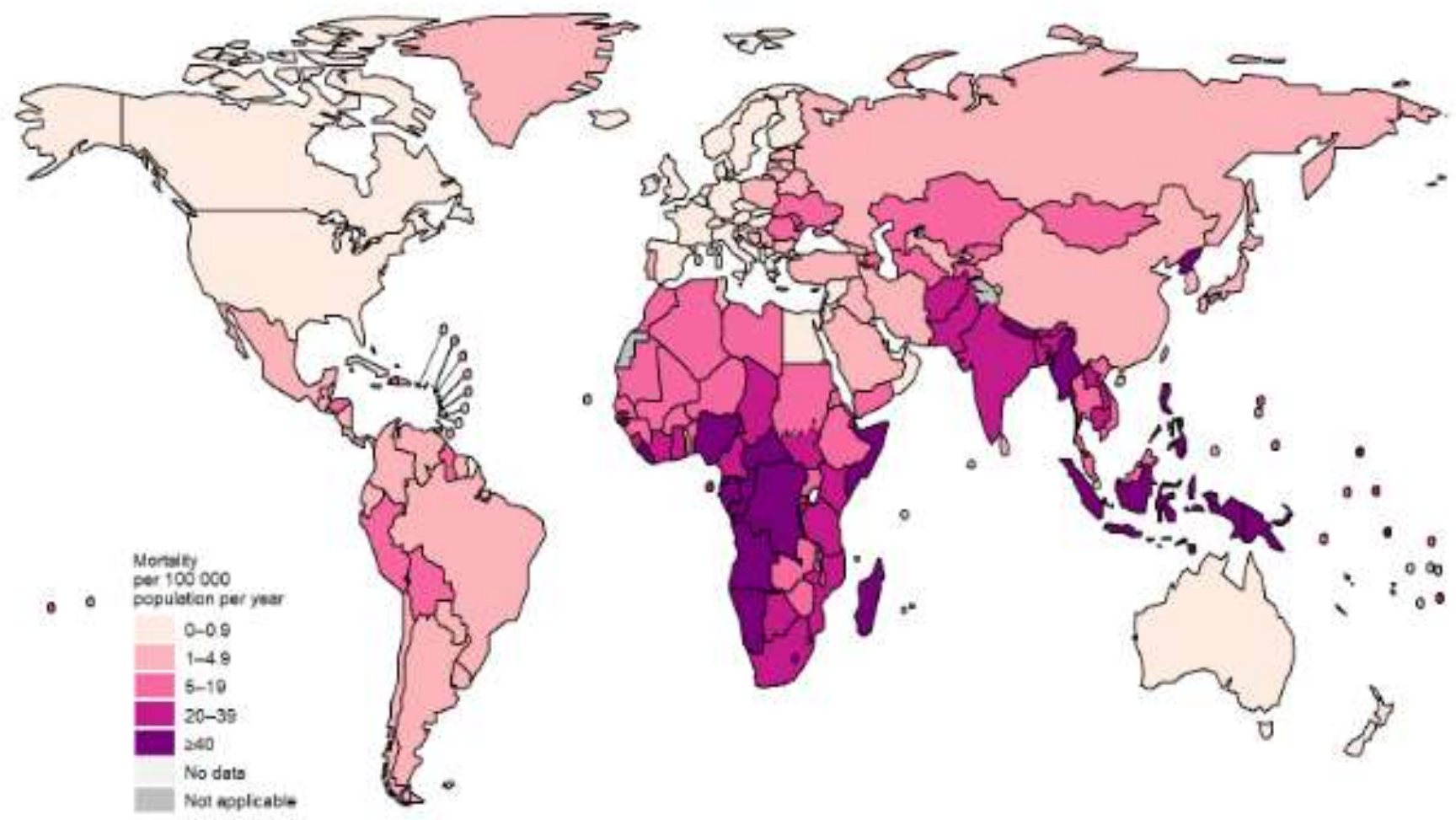
РАСЧЕТНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТБ В 2021 Г. (%)

GLOBAL
TUBERCULOSIS
REPORT

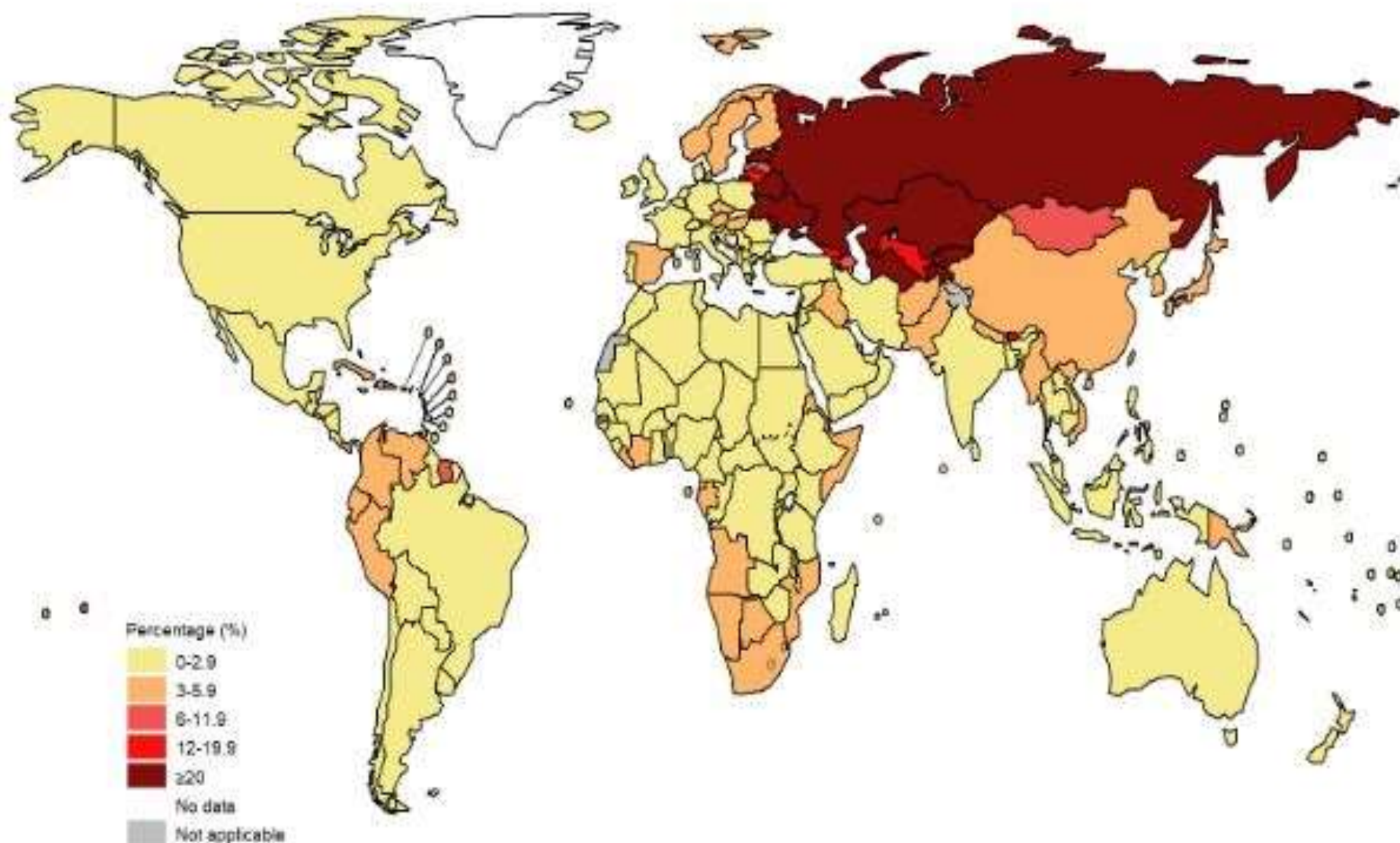
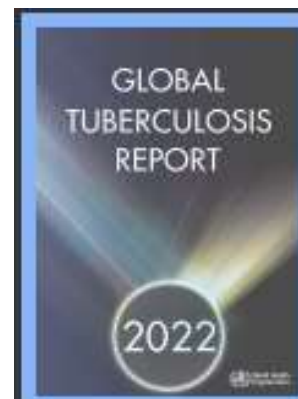
2022



Расчетные показатели смертности от ТБ среди ВИЧ-отрицательных людей, 2021 г.



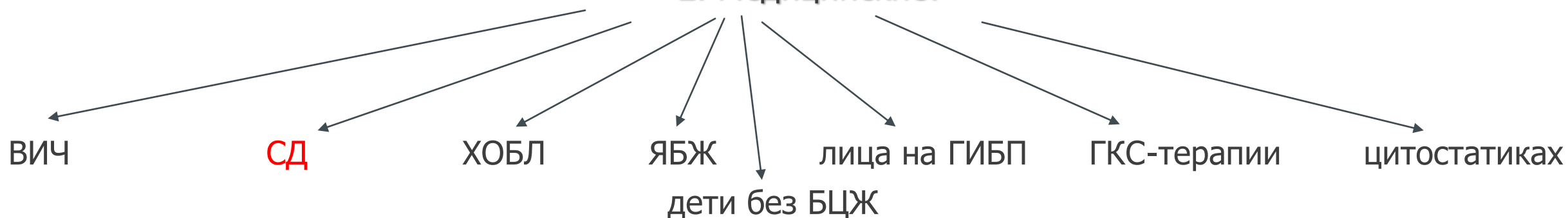
Процент новых случаев ТБ с МЛУ/РУ-ТБ, 2021 г.



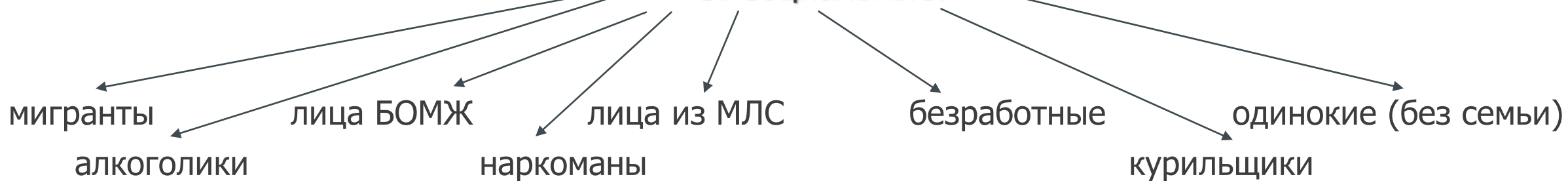
ФАКТОРЫ РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА:

1. Контакт с больным туберкулезом

■ 2. Медицинские:

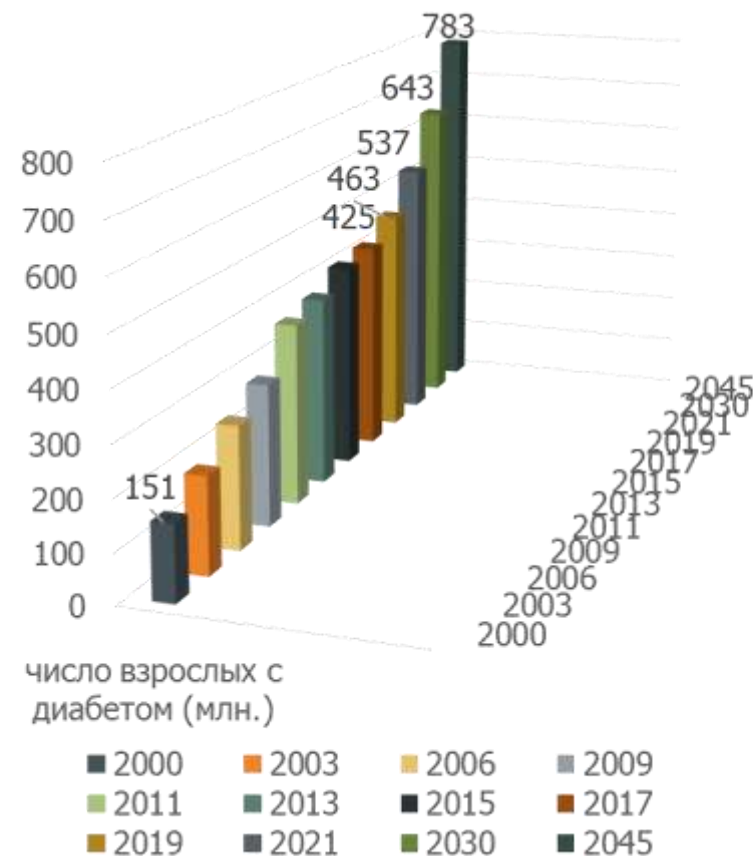


■ 3. Социальные:



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА (СД) И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

- обусловлена рядом причин и прежде всего – быстрым увеличением распространенности СД, что приобрело, по определению экспертов ВОЗ, характер неинфекционной пандемии. С 1980-х гг. сочетание туберкулеза и диабета стало возникать чаще
- Наблюдающаяся тенденция к быстрому росту распространенности СД сохранится.¹ Согласно прогнозу экспертов Международной федерации диабета 2045 г. число больных СД достигнет 700 млн человек и каждый 10-й будет болеть СД. Аналогичная тенденция наблюдается и в России
- Риск развития туберкулеза у больных СД в 5–11 раз превышает популяционные показатели. Согласно статистическим данным, среди больных туберкулезом и сахарным диабетом преобладают мужчины в возрасте 20-40 лет

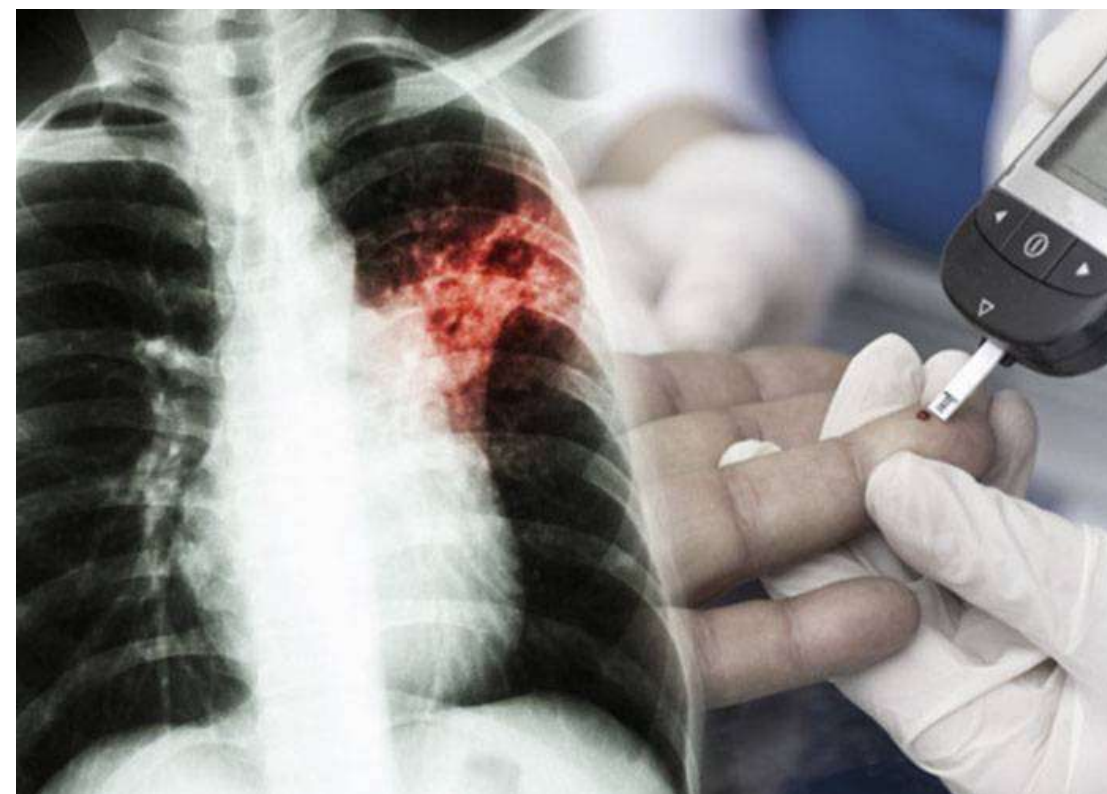


ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

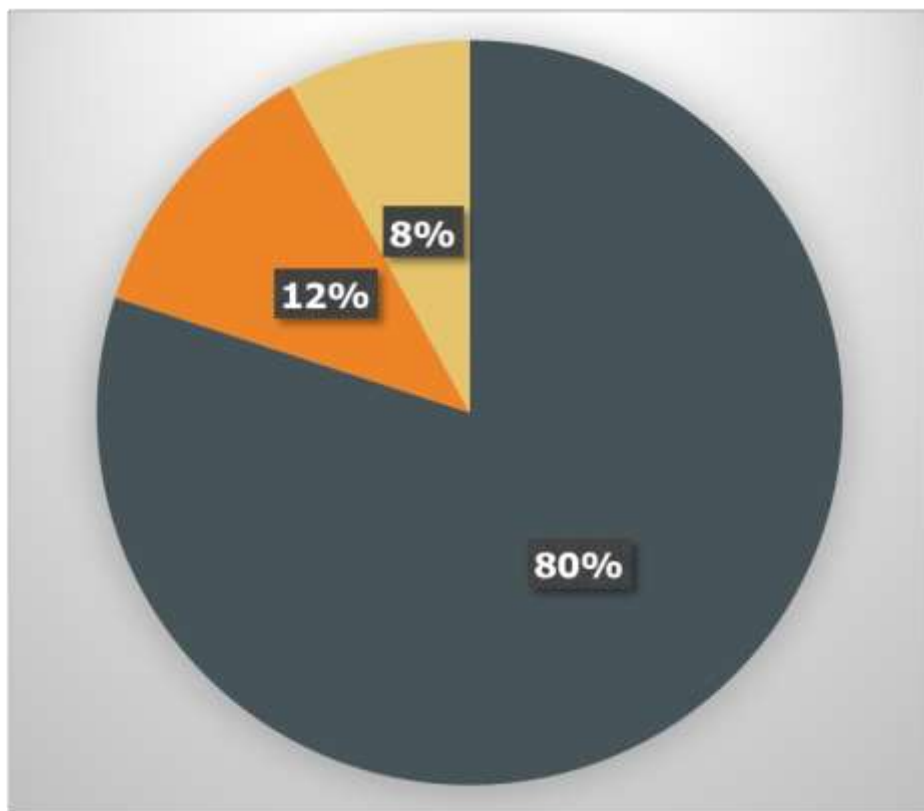
- Взаимосвязь между туберкулезом и сахарным диабетом была признана, начиная с римской эры, когда было указано, что СД увеличивает индивидуальную восприимчивость к туберкулезной инфекции.
- Авиценна в XI веке также изучал взаимоотношение между указанными заболеваниями. Мортон (1694 г.) один из первых писал, что сахарный диабет нередко осложняется туберкулезом. В доинсулиновую эру (1898-1922 гг.) легочный туберкулез обнаруживался на аутопсии почти у 50% больных сахарным диабетом .
- С 1922 г. наступила инсулиновая эра. В этот период наряду с инсулином применялись различные диеты. Вследствие этого улучшилось течение патологического процесса, снизилось число летальных исходов.
- И только после введения в терапию туберкулостатических препаратов (с 1948 г.), с более широким внедрением в практику рациональной дифференцированной инсулинотерапии, пероральных антидиабетических средств и резекционной хирургии легочного туберкулеза был достигнут огромный прогресс в терапии и профилактике туберкулеза у больных сахарным диабетом.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

- В России при исследовании частоты сочетания СД и туберкулеза выяснили, что среди больных с туберкулезом легких 30,3% имеют сахарный диабет.
- Чаще всего туберкулез наблюдается среди больных с тяжелым течением сахарного диабета, молодых пациентов с СД 1 (18-30 лет), и пациентов, имевших контакт с бактериовыделителями. Риск заболеть туберкулезом подвержены больные сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа. Сахарный диабет 2 типа составляет более 90% всех случаев сахарного диабета, поэтому больные туберкулезом и СД2 преобладают в группе пациентов с сочетанной патологией.
- Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о большом риске развития туберкулеза именно у больных некомпенсированным СД.

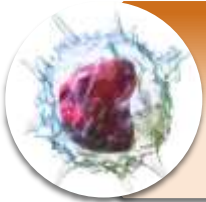


ВАРИАНТЫ СОЧЕТАНИЯ СД И ТУБЕРКУЛЕЗА

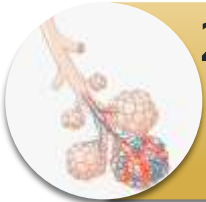


- 1. Туберкулез развивается на фоне сахарного диабета – 80% наблюдений. Причем пики заболеваемости туберкулезом у больных сахарным диабетом приходятся на 1-2 и 13-14 годы болезни. Это обусловлено тем, что первые годы течения сахарного диабета характеризуются нестабильностью иммунного статуса организма, а после 13 лет заболевания создается фон длительного нарушения обмена веществ, что благоприятствует у таких больных развитию туберкулеза.
- 2. Оба заболевания выявляются одновременно у 12-13% больных.
- 3. Туберкулез предшествует сахарному диабету у 7-8% пациентов

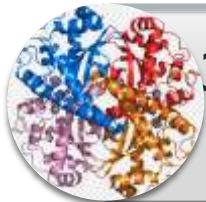
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТБ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



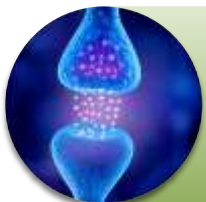
1. Нарушение функции иммунных клеток при гипергликемии. При СД нарушаются процессы распознавания, захвата и поглощения МБТ моноцитами/макрофагами из-за липоза и кетоза



2. Снижение функции бактерицидных альвеолярных макрофагов при туберкулезе в сочетании с СД. Микроангиопатии. Повышенная восприимчивость к МБТ из-за перестройки рецепторов на иммунных клетках вследствие гликирования

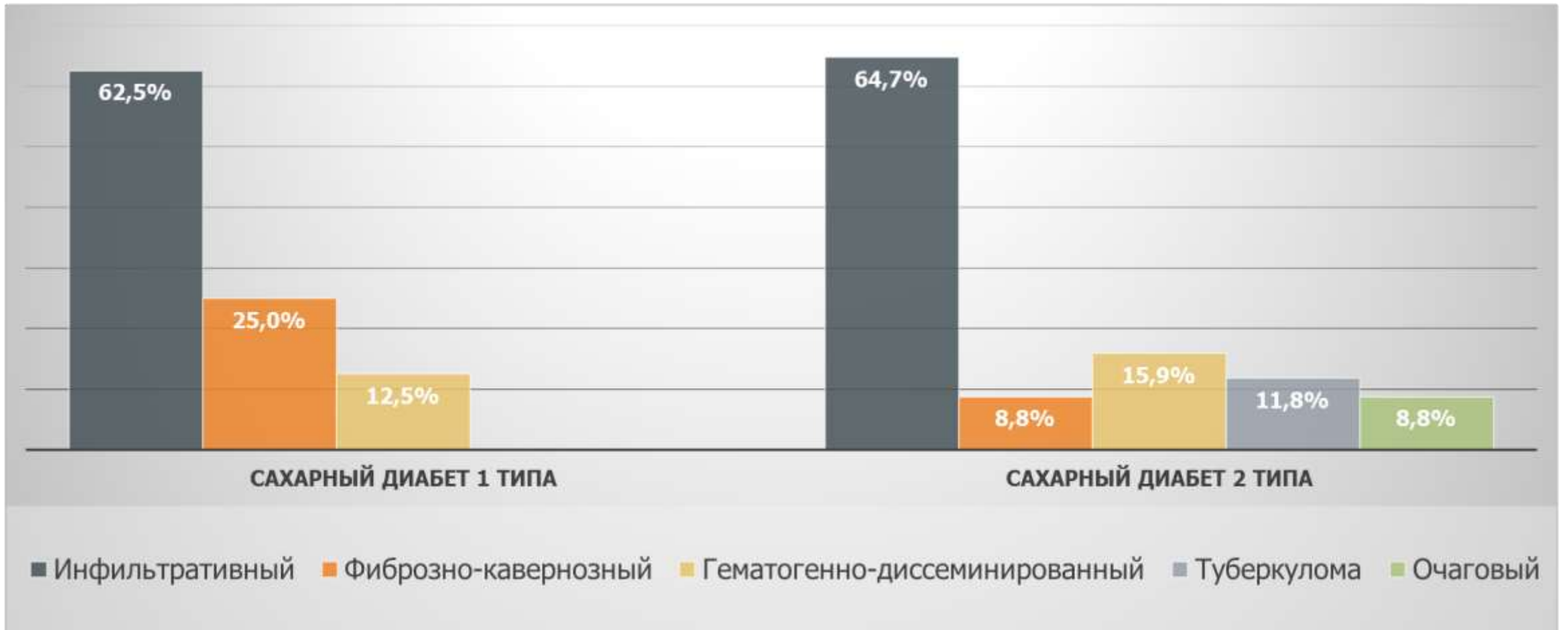


3. Наличие окислительного стресса у больных СД из-за нарушенного углеводного и повышенного липидного обмена, как фактор, повреждающий иммунные клетки



4. Белково-энергетическая недостаточность тканей и клеток, выраженные метаболические нарушения. Следствие – извращенный иммунный ответ, ухудшение течения и прогноза ТБ

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ С СД



Комиссарова О. Г. и др. Клинические проявления и эффективность лечения туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом //Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24. – №. 5. – С. 254-257

ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА

2 типа

- Острое начало процесса наблюдается реже (у 17,5%);
- Реже выявляются инфильтративные процессы (37,5%), чаще альтеративные - кавернозный и фиброзно-кавернозный ТБ, казеозная пневмония (47,7%);
- Обширные поражения, захватывающие более одной доли легкого, имеются у 37,5%;
- Особенности патогенеза: возникновение ТБ у больных СД имеет признаки эндогенной реактивации на фоне нарушений углеводного обмена;
- После 2 месяцев интенсивной фазы химиотерапии абациллирование наступает у 34,4 % больных;
- Замедленная Rg-динамика ТБ-процесса: после 4 мес. лечения полости распада закрылись у 36,4% больных;
- Меньшая эффективность химиотерапии связана с неконтролируемыми нарушениями углеводного обмена, с частыми побочными реакциями на противотуб лек-ва

1 типа

- Преобладают мужчины, в возрасте 19-30 лет - 42,7%;
- Тенденция к бурному развитию ТБ легких (24,5%);
- Преобладает экссудативное воспаление – инфильтрат 61,8%
- Распространенность процесса более значительна, чем у больных СД 2 типа;
- Особенности патогенеза: у больных СД 1 типа во многих случаях можно предполагать экзогенное инфицирование, в т.ч. первичный туберкулез;
- Абациллирование происходит чаще и в более ранние сроки;
- Rg-динамика ТБ-процесса более благоприятна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СД:

На первоначальной стадии заболевания специфических симптомов не наблюдается, может быть:

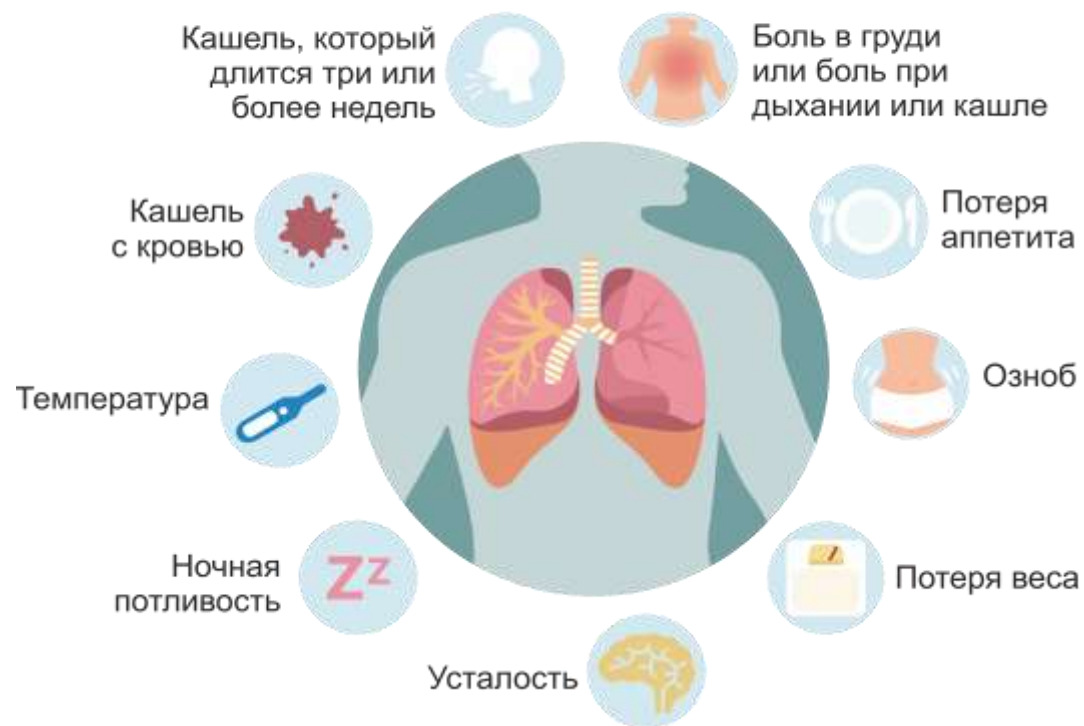
- апатия,
- пониженная работоспособность,
- повышенное потоотделение, которого раньше не было,
- снижение аппетита или появление новых предпочтений в еде,
- резкое повышение уровня сахара в крови, изменение контролируемой гликемии

В результате неспецифичности клинической картины на ранней стадии заболевания происходит несвоевременное выявление туберкулеза. Возрастает ценность диспансеризации пациентов с СД, с обязательным ежегодным проведением ФЛГ, а при появлении жалоб – внеочередной обзорной рентгенографии ОГК

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

- Основные симптомы туберкулеза проявляются намного позже и не соответствуют рентгенологической картине.
- Преобладание экссудативных и казеозно-некротических реакций, склонность к быстрому прогрессированию, замедленное течение процессов репарации;
- Склонность к быстрому переходу от фазы инфильтрации к фазе распада
- Тенденция к формированию больших остаточных изменений в бронхолегочной системе

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА



ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом направлено по мнению большинства авторов, прежде всего, на:

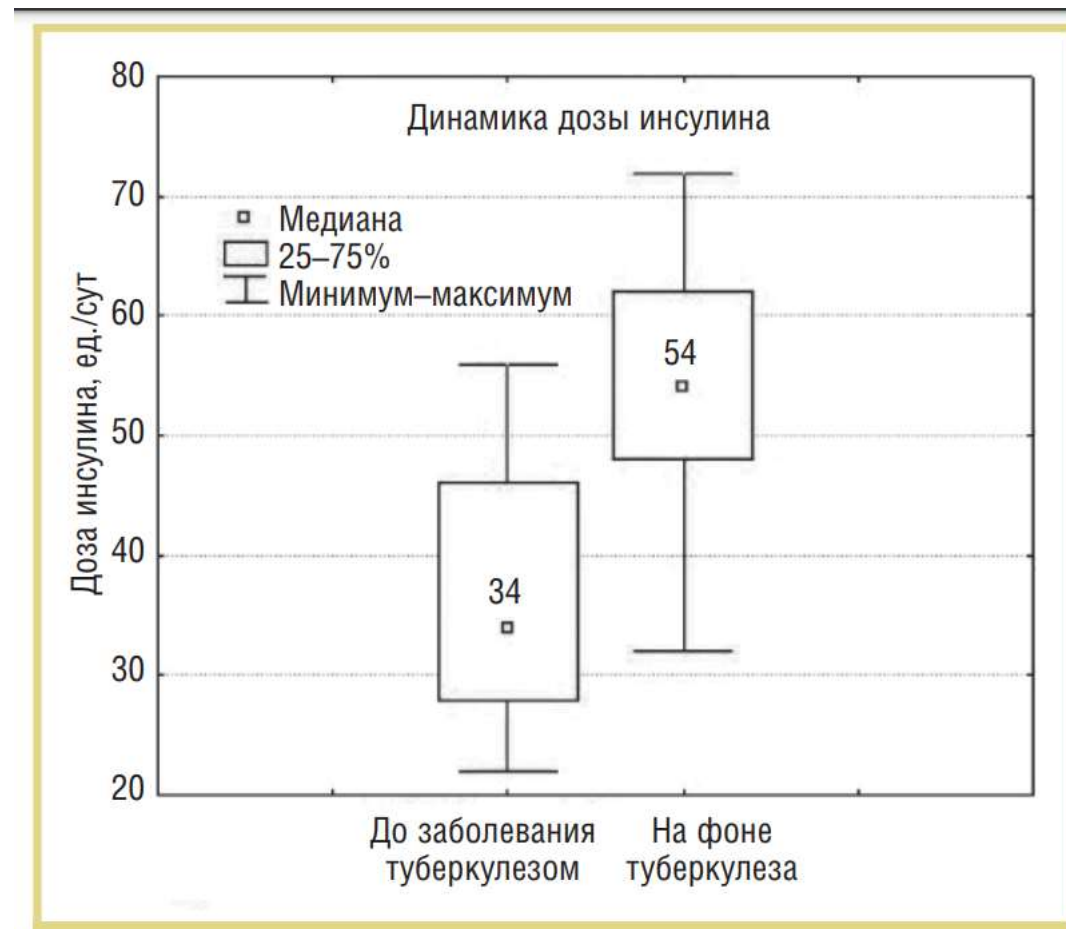
- компенсацию нарушения обмена веществ с помощью физиологической диеты; важнейшие принципы диетотерапии: систематический контроль энергетической ценности суточного рациона с соблюдением соотношения между белками, жирами и углеводами
- применение оптимальных доз инсулина.

Признаком компенсации является нормальный уровень сахара в крови в любое время суток и отсутствие глюкозурии



ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- Туберкулез, ухудшая углеводный обмен, часто декомпенсирует СД, что требует лечения инсулином
- Хотя для лечения могут использоваться пероральные антигипергликемические препараты, для достижения строгого контроля над гликемией нужна терапия инсулином. В ходе лечения больных, ранее получавших антигипергликемические препараты, при активном туберкулезе рекомендуется проводить терапию инсулином в базально-болюсном режиме
- Точно рассчитанная доза инсулина зависит от содержания сахара в крови и его потери с мочой



ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

При планировании химиотерапии для лечения ТБ у больных сахарным диабетом приходится учитывать, что

- репаративные процессы заживления происходят медленнее;
- лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза развивается быстрее,
- переносимость химиотерапии хуже, чем у пациентов без СД

При сахарном диабете с наличием ретинопатии и гепатита при лекарственно-чувствительном туберкулезе рекомендуют исключить из схемы противотуберкулезного лечения этамбутол и пипразинамид и использовать: изониазид, рифампицин, левофлоксацин, теризидон,

а при МЛУ ТБ - бедаквилин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин, теризидон



Алёшина С.В. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении ТБ легких у больных СД. – дисс...к.м.н. – Москва. 2023

ОСОБЕННОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ СД

- При сахарном диабете имеется кетонемия со сдвигом кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону. При лечении ТБ на фоне сахарного диабета по антимикробной активности на первое место выходит **пиразинамид**, потому как он увеличивает свою противомикробную активность в кислой среде
- Не следует отказываться от рифампицина потому, что его бактерицидная активность не снижается в кислой среде
- **Этамбутол** также является эффективным препаратом в лечении туберкулеза в сочетании с СД. Однако, перед назначением этамбутола необходимо исследование сосудов глазного дна. **При наличии даже начальных признаков ретинопатии с нарушением зрения этамбутол противопоказан**

ОСОБЕННОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ СД

- При сахарном диабете нежелателен прием **этионамида, протионамида, перхлорона**. При необходимости присутствия протионамида в схеме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, а также более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в 1-й месяц, затем ежемесячно)
- Особенностью течения СД на фоне противотуберкулезной химиотерапии является склонность к гипергликемии и ночной гипогликемии, отсутствие склонности к кетоацидозу на фоне выраженной гипергликемии. Известно, что **изониазид, протионамид** – снижают секрецию инсулина. **Рифампицин, изониазид, ПАСК** (парааминосалициловая кислота) – усиливают инсулинорезистентность
- **Аминогликозиды** обладают нефротоксическим действием, поэтому, при наличии диабетической нефропатии не назначаются.

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Цель:

- Изучить особенности течения туберкулеза на фоне СД и оценить эффективность терапии ТБ у данной группы пациентов

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Анализ стационарных карт 28 пациентов ГОНКТБ ТБ №2 с туберкулезом легких:

- **I группа:** 14 пациентов с **ТБ и СД 2 типа**
- **II группа** – 14 пациентов с **ТБ без СД** (контрольная группа)

2. Изучены социально-демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, рентгенологические данные

3. Подсчитана выраженность фиброза печени по **формуле FIB-4:**

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

≥1,45 < 3,25 – выраженный
фиброз печени

больше 3,25 – цирроз печени

4. Обработка данных в Microsoft Excel 2019.

5. Различия проверяли с помощью **точного теста Фишера (ТТФ)**
и считали значимыми при **p < 0,05**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП:

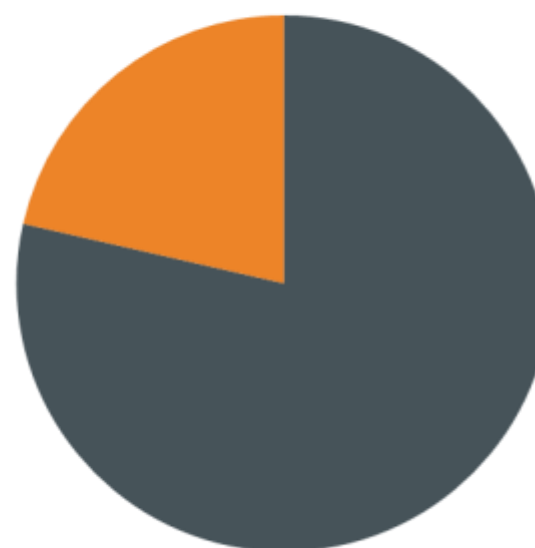
Средний **возраст** пациентов I группы - $55,3 \pm 7,49$, II группы – $43,3 \pm 7,1$ лет

Распределение **по полу**:

I группа (СД+туб)



II группа (только туб)



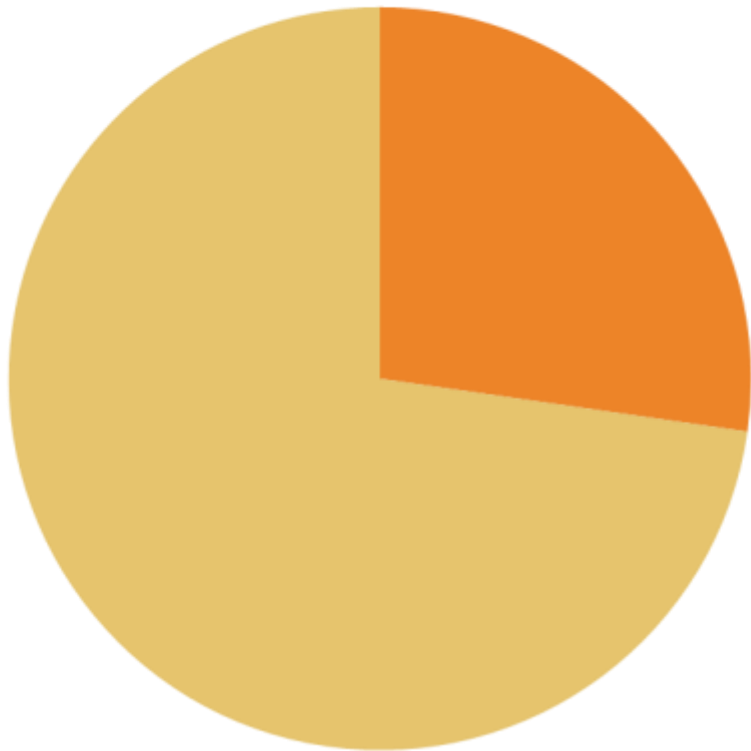
■ Мужчины
■ Женщины

■ Мужчины
■ Женщины

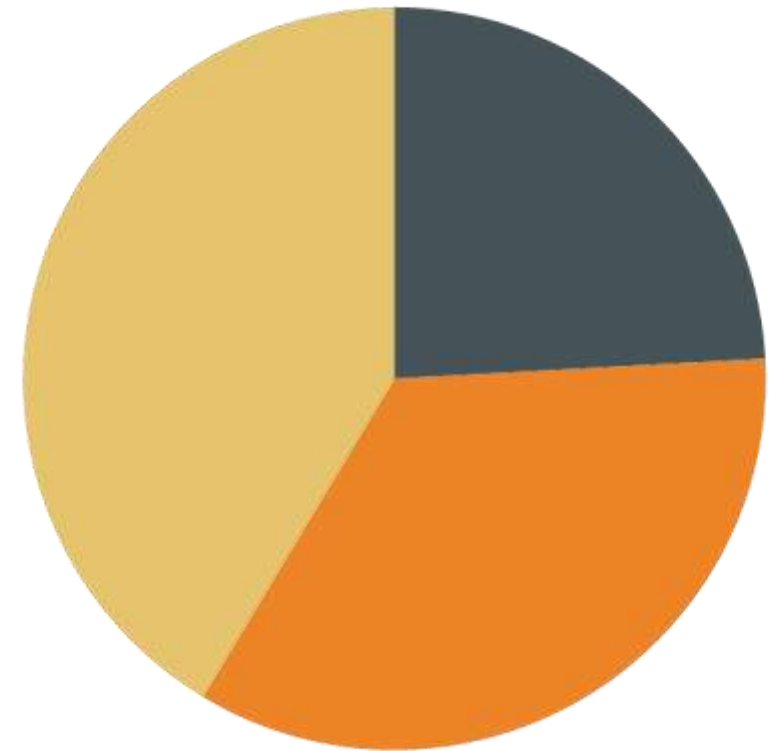
$p=0,07$

ЧАСТОТА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

I группа



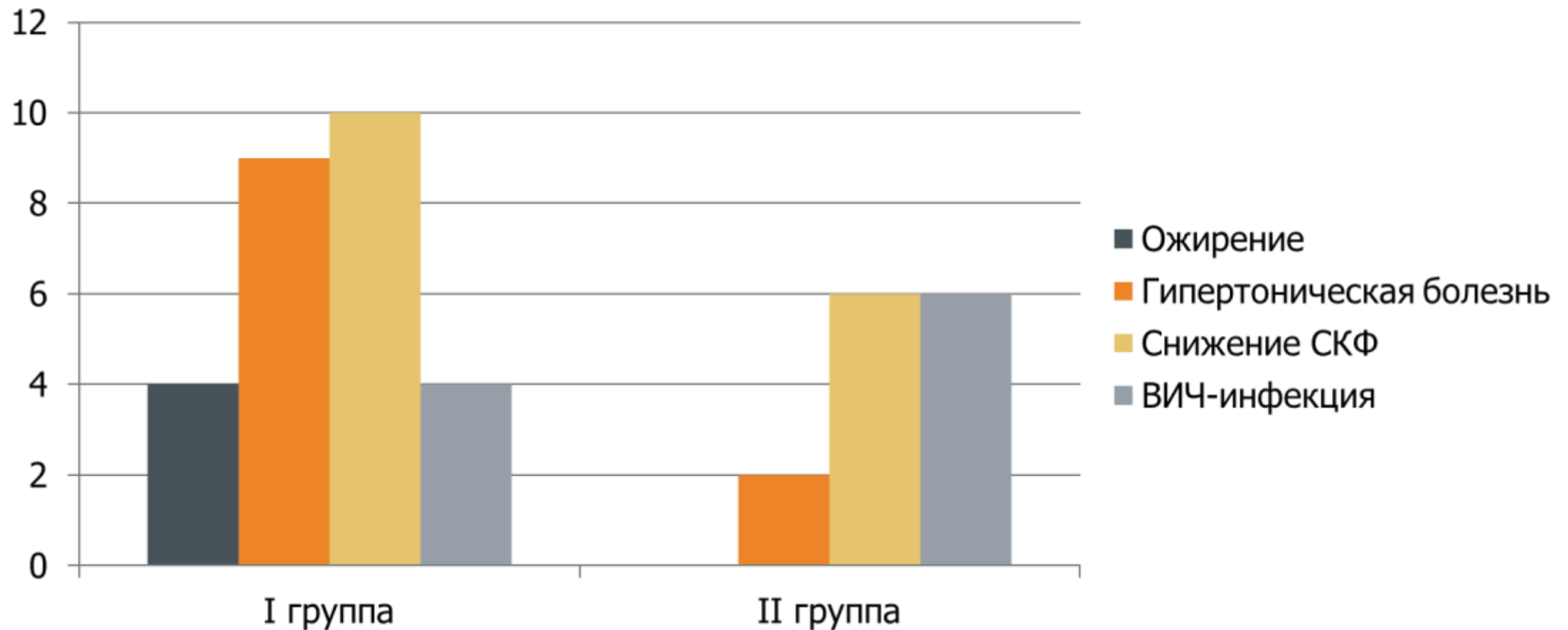
II группа



- Внутривенная наркомания
- Алкоголизм
- Курение

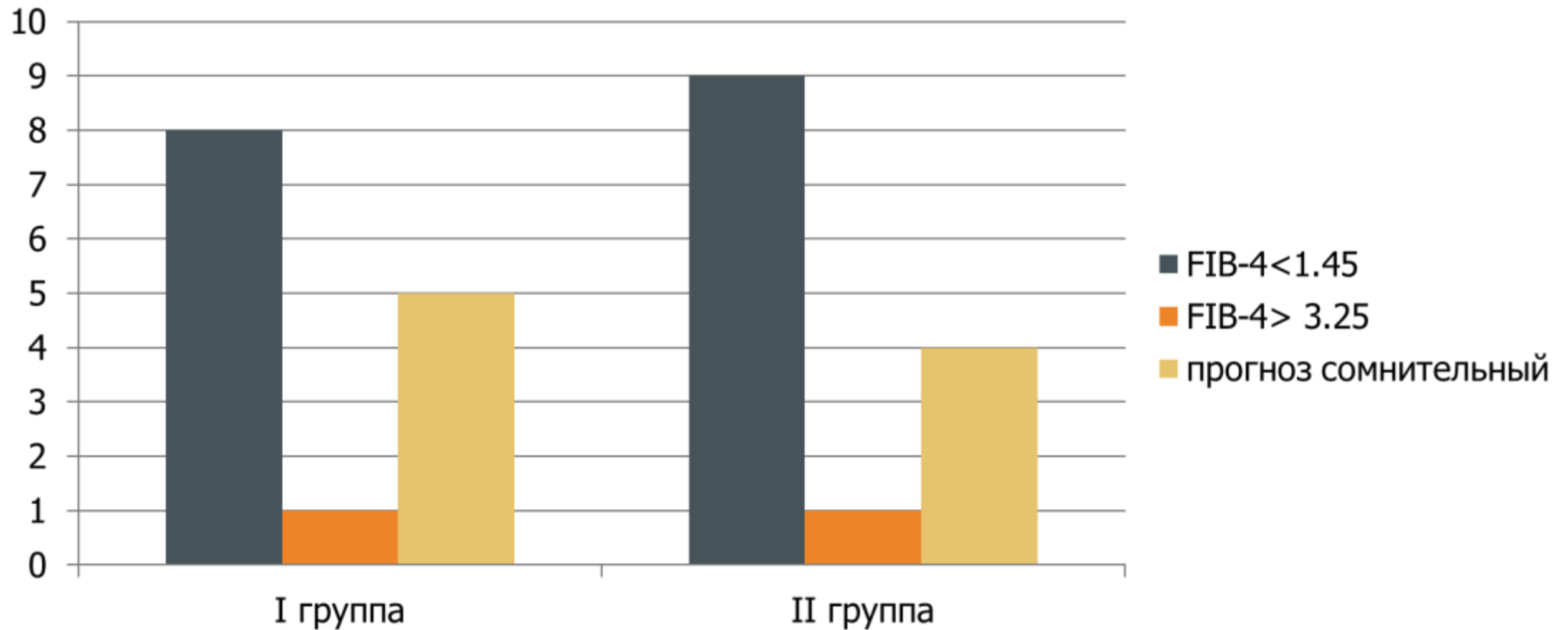
$p=0,01$

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП



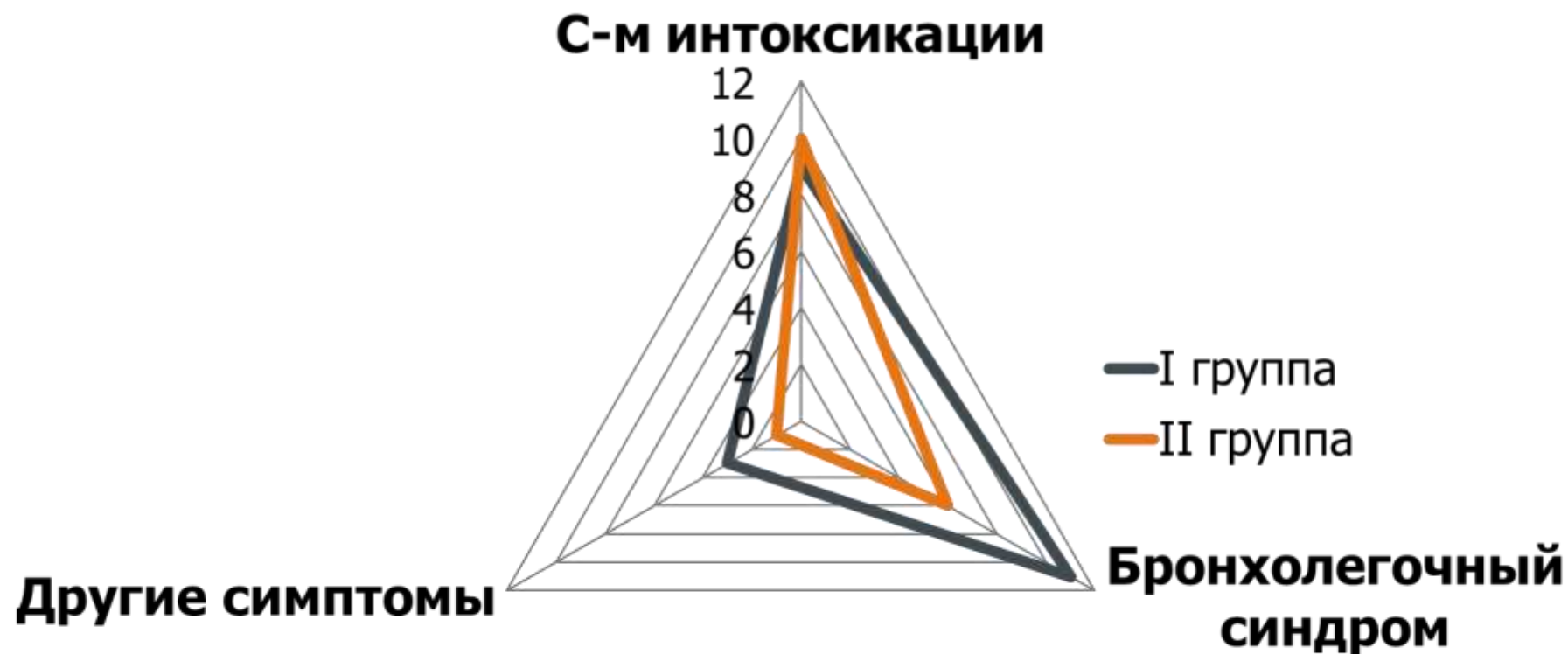
$p=0,006$

ЗНАЧЕНИЕ FIB-4 (ВЕРОЯТНОСТЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ) У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП



$p > 0,05$

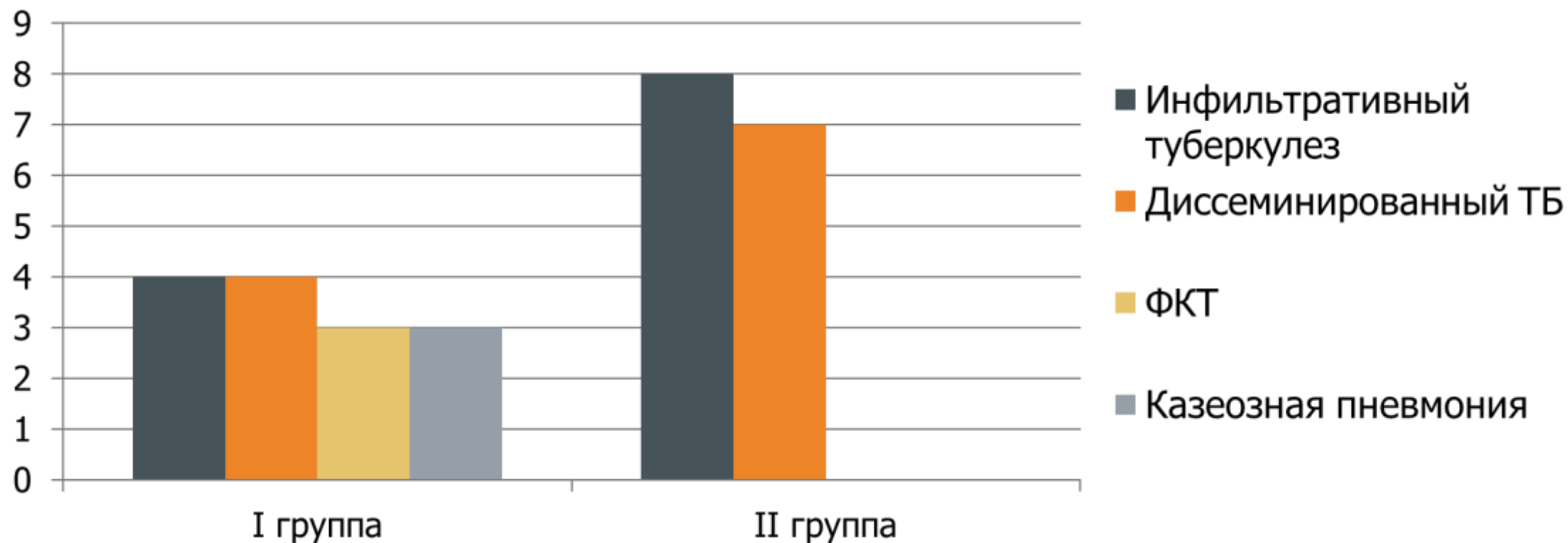
ХАРАКТЕРНЫЕ СИНДРОМЫ И СИМПТОМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ СРАВНИВАЕМЫХ БОЛЬНЫХ



*Другие симптомы – кожный зуд, сухость в рту, кровохарканье, рвота/диарея

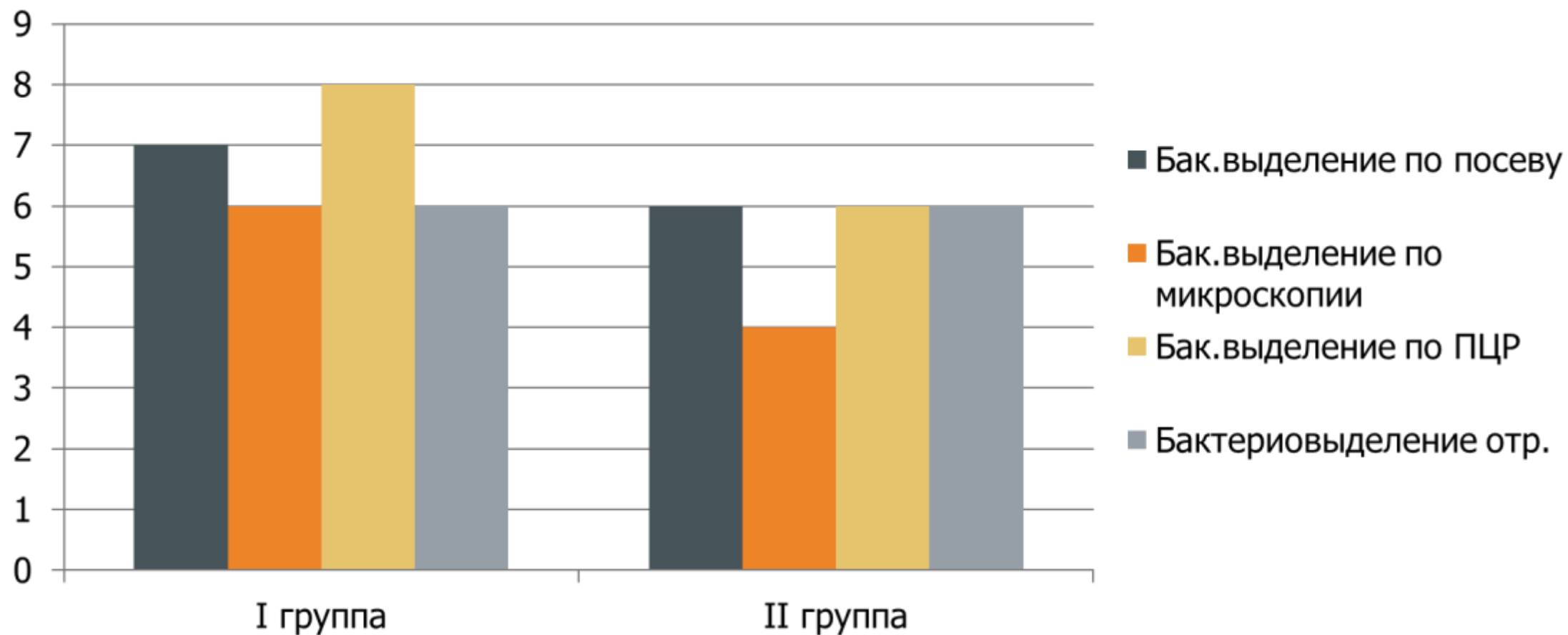
КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

У пациентов с казеозной пневмонией и ФКТ средний уровень НВА1с – $11,3 \pm 0,3\%$, у остальных пациентов СД средний уровень НВА1с – $7,4 \pm 0,1\%$, у пациентов без СД – $4,6 \pm 0,1\%$



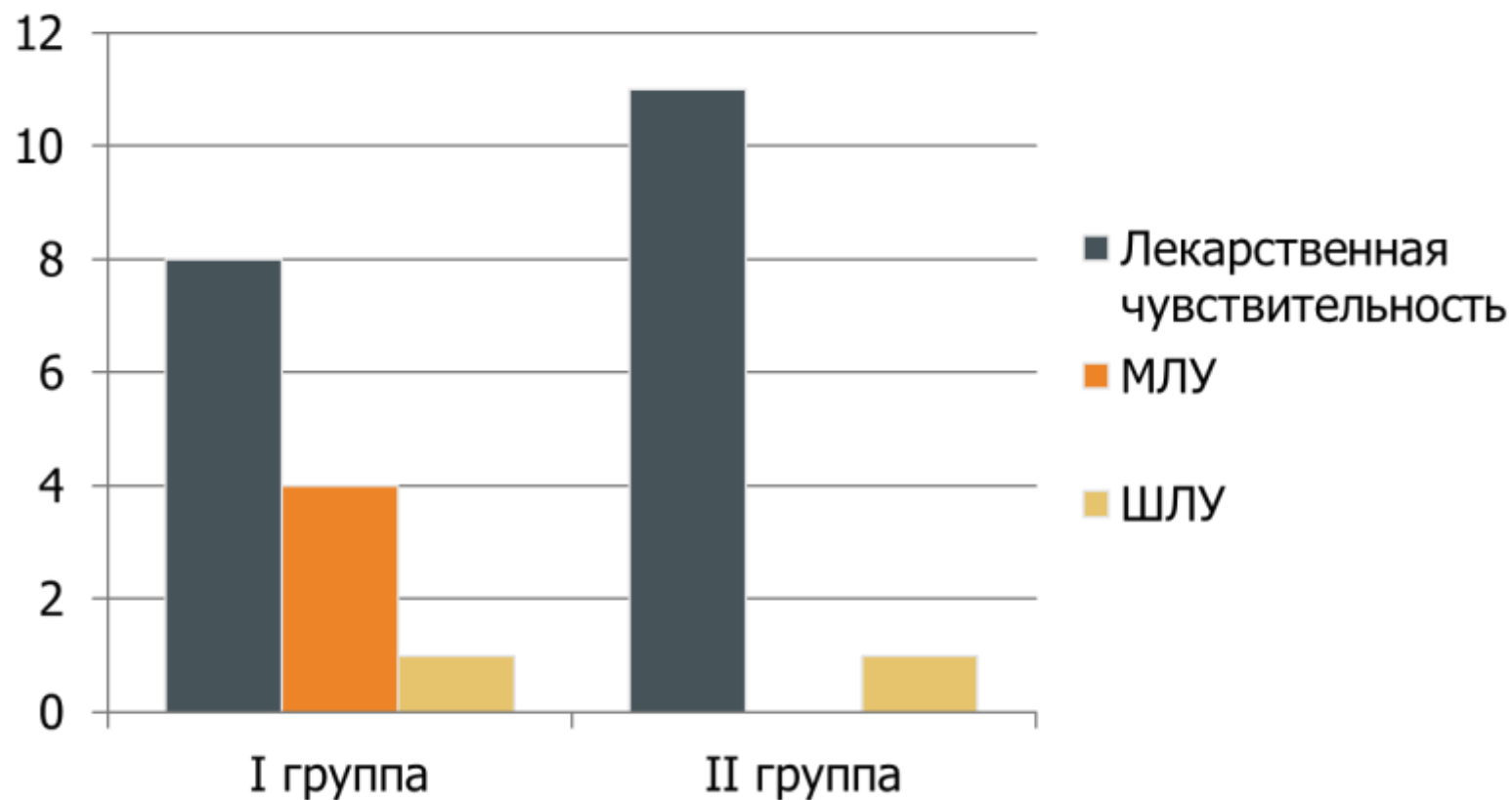
$p > 0,05$

БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП



$p=0,7$

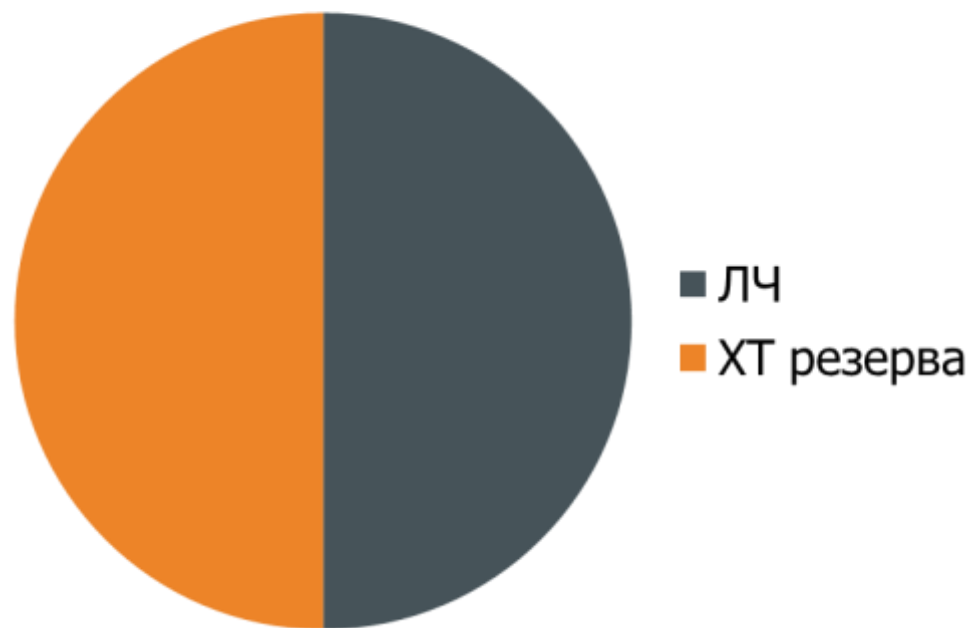
ЧАСТОТА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП



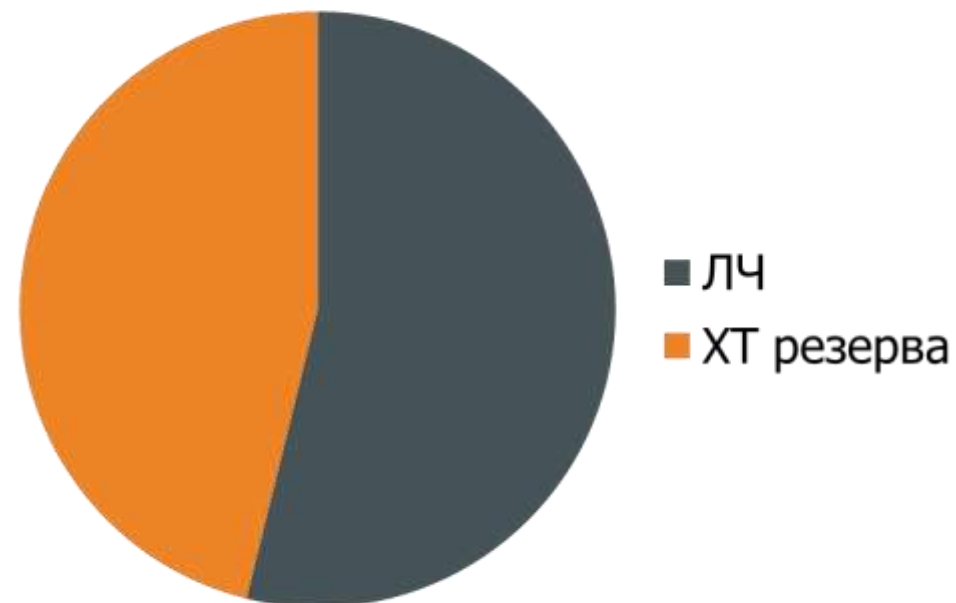
$p=0,057$

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

I группа

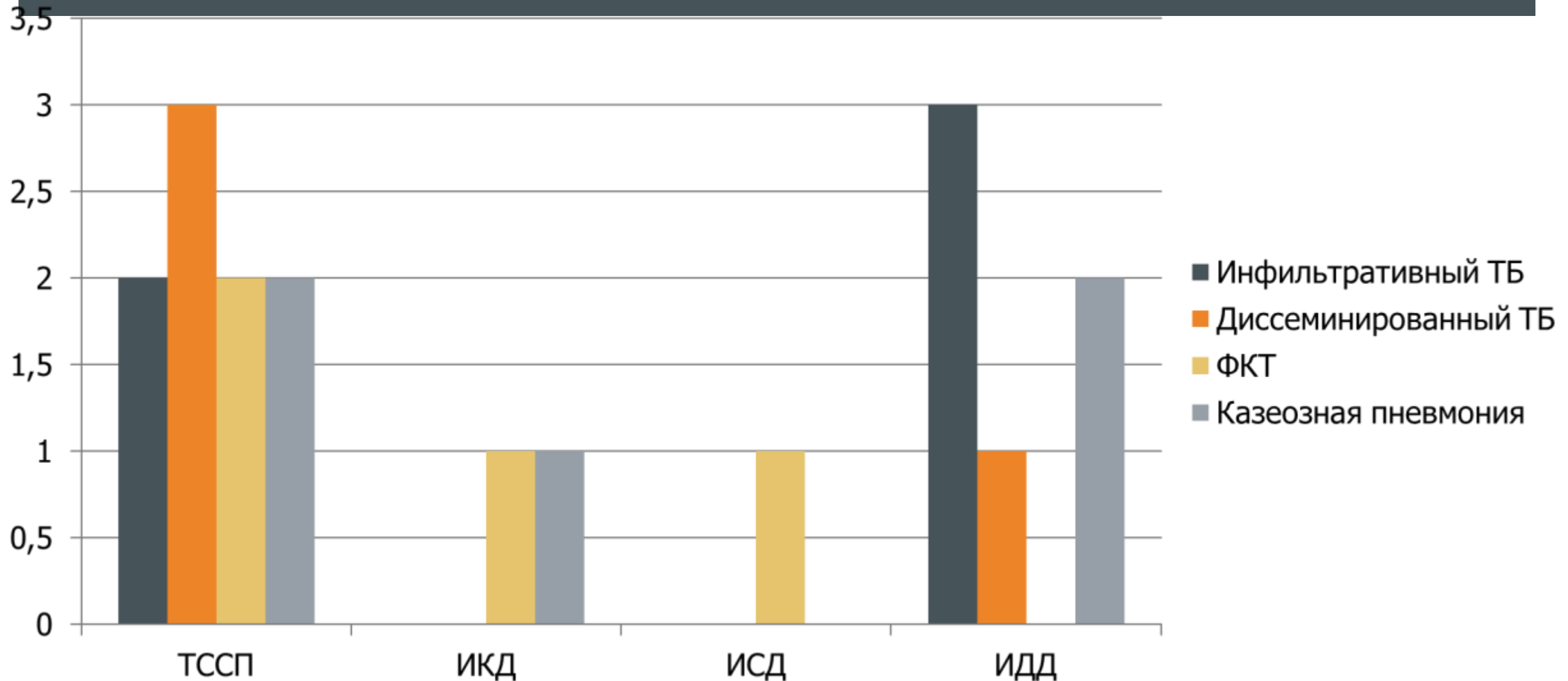


II группа



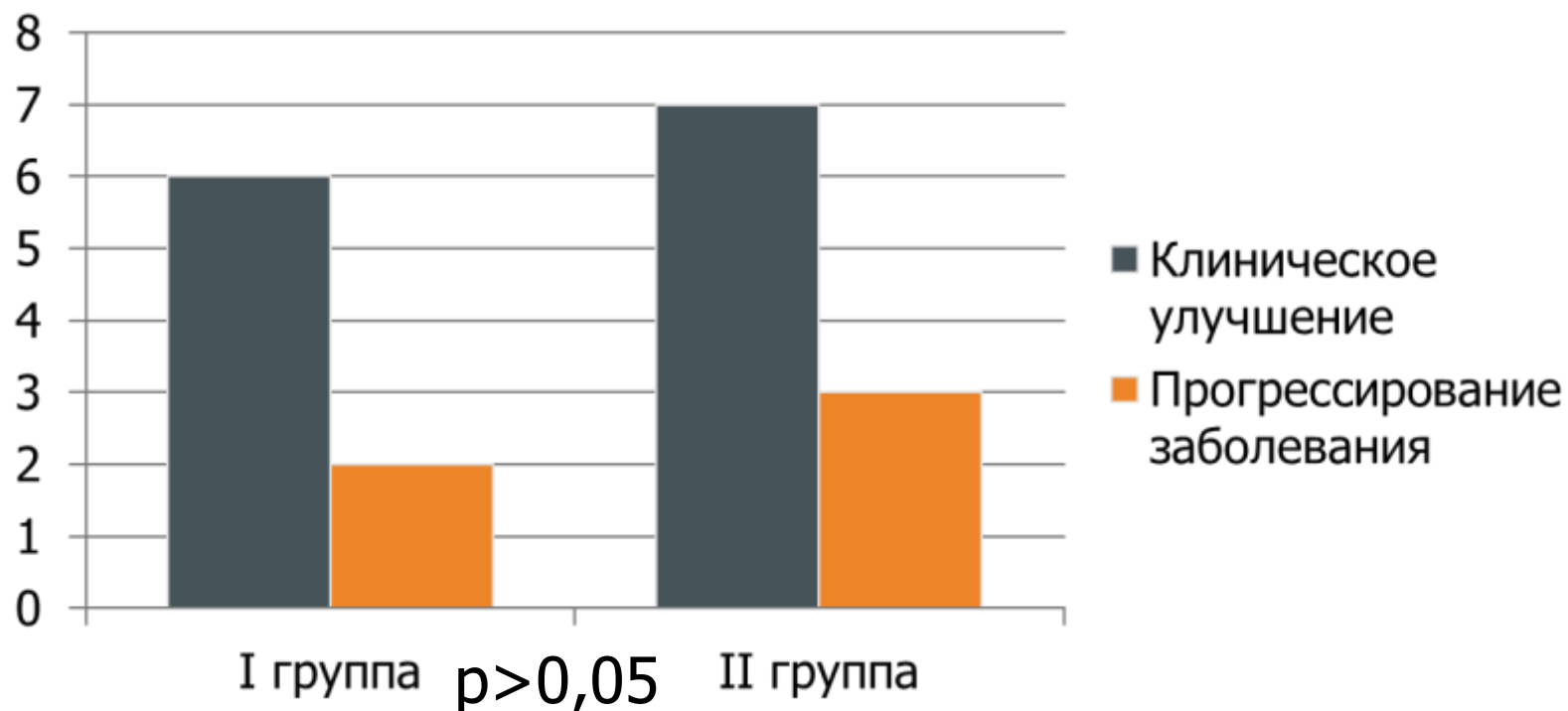
$p=0,7$

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ СД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ТБ



ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Клиническое улучшение в процессе лечения - у 6 больных в I гр.,
у 7 пациентов во II гр.;
прогрессирование заболевания - у 2 пациентов I гр., у 3 - во II группе



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ТБ легких в сочетании с СД:

- были **старше**, чаще встречались **женщины**
- не употребляли наркотики, и были лишь единичные пациенты, часто употреблявшие алкоголь
- не отличались от остальных пациентов фтизиатрического профиля по частоте **ВИЧ-инфекции** и **выраженности фиброза печени**
- именно среди них встретились пациенты с **ожирением и гипертонической болезнью**, а также такие сложные для прогноза и излечения клинические формы ТБ, как **казеозная пневмония и ФКТ, в том числе с МЛУ и ШЛУ**
- у пациентов с казеозной пневмонией и ФКТ средний уровень HbA1c – $11,3 \pm 0,3\%$, у остальных пациентов СД средний уровень HbA1c – $7,4 \pm 0,1\%$, у пациентов без СД – $4,6 \pm 0,1\%$
- в клинической картине был более выражен **бронхолегочный синдром**
- **реже** отмечен положительный **эффект от проводимой химиотерапии**

ВЫВОДЫ

- СД осложняет течение туберкулеза, является предиктором неблагоприятного прогноза, более длительного лечения и реабилитации пациентов с туберкулёзной инфекцией
 - Эффективность химиотерапии туберкулёза у пациентов с сахарным диабетом ниже, чаще встречается лекарственная устойчивость
 - Прогноз туберкулеза тем благоприятнее, чем лучше компенсирован сахарный диабет
 - Рекомендуется в процессе лечения больных туберкулезом легких с сочетанным СД контролировать нарушение углеводного обмена путем определения уровня гликированного гемоглобина до начала лечения и 1 раз в 3 месяца
- КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ** (Алёшина С.В. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении ТБ легких у больных СД. – дисс...к.м.н. – Москва. 2023)

Профилактика туберкулеза у больных СД

1. В «Школы сахарного диабета» целесообразно включать информацию о проблеме «туберкулез-сахарный диабет» для

- формирования мотивации к регулярному прохождению профилактических осмотров
- и информированности пациентов с СД о симптомах, подозрительных в отношении развития туберкулеза
- с целью раннего выявления специфического процесса!

2. Желательно рекомендовать больным СД выполнять диаскинтест и, при выявлении лиц с латентной ТБ инфекцией, проводить превентивное противотуберкулезное лечение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете. РМЖ. 2017;18:1324-1327.
https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Immunologicheskie_i_biohimicheskie_mehanizmy_vo_spriimchivosti_tuberkuleza_pri_saharnom_diabete/#ixzz7NDpky5K (дата обращения 10.03.2022)
- Бережная О.О. Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / М:2019г.
- Глотов Е.М. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / М:2020г.
- Мирзаев Т.И., Сейтбаев Ы.Ш., Каюмова С.С. Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом // European research. 2016. №3 (14). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-infiltrativnogo-tuberkuleza-legkih-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom> (дата обращения: 11.03.2022).
- Алёшина С.В. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении ТБ легких у больных СД. – дисс...к.м.н. – Москва. 2023



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

