

УДК 616-002.5:579.873.21:615.218.87321:616.379-008.64

**ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ
И КОМОРБИДНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ:
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

В.П.Авчинко, В.В.Панасюк, Т.Н.Глинская, Н.С.Шпаковская, Е.М.Скрягина

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь

Изучена эффективность оказания медицинской помощи пациентам с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидным сахарным диабетом (СД) с использованием современных подходов к мониторингу компенсации СД, включая непрерывный мониторинг глюкозы, и лечения туберкулеза (использование новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств; учет лекарственной устойчивости возбудителя и взаимодействия всех получаемых пациентом препаратов; тщательный контроль и коррекция нежелательных явлений), что позволило успешно продолжить химиотерапию (без перерыва в лечении) и избежать декомпенсации СД, достичь высокой эффективности лечения основного заболевания по критерию «абациллирование» (89,0%).

Ключевые слова: туберкулез; лекарственная устойчивость; сахарный диабет; медицинская помощь; эффективность.

Сахарный диабет (СД) является социально значимым неинфекционным заболеванием. По данным Международной ассоциации диабета, в 2021г.зарегистрировано 537 миллионов пациентов с СД во всем мире, и прогнозируется рост до 643 миллионов пациентов к 2030г., до 745 миллионов –к 2045г. Распространенность заболевания в Республике Беларусь по данным того же источника в 2021г. составила 6,9% в возрастной группе от 20 до 79 лет[1].

По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость туберкулезом среди пациентов с СД выше в 3–11 раз, чем у остального населения [2; 3]. Объективными предпосылками являются увеличение числа пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ), а также увеличение распространенности СД в популяции в целом [3; 4]. Согласно литературным источникам, распространенность СД у пациентов с туберкулезом составляет от 6 до 38% [4; 5]. Из-за неблагоприятного влияния СД на иммунитет риск развития туберкулеза у пациентов с СД увеличивается от 1,5 до 14 раз [4; 6].

Таким образом, с одной стороны, сопутствующий СД является фактором риска неэффективного лечения туберкулеза. Систематический обзор 33 исследований показал связь негативных исходов лечения туберкулеза и компенсации СД [5]. С другой стороны, длительная химиотерапия противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС) сопровождается большим количеством нежелательных явлений (НЯ), ведет к прогрессированию осложнений СД (со стороны мочеполовой, сердечно-сосудистой систем и других). Все перечисленное негативно влияет на мотивацию к лечению туберкулеза и его эффективность [3].

Сохраняется актуальность разработки эффективных и удовлетворительно переносимых схем противотуберкулезной химиотерапии для лечения пациентов с коморбидным СД. Не менее важным является поиск информативных методов клинико-лабораторного контроля, позволяющих оперативно мониторировать и, при необходимости, корректировать показатели гликемического статуса и другие лабильные параметры гомеостаза в процессе длительного лечения пациентов с ЛУ-ТБ и

коморбидным СД. В РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии накоплен определенный опыт по использованию такого подхода при лечении в стационарных условиях данной группы пациентов.

Цель данного исследования: оценить эффективность оказания медицинской помощи у пациентов с ЛУ-ТБ и СД, включающей современные подходы к мониторингу компенсации СД и лечения туберкулеза.

Материалы и методы. В ретроспективную и проспективную группу включались пациенты с ЛУ-ТБ и коморбидным СД. Оценка клинических, лабораторных и рентгенологических признаков туберкулеза, гликемического статуса, назначение схем лечения и их корректировка проводились в соответствии с действующими клиническими протоколами. Сравнительная эффективность лечения туберкулеза оценивалась по критерию «абациллирование по посеву через 6 месяцев» (далее – «абациллирование»). Статистическая обработка результатов в ретроспективной группе исследования осуществлялась с помощью пакета программ «Microsoft Excel» на персональном компьютере. Критическое значение уровня значимости будет приниматься равным 5% ($p < 0.05$), где p – достигнутый уровень значимости. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число, относительная величина в процентах, 95% доверительного интервала. Для проверки совпадения распределения исследуемых показателей с нормальным в группах использовались критерии Колмогорова-Смирнова и χ^2 .

Результаты исследования и обсуждение. В ретроспективном исследовании проанализировано 899 медицинских карт пациентов с ЛУ-ТБ, ранее прошедших лечение в стационарных условиях в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии. Удельный вес пациентов с коморбидным СД составил в структуре госпитализируемых лиц с ЛУ-ТБ (7,1%), в том числе, с СД 2 типа 4,4%. Проспективно в исследование включены 12 пациентов с ЛУ-ТБ и СД, ретроспективно – 64 пациента.

Обе группы исследования были сопоставимы по социально-демографическим, поведенческим, клиническим характеристикам. Среди пациентов преобладали неработающие городские жители мужского пола с избыточной массой тела, некурящие. Поступлению в стационар большинства пациентов предшествовал неэффективный курс лечения рецидива туберкулеза. Медиана возраста пациентов составляла 55 [42; 63] лет.

У пациентов обеих групп преобладала легочная форма туберкулеза с деструктивными проявлениями. Среди легочных форм чаще регистри-

ровалась инфильтративная форма туберкулеза. Более чем в 54,0% регистрировались ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ. Микобактерии туберкулеза в мокроте обнаруживались более чем в 90,0% случаев, у части пациентов диагноз был подтвержден гистологически. Микроскопически кислотоустойчивые бактерии в мокроте выявлялись в половине случаев. В структуре СД у пациентов с ЛУ-ТБ преобладал СД 2 типа.

Одним из показателей компенсации СД является гликированный гемоглобин (HbA1c). По данным зарубежных исследований, уровень HbA1c > 7,0% наблюдался у 41,3–68,8% пациентов с туберкулезом. На момент начала лечения частота положительных мазков по данным микроскопии, деструктивных проявлений в легких по данным рентгенографии была достоверно выше у пациентов с декомпенсированным СД, также у данной группы пациентов была ниже эффективность лечения. Неэффективное лечение было напрямую связано с показателями компенсации СД [6; 7]. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения у пациентов с туберкулезом и СД, по данным различных авторов, составила от 57,8 до 88,4% [3; 7]. По данным нашего исследования, более чем у половины пациентов с туберкулезом и СД на начало лечения HbA1c превышал 7,0%. Достижение целевых показателей контроля гликемического статуса у пациентов с СД и ЛУ-ТБ будет способствовать повышению эффективности лечения туберкулеза в данной группе пациентов.

В ретроспективной группе пациентов с коморбидным СД показатели эффективности лечения были достоверно ниже (55,0%) по сравнению с совокупной когортой пациентов с ЛУ-ТБ (88,0%). Для показателя «абациллирование»: в ретроспективной группе пациентов с СД эффективность составила 55,0%, в совокупной когорте пациентов с ЛУ-ТБ – 92,0% ($p < 0,001$) [8]. Недостаточная эффективность лечения (включая длительные сроки либо ненаступление абациллирования) существенно ухудшала прогноз течения обоих заболеваний в ретроспективной когорте пациентов с коморбидным СД.

Проанализирована переносимость «старых» стандартных схем химиотерапии, а также «новых» схем химиотерапии, содержащих беквакин и деламанид. Имеются ограничения в ретроспективном сравнении НЯ среди пациентов, получавших «старые» и «новые» режимы лечения, так как исчерпывающие данные о НЯ были доступны только в группе пациентов, получавших «новые» режимы лечения, содержащие беквакин и/или

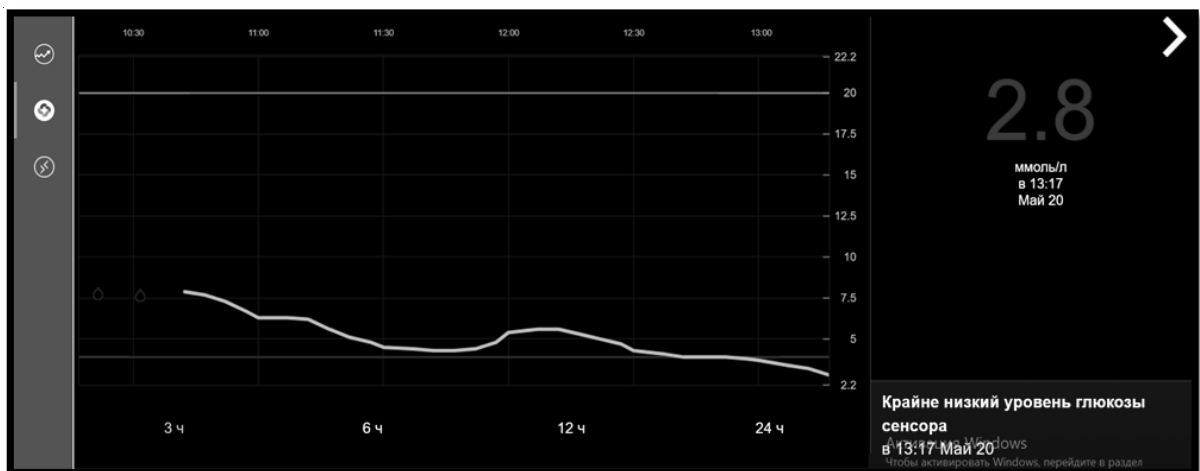
деламанид, ввиду усиленного фармаконадзора. Тем не менее, была оценена частота серьезных НЯ среди групп исследования согласно классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events. Серьезные НЯ регистрировались у 44% пациентов, получавших «старые» режимы лечения, среди пациентов, получавших «новые» режимы лечения, содержащие бедаквилин и/или деламанид, – у 9%.

Таким образом, одним из условий успешного лечения пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидным СД является достижение целевых показателей компенсации углеводного обмена.

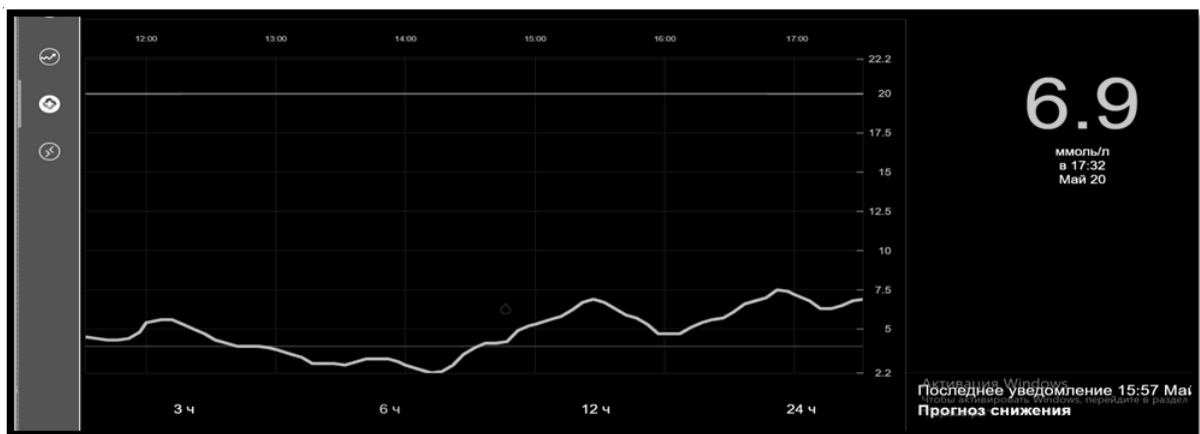
Непрерывный мониторинг уровня глюкозы у пациентов с ЛУ-ТБ и СД. В 2021г. в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии пациентам с туберкулезом и СД, наряду со стандартными методами исследования углеводного обмена, начал проводиться непрерывный мониторинг глюкозы с использованием современных технологий. В отличие от персонального мониторинга глюкозы непрерывный мониторинг глюкозы собирал данные

”слепым” методом. Исследования с помощью систем мониторинга глюкозы занимали до 6 дней и проводились под контролем медицинских работников. У пациентов с ЛУ-ТБ и СД в течение непрерывного мониторинга глюкозы анализу подвергались процент времени в целевом диапазоне (согласно рекомендациям международного консенсуса время в целевом диапазоне должно быть не менее 70,0%), уровни глюкозы в целевом диапазоне (3,9–10,0ммоль/л)[9], включая наличие, частоту встречаемости, время возникновения гипогликемий. Данные показатели позволяли своевременно выявлять затруднения компенсации СД (передозировка инсулина, феномены «утренней зари», синдром сомоджи), корректировать план гипогликемической терапии, учитывая индивидуальные особенности пациента, и, тем самым, повысить эффективность лечения коморбидного заболевания и туберкулеза у пациентов.

Пример снимков профиля пациента в базе данных программы непрерывного мониторинга в режиме «in real time» представлен на рис.1.



а)



б)

Рис. 1. Пример снимков профиля пациента в базе данных программы непрерывного мониторинга глюкозы в режиме «in real time» (а – эпизод гликемии; б – нормализация уровня глюкозы)

Метод непрерывного мониторинга глюкозы позволяет проводить анализ процента гипогликемий, процента достижения целевых показателей уровня глюкозы у пациентов. Гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л), а также гипергликемии (уровень глюкозы более 16,0 ммоль/л) могут вызывать удлинение интервала QTcF, жизнеугрожающие аритмии. Системы непрерывного мониторинга глюкозы способствуют выявлению эпизодов гипогликемий, в том числе, в ночное время, что позволяет своевременно выявлять эпизоды нарушения углеводного обмена и снизить риски развития нарушений ритма у пациентов с ЛУ-ТБ и СД. Вопрос механизма удлинения интервала QTcF при гипогликемии остается до сих пор открытым, вероятнее, это связано со снижением уровня К в крови и повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа на гипогликемию. Среди вероятных механизмов влияния высокого уровня глюкозы в крови на длительность желудочковой реполяризации можно выделить увеличение симпатического тонуса, цитоплазматического кальция или совместное действие этих двух факторов [9].

Пример отчетов в базе данных программы непрерывного мониторинга глюкозы представлен на рис.2.

Лекарственные средства, применяемые у пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидным СД, в частности, моксифлоксацин, левофлоксацин, клофазимин, деламанид, бедаквилин, обладают проарит-

могенным эффектом (способствуют удлинению интервала QTcF), потенцируя неблагоприятное влияние нарушений углеводного обмена. Поэтому, при оказании медицинской помощи пациентам с двумя видами изучаемой патологии крайне важно тщательно мониторировать как эпизоды гипогликемии/гипергликемии, так и эпизоды удлинения интервала QTcF. Мониторинг необходимо проводить на протяжении длительного приема ПТЛС, а дорогостоящий метод мониторинга глюкозы может быть рекомендован к использованию в критические сроки химиотерапии (непосредственно перед назначением противотуберкулезного лечения, в начальный период проведения химиотерапии (для оценки переносимости), в сроки максимального кумулятивного эффекта отдельных ПТЛС), а также при выявлении НЯ, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Современный подход к назначению схем химиотерапии пациентов с ЛУ-ТБ основан на применении новых и перепрофилированных ПТЛС с учетом лекарственной устойчивости возбудителя и взаимодействия всех получаемых пациентом фармакопрепаратов. Оценка эффективности и переносимости таких противотуберкулезных схем и режимов лечения у пациентов с коморбидным СД находится в мировом тренде исследований [3; 4].

Проанализирована переносимость схем химиотерапии, содержащих бедаквилин и деламанид, в проспективной группе исследования. Оценка НЯ проводилась в соответствии с обще-

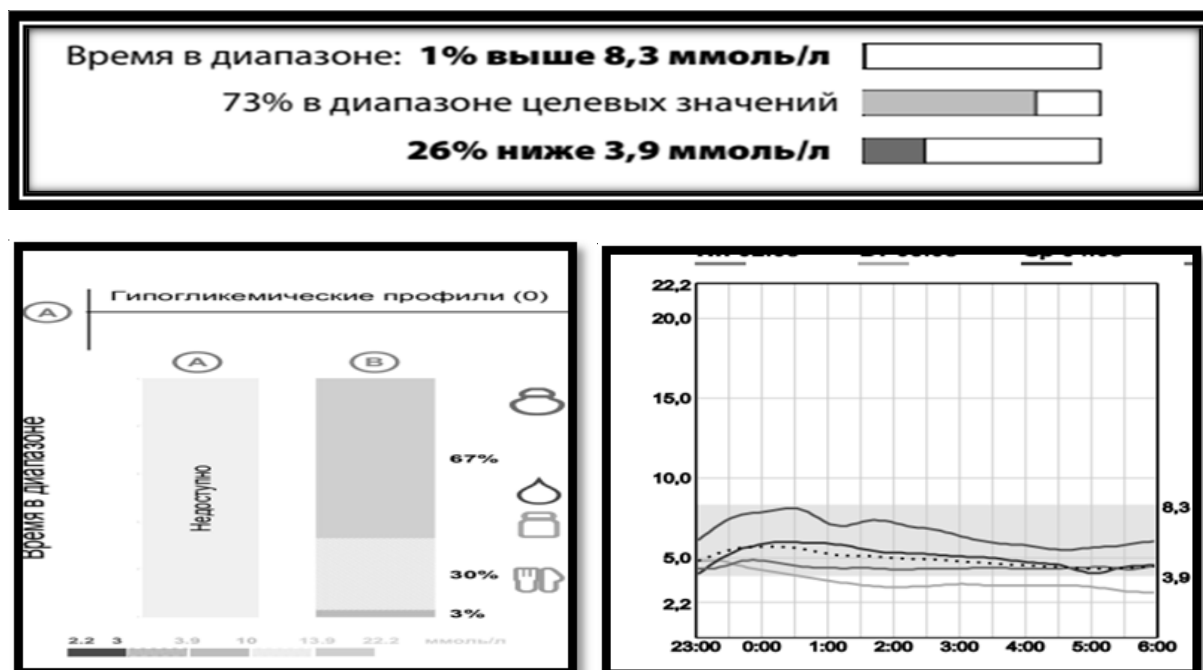


Рис. 2. Пример профиля пациента в базе данных программы непрерывного мониторинга глюкозы

принятыми международными подходами согласно классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events, серьезные НЯ определялись согласно International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Среди НЯ преобладали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (67,0%) и электролитного баланса (67,0%), мочевого выделительной системы (58,2%), были первой, второй, третьей степени тяжести и мониторировались на программном уровне. Эпизоды ночных гипогликемий были выявлены в 33% случаев.

При наличии трудно корректируемого гликемического статуса части пациентов был рекомендован полный или частичный перевод с гипогликемических таблетированных средств на инсулинотерапию по заключению врачебного консилиума с участием врача-эндокринолога.

Кратковременное прекращение приема ПТЛС (до 3 доз) по медицинским причинам было рекомендовано 8,3% пациентов без изменения схемы базового противотуберкулезного лечения.

В проспективной группе «абациллирование» было достигнуто у 89,0% пациентов, что коррелирует с успешными результатами лечения пациентов с ЛУ-ТБ (92,0%) в совокупной когорте пациентов [8], в ретроспективной – только в 55,0% случаев.

Выводы:

1. Оказание медицинской помощи пациентам с ЛУ-ТБ и СД с использованием современных подходов является перспективным. Тщательный мониторинг параметров гликемического статуса и НЯ со своевременной коррекцией позволяют успешно продолжить лечение без перерыва в лечении и избежать декомпенсации СД. Применение метода непрерывного мониторинга глюкозы обладает дополнительными возможностями по выявлению нарушений углеводного обмена (в том числе, передозировка инсулина, феномены «утренней зари», синдром сомоджи) и объективизации оснований к направленной коррекции глюкозоснижающей терапии.

2. Рекомендуемый объем диагностических исследований для мониторинга гликемического статуса не позволяет в полной мере выявлять отклонения параметров. Предпочтительным является непрерывный мониторинг глюкозы. Поскольку метод весьма дорогостоящий, может быть рекомендовано применение непрерывного мониторинга в критические сроки (непосредственно перед назначением химиотерапии туберкулеза и в ранние сроки проведения химиотерапии, при выявлении других нежелательных явлений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы).

3. Назначение новых схем противотуберкулезного лечения с учетом лекарственной устойчивости возбудителя и взаимодействия всех получаемых пациентом фармакопрепаратов, включая тщательный мониторинг и своевременную коррекцию НЯ, способствует повышению эффективности лечения основного заболевания по критерию «абациллирование». В ретроспективной группе пациентов с коморбидным СД показатели эффективности лечения по критерию «абациллирование» были достоверно ниже: эффективность составила 55,0%, в совокупной когорте пациентов с ЛУ-ТБ – 92,0% ($p < 0,001$). В проспективной группе абациллирование было достигнуто у 89,0% пациентов, что коррелирует с успешными результатами лечения пациентов с ЛУ-ТБ (92,0%) в совокупной когорте пациентов и достоверно превышает уровень в ретроспективной группе.

Литература

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 10th, 2021 [Text]/International Diabetes Federation, 2021, 141 p.– Mode of access: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07_DF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. – Date of access: 15.05.2022.
2. Diabetes and tuberculosis: A review of the role of optimal glycemic control / A.K.Niazi and S.Kalra // J. Diabetes Metab. Disord. – 2019. – Vol.11, No.1. – P.1.
3. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом / О.Г.Комиссарова, Р.Ю.Абдуллаев, С.В.Алешина, В.В.Романов// Consilium Medicum. – 2018. – Vol.20, No.4. – P 29–32.
4. The Prevalence of Diabetes Mellitus in Tuberculosis and the Treatment Problems / Laurentia Mihardja [et al.] // Jurnal Ekologi Kesehatan. – 2015. – Vol.14, No.4. – P.350-358.
5. Mutual Impact of Diabetes Mellitus and Tuberculosis in China / C.Jun [et al.] // Biomedical and Environmental Sciences. – 2017. – P.384–389.
6. Changes in glycosylated haemoglobin and treatment outcomes in patients with tuberculosis in Iran: A cohort study / P.Tabarsi [et al.] // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. – 2014. – Vol.13, No.3.
7. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis / S.Park [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. – 2012. – Vol.31. – P.1305-1310.
8. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016-18 / V.Auchynka [et al.] // Monaldi Archives for Chest Disease, 2021; DOI: 10.4081/monaldi.2021.1647.
9. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. 2019; DOI:10.2337/dci19-0028.

DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND COMORBID DIABETES MELLITUS: IMPROVEMENT OF HEALTHCARE PROVISION

V.P.Auchynka, V.V.Panasyuk, T.N.Glinskaya, N.S.Shpakovskaya, A.M.Skrahina

Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Phtisiology, 157, Dolginovsky tract, 220080, Minsk, Republic of Belarus

Effectiveness of medical care for patients with drug-resistant tuberculosis and comorbid diabetes mellitus (DM) was studied using modern approaches to monitoring DM compensation, including continuous glucose monitoring, and tuberculosis treatment: use of new and repurposed anti-tuberculosis drugs; consideration of pathogen drug resistance and interaction of all pharmaceuticals received by the patient; careful monitoring and correction of adverse events, which allowed to continue chemotherapy successfully (without interruption in treatment) and avoid decompensation of DM, achieve high efficiency of underlying disease treatment according to criterion of “abacillation” (89,0%).

Keywords: tuberculosis; drug resistance; diabetes mellitus; medical care; effectiveness.

Сведения об авторах:

Авчинко Вера Петровна; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», фтизиопульмонологический отдел мониторинга и оценки, научный сотрудник; тел.: (+37529)6521152; e-mail: veraavchinko@mail.ru.

Панасюк Валентина Владимировна; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», врач-эндокринолог общепольничного персонала.

Глинская Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», ученый секретарь; тел.: (+37517) 3610361; e-mail: glinsky@tut.by.

Шпаковская Наталья Савельевна, канд. биол. наук; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», отдел пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания, ведущий научный сотрудник; тел.: (+37517) 2602872; e-mail: patlab157@gmail.com.

Скрягина Елена Михайловна, д-р мед. наук, профессор; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зам. директора по научной работе; тел.: (+37529) 6799871; e-mail: niipulm@tut.by, niipulm@rnpccpf.by, alena.skrahina@gmail.com.