

***Проблема коморбидности сахарного
диабета 2 типа и туберкулёза с
лекарственной устойчивостью (по
данным РНПЦ пульмонологии и
фтизиатрии)***

Авчинко В.П., Скрыгина Е.М., Панасюк В.В.

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»

Научная сессия БГМУ 2022

Минск, 25 января 2022 г.



По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году во всем мире заболело туберкулезом (ТБ) около 10,0 миллионов. Согласно Global Tuberculosis Report 2021 общее число пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ), начавших лечение 2018-2019 годах, составило 333304 пациента, что соответствует 25% от 5-летнего целевого показателя в 1,5 миллиона человек.



Сахарный диабет (СД) является социально значимым неинфекционным заболеванием. По данным Международной ассоциации диабета (IDF) в 2019 году было зарегистрировано 463 миллионов пациентов с СД во всем мире (9,3%). Прогнозируется увеличение до 578 миллионов пациентов в 2030 году, до 700 миллионов - в 2045 году. Распространенность в Республике Беларусь по данным IDF в 2019 году составила 5% (4,2-12,7%) в возрастной группе от 20 до 79 лет .



По данным литературы распространенность СД у пациентов с ТБ составляет от 6 до 38%.

Одним из показателей компенсации СД является гликированный гемоглобин (HbA1c). По данным зарубежных исследований уровень HbA1c >7 % наблюдался у 41,3-68,8% пациентов с ТБ. 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.

Цель исследования

Ретроспективно проанализировать характер течения коморбидного СД 2 типа, эффективность лечения ТБ у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа, получавших стационарное лечение в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (РНПЦ ПиФ) в 2013-2020 годах.



Материалы и методы

Проанализировано 899 медицинские карты стационарных пациентов с М/ШЛУ-ТБ, находящихся на лечении в РНПЦ ПиФ в 2013-2020 гг. Ретроспективно в исследование включены 64 пациента с М/ШЛУ-ТБ и СД, находившихся на длительной химиотерапии в РНПЦ ПиФ в 2013-2020 гг (стационарный этап). Для решения поставленных задач используются общепринятые методы оценки клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ТБ в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)» (2019г.), для оценки гликемического статуса - в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях (2013 г.), раздел «Инсулиннезависимый сахарный диабет – сахарный диабет 2 тип) (E11.0). Другие уточненные формы сахарного диабета (E13.0)».



Результаты

Удельный вес пациентов с коморбидным СД составил в структуре стационарных пациентов с М/ШЛУ-ТБ (7,1 %). Удельный вес пациентов с коморбидным СД 2 типа составил в структуре стационарных пациентов с М/ШЛУ-ТБ (4,4%).

Социально-демографические, поведенческие, клинические характеристики пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа представлены в таблице 1 и 2. Среди пациентов преобладали мужчины – 33 пациентов (82%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 78. Медиана возраста пациентов составила 56 лет. М/ШЛУ-ТБ впервые был выявлен у 13 пациентов (40%), 27 пациентов (67%) – поступили в стационар после неэффективного курса лечения, рецидива ТБ. Работающие пациенты были выявлены в 40 % случаев (10 пациентов), неработающие – 30 (60%), преобладали жители города 32 пациента (80%).



В структуре СД у пациентов с М/ШЛУ-ТБ составил: СД 1 типа – 20 пациентов (31%), СД 2 типа - 40 пациентов (63%), специфический СД - 4 пациента (6%). Преобладали пациенты с СД 2 типа (рисунок 1).

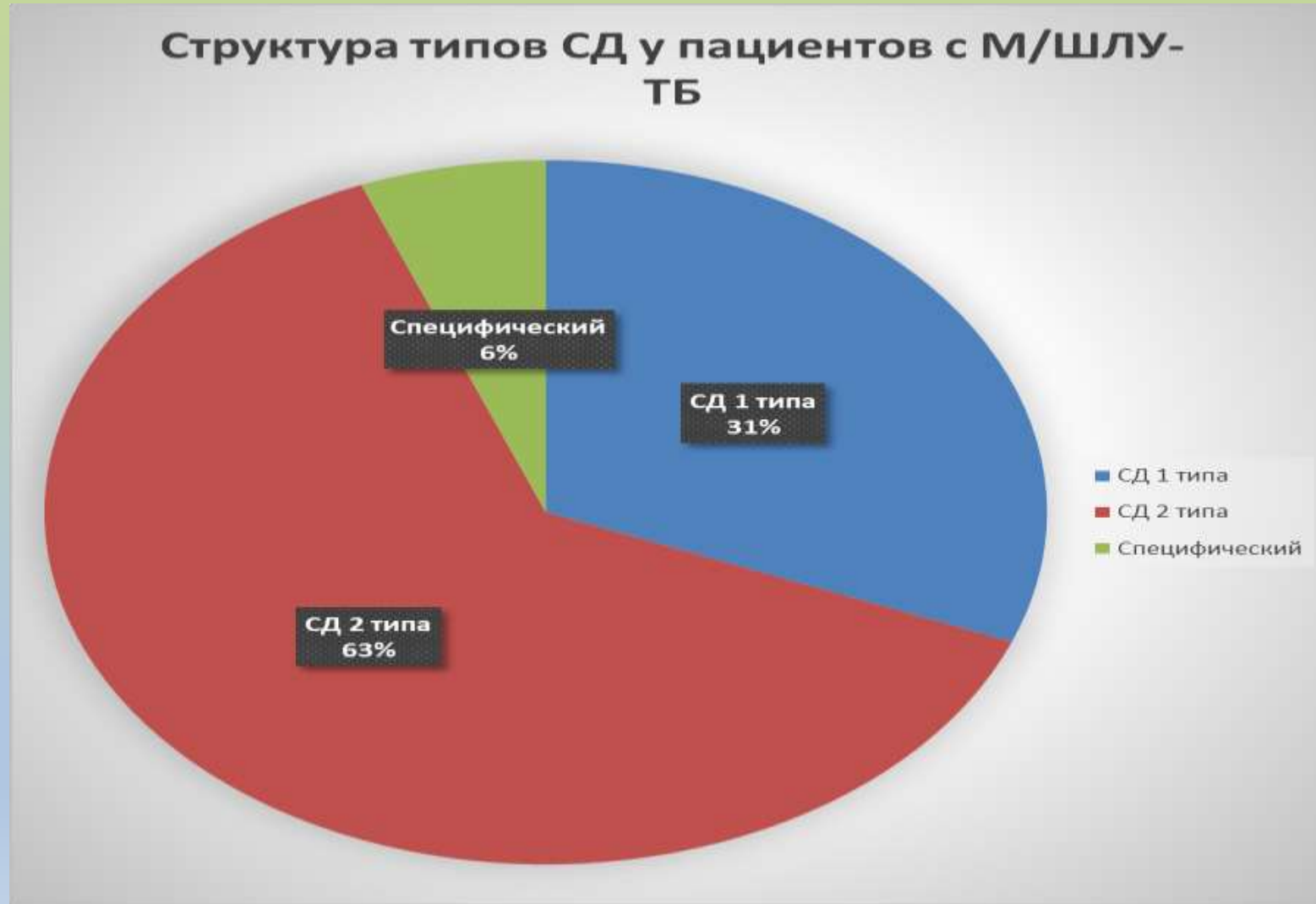


Рисунок 1 – Структура типов СД у пациентов с М/ШЛУ-ТБ



Результаты

Таблица 1 – Социально-демографические и поведенческие характеристики пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа (ретроспективная группа, N=40)

Социально-демографические и поведенческие характеристики	Абсолютное число, удельный вес, %
Всего пациентов	40 (100)
Возраст (год), Медиана (Me)	56
Возрастные группы (год)	
18-34	2 (5)
35-45	5 (13)
46-55	9 (23)
56-65	17(42)
66-78	7(40)
Пол	
мужчины	33 (82)
женщины	7 (18)
Проживание	
Город	32(80)
Село	6 (20)
БОМЖ	0 (0)
Работающий	10(40)
Неработающий	30(75)
Курит	
Да	15(38)
Нет	25(40)
Алкогольная зависимость	
Да	4(10)
Нет	36(90)
Наркотическая зависимость	0 (0)



Результаты

Таблица 2 – Клинические характеристики пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа (ретроспективная группа, N=40)

Клинические характеристики	Абсолютное число, удельный вес, %
Всего пациентов	40 (100)
Индекс массы тела (ИМТ) Me	25
Недостаточный вес (<18,5)	5(12)
Нормальный вес (18,5-24,9)	16(40)
Избыточный вес (25-29,9)	13(33)
Ожирение (≥ 30)	6 (15)
Всего пациентов	40 (100)
ВИЧ инфекция	0(0)
Гепатит В	0(0)
Гепатит С	2(3)
Микроскопия мокроты	
Положительная	23(40)
Отрицательная	17(40)
Посев мокроты	
Положительный	37 (93%)
Отрицательный	3(7%)*диагноз подтвержден гистологически
Хpert МТВ/Rif	
Положительный RR+	27(68)
Отрицательный	1(2)
Не делали	12(30)
Тип лекарственной устойчивостью	
МЛУ	7(18)
ПреШЛУ (устойчивость к Fq)	6(15)
ПреШЛУ (устойчивость к Inq)	9(22)
ШЛУ	18(45)
Локализация туберкулеза	
Легочной	40(100)
Оба (легочной и внелегочной)	0(0)
Деструкция	
Да	26(65)
Нет	14(35)
Гликированный гемоглобин	
компенсированный <6,5%	5(12)
6,5-7,4%	5(12)
$\geq 7,5\%$	16 (40)
нет данных	14 (35)



По данным исследования среди пациентов СД 1 и СД 2 типа преобладали пациенты мужского пола (80% и 82% соответственно, $p > 0,05$). Половой состав группы приведен на рисунке 2.

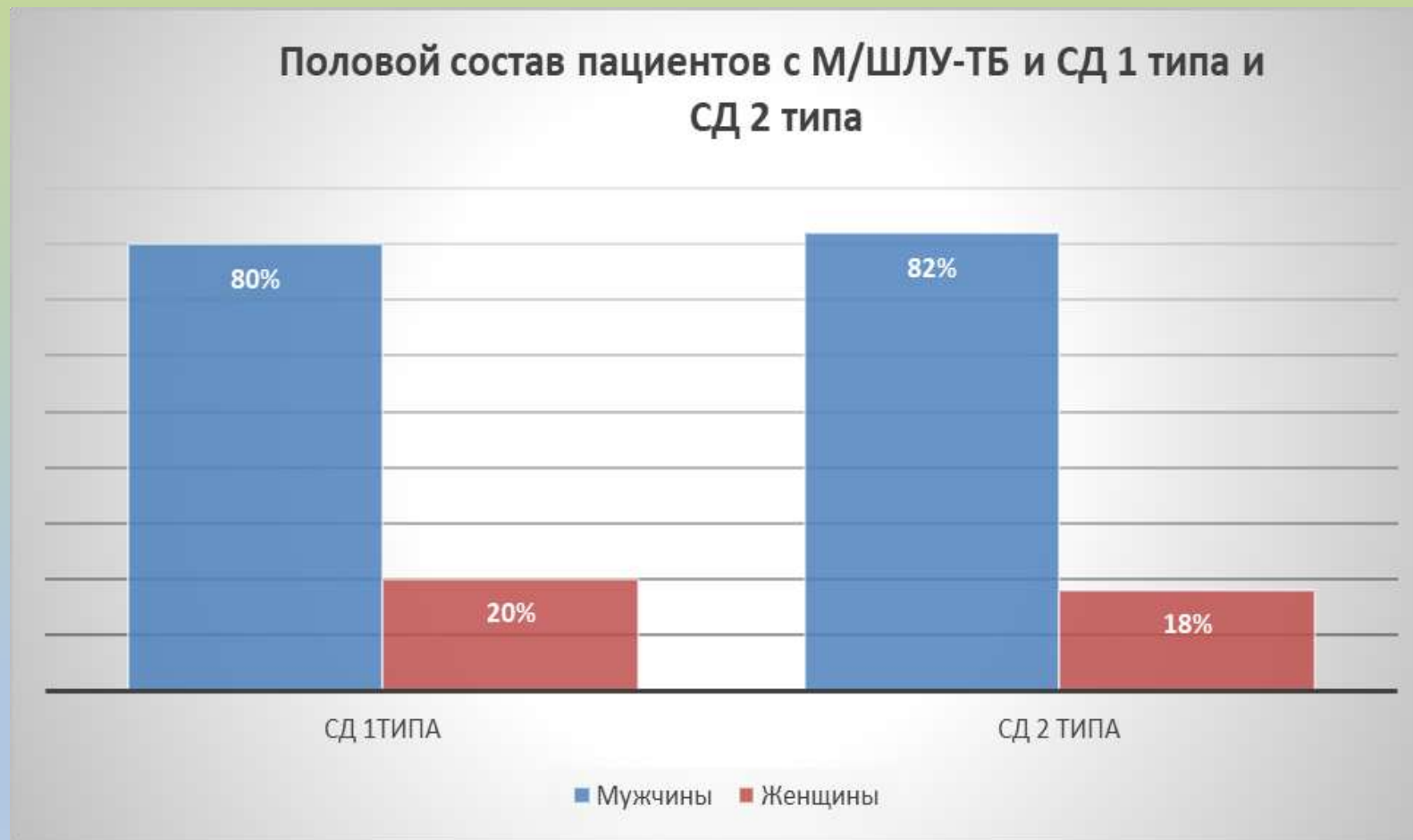


Рисунок 2 – Половой состав пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 1 типа и СД 2 типа (ретроспективная группа)



Возраст пациентов в группе пациентов с СД 2 типа варьировал от 22 до 78 лет, в группе СД 1 типа - от 20 до 60 лет, пациенты со специфическим СД были в возрасте от 39 до 56 лет. Впервые выявленный ТБ регистрировался у пациентов с СД 1 типа в 10%, в группе с СД 2 типа в 33% случаев.

Частота встречаемости различных форм ТБ легких среди пациентов с М/ШЛУ-ТБ отражена на рисунке 3. Преобладала инфильтративная форма ТБ среди пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа (65% и 70% соответственно, $p > 0,05$), деструктивные изменения выявлялись у преобладающего количества пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа (65% и 80% соответственно), у 3 пациентов из 4 со специфическим СД был выявлен инфильтративный ТБ с деструкцией. Другие формы ТБ встречались реже: ФКТ у пациентов с СД 1 типа встречался в 15% случаев, среди пациентов с СД 2 типа в 8%, туберкуломы регистрировались в 10% случаев, диссеминированный ТБ был выявлен среди пациентов с СД 2 типа в 5%, среди пациентов с СД 1 типа данная форма не была зарегистрирована, миллиарный у пациентов с СД 2 типа - 2%, казеозная пневмония у пациентов с СД 2 и СД 1 типов в 5% и 10% соответственно.



Частота встречаемости форм туберкулеза среди пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа

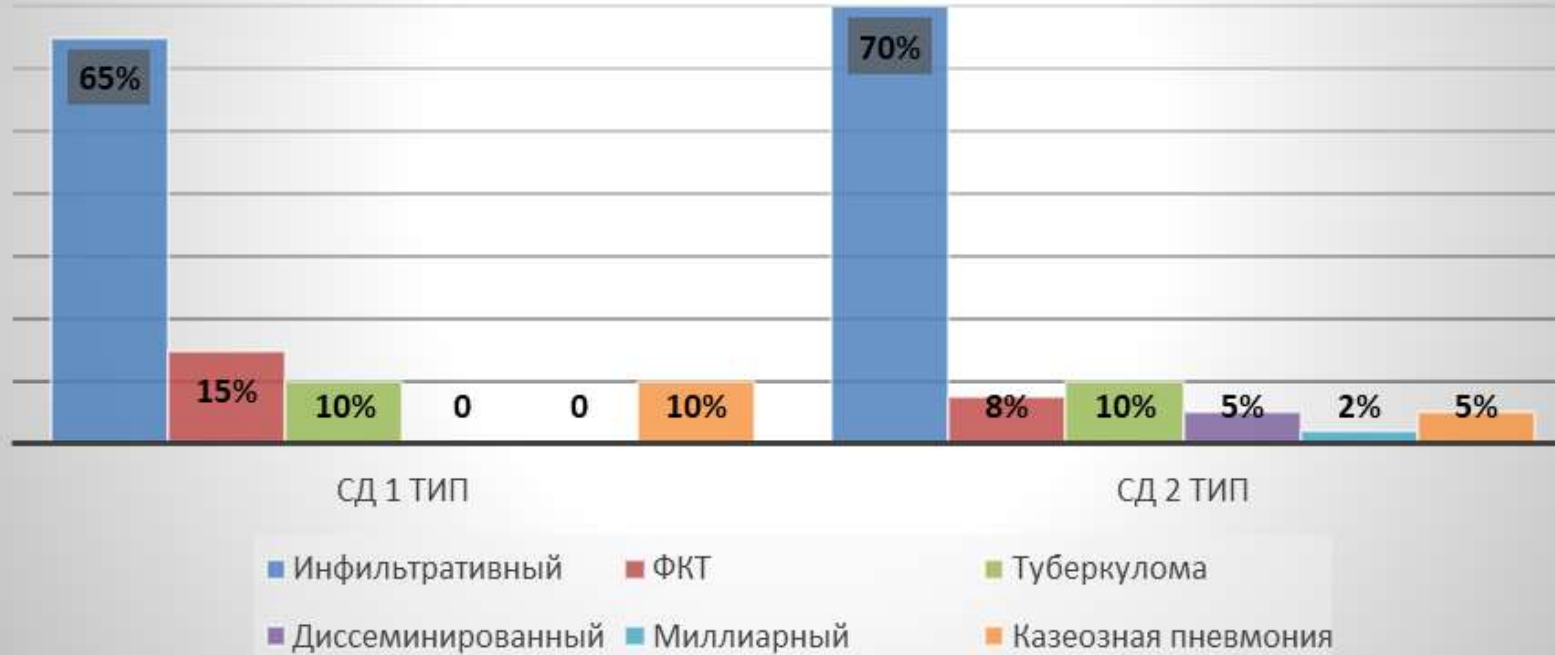


Рисунок 3 – Частота встречаемости форм ТБ легких среди пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа (ретроспективная группа)

Диагноз М/ШЛУ-ТБ был подтвержден микробиологически в 100% случаев у пациентов всех групп исследования.



Результаты лечения

Прекращение бактериовыделения через 6 месяцев химиотерапии у пациентов с СД 2 типа, получавших как стандартные «старые» режимы лечения, так и «новые» режимы лечения, содержащие бедаквилин (Bdq) и/или деламамид (Dlm) в период с 2013 по 2020 гг составило 55% (22/40), эффективное лечение (излечен, лечение завершено) регистрировалось в 55% случаев.

Сравнительная характеристика эффективности лечения у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа получавшие стандартные «старые» схемы химиотерапии, а также режимы лечения, содержащие Bdq и/или Dlm представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Эффективность лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа (стандартные режимы химиотерапии и режимы, содержащие новые и перепрофилированные ПТЛС, ретроспективная группа, N=40)

Результаты лечения	Пациенты с СД 2 типа, получавшие Bdq и/или Dlm (N=22)	Пациенты с СД 2 типа, получавшие «старые» стандартные схемы лечения (N=18)
Эффективное лечение (лечение завершено, излечен)	15/22 (68%)	7/18 (39%)
Абациллирование по посеву через 6 месяцев лечения	13/22 (59%)	8/18 (44%)



Сравнительная характеристика уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа получавших стандартные режимы химиотерапии и режимы, содержащие новые и перепрофилированные ПТЛС представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Уровни гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа в зависимости от режимов химиотерапии (ретроспективная группа)

Гликированный гемоглобин	Пациенты с СД 2 типа, получавшие «старые» стандартные схемы лечения (N=18)	Пациенты с СД 2 типа, получавшие схемы лечения, содержащие Vdq и/или Dlm (N=22)
компенсированный <6,5%	1/18(6%)	4/22 (18%)
6,5-7,4%	2/18 (11%)	3/22 (14%)
>7,5%	6/18 (33%)	10/22 (45%)
Нет данных	9/18 (50%)	5/22 (23%)



Исследованы маркеры нарушения углеводного обмена в течение длительной химиотерапии. Данные предоставлены в таблице 4.

Таблица 4 – Уровни гликированного гемоглобина у пациентов с различными типами СД (ретроспективная группа)

Гликированный гемоглобин	СД 1 типа N=20	СД 2 типа N=40	Специфический N=4	Всего N=64(100%)
компенсированный <6,5%	2(10%)	5 (12%)	1 (25%)	8(12)
6,5-7,4%	0 (0%)	5 (12%)	1 (25%)	6 (9)
>7,5%	15(75%)	16 (40%)	2 (50%)	33 (52)
Нет данных	3(15%)	14 (35%)	0 (0%)	17 (27)



Проанализирована переносимость «старых» стандартных схем химиотерапии, а также «новых» схем химиотерапии, содержащих Vdq и Dlm. 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 Vdq и/или Dlm в виду усиленного фармаконадзора. Тем не менее, была оценена частота серьезных НЯ среди групп исследования согласно классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Серьезные НЯ регистрировались у 44% (8/18) пациентов, получавших «старые» режимы лечения, среди пациентов, получавших «новые» режимы лечения, содержащие Vdq и/или Dlm – у 2 пациентов (2/22, 9%).

Переносимость длительной химиотерапии была хуже у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа, получавших стандартные «старые» схемы химиотерапии (серьезные НЯ 6/18, 33%).



Выводы

Согласно полученным данным, на момент поступления в стационар преобладающее количество пациентов имели повышенный уровень гликированного гемоглобина (52%). Анализ эффективности лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ и СД 2 типа показал, что прекращение бактериовыделения через 6 месяцев удалось достигнуть у пациентов с СД 2 типа в 55% случаев. Эффективность лечения по результатам лечения у пациентов с СД 2 типа составила 55%. В группе пациентов, получавших стандартные «старые» режимы лечения, абациллирование по посеву через 6 месяцев и эффективность лечения (44% и 39% соответственно) были значительно ниже чем в группе пациентов, получавших «новые» режимы лечения, содержащие Vdq и/или Dlm (59% и 68% соответственно). Переносимость стандартных «старых» режимов лечения была хуже, частота серьезных НЯ составила 44%. В группе пациентов, получавших режимы лечения, содержащие Vdq и/или Dlm частота серьезных НЯ составила 9%. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения при проведении длительной химиотерапии пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидным СД 2 типа (N=40) и когорты пациентов с М/ШЛУ-ТБ за 2018 г. (N = 1209).



В основной группе (пациенты с СД) эффективность составила 55% (ретроспективное наблюдение), в группе сравнения – 73,9% ($\chi^2 = 7,032$, $p=0,009$ ($<0,01$)). Аналогичная направленность различий отмечена для показателя «абациллирование по посеву через 6 месяцев»: в основной группе (пациенты с СД, $N=40$) - 55,0%, в совокупной когорте пациентов с М/ШЛУ-ТБ (ретроспективная группа за первое полугодие 2020 года, $N= 441$) - 80,7% ($\chi^2 =14,423$, $p<0,001$). Недостаточная эффективность лечения (включая длительные сроки либо не наступление абациллирования) существенно ухудшает прогноз течения обоих заболеваний.

Таким образом, проблема ЛУ-ТБ и СД является актуальной не только из-за распространенности коморбидной патологии, но и из-за сложности достижения высокой эффективности лечения ТБ при недостаточной компенсации СД 2 типа.

