

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О. Комиссарова^{1, 2}, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Коняева¹,
О. Бережная^{1, 2},
А. Михайловский³

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Представлены данные о распространенности туберкулеза, сочетанного с сахарным диабетом, в разных регионах мира, особенностях клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений этой патологии.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, сахарный диабет, распространенность, клинические проявления, лечение, эффективность.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. 9,6 млн человек заболели ТБ и 1,5 млн умерли от этой болезни [1]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация по ТБ складывается в развивающихся странах: на них приходится 99% смертельных исходов и 95% новых случаев заболевания [1]. Напряженность эпидемической ситуации по ТБ усугубляется неуклонным ростом числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В 2014 г. в мире у 480 тыс. людей развился ТБ с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ). При этом в когорте впервые выявленных больных МЛУ МБТ обнаружены у 3,3%, а среди ранее леченых – у 20% пациентов. Более половины больных МЛУ ТБ проживают в Индии, Китае и России, причем у 9,7% больных идентифицированы МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ЛУ) [1].

В последние годы в РФ отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от ТБ. Так, заболеваемость ТБ по сравнению с 2008 г. снизилась в 2015 г. в 1,47 раза (с 85,1 до 57,7 человек на 100 тыс. населения), а показатель смертности, уменьшился в 2 раза (соответственно с 18,4 до 9,2) [2].

Однако несмотря на снижение отдельных эпидемиологических показателей ситуация по ТБ в России продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ ТБ, а с другой – увеличением числа больных ТБ с сопутствующими заболеваниями. Большой вклад в ухудшение эпидемиологической обстановки по ТБ вносят ВИЧ-инфекция и сахарный диабет (СД). Если в

2009–2013 гг. отмечалась стабилизация показателя заболеваемости МЛУ ТБ на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель вырос до 4,6, а в 2015 г. – до 5,2 на 100 тыс. населения. Кроме того, в 1,77 раза увеличилась доля больных МЛУ ТБ среди бактериовыведителей [2].

Сложность эпидемической ситуации по ТБ обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим СД, который по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД (мужчин – 215,2 млн, женщин – 199,5 млн) [3]. В настоящее время каждый 11-й человек в мире болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн (заболевшие мужчины составят 328,4 млн, женщины – 313,3 млн) [3]; 80% случаев СД регистрируется в странах с низким и средним уровнем дохода, где наблюдается и высокая заболеваемость ТБ. В странах с высоким уровнем доходов 91% больных страдают СД типа 2 (СД2).

Россия по числу больных СД занимает в мире 5-е место [4], причем заболеваемость неуклонно растет. Если в 2000 г. по данным Госрегистра, в РФ было зарегистрировано 2,043 млн больных СД, то в 2015 г. – уже 4,3 млн (рост в 2,1 раза) [5].

По данным Е. Corbett и соавт. [6], развитию ТБ СД способствовал в 5 раз чаще, чем ВИЧ-инфекция.

В 2015 г. в Бали (Индонезия) при поддержке Международного союза по борьбе с ТБ и Всемирного фонда по диабету был проведен 1-й Международный саммит, посвященный ТБ у больных СД, и подписана декларация Бали по принятию эффективных мер для борьбы с надвигающейся коэпидемией ТБ+СД [7].

По данным литературы, ТБ у больных СД выявляется в 3–14 раз чаще [8–13], и это повышает значимость проблемы СД для фтизиатров. В основе повышенной чувствительности больных СД к ТБ лежат нарушения в иммунной системе [12–15].

В качестве основной причины предрасположенности больных СД к ТБ рассматривают нарушение клеточного звена иммунитета (функции макрофагов и Т-лимфоцитов) [12, 16]. По материалам R. Al-Attayah, A. Mustafa [17], у больных ТБ+СД функциональная активность Т-хелперов-1 снижается, о чем свидетельствует низкий уровень синтезируемых ими цитокинов (интерферона-гамма – ИНФγ, интерлейкина-2 – ИЛ2, фактора некроза опухоли-α – ФНОα). О значительном уменьшении количества Т-хелперов, а также цитокинов (ФНОα, ИЛ1β, 6) у больных ТБ+СД пишут и другие авторы.

Изучение влияния СД на клиническое течение туберкулеза является актуальной задачей фтизиатрии. Результаты исследований, посвященных изучению этого вопроса, неоднозначны. По данным большинства авторов, средний возраст больных ТБ+СД, выше, чем у больных ТБ без СД [18–23]. Так, J. Costa и соавт. [22] установили, что средний возраст больных ТБ+СД составил 60,5±15,2 года, а больных без СД – 46,1±17,3 года. По материалам M. Abdulrazaq, A. Alfarttoosi [23], в группе с СД возраст больных составил 51,9±12,4 года, без СД – 35,8±15,0 года.

Результаты большинства исследований [14, 18, 21, 24] показали, что при сочетанной патологии среди больных преобладают мужчины. Однако по данным С. Perez-Guzman и соавт. [25] и В. Restrepo и соавт. [15], в возрасте до 40 лет больные мужчины и женщины встречались одинаково часто, но в возрасте старше 50 лет преобладали женщины.

По данным О.Г. Комиссаровой и соавт. [26], возраст больных при ТБ+СД, колебался от 18 до 65 лет. При этом у большинства больных в возрасте от 18 до 39 лет ТБ сочетался с СД типа 1 (СД1) (доля таких больных составила 87,8%, среди пациентов с СД2 – 23,3%). Напротив, у больных 40 лет и старше ТБ чаще сочетался с СД2 (у 76,7%), чем с СД1 (у 12,2%).

А.Д. Костенко [18] показано, что в большинстве случаев СД предшествует ТБ, при этом у 57,4% больных длительность СД была <5 лет. По данным М. Skowronski и соавт. [27], СД предшествовал ТБ-инфекции в среднем в течение 4 лет. По материалам D. Tatar и соавт. [20], почти у половины больных с сочетанной патологией продолжительность СД была <10 лет.

Есть данные [28], что сроки от момента инфицирования до выявления ТБ у больных СД меньше, чем у больных без СД (соответственно 2,6 и 4,5 мес). По данным С. Дюе и соавт. [29], более 70% вновь выявленных случаев ТБ возникают в результате инфекции, приобретенной в течение предыдущих 18 мес (латентная ТБ-инфекция).

Опубликованная в литературе информация о влиянии СД на клинические проявления ТБ противоречива. По данным Т.Ф. Смуровой, С.И. Ковалевой [11], активация симпатико-адреналовой системы с повышением уровня адреналина и норадреналина в крови у больных СД увеличивает концентрацию пировиноградной кислоты (стимулятор роста МБТ) и повышает активность гиалуронидазы, усиливая проницаемость тканей с последующим развитием экссудативной воспалительной реакции, характерной для ТБ при СД.

По материалам В. Alisjahbana и соавт. [19], у больных ТБ+СД чаще наблюдаются более выраженные лихорадка и кровохарканье. М. Abdulrazaq, А. Alfarttoosi [23] установили, что ТБ-процесс на фоне СД протекает с более продолжительным кашлем и более частыми случаями кровохарканья. Если у больных ТБ+СД кровохарканье наблюдается в 37,5% случаев, то без СД – только в 16,0%. По данным С.И. Ковалевой [30], преобладающей формой при СД является инфильтративный ТБ. О.Г. Комиссарова и соавт. [26] у 1/3 больных ТБ, сочетанным с СД1 и СД2, диагностировали туберкулемы.

Вместе с тем R. Singla и соавт. [31] считают, что СД не влияет на частоту клинических проявлений ТБ. При ретроспективном анализе данных, касающихся 692 больных, авторы установили, что клинические проявления ТБ (кашель, кровохарканье, одышка, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела) у больных ТБ+СД и без СД наблюдаются одинаково часто. J. Costa и соавт. [22] при ретроспективном исследовании больных, лечившихся в Португалии в 2008–2013 гг., установили, что по характеру ТБ-процесса группы больных при сочетанном с СД заболевании и без СД не различаются. Число больных с впервые выявленным и ранее леченным ТБ в сравниваемых группах было одинаковым.

В литературе имеются противоречивые данные о рентгенологической картине ТБ у больных с сопутствующим СД. Так, D. Tatar и соавт. [20] при ретроспективном анализе данных 1063 больных ТБ, в том числе 78 больных с СД, установили, что распространенные инфильтративные изменения в легких с распадом чаще наблюдаются при сопутствующем СД. По данным ряда авторов, у больных ТБ+СД чаще наблюдается атипичная рентгенологическая картина специфического процесса. Так, R. Singla и соавт. [31] в ходе срав-

нительного анализа показали, что если у больных ТБ+СД патологический процесс в 23% случаях локализуется в нижних отделах легкого, то у пациентов без СД такая картина наблюдается лишь в 2% случаях. С. Perez-Guzman и соавт. [32], обследовав 192 пациента ТБ+СД, установили, что частота поражений нижних отделов легких при СД достоверно выше, чем у больных без СД. При этом у 1/5 пациентов изменения встречались только в нижних отделах легкого, без вовлечения в процесс верхних отделов. Авторы также выявили, что доля пациентов с локализацией процесса в нижних отделах легкого увеличивается с возрастом. Одной из возможных причин атипичной локализации процесса является повышение давления кислорода в альвеолах нижних отделов легких у пожилых людей, больных ТБ+СД. Высокое напряжение кислорода является благоприятным условием для размножения МБТ [25].

По данным ряда авторов, СД является важным фактором, способствующим развитию деструктивного ТБ в легких. О.Г. Комиссарова и соавт. [33], установили, что полости распада в легком чаще наблюдались у пациентов с ТБ+СД. При этом полости распада размером до 2 см в 2 раза чаще выявлялись у пациентов с ТБ легких, сочетающимся с СД, а каверны размером 2–4 см – чаще у больных без СД. V. Punga и соавт. [34], обследовав 104 больных ТБ легких в сочетании с СД, установили, что распад в легочной ткани наблюдается у 86,5% таких пациентов. Схожие данные получены и другими исследователями [19, 21, 32]. Вместе с тем, по материалам В. Alisjahbana и соавт. [19], полости распада в легочной ткани выявляются одинаково часто как при сочетании ТБ с СД, так и без него (соответственно в 39 и 37% случаев).

Данные литературы о наличии бактериовыделения у больных ТБ+СД, противоречивы. Так, по материалам V. Punga и соавт. [34], бактериовыделение наблюдается у 90,9% таких больных, из них МЛУ МБТ была выявлена у 22,6%. С. Leung и соавт. [9] установили, что при ТБ+СД часто наблюдается активный ТБ-процесс в легких с бактериовыделением; при этом число бактериовыделителей колебалось от 8,3 до 41,9%. О превалировании больных с бактериовыделением при наличии СД свидетельствуют и другие работы [21, 30, 33]. По данным С. Chiang и соавт. [35], наличие и массивность бактериовыделения взаимосвязаны с компенсированностью СД. Обильное бактериовыделение чаще наблюдается у больных с уровнем гликированного Hb >9%.

В то же время в материалах авторов, учитывавших такие факторы, как индекс массы тела, возраст, пол, длительность заболевания [19, 20], существенных различий в показателях бактериовыделения в сравниваемых группах не установлена.

Опубликованные данные о распространенности ЛУ МБТ у больных ТБ+СД во многом противоречивы. Так, Q. Zhang и соавт. [36] при ретроспективном анализе данных, касающихся более 2000 пациентов, обнаружили, что частота МЛУ МБТ была в 2 раза выше у больных с сочетанной патологией (17% против 8%; $p < 0,01$). По данным D. Tatar и соавт. [20], МЛУ МБТ при ТБ+СД встречается в 5 раз чаще, чем у пациентов без СД (соответственно в 26 и 5% случаев). В. Alisjahbana и соавт. [19] установили, что МЛУ в 2,1 раза чаще наблюдается при ТБ+СД. Напротив, R. Singla и соавт. [31] обнаружили, что у пациентов с ТБ и СД частота ЛУ МБТ ниже, чем у больных без СД (6% против 16%; $p = 0,007$). По материалам О.Г. Комиссаровой и соавт. [30], значимые различия в спектре ЛУ МБТ у больных ТБ легких в сочетании с СД и без него отсутствуют.

СД является фактором риска неэффективности лечения больных ТБ, смерти пациента и рецидива ТБ. М. Baker и соавт. [37] с помощью метаанализа (33 исследования) изучали влияние СД на исходы туберкулеза. Авторы установили, что СД является фактором риска неэффективного лечения больных ТБ (относительный риск – $OR=1,69$; 95% доверительный интервал – ДИ – $1,36-2,12$), развития рецидива процесса ($OR=3,89$; 95% ДИ $2,43-6,23$) и смерти пациентов ($OR=1,89$; 95% ДИ $1,52-2,36$). О повышенном риске неудач в лечении больных ТБ+СД, свидетельствуют также работы С. Chiang и соавт. [35] ($OR=3,38$; 95% ДИ $2,19-5,22$) и М. Jimenez-Corona и соавт. [38] ($OR=2,93$; 95% ДИ $1,18-7,23$).

Данные литературы о влиянии СД на эффективность лечения больных туберкулезом противоречивы. По данным V. Punga и соавт. [34], эффективность лечения пациентов с ТБ+СД по прекращению бактериовыделения составила 57,8%. По материалам А.Д. Костенко [18], эффективность консервативного лечения ТБ легких у больных СД по прекращению бактериовыделения составила 63,6%, а по закрытию полостей распада – 56,1%.

Ряд авторов подчеркивают негативное влияние СД на исход лечения ТБ. В. Alisjahbana и соавт. [19] установили, что через 2 мес химиотерапии (ХТ) бактериовыделение продолжалось у 18,1% больных ТБ, сочетавшимся с СД (среди больных ТБ без СД – у 10%). В. Restrepo и соавт. [15] ретроспективно сравнили результаты лечения 1996–2000 гг. в Южном Техасе 152 больных с впервые выявленным ТБ в сочетании с СД и 317 пациентов – с впервые выявленным ТБ без СД (группа сравнения). Больные получали лечение по 1-му режиму ХТ. Установлено, что у больных ТБ+СД абацилирование мокроты наступало значительно позже, чем в группе сравнения. С. Chiang и соавт. [39] изучали эффективность лечения 705 больных ТБ+СД, леченных в госпиталях Тайваня в 2005–2010 гг., и 768 пациентов без СД. Больных СД разделили на 3 группы: в 1-ю вошли пациенты с уровнем $HbA1c < 7\%$, во 2-ю – с уровнем $HbA1c$ от 7 до 9%, в 3-ю – с уровнем $HbA1c > 9\%$. Было установлено, что прекращение бактериовыделения наблюдалось у 83,7% пациентов с СД и у 89,5% без СД. При этом эффективность лечения среди больных СД была обратно пропорциональна уровню $HbA1c$ (78,1% – при $HbA1c < 7\%$, 82,2% – при $HbA1c$ от 7 до 9% и 88,4% – при $HbA1c > 9\%$). В то же время, по данным S. Park и соавт. [40], эффективность лечения больных ТБ+СД через 2 мес ХТ с целью прекращения бактериовыделения взаимосвязана с качеством контроля гипергликемии. О том, что СД является фактором, снижающим эффективность лечения больных ТБ, свидетельствуют также работы van R. Crevel и соавт. [13] и J. Costa и соавт. [22].

Вместе с тем некоторые авторы не нашли различий в эффективности лечения больных ТБ в сочетании с СД и без него. Так К. Dooley и соавт. [28], обследовав 42 больных ТБ в сочетании с СД и 255 больных ТБ легких без СД, установили, что эффективность к концу 2 мес лечения по прекращению бактериовыделения составила соответственно 70 и 69%. V. Rekha и соавт. [41], обследовав 92 больных ТБ+СД и 98 больных ТБ легких без СД, выявили, что эффективность лечения по прекращению бактериовыделения к концу интенсивной фазы лечения 1-м режимом ХТ составила соответственно 88 и 86%. Z. Wu и соавт. [21] различий в эффективности лечения больных ТБ в сочетании с СД и без него по прекращению бактериовыделения через 2 мес ХТ не наблюдали.

О.Г. Комиссарова и соавт. [43] установили, что прекращение бактериовыделения через 6 мес лечения у больных с МЛУ

удалось достигнуть в 73,2% случаев при сочетании ТБ с СД1 и в 66,7% – при ТБ в сочетании с СД2.

Низкая эффективность лечения этой категории больных может быть связана с изменением фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП). Данные литературы о подобных изменениях у больных ТБ+СД также противоречивы. По данным R. Ruslami и соавт. [44], наличие СД не влияет на фармакокинетику ПТП в интенсивную фазу лечения ТБ. А. Babalik и соавт. [45] показали, что концентрация в плазме изониазида и рифампицина у больных ТБ+СД снижается примерно на 50%.

Одним из факторов, уменьшающих эффективность лечения у больных ТБ+СД, являются побочные реакции ПТП, наблюдаемые у этой категории пациентов чаще вследствие различных осложнений СД (микроангиопатия, нефропатия, нарушение функции печени и др.). По данным разных авторов [38, 46, 47], побочные реакции на ПТП развиваются у 34,0–59,1% больных ТБ+СД.

Развитие побочных реакций на ПТП повышает риск неблагоприятного исхода специфического процесса и развития рецидива [21, 38]. В литературе имеются неоднозначные данные о влиянии СД на развитие рецидива ТБ. А.Д. Костенко [18] установил, что рецидивы специфического процесса в легких наблюдались у 25,2% всех эффективно пролеченных больных ТБ+СД. По данным Z. Wu и соавт. [21], за 3 года наблюдения рецидивы выявились у 5,6% больных с СД и у 1,3% – без него. По материалам M. Jimenez-Corona и соавт. [38], у больных ТБ+СД вероятность развития рецидива выше, чем при отсутствии СД ($OR=1,83$; 95% ДИ $1,04-3,23$). В то же время M. Baker и соавт. [37] по результатам метаанализа сделали вывод, что СД не является причиной повышенного риска рецидива ТБ.

Что касается долгосрочного прогноза, то данные литературы о СД как факторе риска смерти при ТБ противоречивы. По мнению M. Baker и соавт. [37], СД является фактором риска смерти пациентов ($OR=1,89$; 95% ДИ $1,52-2,36$). С. Perez-Guzman и соавт. [25] установили, что после внесения поправок на ВИЧ-статус, возраст, массу тела и место рождения, относительный шанс смерти у больных ТБ+СД в 6,5 раза выше ($OR=6,5$; 95% ДИ $1,1-38,0$; $p=0,039$), чем у больных без СД. G. Reed и соавт. [48], установили, что смертность среди больных ТБ+СД в 2 раза выше, чем у пациентов без СД. Курение повышает смертность в 4 раза при сочетании ТБ с СД. О высокой смертности среди пациентов данной группы заявляют и другие авторы [46, 47, 49]. В то же время R. Singla и соавт. [31] не обнаружили негативного влияния СД на смертность при ТБ.

Проблеме ТБ у больных СД в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен объективными факторами: с одной стороны – ростом числа больных ТБ с МЛУ (последняя является одним из ведущих факторов, снижающих эффективность этиотропной терапии), с другой – неуклонным увеличением распространенности СД.

Эпидемия СД может привести к всплеску ТБ. Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы сочетанной патологии с учетом особенностей течения ТБ-процесса. Опубликованная в литературе информация об особенностях лечения больных ТБ+СД во многом противоречива. Одни авторы считают, что ТБ-процесс у больных СД чаще, чем у больных ТБ без СД, проявляется высокой лихорадкой, кровохарканьем, локализацией процесса в нижней доли, распадом в легочной ткани, наличием бактериовыделения, ЛУ МБТ. По данным других авторов, существенные различия в

клинико-рентгенологических и лабораторных проявлениях ТБ между сравниваемыми группами отсутствуют.

Данные литературы об эффективности лечения больных ТБ+СД также противоречивы: по материалам одних авторов, прекращение бактериовыделения в этой группе ниже, чем у больных без СД, по мнению других — различия между группами отсутствуют. Ряд исследователей указывают на появление в процессе лечения больных ТБ+СД дополнительной ЛУ к рифампицину и изониазиду, другие не выявляли изменений в спектре МБТ при лечении этой группы больных.

Ожидаемые в ближайшие годы значительные темпы роста СД заставляют уделять этой проблеме большое внимание. В связи с этим научные исследования, посвященные изучению различных аспектов развития ТБ-процесса, а также разработка научно-обоснованных методов комплексного лечения пациентов ТБ+СД являются актуальной проблемой современной фтизиатрии.

Литература

1. WHO/HTM/TB/2015.22 Global Tuberculosis report 2015. [Electronic resource] // URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
2. Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год. [Электронный ресурс]: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015 [Electronic resource] URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2015; 1: 1–112.
5. Госрегистр СД Данные 2000–2015. [Электронный ресурс]: <http://diaregistry.ru>
6. Corbett E., Watt C., Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // Arch. Intern. Med. — 2003; 169: 1009–21.
7. Декларация Бали о надвигающиеся ко-эпидемии: туберкулез и сахарный диабет. [Электронный ресурс]: <http://www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration-calls-action-against-tb-diabetes-co-epidemic>
8. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. — 2012; 11: 3–7.
9. Leung C., Lam T., Chan W. et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study // Am. J. Epidemiol. — 2008; 167: 1486–94.
10. Dooley K., Chaisson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // Lancet Infect. Dis. — 2009; 9: 737–46.
11. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет / М.: Медкнига, 2007; 317 с.
12. Niazi A., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // J. Diabet. Metabol. Disord. — 2012; 11: e28.
13. van Crevel R., Beiger M., Ottenhoff T. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014; 18 (Suppl. 1): S5.
14. Martens G., Arikan M., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // Am. J. Respir. Cell Molecul. Biol. — 2007; 37: 518–24.
15. Restrepo B., Fisher-Hoch S., Pino P. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells // Clin. Infect. Dis. — 2008; 47: 634–41.
16. Yamashiro S., Kawakami K., Uezu K. et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. — 2005; 139: 57–64.
17. Al-Attiah R., Mustafa A. Mycobacterial antigen-induced T helper type 1 (Th1) and Th2 reactivity of peripheral blood mononuclear cells from diabetic and non-diabetic tuberculosis patients and Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated healthy subjects // Clin. Exp. Immunol. — 2009; 158: 64–73.
18. Костенко А.Д. Хирургическое и консервативное лечение больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 16 с.
19. Alisjahbana B., Sahiratmadja E., Nelwan E. et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis // Clin. Infect. Dis. — 2007; 45: 428–35.
20. Tatar D., Senol G., Alptekin S. et al. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area // Jpn. J. Infect. Dis. — 2009; 62: 423–7.
21. Wu Z., Guo J., Huang Y. et al. Impact of diabetes mellitus on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in an urban area in China // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014; 18 (Suppl. 1): S240.
22. Costa J., Gomes M., Duarte R. Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis — Portuguese retrospective cohort // Eur. Resp. Dis. — 2015; 46 (Suppl. 59): 2723.
23. Abdulrazaq M., Alfarttoosi A. Prevalence of diabetes mellitus in new tuberculosis cases in Baghdad // Eur. Resp. Dis. — 2015; 46 (Suppl. 59): 2726.
24. Balakrishnan S., Vijayan S., Nair S. et al. High diabetes prevalence among tuberculosis cases in Kerala, India // PLoS Med. — 2012; 7: e46502.
25. Perez-Guzman C., Torres-Cruz A., Villarreal-Velarde H. et al. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000; 162: 1738–40.
26. Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. и др. Сравнительный анализ клинических проявлений туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // Туберкулез и болезни легких. — 2015; 6: 80.
27. Skowronski M., Zozulinska-Ziołkiewicz D., Barinow-Wojewodzki A. Tuberculosis and diabetes mellitus — an underappreciated association // Arch. Med. Sci. — 2014; 10: 1019–27.
28. Dooley K. Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2009; 80: 634–9.
29. Dye C., Glaziou P., Floyd K. et al. Prospects for tuberculosis elimination // Ann. Rev. Public Health. — 2013; 34: 271–86.
30. Ковалева С.И. Сахарный диабет и туберкулез (диспансерное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1979; 36 с.
31. Singla R., Khan N., Al-Sharif N. et al. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006; 10: 74–9.
32. Perez-Guzman C., Torres-Cruz A., Villarreal-Velarde H. et al. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2001; 5: 455–61.
33. Комиссарова О.Г. Коняева О.О., Бережная О.О. и др. Особенности течения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом // Фтизиат. и пульмонол. — 2016; 1: 42–4.
34. Punga V., Yakimova M., Rusakova L. Impact of diabetes mellitus on epidemiological rates of pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014; 18 (Suppl. 1): S308.
35. Chiang C., Bai K., Lin H. et al. The Influence of Diabetes, Glycemic Control, and Diabetes-Related Comorbidities on Pulmonary Tuberculosis // PLoS One. — 2015; 10: e0121698.
36. Zhang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by Diabetes Mellitus of Shanghai Pulmonary Hospital, China // Jpn. Infect. Dis. — 2009; 62: 390–1.
37. Baker M., Harries A., Jeon C. et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Medicine. — 2011; 9: e81.
38. Jimenez-Corona M., Cruz-Hervert L., Garcia-Garcia L. et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes // Thorax. — 2013; 68: 214–20.
39. Chiang C., Lee J., Yu M. et al. Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2009; 13: 105–11.
40. Park S., Shin J., Kim J. et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2012; 31: 1305–10.
41. Rekha V., Balasubramanian R., Swaminathan S. et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors // Indian J. Med. Res. — 2007; 126: 452–8.
42. Черных Н.А. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004; 21 с.
43. Комиссарова О.Г. Коняева О.О., Бережная О.О. и др. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета // Вестник РГМУ. — 2015; 3: 33–7.

44. Ruslami R., Nijland H., Adhiarta I. et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010; 54: 1068–74.

45. Babalik A., Ulus I., Bakirci N. et al. Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013; 57: 5740–2.

46. Wang C., Yang C., Chen H. et al. Impact of type 2 diabetes on manifestation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis // *Epidemiol. Infect.* – 2009; 137: 203–10.

47. Oursler K., Moore R., Bishai W. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors // *Clin. Infect. Dis.* – 2002; 34: 752–9.

48. Reed G., Choi H., Lee S. et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis // *PLoS One.* – 2013; 8: e58044.

49. Fielder J., Chaulk C., Dalvi M. et al. A high tuberculosis case-fatality rate in a setting of effective tuberculosis control: implications for acceptable treatment success rates // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002; 6: 1114–7.

THE PREVALENCE AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS AND THE EFFICIENCY OF ITS TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; Professor **R. Abdullaev**¹, MD; **O. Konyaeva**¹; **O. Berezhnaya**^{1,2}; **A. Mikhailovsky**³

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Orenburg Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

The paper gives data on the prevalence of tuberculosis concurrent with diabetes mellitus in different regions of the world and on the clinical, radiological, and laboratory manifestations of this disease.

Key words: phthisiology, tuberculosis, diabetes mellitus, prevalence, clinical manifestations, treatment, efficiency.