

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-07>

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом

О.Г. Комиссарова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Р.Ю. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор,
С.В. Алешина¹

¹Центральный научно-исследовательский институт
туберкулеза, Москва

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

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом (СД), наблюдаются чаще, чем у больных туберкулезом без СД. Как показал детальный анализ, среди побочных отмечаются гепатотоксические, аллергические и нейротоксические реакции.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, сахарный диабет, побочные реакции, противотуберкулезные препараты.

Для цитирования: 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>

Туберкулез легких (ТЛ) у больных сахарным диабетом (СД) — одна из актуальных проблем современной фтизиатрии. СД наряду с ВИЧ-инфекцией вносит большой вклад в ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу [1–3]. Связано это с тем, что СД является фактором риска развития туберкулеза [4, 5]. У больных СД туберкулез выявляется в несколько раз чаще, чем в остальной популяции [3, 6].

СД в настоящее время по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2017 г. превысила 425 млн человек [1]. В Российской Федерации также отмечен значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на окончание 2018 г. на диспансерном учете состояли 4 584 575 пациентов (3,1% населения) [1].

По данным ВОЗ, в 2017 г. в мире насчитывалось 790 000 больных туберкулезом, сочетанным с СД [2].

В РФ данные о заболеваемости туберкулезом больных СД отсутствуют.

Лечение больных ТЛ, сочетанным с СД, – сложная задача, что в первую очередь связано с наличием осложнений СД [7], когда на фоне нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, возникают поражения различных органов и систем организма [1, 7]. Самыми опасными из них являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [1]. Наличие осложнений СД увеличивает риск развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП). Эффективность лечения пациентов этой категории во многом зависит от частоты и характера побочных реакций (ПР) на ПТП, ограничивающих возможность проведения полноценного и непрерывного курса химиотерапии [8, 9]. Изучение частоты и характера побочных реакций на ПТП у больных ТЛ с сопутствующим СД в настоящее время особенно актуально, тем более что в литературе этот вопрос не освещен.

Целью исследования было изучение в сравнительном аспекте частоты и характера ПР на ПТП у больных ТЛ, сочетанным с СД, и без него.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 396 больных ТЛ, разделенные на 2 группы: 1-ю составили 203 больных ТЛ, сочетанным с СД; 2-ю (группу сравнения) – 193 больных ТЛ без СД. В 1-й группе мужчин было 109 (52,7%), женщин – 98 (47,3%), во 2-й – соответственно 110 (57,0%) и 83 (43,0%) больных в возрасте от 18 до 72 лет. Клиническая характеристика обследованных показала, что по характеру туберкулезного процесса сравниваемые группы больных не различались. Так, в 1-й группе впервые выявленный ТЛ был диагностирован у 52,7%, а во 2-й – у 57,0% больных, ранее леченный туберкулез – соответственно у 36,0 и 38,3%, рецидивы – у 11,3 и 10,9% больных (см. таблицу).

При распределении больных по формам ТЛ установлено, что в обеих группах чаще наблюдались больные с инфильтративным ТЛ (соответственно 38,4 и 42,4%). На 2-м месте в 1-й группе оказались больные с туберкулемами легких (24,1%), на 3-м – с фиброзно-кавернозным туберкулезом (23,2%); в группе сравнения такие больные составили соответственно 12,4 и 27,5%. Остальные формы ТЛ в сравниваемых группах наблюдались реже (см. таблицу). Односторонние и двусторонние процессы в группах выявлялись примерно с одинаковой частотой. Распад в легочной ткани и бактериовыделение в обеих группах наблюдались соответственно у 79,3 и 74,1% пациентов.

ЛУ к МБТ у части больных определяли с применением молекулярно-генетических методов исследования, у других – по анамнестическим данным. При анализе спектра ЛУ у большинства больных в обеих

группах установлена МЛУ МБТ (без достоверных различий в спектре ЛУ в группах).

В группе больных с СД у 96 пациентов ТЛ сочетался с СД типа 1, у 107 – СД типа 2. У 11 больных длительность СД составила до 1 года, у 32 пациентов – от 1 до 5 лет, у 65 больных – от 6 до 10 лет и у 95 – >10 лет.

В стационаре всем больным проводили детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на МБТ туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы исследования). Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы крови, которое проводили еженедельно (при необходимости – чаще), по гликемическому и глюкозурическому профилям. Определяли также уровень гликированного гемоглобина. Все пациенты были консультированы узкими специалистами (эндокринологом, кардиологом, неврологом, офтальмологом, нефрологом).

Все исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женев-

Клиническая характеристика обследованных; n (%)		
Clinical characteristics of examinees; n (%)		
Показатель	1-я группа	2-я группа
Всего	203	193
Пол:		
мужчины	109 (52,7)	110 (57,0)
женщины	98 (47,3)	83 (47,3)
Характер туберкулеза:		
впервые выявленный	107 (52,7)	98 (50,8)
ранее леченный	73 (36,0)	74 (38,3)
рецидивы	23 (11,3)	21 (10,9)
Форма ТЛ:		
очаговый	9 (4,4)	5 (2,6)
инфильтративный	78 (38,4)	82 (42,4)
туберкулема	49 (24,1)	24 (12,4)
диссеминированный	10 (4,9)	19 (9,8)
фиброзно-кавернозный	47 (23,2)	53 (27,5)
казеозная пневмония	8 (3,9)	5 (2,6)
цирротический	2 (1,0)	5 (2,6)
Распространение процесса:		
одностороннее	107 (52,7)	113 (58,5)
двухстороннее	96 (47,3)	80 (41,5)
Распад в легочной ткани	162 (79,8)	142 (73,5)
Бактериовыделение	161 (79,3)	143 (74,1)
Спектр ЛУ МБТ:		
сохранена	57 (28,1)	60 (31,1)
полирезистентность	19 (9,3)	15 (7,8)
МЛУ	107 (52,7)	107 (55,4)
ШЛУ	20 (9,9)	11 (5,7)

Примечание. МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

ской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

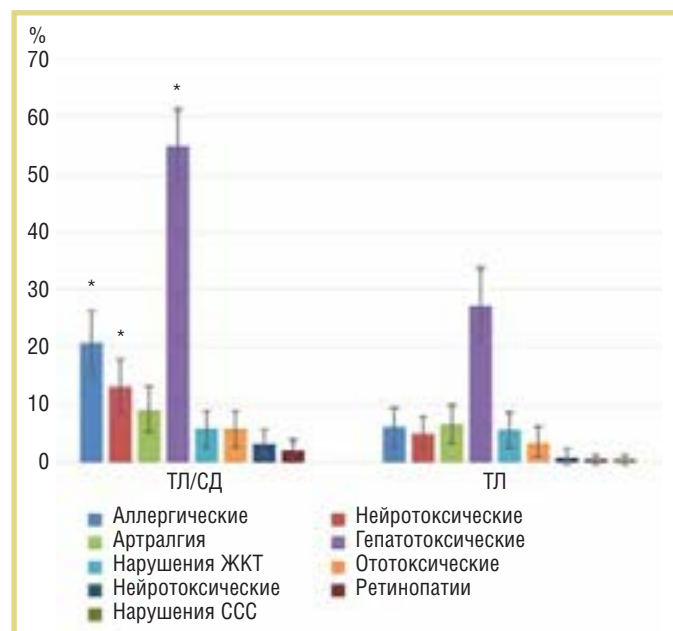


Рис. 1. Частота встречаемости различных видов ПР на ПТП у больных ТЛ, сочетанным с СД и без СД; * – различия между группами достоверны

Fig. 1. The rate of various types of adverse drug reactions (ADRs) to anti-TB drugs (anti-TBDs) in patients with pulmonary tuberculosis (TB) concurrent with and without diabetes mellitus (DM); * the differences between the groups are significant

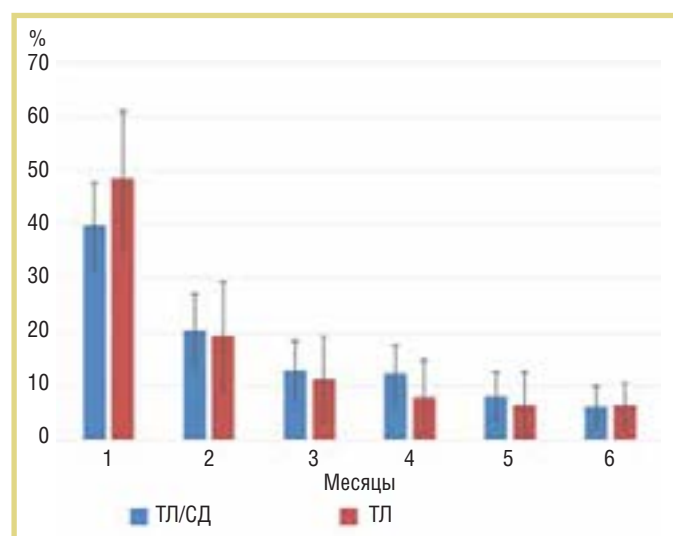


Рис. 2. Сроки возникновения ПР на ПТП у больных ТЛ, сочетанным с СД, и без СД

Fig. 2. The timing of ADRs to anti-TBDs in patients with TB concurrent with and without DM

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. 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. Статистически значимым считали значение вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ частоты встречаемости ПР на ПТП в группах обследованных показал, что при лечении больных ТЛ, сочетанным с СД, такие реакции возникли у 146 (71,9%) из 203 больных, в группе больных без СД – у 62 (32,1%) из 193 больных ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ характера ПР на ПТП показал, что в обеих группах больных чаще наблюдались гепатотоксические реакции – соответственно у 55,2 и 27,4% ($p < 0,01$). На 2-м месте были аллергические реакции, которые достоверно чаще наблюдались в группе больных СД (соответственно у 20,7 и 6,2%; $p < 0,01$), на 3-м – нейротоксические – у 13,3 и 5,1%; $p < 0,01$). Далее в группе больных ТЛ, сочетанным с СД, в порядке убывания отмечались артралгия (9,3%), нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (5,9%), ототоксические (5,9%) и нефротоксические (3,4%) реакции, а также ухудшение зрения (2,0%). В группе больных без СД артралгия наблюдалась в 6,7% случаев, нарушение функции ЖКТ – в 5,7%, ототоксические реакции – в 3,6%, нефротоксические – в 1,0%, ухудшение зрения – в 0,5% и нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) – в 0,5% случаев (рис. 1). Различия по частоте встречаемости этих видов ПР между сравниваемыми группами носили недостоверный характер.

Изучение сроков появления ПР показал, что в обеих группах наиболее часто ПР на ПТП возникали через 1 мес лечения (соответственно у 39,7 и 48,4%) (рис. 2). Через 2 мес лечения частота указанных реакций была в группах в 2 раза ниже, чем в 1-й месяц (соответственно 20,5 и 19,3%) с дальнейшим понижением через 3–6 мес лечения по сравнению с предыдущим сроком. Так, в 1-й группе через 3 мес лечения ПР на ПТП наблюдались у 13,0%, через 4 мес – у 12,3%, через 5 мес – у 8,2% и через 6 мес – у 6,2% больных; в группе сравнения – соответственно в 11,3; 8,1; 6,4 и 6,4% случаев (различия в сравниваемых группах через 3–6 мес лечения были недостоверными).

При изучении частоты выявления ПР на различные ПТП установлено, что в 1-й группе ПР чаще развива-

лись на пипразинамид (65,0%), циклосерин (57,1%) и аминогликозиды (56,4%). Далее (в порядке убывания) шли протионамид (42,3%), изониазид (36,8%), капреомицин (23,8%), ПАСК (19,7%), этамбутол (15,4%), рифампицин (15,2%), левофлоксацин (10,8%), теризидон (7,7%) и моксифлоксацин – 1,5%.

В группе сравнения чаще всего ПР развивались на протионамид (55,0%) и пипразинамид (45,6%), изониазид (45,0%), рифампицин (43,4%), ПАСК (40,9%), циклосерин (27,2%), аминогликозиды (26,0%), капреомицин (20,6%), левофлоксацин (17,0%) и этамбутол (7,4%).

Сравнительный анализ показал, что ПР на пипразинамид (соответственно 65,0 и 45,6%; $p < 0,01$), циклосерин (57,1 и 27,2%; $p < 0,05$) и аминогликозиды (56,4 и 26,0%; $p < 0,02$) достоверно чаще наблюдались у больных ТЛ, сочетанным с СД. Достоверные различия по частоте встречаемости ПР на другие ПТП в сравниваемых группах отсутствовали.

Полная отмена лекарственного препарата и его замена на другой в процессе лечения в 1-й группе была проведена у 61 больного из 146 с наличием ПР на ПТП (41,7%), в группе сравнения – у 17 из 62 (27,4%; $p < 0,02$).

Детальный анализ показал, что в группе больных ТЛ, сочетанным с СД, наиболее часто приходилось отменять аминогликозиды (28,2%), циклосерин (23,9%), протионамид (19,2%), этамбутол (15,3%) и капреомицин (13,4%) (рис. 3); далее (в порядке убывания) следовали пипразинамид (8,9%), ПАСК (7,9%), левофлоксацин (5,4%), рифампицин (2,1%), изониазид (1,7%), моксифлоксацин (1,5%). Отмены теризидона в этой группе не было. В группе ТЛ наиболее часто приходилось отменять протионамид (20,0%), затем левофлоксацин (12,1%), ПАСК (9,1%), капреомицин (8,8%), аминогликозиды (8,6%), пипразинамид (4,6%), циклосерин (4,5%).

Сравнительный анализ показал, что аминогликозиды достоверно чаще отменяли у больных ТЛ, сочетанным с СД, чем в группе сравнения (соответственно у $28,2 \pm 7,2$ и $8,6 \pm 5,8\%$; $p < 0,05$). Отмена циклоферина наблюдалась соответственно в 23,8 и 4,5% случаев. В целом инъекционные препараты (канамицин, амикацин и капреомицин) в группе больных ТЛ и СД пришлось отменить у 18,8%, а в группе больных без СД – у 8,7% больных. Отмена этамбутола наблюдалась только в группе больных СД в связи с ухудшением зрения. Вероятно, частые отмены этих ПТП в группе больных ТЛ, сочетанным с СД, были связаны с наличием у них микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия).

Результаты проведенных исследований показали, что ПР на ПТП в группе больных ТЛ, сочетанным с СД, наблюдаются чаще, чем в группе сравнения (без СД).

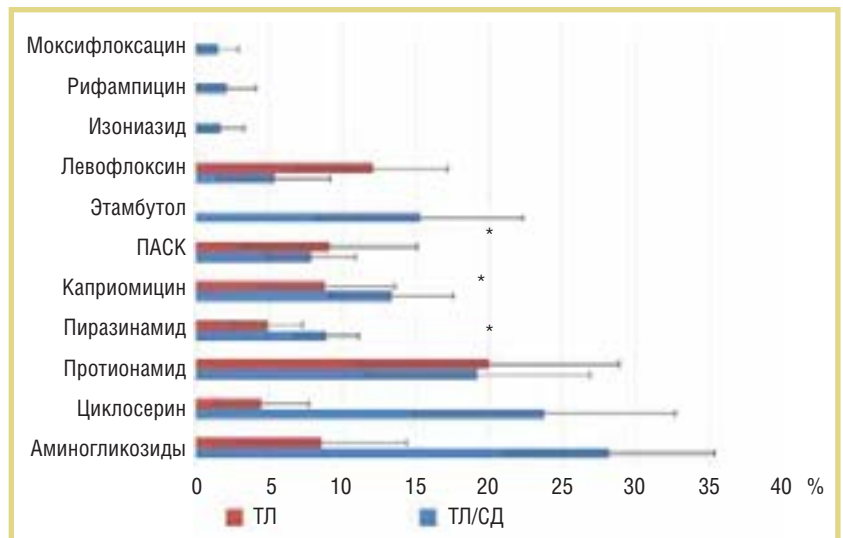


Рис. 3. Частота отмены отдельных ПТП у больных ТЛ, сочетанным с СД и без СД; * – различия между группами достоверны

Fig. 3. The discontinuation rate of individual anti-TBDs in patients with TB concurrent with and without DM; * the differences between the groups are significant

Детальный анализ показал, что в обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические, аллергические и нейротоксические реакции. Вместе с тем установлено, что эти ПР достоверно чаще возникали у больных 1-й группы. Достоверные различия в частоте встречаемости остальных видов ПР в сравниваемых группах отсутствовали.

Изучение частоты ПР отдельных ПТП показало, что нежелательные реакции на аминогликозиды, циклосерин и пипразинамид наблюдались достоверно чаще у больных ТЛ, сочетанным с СД. Вероятно, это было связано с наличием у таких пациентов осложненной СД (диабетической нефропатии, нейропатии и нарушений морфофункционального состояния печени). Частота ПР на остальные ПТП в сравниваемых группах достоверно не различались.

Полная отмена ПТП в процессе лечения чаще наблюдалась в группе больных ТЛ, сочетанным с СД; чаще приходилось отменять аминогликозиды, протионамид и этамбутол.

Необходимо отметить, что в обеих группах больных ПР на аминогликозиды, а также их полная отмена наблюдались в 2 раза чаще, чем при применении капреомицина. Полной отмены теризидона (в отличие от циклоферина) не наблюдалось в обеих группах.

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Дедов И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1): 211 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (S1): 211 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>
3. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J. et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. *Chest*. 2017; 152 (1): 17480. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.032.
4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. *Мед альянс*. 2017; 3: 28–34 [Komissarova O., Abdullaev R., Michaylovskiy A. Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects. *Med alyance*. 2017; 3: 28–34 (in Russ.)].
5. Jeon C., Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7): e152. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050152.
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О. и др. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. *Врач*. 2017; 28 (2): 24–8 [Komissarova O., Abdullaev R., Konyaeva O., et al. The prevalence and clinical manifestations of tuberculosis and the efficiency of its treatment in patients with diabetes mellitus. *Vrach*. 2017; 28 (2): 24–8 (in Russ.)].
7. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. и др. Осложнения сахарного диабета при его сочетании с туберкулезом легких. *Врач*. 2019; 30 (7): 38–41 [Komissarova O., Abdullaev R., Aleshina S. et al. Complications of diabetes mellitus in its concurrence with pulmonary tuberculosis. *Vrach*. 2019; 30 (7): 38–41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-07-07>
8. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (6): 45–50 [Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., et al. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96 (6): 45–50 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50
9. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П. и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (8): 38–45 [Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P. et al. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (8): 38–45 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45

ADVERSE REACTIONS TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS

Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; Professor **R. Abdullaev**¹, MD; **S. Aleshina**¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

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

Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs are more common in patients with pulmonary tuberculosis concurrent with diabetes mellitus (DM) than in those with tuberculosis without DM. A detailed analysis has shown that these are reactions, such as hepatotoxic, allergic, and neurotoxic ones.

Key words: *phthisiology, tuberculosis, diabetes mellitus, adverse reactions, anti-tuberculosis drugs.*

For citation: Komissarova O., Abdullaev R., Aleshina S. Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus. *Vrach*. 2020; 31 (7): 40–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-07>

Об авторax/About the authors: Komissarova O.G. ORCID: 0000-0003-4427-3804; Abdullaev R.Yu. ORCID: 0000-0002-9105-9264; Aleshina S.V.