



## Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом

О. Г. КОМИССАРОВА<sup>1,2</sup>, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ<sup>1</sup>, С. В. АЛЕШИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

**Цель исследования:** изучение частоты и характера нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом (ТБ) легких при наличии и отсутствии сахарного диабета (СД).

**Материалы и методы.** Обследовано 396 больных ТБ легких: в группу ТБ + СД включено 203 больных, у которых был СД; группу ТБ составили 193 больных ТБ легких без СД.

**Результаты.** Сравнительный анализ частоты встречаемости у пациентов нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты показал, что в группе ТБ + СД таковые возникли у 146/203 (71,9%), в группе ТБ – у 62/193 (32,1%) больных ( $p < 0,01$ ). В обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические реакции, но в группе ТБ + СД они были статистически достоверно чаще, чем в группе ТБ (55,2 и 27,4% соответственно;  $p < 0,01$ ). Также статистически значимо чаще в группе ТБ + СД, чем в группе ТБ, были аллергические реакции (20,7 и 6,2% соответственно;  $p < 0,01$ ) и нейротоксические реакции (13,3 и 5,1% соответственно;  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** туберкулез, сахарный диабет, нежелательные, побочные реакции на противотуберкулезные препараты

**Для цитирования:** Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 10-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>

## Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis

O. G. KOMISSAROVA<sup>1,2</sup>, R. YU. ABDULLAEV<sup>1</sup>, S. V. ALESHINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**The objective:** to study the frequency and nature of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with and without concurrent diabetes mellitus.

**Subjects and methods.** 396 patients with pulmonary tuberculosis were examined: 203 patients who had diabetes were included in the TB + diabetes group; the TB group consisted of 193 patients with pulmonary tuberculosis without diabetes.

**Results.** The incidence of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs was analyzed and compared in both groups. Thus, in the TB+diabetes group adverse events developed in 146/203 (71.9%) patients and in 62/193 (32.1%) patients in the TB group ( $p < 0.01$ ). Hepatotoxic reactions prevailed in both groups, but in the TB + diabetes group, they were statistically significantly more frequent versus the TB group (55.2 and 27.4%, respectively;  $p < 0.01$ ). Also, allergic reactions (20.7 and 6.2%, respectively;  $p < 0.01$ ) and neurotoxic events (13.3 and 5.1%, respectively;  $p < 0.01$ ) were statistically significantly more frequent in the TB + diabetes group compared to the TB group.

**Key words:** tuberculosis, diabetes myelitis, adverse events caused by anti-tuberculosis drugs

**For citations:** Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 10-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>

Туберкулез (ТБ) легких у больных сахарным диабетом (СД) является одной из актуальных проблем современной фтизиатрии. СД, наряду с ВИЧ-инфекцией, вносит вклад в ухудшение эпидемической ситуации по ТБ [2, 5, 6], являясь фактором риска развития ТБ [4].

СД по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. Так, 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]. По данным федерального регистра СД, в РФ на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения) [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире насчитывалось 790 тыс. больных ТБ, сочетанным с СД [6]. В РФ данные о заболеваемости ТБ больных СД отсутствуют.

Лечение ТБ легких у больных с СД является сложной задачей из-за осложнений СД [3]. При этом на фоне нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, возникают поражения различных органов и систем организма [1, 3]. 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 неже-

лательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП). От частоты и характера НР на ПТП зависит эффективность лечения таких пациентов. НР на ПТП могут ограничивать возможности проведения полноценного и непрерывного курса химиотерапии. Детального изучения НР на ПТП у больных с сопутствующим СД в литературе мы не встретили.

Цель исследования: изучение частоты и характера НР на ПТП у больных ТБ легких при наличии и отсутствии СД.

### Материалы и методы

Обследовано 396 больных ТБ легких, которые были разделены на 2 группы. В группу ТБ + СД включено 203 больных ТБ легких и СД. Группу ТБ составили 193 больных ТБ легких без СД. Возрастно-половой состав в группах представлен в таблице. По характеру туберкулезного процесса пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы.

В обеих группах чаще наблюдались больные с инфильтративным ТБ легких (табл.). Односторонние и двухсторонние процессы в сравниваемых группах выявлялись примерно с одинаковой частотой. Частота распада легочной ткани и бактериовыделе-

ние на момент включения в исследование в обеих группах были сопоставимы (табл.). В обеих группах у всех больных была известна лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), у части пациентов по анамнестическим данным (табл.).

В группе ТБ + СД у 96 пациентов ТБ сочетался с СД 1-го типа и у 107 – с СД 2-го типа. У 11 больных длительность СД была до 1 года, у 32 пациентов – от 1 до 5 лет, у 65 больных – от 6 до 10 лет и у 95 пациентов – более 10 лет.

В условиях стационара всем больным проведены клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследования, включавшие многосрезовую компьютерную томографию, микробиологические методы (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические исследования на ДНК МБТ). Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы крови, по гликемическому и глюкозурическому профилям. Определяли также уровень гликированного гемоглобина. Все пациенты были консультированы узкими специалистами (эндокринологом, кардиологом, неврологом, офтальмологом, нефрологом).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно

**Таблица. Клиническая характеристика больных групп сравнения**

*Table. Clinical characteristics of patients from compared groups*

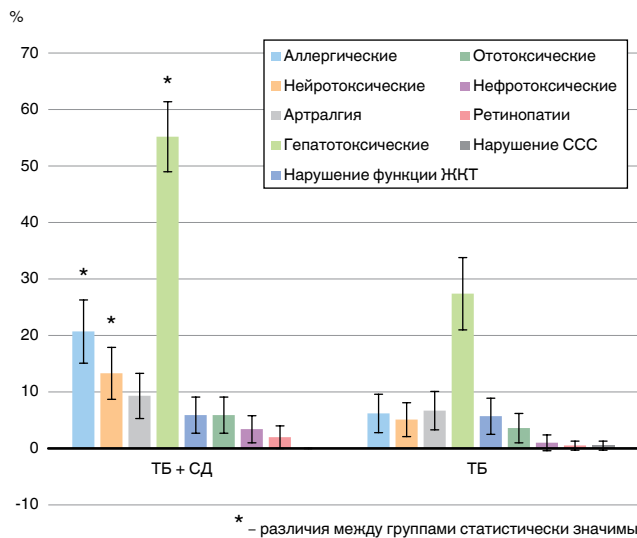
Показатель	группа ТБ + СД		группа ТБ	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Всего	203		193	
<b>Пол:</b>				
мужчины	109	52,7	110	57,0
женщины	98	47,3	83	47,3
<b>Характеристика туберкулеза:</b>				
впервые выявленный	107	52,7	98	50,8
ранее леченный	73	36,0	74	38,3
рецидивы	23	11,3	21	10,9
<b>Формы туберкулеза легких:</b>				
очаговая	9	4,4	5	2,6
инфильтративная	78	38,4	82	42,4
туберкулема	49	24,1	24	12,4
диссеминированная	10	4,9	19	9,8
фиброзно-кавернозная	47	23,2	53	27,5
казеозная пневмония	8	3,9	5	2,6
цирротическая	2	1,0	5	2,6
<b>Распространение туберкулеза:</b>				
одностороннее	107	52,7	113	58,5
двухстороннее	96	47,3	80	41,5
<b>Распад легочной ткани</b>	162	79,8	142	73,5
<b>Бактериовыделение</b>	161	79,3	143	74,1
<b>Спектр лекарственной устойчивости МБТ:</b>				
ЛЧ 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

Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку 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 с использованием t-критерия Стьюдента или критерия 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. Статистическая значимость считалась достигнутой при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Сравнительный анализ показал, что при лечении ТБ легких НР на ПТП чаще возникали у больных группы ТБ + СД – 146/203 (71,9%), чем у больных группы ТБ – 62/193 (32,1%) ( $p < 0,01$ ). Анализ частоты и характера НР в группах представлен на рис. 1. В обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические реакции. При этом в группе ТБ + СД эти реакции встречались статистически значимо чаще, чем в группе ТБ (соответственно 55,2 и 27,4%;  $p < 0,01$ ). Второе место в обеих группах по частоте

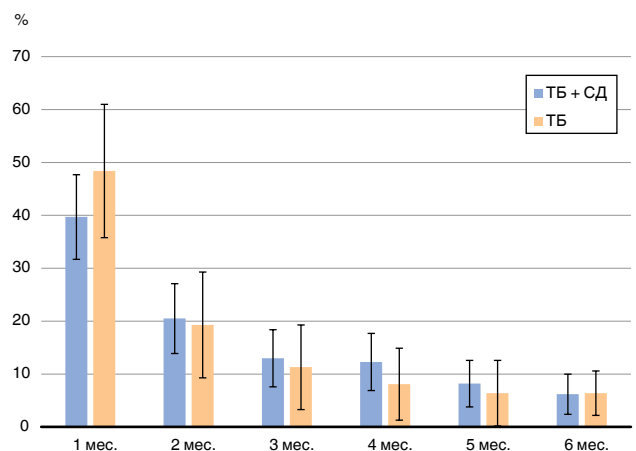


**Рис. 1.** Частота встречаемости различных нежелательных реакций на ПТП у больных исследуемых групп

**Fig. 1.** Frequency of different adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in patients from studied groups

занимали аллергические реакции, которые также чаще наблюдались в группе ТБ + СД (20,7 и 6,2% соответственно;  $p < 0,01$ ). На третьем месте были нейротоксические реакции, которые также чаще наблюдались в группе ТБ + СД (13,3 и 5,1% соответственно;  $p < 0,01$ ). В группе ТБ + СД наблюдались НР в виде артралгии (9,3%), нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (5,9%), ототоксической реакции (5,9%), нефротоксической реакции (3,4%) и ухудшения зрения (2,0%). В группе ТБ артралгия наблюдалась в 6,7%, нарушение функции ЖКТ – в 5,7%, ототоксические реакции – в 3,6%, нефротоксические реакции – в 1,0%, ухудшение зрения – в 0,5% и нарушение сердечно-сосудистой системы – в 0,5% случаев.

Анализ сроков появления НР на ПТП показал, что в обеих группах они наиболее часто возникали у больных через 1 мес. противотуберкулезной терапии (группа ТБ + СД – 39,7% и группа ТБ – 48,4%) (рис. 2). Через 2 мес. лечения частота возникновения НР снижалась (20,5 и 19,3% соответственно). В группе ТБ + СД через 3 мес. лечения НР наблюдались у 13,0% пациентов, через 4 мес. – у 12,3%, через 5 мес. – у 8,2% и через 6 мес. – у 6,2%. В группе ТБ НР в вышеуказанные сроки наблюдались у 11,3; 8,1; 6,4; 6,4% пациентов. Частота возникновения НР по срокам лечения между группами не имела статистически значимых различий.



**Рис. 2.** Сроки возникновения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных обеих групп

**Fig. 2.** Time periods for occurrence of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in the patients from both groups

Исследована частота НР на определенные ПТП среди пациентов обеих групп, принимавших этот препарат в схеме лечения. В группе ТБ + СД чаще всего НР были на пиперазид (у 65,0%), циклосерин (у 57,1%), аминогликозиды (у 56,4%), реже на протионамид (42,3%), изониазид (36,8%), капреомидин (23,8%), ПАСК (19,7%), этамбутол (15,4%), рифампицин (15,2%), левофлоксацин (10,8%), теризидон (7,7%) и моксифлоксацин (1,5%).

В группе ТБ чаще всего НР были на протионамид (55,0%) и пиразинамид (45,6%), изониазид (45,0%), рифампицин (43,4%), ПАСК (40,9%), реже – на циклосерин (27,2%), аминогликозиды (26,0%), капреомицин (20,6%), левофлоксацин (17,0%) и этамбутол (7,4%).

Сравнительный анализ показал, что в группе ТБ + СД и группе ТБ статистически значимо различалась частота НР на пиразинамид (65,0 и 45,6% соответственно;  $p < 0,01$ ), циклосерин (57,1 и 27,2% соответственно;  $p < 0,05$ ) и аминогликозиды (56,4 и 26,0% соответственно;  $p < 0,02$ ).

Полная отмена лекарственного препарата и его замена другим в процессе лечения в группе ТБ + СД была проведена у 61 (41,7%) больного из 146 с наличием НР на ПТП. В группе ТБ таких больных было 17 из 62 (27,4%;  $p < 0,02$ ).

В группе ТБ + СД наиболее часто приходилось отменять аминогликозиды (28,2%), протионамид (19,2%), этамбутол (15,3%) и капреомицин (13,4%). Реже отменяли циклосерин (11,3%), пиразинамид (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 ТБ пациентам пришлось отменить протионамид (20,0%), левофлоксацин (9,7%), циклосерин (9,5%), ПАСК (9,1%), капреомицин (8,8%), аминогликозиды (8,6%), пиразинамид (4,6%).

Сравнительный анализ показал, что аминогликозиды статистически достоверно чаще отменяли у больных группы ТБ + СД по сравнению с группой ТБ ( $28,2 \pm 7,2$  и  $8,6 \pm 5,8$ ;  $p < 0,05$ ). Инъекционные препараты (канамицин, амикацин и капреомицин) в группе ТБ + СД пришлось отменить у 18,8%, а в группе ТБ – у 8,7% пациентов. Отмена этамбутола наблюдалась только в группе ТБ + СД в связи с

ухудшением зрения, возможно, это связано с частым наличием у больных СД микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия).

### Заключение

Результаты исследований показали, что НР на ПТП в группе больных с сочетанием ТБ и СД наблюдаются чаще по сравнению с больными ТБ без СД. Наиболее частыми в обеих группах были гепатотоксические, аллергические и нейротоксические НР на ПТП. При этом установлено, что перечисленные НР статистически значимо чаще наблюдались в группе ТБ + СД, чем в группе ТБ. Значимые различия по частоте встречаемости остальных видов НР между группами отсутствовали.

Установлено, что НР на аминогликозиды, циклосерин и пиразинамид наблюдались статистически значимо чаще в группе ТБ + СД. Вероятно, это связано с наличием у пациентов осложнений СД (диабетической нефропатии, нейропатии и нарушений морфофункционального состояния печени).

Полная отмена препарата – виновника НР чаще наблюдалась в группе ТБ + СД, чаще всего это были аминогликозиды, протионамид и этамбутол.

В обеих группах НР на аминогликозиды, а также их полная отмена наблюдались в 2 раза чаще по сравнению с капреомицином. Полной отмены теризидона, в отличие от циклосерина, 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».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – № 22(S1). – 211с. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Коняева О. О., Михайловский А. М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач. – 2017. – Т. 28, № 2. – С. 24-28.
3. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В., Романов В. В. Осложнения сахарного диабета при его сочетании с туберкулезом легких // Врач. – 2019. – Т. 30, № 7. – С. 38-41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-07-07>
4. Jeon C. Y., Murray M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. e152.
5. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J. A. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes: Part 2: Underlying biologic mechanisms // Chest. – 2017. – Vol. 152, № 1. – P. 174-180.
6. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>

### REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakov M.V., Mayorova A.Yu. Algorithm of special medical care for diabetes patients - issue 9. *Sakharniy Diabet*, 2019, no. 22(S1), 211p. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyaeva O.O., Mikhaylovskiy A.M. Tuberculosis prevalence, symptoms and treatment efficacy in diabetes patients. *Vrach*, 2017, vol. 28, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
3. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V., Romanov V.V. Complications of diabetes with concurrent pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2019, vol. 30, no. 7, pp. 38-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-07-07>
4. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.*, 2008, vol. 5, no. 7, pp. e152.
5. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J.A. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes: Part 2: Underlying biologic mechanisms. *Chest*, 2017, vol. 152, no. 1, pp. 174-180.
6. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: +7 (499) 785-90-71.

**Комиссарова Оксана Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной и лечебной работе.  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Абдуллаев Ризван Юсиф оглы**

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.  
E-mail: stefany01@mail.ru

**Алешина Светлана Васильевна**

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.  
E-mail: stefany01@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya,  
Moscow, 107564  
Phone: +7 (499) 785-90-71.

**Oksana G. Komissarova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research and Therapy.  
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Rizvan Yu. Abdullaev**

Phthysiologist of the 3rd Therapy Department.  
Email: stefany01@mail.ru

**Svetlana V. Aleshina**

Phthysiologist of the 3rd Therapy Department.  
Email: stefany01@mail.ru

Поступила 10.09.2019

Submitted as of 10.09.2019