

© Т. И. ПЕТРЕНКО, Т. А. РЕЙХРУД, 2014

УДК 616.24-002.5+616.379-008.64

### ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Т. И. ПЕТРЕНКО, Т. А. РЕЙХРУД

### DIFFICULTIES IN THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH DIABETES MELLITUS

T. I. PETRENKO, T. A. REIKHRUD

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Представлены сложности и ошибки ведения больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа. Показана необходимость использования длительного комплексного лечения, включающего адекватную химиотерапию и дополнительные методы у больных данной категории.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, сахарный диабет, клапанная бронхоблокация, внутривенное введение противотуберкулезных препаратов.

The paper describes complexities and errors in the management of a patient with pulmonary tuberculosis with broad drug resistance in *M. tuberculosis* and concurrent type 1 diabetes mellitus. It shows the need for long-term multimodality treatment involving adequate chemotherapy and additional methods in this category of patients.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, diabetes mellitus, valve bronchoblocation, intravenous antituberculosis drugs.

В последние годы исследователи отмечают два важных неблагоприятных фактора, негативно влияющих на эпидемическую ситуацию по туберкулезу: увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) [8] и увеличение числа иммунокомпрометированных лиц, к числу которых относятся и пациенты с сахарным диабетом (СД). СД по темпам распространенности опережает все неинфекционные заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. число больных СД увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 млн человек, в основном за счет больных СД 2-го типа [2, 16]. Значимость проблемы СД для фтизиатров обусловлена более высокой восприимчивостью таких больных к туберкулезной инфекции. Туберкулез среди больных СД встречается в 3-11 раз чаще, чем среди остального населения [4, 7, 9]. Особенно подвержены заболеванию лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с осложнениями этого заболевания [3, 14].

Проблема сочетанного заболевания МЛУ ТБ и СД приобретает все большее значение вследствие медицинских и организационных сложностей ведения таких пациентов. Как известно, у больных СД имеют место микроангиопатия, почечная недостаточность, дефицит микронутриентов и иммуносуп-

прессия, которые ухудшают переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП), что затрудняет лечение больных этой категории [10, 15]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения микобактерий (МБТ) с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) появляется необходимость применения препаратов резервного ряда, которые обладают большей токсичностью, меньшей эффективностью и чаще вызывают нежелательные эффекты, поэтому в процессе лечения нередко приходится отменять эти препараты или снижать их дозу [10-12]. В ряде случаев этим обусловлено и применение изониазида у больных туберкулезом с МЛУ МБТ, так как разработанное отечественными фтизиатрами положение о высокой эффективности и хорошей переносимости введения изониазида внутривенно, приводящего к его высокой концентрации в сыворотке крови и легочной ткани, в последние годы подтверждено иностранными авторами, применившими высокие дозы препарата внутрь [13].

Сочетание туберкулеза легких и СД характеризуется некоторыми особенностями, наиболее значимыми из которых являются прогрессирующее течение, выраженные инфильтративные изменения в легких с быстрым образованием деструкций [4, 7]. Лечение больных при сочетании туберкулеза и диабета – очень трудная задача. С одной стороны, туберкулез легких провоцирует прогрес-



сирование инсулярной недостаточности, трудно корректировать нарушения углеводного обмена, с другой – СД ухудшает течение и препятствует проведению полноценной химиотерапии туберкулеза легких из-за нарушения функции различных органов, развития осложнений СД и побочных реакций на ПТП [5, 7, 9]. Прерывание лечения вследствие его плохой переносимости утяжеляет течение туберкулезного процесса и способствует развитию лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [1, 6]. Анализ клинических случаев сочетания МЛУ ТБ и СД позволяет выявить недостатки ведения и разработать оптимальную тактику лечения таких пациентов.

Приводим клиническое наблюдение пациента Н., 1985 года рождения (26 лет), жителя города г. Новосибирска, наблюдающегося и периодически лечившегося в Новосибирском НИИ туберкулеза (ННИИТ) с февраля 2008 г. по декабрь 2013 г. С 2004 г. являлся студентом медицинского университета, закончил 3 курса, инвалид III группы по СД. Из анамнеза известно, что пациент с 13-летнего возраста страдает СД 1-го типа, получал инсулин лантус 38 ед, новорапид 34 ед. Впервые заболел туберкулезом в июне 2003 г. (рис. 1), получал лечение в стационаре препаратами I ряда в течение 10 мес. (по май 2004 г.) с положительной динамикой по поводу казеозной пневмонии верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+). В июне 2005 г. переведен в 3-ю группу диспансерного учета (ДУ) (рис. 2). Рецидив заболевания выявлен в июне 2007 г., когда обратился к врачу с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр и кашля с гнойной мокротой. Начал лечение в туберкулезной больнице (рис. 3), от 06.07.2007 г. получены данные о МЛУ к изониазиду (Н), рифампицину (R), стрептомицину (S), канамицину (К), переведен на 4-й режим химиотерапии (РХТ): изониазид 0,6 г, пиразинамид 1,5 г, этамбутол 1,2 г, протионамид 0,5 г, офлоксацин 0,4 г, амикацин 1,0 г. На фоне терапии (в течение 7 мес.) сохранялись деструктивные изменения в легких, процесс носил распространенный характер, в связи с чем пациент был госпитализирован в ННИИТ (с 20.02.2008 г. по 31.10.2008 г.). При поступлении на основании анамнеза заболевания и анализа рентгенологического архива (рис. 4, 5) был выставлен диагноз: казеозная пневмония правого легкого, фаза распада и обсеменения, туберкулезный экссудативный междолевой плеврит справа; МБТ+, МЛУ (Н, R, S, К); рецидив; ДН 0-I; СД 1-го типа, тяжелой степени тяжести, декомпенсация; осложненная катаракта обоих глаз; хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Начата терапия по 4-му РХТ: пиразинамид 1,5 г, таваник 0,5 г, протионамид 0,75 г, ПАСК 8,0 г, циклосерин 0,75 г внутрь, капреомидин 1,0 г внутримышечно. Пациенту был наложен лечебный пневмоперитонеум, проводили ингаля-



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма на момент выявления заболевания в 2003 г.

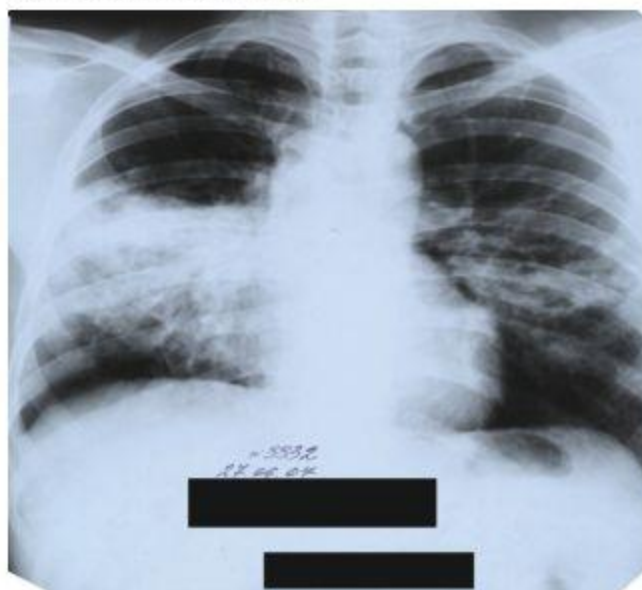


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма на момент снятия с диспансерного учета в 2005 г.

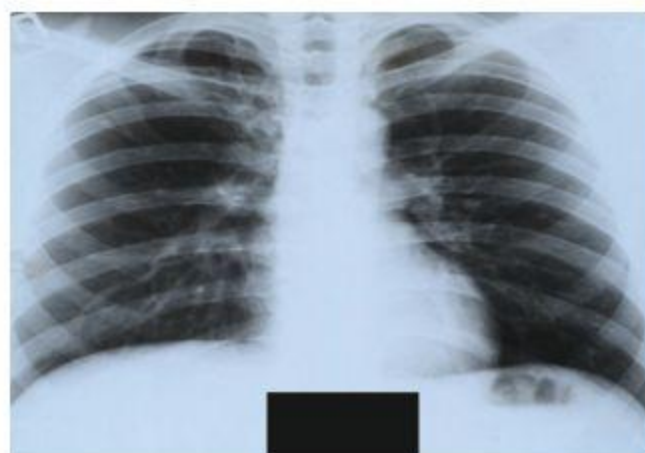
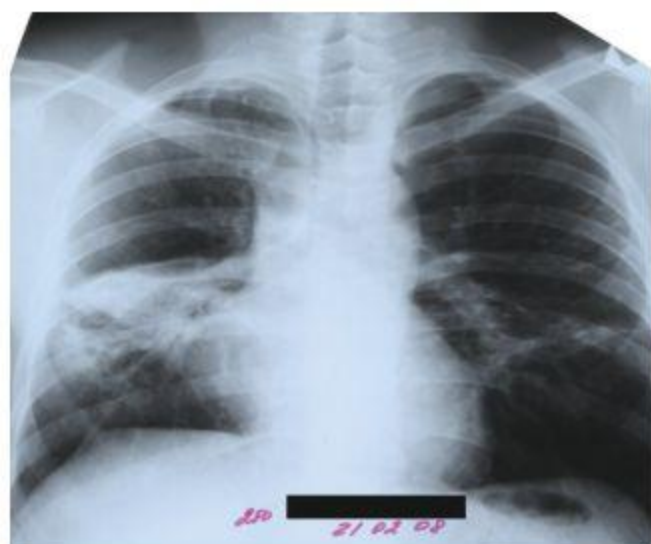


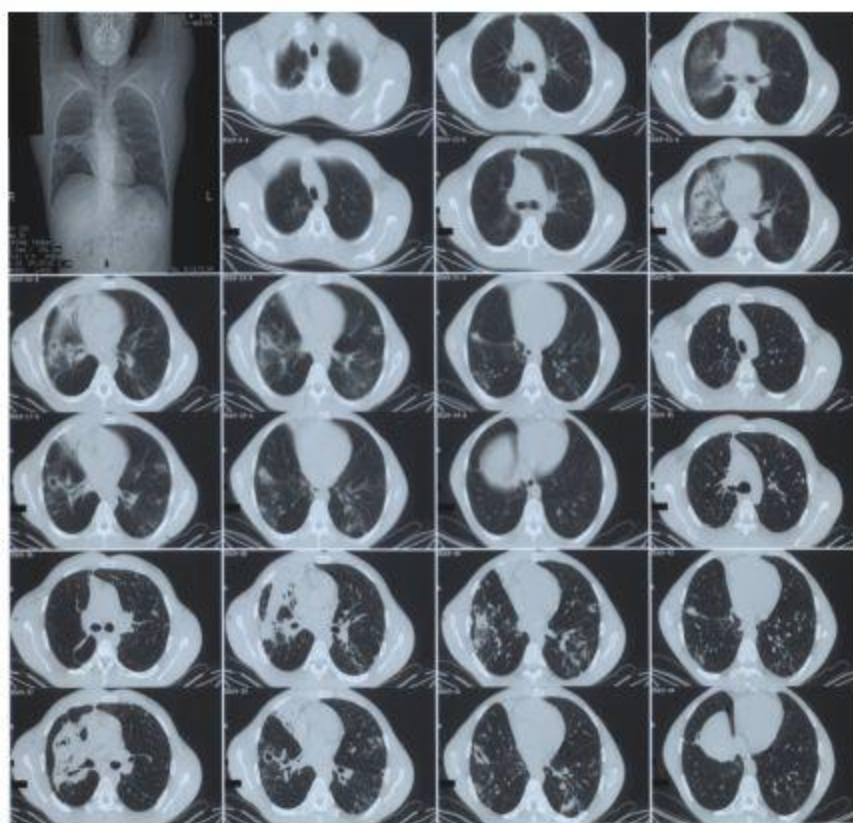
Рис. 3. Обзорная рентгенограмма при выявлении рецидива в 2007 г.





ционную терапию (ингаляции с диоксидином, мирамистином), физиолечение (электорофорез с капреомицином и ПАСК). Получал инсулин лантус 38 ед, новорапид 34 ед. Лечение осложнялось плохой переносимостью ПТП (появились признаки фотосенсибилизации, из-за чего был отменен тававик, регистрировали повышение АЛТ до 106 ед/л при норме до 40 ед/л, АСТ до 117 ед/л при норме до 35 ед/л, в связи с чем проводили гепатопротекторную терапию). За время госпитализации уровень глюкозы крови варьировал от 4,8 до 22 ммоль/л, т. е. наблюдали декомпенсацию СД, проводили коррекцию инсулинотерапии.

На фоне проводимой терапии получили положительную динамику туберкулезного процесса в виде прекращения бактериовыделения через 6 мес., рентгенологически по данным компьютерной



томографии органов грудной клетки от 03.07.2008 г. (рис. 6) отмечены частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений, закрытие части деструкций. Однако через 8 мес. лечения по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) от 23.10.2008 г. (рис. 7) зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления множественных мелких очагов с деструкциями в обоих легких. В связи с прогрессированием туберкулезного процесса хирургическое лечение не показано.

На фоне тяжелого течения СД у больного прогрессировала осложненная катаракта обоих глаз, которая привела к значительному снижению зрения. Пациент был вынужденно выписан из стационара в связи с необходимостью оперативного лечения по поводу осложненной катаракты. Больному выполнили лазерную капсулотомию обоих глаз, лазерную коагуляцию с положительным эффектом, зрение восстановилось. В последующем в течение 4 мес. пациент не

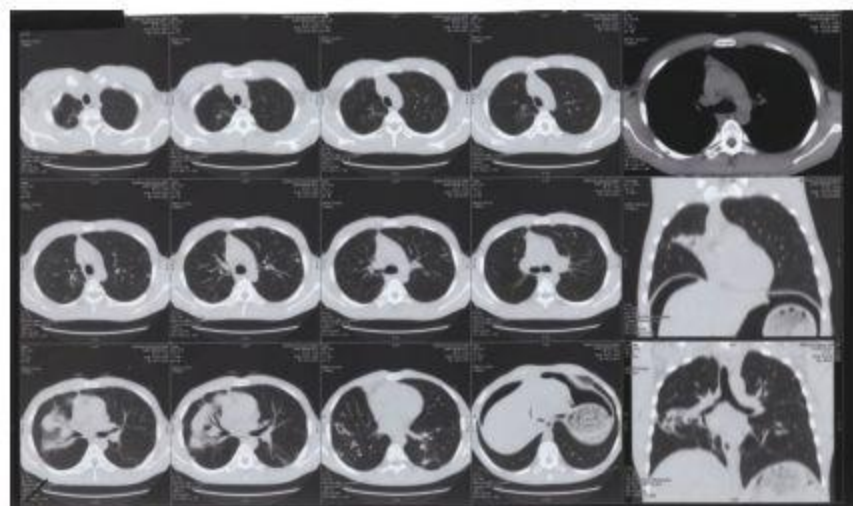


Рис. 4 (вверху). Обзорная рентгенограмма на момент первой госпитализации в ННИИТ в 2008 г.

Рис. 5 (в середине). МСКТ органов грудной клетки при поступлении в ННИИТ, март 2008 г.

Рис. 6 (внизу). МСКТ органов грудной клетки через 5 мес. лечения в ННИИТ, июль 2008 г.





Рис. 7 (слева). МСКТ органов грудной клетки через 8 мес. лечения в ННИИТ, октябрь 2008 г.

Рис. 8 (справа). Обзорная рентгенограмма перед повторной госпитализацией в ННИИТ, январь 2010 г.

наблюдался в ПТД, химиотерапию не получал, далее весной и осенью 2009 г. по 3 мес. амбулаторно принимал лишь офлоксацин и протионамид (противорецидивный курс), а в октябре 2009 г. на лечебно-консультативной комиссии в ПТД признан исход «излечение», что расценивается как ошибка ведения данного случая.

Неадекватные схема и сроки лечения пациента с казеозной пневмонией, сопровождавшейся бактериовыделением, МЛУ, тяжелым течением СД, в течение 2009 г. привели к тому, что уже в ноябре при очередном плановом обследовании выявили отрицательную рентгенологическую динамику туберкулезного процесса и бактериовыделение (рис. 8), в связи с чем пациента вновь госпитализировали в ННИИТ (02.03.2010 г. – 30.03.2011 г.) с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения; МБТ(+); МЛУ (Н, R, S, K); II A группа ДУ; обострение; ДН I; СД 1-го типа, тяжелой степени, лабильное течение; нефропатия, стадия микроальбуминурии; стеатогепатоз; липодистрофии в местах инъекций инсулина; диабетическая полинейропатия с вялым рефлекторным тетрапарезом, сенситивными расстройствами; диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз; артериальная гипертония; хронический гепатит С умеренной активности воспаления; вторичный обструктивный бронхит в стадии ремиссии.

При поступлении больной предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, влажный кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты. При аускультации в легких выслушива-

лось жесткое дыхание с небольшим количеством влажных средних и мелкопузырчатых хрипов слева. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. При рентгенологическом исследовании от 03.03.10 г. (рис. 9) установлено, что в проекции нижней доли правого легкого определяется полость распада размером  $2,5 \times 1,5$  см с неравномерно утолщенными стенками и множественными разнокалиберными, полиморфными очагами в окружающей легочной ткани. В уменьшенной в объеме верхней доле правого легкого визуализируются множественные разнокалиберные плотные очаги. Ателектаз средней доли. Слева в проекции нижней доли определяются очагово-инфильтративные изменения, в С6 полость размером  $2,0 \times 1,5$  см с перикавитарной инфильтрацией. При бронхоскопии выявлен дренажный гнойный эндобронхит нижнедолевых бронхов обоих легких 1-й степени воспаления. В мокроте с помощью метода люминесцентной микроскопии обнаружено обильное бактериовыделение: 1-10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения (++), а спустя 3 нед. с использованием метода посева в жидких средах в автоматизированной системе Bactek 960 получен рост МБТ и установлена их устойчивость к H, R, S, K, этамбутолу (E), амикацину (A), офлоксацину (Of), таким образом обнаружены расширение спектра и развитие ШЛУ. При обследовании уровень глюкозы крови варьировал от 2,9 до 22 ммоль/л. В стационаре проводили комплексное лечение, включающее 4-й РХТ (изониазид 0,6 г внутривенно капельно, капреомицин 1,0 г внутривенно ка-





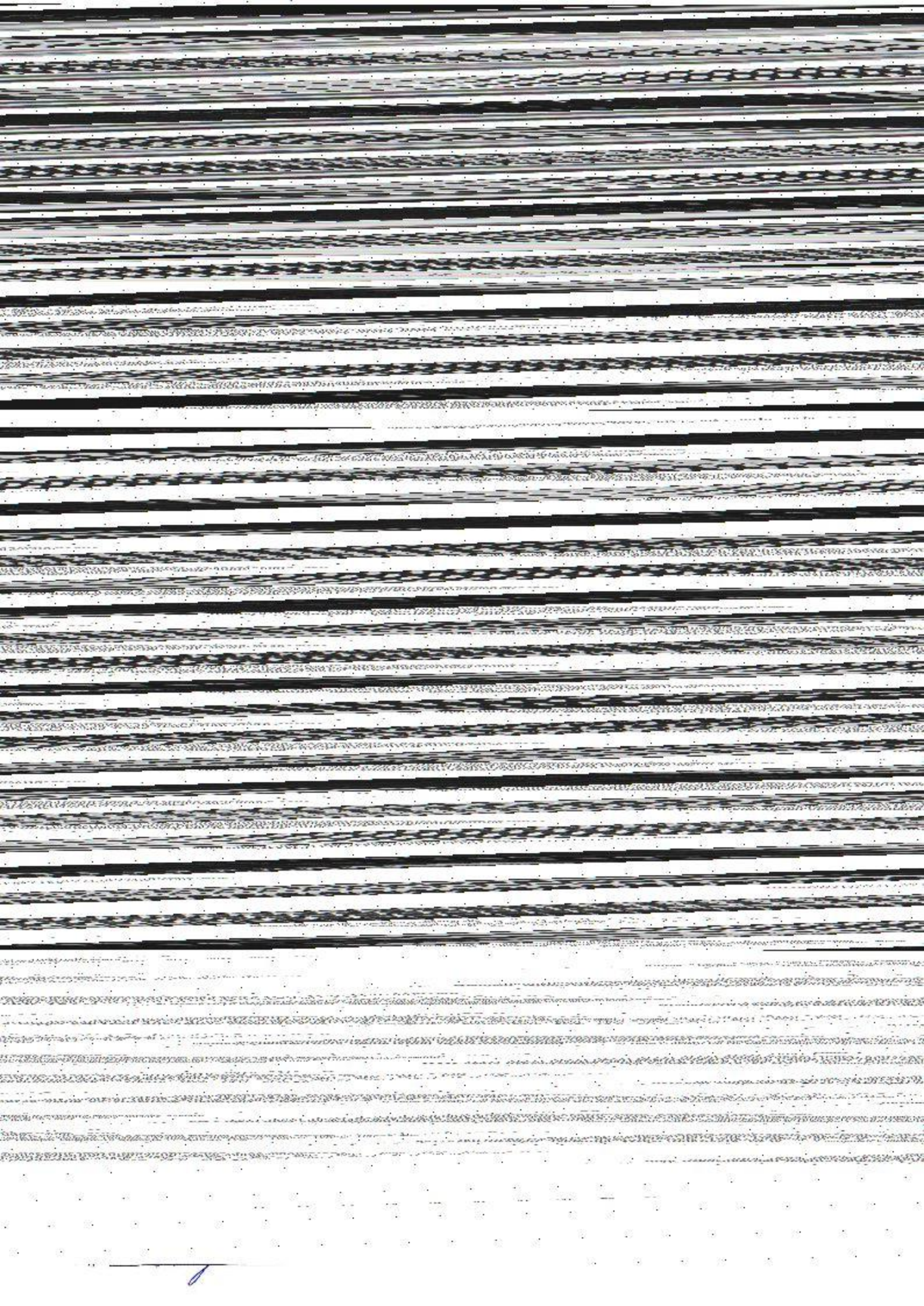
Рис. 9 (слева). МСКТ органов грудной клетки при повторной госпитализации в ННИИТ, март 2010 г.

Рис. 10 (справа). Обзорная рентгенограмма перед выпиской из ННИИТ, март 2011 г.

пельно, протионамид 0,75 г внутрь, ПАСК 8,0 г внутривенно капельно, циклосерин 0,75 г внутрь, моксифлоксацин 0,4 г внутривенно капельно), бронходренирующую терапию (беродуал 2 дозы 3 раза в сутки, АЦЦ 600 мг в сутки), ингаляции с капреомидином и изониазидом, перемежавшиеся с физиолечением (курсы электрофореза с ПАСК и изониазидом, с тиосульфатом натрия), патогенетическую терапию (аевит, рибоксин, аскорутин), витаминотерапию (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>), симптоматическую терапию (глицин, глютаминовая кислота, пираретам, берлитион, сорбенты, эналаприл, фосфоглив/эссенциале, трентал), инсулинотерапию (Лантус 34 ед., новорапид 30 ед.). К лечению с первых дней присоединили пневмоперитонеум, после формирования газового пузыря инсуффляцию газа проводили 1 раз в неделю в объеме 800 мл. Лечение осложнялось плохой переносимостью ПТП в виде развития токсического гепатита (повышение АЛТ до 110 ед/л при норме до 40 ед, АСТ до 130 ед/л при норме до 35 ед/л), в связи с чем была назначена гепатопротекторная терапия. Через 7 мес. лечения был отменен капреомидин из-за развития нефротоксической реакции. За время лечения получена положительная динамика процесса в виде купирования кашля с мокротой, уменьшения одышки при физической нагрузке. Достигнута стабилизация СД (гликемия до 10 ммоль/л), снижена суточная доза инсулина (лантус 30 ед, новорапид 22 ед). Эндоскопически отмечено купирование воспалительных изменений, при контроле выявлена деформация левого и правого нижнедолевых бронхов. Рентгенологически отмечены положительная динамика в плане значительного рассасывания очагово-инфильтратив-

ных изменений в обоих легких, уменьшения размеров полости распада в С8 правого легкого с 2,5 до 0,8 см, закрытие полостных изменений в нижней доле справа и в С6 слева терапевтическим путем через 3 мес. от момента поступления в ННИИТ. По поводу сохраняющейся полости распада 18.11.2010 г. установлен эндобронхиальный клапан в правый В8, без эффекта, 24.02.2011 г. клапан удален, повторно установлен в правый нижнедолевой бронх (рис. 10, 11). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом люминесцентной микроскопии и методом посева в жидких средах в автоматизированной системе Bactek 960, отмечено через 1 мес. (с апреля 2010 г.). После выписки из стационара пациент продолжил лечение амбулаторно по IV РХТ (изониазид 0,6 г, пиразинамид 1,5 г, авелокс 0,4 г, протионамид 0,75 г, циклосерин 0,75 г, ПАСК 8,0 г), инсулинотерапию (лантус 30 ед, новорапид 22 ед). На прием протионамида развилась токсическая реакция в виде тошноты, рвоты, в связи с чем препарат отменен, продолжено лечение 5 ПТП. По данным МСКТ ОГК от 23.01.2012 г. отмечено закрытие полости распада в нижней доле правого легкого через 11 мес. после установки эндобронхиального клапана в правый нижнедолевой бронх. Учитывая срок закрытия полости распада, характер течения туберкулезного процесса, сопутствующую эндокринную патологию, решено продлить клапанную бронхоблокацию на 6 мес., клапан удален через 17 мес. (рис. 12). Противотуберкулезная терапия завершена в феврале 2013 г., срок лечения данного случая составил пять с половиной лет. При контроле МСКТ ОГК в сентябре 2013 г. – процесс стабилен (рис. 13).







5. Комиссарова О. Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // *Туб.* – 2012. – № 11. – С. 3-7.
6. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Ерохин В. В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества // *Врач.* – 2010. – № 1. – С. 7-13.
7. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М.: Медицина, 2007. – 317 с.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ. – М., 2011. – 279 с.
9. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. // WHO/HTM/TB/2011.15.
10. Dooley K. E., Tang T., Golub J. E. et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol. 80. – P. 634-639.
11. Dye C., Watt C. J., Bleed D. M. et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally // *Jama.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2767-2775.
12. Gnanasan S., Ting K. N., Wong K. T. et al. Convergence of tuberculosis and diabetes mellitus: time to individualise pharmaceutical care // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2011. – Vol. 33. – P. 44-52.
13. Katiyar S. K., Bihari S., Prakash S. et al. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tub. Lung Disease.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 139-145.
14. Leung C. C., Lam T. H., Chan W. M. et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167. – P. 1486-1494.
15. Nijland H. M., Ruslami R., Stalenhoef J. E. et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 848-854.
16. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Report. WHO/HTM/TB/2011.16.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Петренко Татьяна Игоревна**

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

заместитель директора по науке.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-83-58.

E-mail: [tipetrenko@gmail.com](mailto:tipetrenko@gmail.com)

Поступила 10.02.2014

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

### INFORMATION LETTER

#### *Уважаемые коллеги!*

Российское общество фтизиатров, Центральный НИИ туберкулеза РАМН и компания «Оцука Фармасьютикал» объявляют конкурс среди молодых специалистов (до 35 лет) на лучшую исследовательскую работу в области фтизиатрии.

Работы должны отражать достигнутые результаты разработки и применения инновационных подходов в борьбе с туберкулезом, включая фундаментальные, клинические, лабораторные, эпидемиологические и организационные аспекты. В частности, их исследования должны фокусироваться на оценке, тестировании и практическом применении инновационных подходов и вмешательств и/или технических средств. Исследования должны быть оригинальными и не номинироваться в рамках других научных конкурсов.

Участники должны иметь существенные достижения, подтвержденные документально, в разработке и выполнении исследований в области борьбы с туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя и с множественной/широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Претенденты должны быть основными исполнителями или соисполнителями исследования, представленного на конкурс. Исследования должны быть завершены в период с января 2013 г. по июль 2014 г. Работы, законченные ранее указанной даты, а также результаты базовых исследований и испытаний новых лекарственных средств рассматриваться не будут.

**Отчеты о работе в электронном виде следует отправлять до 1 сентября 2014 г.  
в Центральный НИИ туберкулеза РАМН.**

Контактное лицо – Якимова Марина Арутюновна. E-mail – [cniiiramn@yandex.ru](mailto:cniiiramn@yandex.ru). Тел.: 8 (499) 785-91-87.

**Представляемые отчеты должны включать:**

- 1) заявку-письмо в произвольной форме;
- 2) биографическую справку (Curriculum Vitae);
- 3) рекомендательное письмо научного руководителя, руководителя группы или известного специалиста-эксперта;
- 4) краткий обзор методов, результатов и описание представленного исследования. Обзор должен состоять не более чем из 2000 слов и включать максимум 2 таблицы и 2 графика (схемы);
- 5) список собственных работ по теме;
- 6) краткое резюме на исследование (Brief resume of research) на английском языке (не более 250 слов).

**При оценке предоставленных работ Экспертный совет в первую очередь будет обращать внимание на:**

- инновационный компонент исследования, тщательность и качество выполнения работы;
- степень оригинальности и результаты исследования;
- степень значимости настоящего конкурса для дальнейшего развития деятельности конкурсанга в борьбе с туберкулезом в России.

В результате оценки, проведенной Экспертным советом, планируется определить победителей конкурса, которым будет предоставлена возможность принять участие в одной из основных международных учебных программ по борьбе с туберкулезом, проводимых за рубежом. Например, на курсах, организуемых ВОЗ для консультантов по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе. Конкурсанты должны владеть английским языком в объеме, позволяющем активно участвовать в таком обучении.

**Лучшие работы будут представлены авторами на специальной научной конференции  
Центрального НИИ туберкулеза РАМН в конце ноября – начале декабря 2014 г.**



По вопросам участия в конкурсе обращаться в Центральный НИИ туберкулеза РАМН  
по тел.: 8 (499) 785-91-54 (Папков Александр Витальевич – ученый секретарь института),  
8 (499) 785-91-87 (Пуша Виктор Васильевич – зав. отделом эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий).