

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, Ж. В. Сулятицька
**ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ:
НЕБЕЗПЕКА ДВОХ ЕПІДЕМІЙ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

Туберкульоз (ТБ), як соціальна хвороба, є дзеркалом соціально-економічного благополуччя країни, яке відображає освіченість і добробут народу. У тих країнах, в яких є соціально-економічні кризи, де низький рівень життя і освіченості народу, там процвітає ТБ. Ось чому уряди високорозвинених країн вважають боротьбу з ТБ першочерговим напрямком своєї політики і фінансують протитуберкульозні заходи у необхідних кількостях.

За оцінкою ВООЗ, Україна залишається країною з високими показниками тягаря ТБ та, що надзвичайно актуально, його мультирезистентної форми [6,10]. Сучасні реалії засвідчують, що епідемія ТБ характеризується значним поширенням мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та продовжує збільшуватися кількість хворих з розширенорезистентним туберкульозом (РРТБ), а через недосконалість програмного підходу до ведення випадків хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) і високим рівнем показника смертності [4,9].

Останнім часом, викликають занепокоєння темпи приросту подвійної інфекції туберкульозу і цукрового діабету (ТБ/ЦД): від 16 до 46 % пацієнтів з маніфестною туберкульозною інфекцією мають супутні ознаки цукрового діабету[1]. Установлено, що ЦД послаблює імунну систему і потроєє ризик людини захворіти на ТБ. 387 млн. осіб страждають на ЦД і 77 % цих випадків зареєстровані у країнах з низьким і середнім рівнем доходу та високим тягарем ТБ, аоднією з найскладніших проблем терапевтичної практики є поліморбідність [3].

За прогнозами ВООЗ, до 2035 року житимуть з діабетом вже майже 592 млн. людей[6]. Зважаючи на те, що за оціночними даними щороку в світі захворюють на ТБ 11 млн. осіб, подвійне захворювання ТБ/ЦД загрожує перетворитися на головну проблему громадського здоров'я.

Слід врахувати, що серед пацієнтів з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) близько 70 % становлять представники соціально незахищених верст населення (58,4 % – безробітні особи працездатного віку; 12,5 % – люди пенсійного віку; 2,4 % — особи без постійного місця проживання), а 12,1 % склали хворі, які зловживають алкоголем та 7,5 % є споживачами ін'єкційних наркотиків, що свідчить про необхідність подальшого розвитку в країні програм соціальної підтримки пацієнтів за умов активної участі інститутів громадянського суспільства[11].

Асоціація між цукровим діабетом та туберкульозом та їх синергічна роль визнана протягом століть. В останні десятиліття ТБ все частіше стає проблемою в країнах з низьким рівнем життя, особливо у тих, які страждають на епідемію ВІЛ, а ЦД з'являється у міру зростання питомої ваги хронічного стану здоров'я у всьому світі внаслідок

збільшення ожиріння, зміни моделей дієти, зниження фізичної активності та постаріння населення. Вплив діабету на розвиток, тяжкість перебігу, ефективність лікування ТБ та складні взаємозв'язки між харчуванням, ожирінням, діабетом та туберкульозом постають новими проблемами в клінічній медицині не тільки країн третього світу, а й високо розвинених країн з когнітивно-креативним потенціалом[2].

Проблема прагматизму, взаємодії призначених ліків при полі- та коморбідності викликає значні труднощі при веденні таких пацієнтів і вимагає міжфахової взаємодії, оцінки комплаєнсу за основним та коморбідним станами, оцінки якості життя з врахуванням ролі соціально-економічних факторів. Взаємовплив захворювань, інволютивні процеси природного старіння, лікарський патоморфоз суттєво міняють клінічну картину і перебіг захворювання, характер і тяжкість ускладнень, погіршують якість життя пацієнтів, обмежують і ускладнюють лікувально-діагностичний процес у таких випадках, знижується ефективність лікування ТБ.

У цілому, аналіз літературних джерел свідчить, що з віком зростає частота ТБ та супутніх захворювань [9]. Практично не дослідженою є проблема синтропії захворювань, які мають спільні чи близькі етіологічні і/чи патогенетичні чинники. Прикладом такої асоціації може бути поєднання туберкульозу та ЦД.

Метою аналітичного огляду доступних наукових джерел було узагальнити відомості щодо поширення епідеміології цукрового діабету та туберкульозу; оцінити прогностичний вплив цукрового діабету на частоту та розвиток хіміорезистентного туберкульозу і спрогнозувати основні ризики фармакологічної корекції подвійного захворювання.

Зростання індустріалізації та урбанізації призводить до більш високого рівня ожиріння та розвитку ЦД як у країнах з низьким соціальним станом, так і у розвинених країнах світу. Збільшення тривалості життя та питомої ваги населення літнього та старечого віку, зміни в життєвому стилі, соціально-економічні чинники та зростання чисельності населення призводять до збільшення поширеності ЦД, зокрема ЦД типу 2[6]. За прогнозами ВООЗ загальна кількість людей з діабетом у всьому світі зростає з 285 мільйонів у 2010 році, що становить 3,5 мільйона смертей, до 439 мільйонів у 2030 році. Близько 80 % пацієнтів з ЦД живуть у країнах з низьким рівнем прибутків та країнах, що розвиваються.

У цілому, ризик розвитку туберкульозу, пов'язаний з діабетом, становить 25 %. На індивідуальному рівні синдром набутого імунodefіциту (СНІД) є більш потужним чинником ризику для ТБ в порівнянні з ЦД, але через високу частоту ЦД, його вплив на тягар туберкульозу

може стати рівнозначним або навіть вагомішим, ніж СНІД. У країнах з високим тягарем ВІЛ-інфекції вплив ЦД може бути замаскований ВІЛ [5].

Існує все більше доказів того, що ЦД є важливим чинником ризику розвитку ТБ, і це може вплинути на виявлення захворювань та адекватну відповідь на лікування [4]. Крім того, ТБ може викликати і поглиблювати порушення вуглеводного обміну та погіршувати глікемічний контроль у людей з діабетом.

Незважаючи на те, що патофізіологічний механізм впливу ЦД як фактора ризику для ТБ є відомим, деякими дослідниками пропонуються альтернативні гіпотези щодо такої синтропії, зокрема це: вторинний імунodefіцит з депресією клітинного імунітету, дисфункція альвеолярних макрофагів, початковий низький рівень інтерферону- γ (ІФН- γ), легенева мікроангіопатія та дефіцит мікроелементів [1,2].

Чисельні дослідження доводять, що неконтрольований перебіг ЦД може призвести до багатьох ускладнень, включаючи судинні захворювання, полінейропатію та підвищену чутливість до інфекцій. Доведено, що ЦД може призводити до підвищеної сприйнятливості до ТБ за механізмами, які безпосередньо пов'язані з гіперглікемією та клітинною інсулінопенією, а також непрямым впливом на функцію макрофагів та лімфоцитів, що призводить до зменшення опірної здатності організму [1]. Показано, що найбільш важливими ефекторними клітинами для стримування мікобактерій туберкульозу (МБТ) є фагоцити (альвеолярні макрофаги) та лімфоцити. Окремі дослідження доводять, що патофізіологічні прояви діабету впливають на хемотаксис, фагоцитоз, активацію та презентацію антигенів фагоцитами у відповідь на агресію МБТ [2]. Деякі автори стверджують, що у хворих на ЦД хемотаксис моноцитів порушений, і цей дефект не поліпшується при застосуванні інсуліну.

ЦД може негативно впливати на синтез Т-клітинами ІФН- γ та проліферацію Т-лімфоцитів. У свою чергу, ІФН- γ потенціює залежність від монооксиду нітрогену внутрішньоклітинної активності макрофагів. Дані численних досліджень вказують на депресивну імунологічну складову у хворих на ЦД, що суттєво підвищує шанси на розвиток інфекцій, для яких опосередкований клітинами імунітет відіграє ключову роль, у даному випадку мова йде про туберкульоз.

Незважаючи на те, що ТБ може спричинити непереносимість глюкози і можливість розвитку ЦД, препарати, що використовуються для лікування туберкульозної інфекції, також можуть погіршити глікемічний контроль у хворих з порушеною толерантністю до глюкози. Слід враховувати перебіг токсичного впливу при комплексному лікуванні поєднаної патології ТБ/ЦД, наприклад, периферичної нейропатії, викликаній лікуванням ізоніазидом. Крім того, лікування рифампіцином може викликати гіперглікемію безпосередньо, або опосередковано, через взаємодію з пероральними гіпоглікемічними препаратами, оскільки рифампіцин є потужним індуктором багатьох метаболічних ферментів, включаючи ферменти системи цитохрому Р450 [2]. Індукція цих ферментів може призвести до прискореного обміну ліків, що вводяться з рифампіцином, як наслідок, знижується ефек-

тивність лікування.

Діабет є великим фінансовим тягарем у країнах з обмеженими ресурсами. Наприклад, в Африці, де середні витрати на здоров'я на душу населення становлять 30-800 доларів США, середня річна вартість послуг з лікування діабету складає від 2144 до 11430 доларів. У багатьох країнах інсулін є дорогим або важкодоступним [16]. Таким чином, соціальні та економічні умови впливають на процес і динаміку лікування.

Дослідження цукрового діабету та туберкульозу, здебільшого, зосереджені на хворих з активним туберкульозним процесом [2,4]. Проте, дослідження в іспанській клініці, направлене на виявлення латентної туберкульозної інфекції, продемонструвало, що у 69 (42 %) із 163 пацієнтів із ЦД мали позитивну реакцію на туберкулін, що свідчить про високий рівень латентного туберкульозу у хворих на ЦД. Цілий ряд великих когортних досліджень по всьому світу показали, що відносний коефіцієнт розвитку ТБ у хворих на цукровий діабет є вищим 2,44-8,3 рази порівняно з пацієнтами без діабету. Ці дослідження, в яких беруть участь тисячі учасників, дають переконливі дані проте, що ЦД є фактором ризику середнього та сильного шансів для розвитку активного ТБ. Підтвердженням цьому є нещодавно проведений великий метааналіз у країнах Північної Америки, який продемонстрував, що пацієнти з діабетом в 3,1 рази (95 % ДІ 2 27-4-26) частіше хворіють на ТБ [2, 3].

Основним індикаторним показником щодо ефективності лікування хворих на ТБ є конверсія мокротиння. При багато центровому рандомізованому дослідженні в Саудівській Аравії (692 хворих з позитивним мазком на виявлення МБТ) встановлено, що час конверсії мокротиння у пацієнтів з ЦД займає більше часу, ніж у пацієнтів без супутньої патології ТБ/ЦД (49 проти 39 днів; $p = 0,09$). У рандомізованому, багатоцентровому дослідженні проведеному в Єгипті, в якому оцінювалися результати аналізу 119 пацієнтів з діагнозом неефективного лікування, встановлено, що ЦД призводить до збільшення ризику невдачі лікування ТБ у 3,9 рази порівняно з пацієнтами без супутньої патології [4].

Доведено, що лікування протитуберкульозними препаратами (ПТП) впливає на лікування діабету, останній, в свою чергу, може змінювати фармакокінетику антимікобактеріальних препаратів. У дослідженні, проведеному в Індонезії, пацієнти з поєднаною патологією ТБ/ЦД мали концентрацію рифампіцину в сироватці крові на 53 % меншу, ніж у недіабетичних хворих на ТБ, що довело непрямої зв'язок між концентрацією глюкози натще серце та концентрацією рифампіцину. Діабет також може спричинити зміни всмоктування препаратів, зниження зв'язування білків з лікарськими засобами та призводити до ниркової недостатності з порушенням кліренсу препаратів [1].

Зі зростанням темпів ожиріння та діабету в усьому світі та підтриманням високої захворюваності на ТБ у країнах з низьким рівнем доходів і життя ми можемо очікувати, що кількість людей, які мають поєднану патологію ТБ/ЦД, значно збільшиться у найближчі десятиліття.

Отже, поєднання туберкульозу та цукрового діабету є загальносвітовою загрозою для громадського здоров'я.

Покращання розуміння двонаправленого взаємозв'язку обох захворювань є необхідним для належного планування та співпраці щодо зменшення навантаження подвійного захворювання діабет та туберкульоз.

Опрацювавши велику кількість вітчизняної та закордонної літератури, присвячених питанню комплексного співвідношення поширення туберкульозу і цукрового діабету та підходи щодо програм лікування при подвійному захворюванні, ми виявили, що багато важливих тем погано вивчені або взагалі не вивчаються. Деякі питання

залишаються без відповіді, що значною мірою впливає на контроль над обома захворюваннями і суттєво впливає на показник ефективності лікування при туберкульозі та контроль за прогресуванням ЦД.

Асоціація між діабетом та туберкульозом може стати наступною проблемою глобального контролю за туберкульозною інфекцією у всьому світі. Тому для вирішення цієї проблеми найкращим підходом може бути одна з моделей, подібних до програми ТБ/ВІЛ щодо профілактики, скринінгу та лікування синтропії обох захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol*. 2011;12(2):417-28.
2. Jain KK, Thakuria R, Lokesh S. Prevalence of pulmonary diabetes mellitus in tuberculosis patients attending tertiary care institute. *International Medical Journal*. 2015; 2(4):245-8.
3. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. 2010;12(11):1289-99.
4. Semianiv I, Todoriko L, Ieremenchuk I. Prevention of adverse reactions due to pharmacotherapy in MRTB considering polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1 genes *European Respiratory Journal*. 2017;49: 60.
5. Syal K, Srinivasan A, Banerjee D. VDR, RXR, coronin-1 and interferon — levels in PBMCs of type-2 diabetes patients: Molecular link between diabetes and tuberculosis. *Ind J ClinBiochem*. 2015;30(3):323-8.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. Geneva, Switzerland; 2017. 273 p.
7. Chang J-T, Dou H-Y, Yen C-L et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(6):372-81.
8. Тодоріко ЛД, Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення. *Туберкульоз, легеневіхвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017;3(30):92-8.
9. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу — міфи та реальність. *Туберкульоз. Легеневіхвороби. ВІЛ-інфекція*. 2014;1(16):60-7.
10. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Відповідальні редактори: Нізова НМ, Заболотько ВМ. Київ: ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ТОВ «Агенство «Україна»; 2017. 216 с.
11. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. *Укр. пульмон. журн*. 2016;3:5-10.