

Оригинальное исследование

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В 2011–2013 гг. В БУХАРЕ, УЗБЕКИСТАН

Гайрат Жумаев¹, Мирзаголиб Тиллашайхов², Баходир Муаззамов³, Бобокул Раджабов¹, Jamshid Gadoev⁴, Натаван Алиханова⁵, Жамшид Рахимов¹, Karuna Sigili⁶, Rony Zachariah⁷, Martin van den Boom⁸, Икром Амонов⁹, Anthony D Harries¹⁰

¹ Бухарский областной туберкулезный диспансер, Бухара, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

³ Бухарский государственный медицинский институт, кафедра Микробиологии, вирусологии, иммунологии и фтизиатрии (инфекционных, кожно-венерических заболеваний и фтизиатрии туберкулеза), Бухара, Узбекистан

⁴ Страновой офис Всемирной организации здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

⁵ Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку, Азербайджан

⁶ Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Региональное бюро Всемирной организации здравоохранения для стран Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия

⁷ «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

⁸ Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

⁹ Управление здравоохранения Бухарской области, Бухара, Узбекистан

¹⁰ Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция

Автор, отвечающий за переписку: Гайрат Жумаев (адрес электронной почты: buhtbdots@mail.ru)

АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет увеличивает риск туберкулеза (ТБ) в три раза и неблагоприятно сказывается на результатах лечения ТБ. До настоящего момента публикаций о взаимном влиянии ТБ и диабета на основе данных из Узбекистана не было. В задачи этого исследования входило определить (i) тенденции годовых показателей распространенности диабета у впервые зарегистрированных больных ТБ; (ii) социально-демографические и клинические характеристики больных ТБ с диабетом и без него; (iii) процент больных с диабетом и без него, у которых конверсия микроскопии мокроты была достигнута на 2, 3 и 4 месяцах лечения; и (iv) исходы лечения для больных с диабетом и без него. Это было ретроспективное когортное исследование

всех новых больных ТБ с диабетом и без диабета, зарегистрированных в Бухарской области, Узбекистан, с января 2011 г. по декабрь 2013 г. Исследование охватило 1819 больных ТБ, из которых ежегодно у 9–10% был выявлен диабет. Среди больных с диабетом, по сравнению с теми, у кого диабета не было, встречались статистически значимо чаще женщины (57% по сравнению с 46%, $P < 0,001$), больные в возрасте 41 года и старше (95% по сравнению с 54%, $P < 0,001$), состоящие в браке (99% по сравнению с 71%, $P < 0,001$), с легочной формой ТБ (94% по сравнению с 66%, $P < 0,001$), с положительными результатами микроскопии мокроты (57% по сравнению с 28%, $P < 0,001$) и с выявленными на рентгенограммах полостями (28% по сравнению с 16%, $P < 0,001$).

Статистически значимо у меньшей доли пациентов с диабетом на 2-й месяц лечения наблюдалась конверсия мазков мокроты (75% по сравнению с 84%, $P = 0,03$), и у пациентов с диабетом чаще отмечались неблагоприятные исходы лечения (29% по сравнению с 20%, $P < 0,01$), в основном в результате смерти (10% по сравнению с 3%, $P < 0,001$) или неэффективного лечения (8% по сравнению с 2%, $P < 0,001$). Различия в характеристиках, сроках конверсии мазков и исходах лечения между больными ТБ с диабетом и без него были статистически значимы. Программе борьбы с ТБ потребуется уделять больше внимания регулярному обследованию больных ТБ на диабет и качественному ведению диабета у пациентов с этими двумя заболеваниями.

Ключевые слова: ЦЕНТРАЛЬНАЯ АЗИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОПЕРАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, SORT IT, ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ

ВВЕДЕНИЕ

Между сахарным диабетом и туберкулезом (ТБ) существует тесная неблагоприятная связь. Систематические обзоры, мета-анализы и формальные анализы доказывают, что лица, страдающие диабетом, подвержены в два-три раза более высокому риску развития активного ТБ, чем те, у кого диабета нет (1-5). Это вызывает беспокойство, так как уже наблюдается высокое глобальное бремя диабета и ожидается его дальнейшее увеличение. По расчетам, в 2013 году 382 миллиона человек в мире имели диабет, и 90% или более имели диабет типа 2 (6). Около 80% этих людей живут в странах с низким и средним уровнем доходов, и, если тенденции последних 10-15 лет, характеризующиеся возникновением 10 миллионов новых случаев ежегодно, продолжатся и дальше, то по оценкам к 2035 году страдать от диабета будут 592 миллиона человек (6). Более половины из этих пациентов остаются не диагностированными, а осложнения, связанные с диабетом, приводят к инвалидности, снижению качества жизни и смерти. На пациентов с сахарным диабетом и ТБ также приходится больше неблагоприятных исходов лечения ТБ, у них могут наблюдаться задержки конверсии культуральных исследований мокроты, более высокие риски неэффективного лечения и летальных исходов во время лечения ТБ (7, 8). Риск повторного развития ТБ после успешного завершения лечения у пациентов с диабетом также выше, чем у пациентов без диабета (7, 8). По этим причинам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких совместно разработали общие рекомендации по ведению и контролю двойных заболеваний, особенно подчеркнув необходимость проводить двунаправленный скрининг на ТБ и диабет и укреплять совместные стратегии лечения этих двух заболеваний (9).

Узбекистан – страна в Центральной Азии, в которой в последние годы наблюдается рост заболеваемости как ТБ, так и диабетом. С 2011 по 2013 г. в Бухарской области общее число ежегодно регистрируемых случаев ТБ выросло с 37,3 до 38,6 на 100 000 человек, тогда как число больных с деструктивными формами заболевания (с полостями в легких) увеличилось от 21,7 до 25,0 на 100 000 человек (10). Аналогично выросли показатели регистрации случаев диабета

с 61,8 до 69,9 на 100 000 человек в год (11). Из-за взаимодействия этих двух заболеваний все больные диабетом в Узбекистане обязаны проходить ежегодное флюорографическое обследование для выявления ТБ (12). Помимо этого, все ТБ-диспансеры со стационарами должны проводить клинический скрининг на диабет всех новых больных ТБ.

Недавние исследования в Индии, Китае и Иране показали высокую распространенность диабета у пациентов с ТБ, которая варьировала от 13% до 17% (13-16). Насколько авторам известно, нет опубликованной информации из Узбекистана о распространенности диабета среди больных ТБ и о том, влияет ли сочетание заболеваний ТБ и диабетом на исход лечения. Действующие международные рекомендации ВОЗ предписывают проводить диагностику диабета у больных ТБ путем скрининга крови, измеряя показатели глюкозы натощак или гликированного гемоглобина (17); однако в Узбекистане в настоящее время диагностика диабета базируется на клиническом скрининге на симптомы и признаки, в результате чего, возможно, диабет выявляется не всегда. Более подробная информация по этим вопросам помогла бы сориентировать стратегии скрининга и лечения в рамках программы борьбы с ТБ в регионе и за его пределами.

Целью данного исследования, таким образом, было определение распространенности, характеристик и исходов лечения всех новых зарегистрированных больных ТБ с диабетом в Бухаре, Узбекистан. В специфические задачи в отношении зарегистрированных в период 2011-2013 гг. новых больных с легочным ТБ входило определить: (i) тенденцию изменений ежегодного числа случаев диабета; (ii) социально-демографические и клинические характеристики больных с диабетом и без него; (iii) долю пациентов, у которых конверсия микроскопии мокроты произошла на 2, 3 и 4 месяцах лечения; и (iv) исходы лечения у больных с диабетом и без диабета.

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это было ретроспективное когортное исследование всех новых больных ТБ с диабетом и без диабета, зарегистрированных в Бухарском областном ТБ-диспансере, Узбекистан, с января 2011 г. по декабрь 2013 г.

КОНТЕКСТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Географическое положение

Узбекистан – республика в Центральной Азии с населением по оценке около 30 миллионов человек. Узбекистан состоит из 12 провинций (областей), одной автономной республики (Республика Каракалпакстан) и столицы г. Ташкент. Бухарская область – это одна из двенадцати областей с населением 1 758 173 человек. Бухарская область включает города Бухару и Каган, а также одиннадцать районов.

Борьба с туберкулезом

Координацию мероприятий по контролю ТБ в Бухарской области осуществляет региональный ТБ-диспансер. Выявление случаев, диагностика, режимы лечения, классификация исходов лечения, мониторинг и оценка лечения проводятся в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению ТБ (18). Больные с подтвержденным диагнозом ТБ проходят интенсивную фазу лечения в условиях стационара в соответствии с рекомендациями Национальной программы борьбы с ТБ (19). Во всех районах Бухарской области действуют ТБ-диспансеры, осуществляющие консультирование, лечение и клиническое обследование больных ТБ во время фазы продолжения лечения. Медико-санитарная служба общего профиля также играет активную роль в раннем выявлении больных ТБ и их лечении в фазе продолжения. Лаборатории области оснащены современными бинокулярными микроскопами для проведения микроскопии мазков мокроты как для диагностики, так и для наблюдения за больными во время лечения. С середины 2012 г. в региональной ТБ-клинике начала работать межрегиональная бактериологическая лаборатория. Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией (ГФСТМ) поставляет по всей стране все препараты первого ряда для лечения ТБ, а с 2013 г. также поставляет лекарства второго ряда для лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Согласно национальному протоколу, с целью раннего выявления ТБ больные диабетом проходят раз в год рентгенографическое обследование в медицинских учреждениях общего профиля. Кроме того, при подозрении на диабет госпитализированных пациентов с активной формой ТБ проверяют на диабет.

ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены все новые больные ТБ, зарегистрированные в Бухарском областном ТБ-диспансере с января 2011 г. по декабрь 2013 г.

ПЕРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ, ИСТОЧНИКИ И СБОР ДАННЫХ

Переменные данные включали следующие исходные данные: регистрационный номер ТБ, дату начала лечения, тип ТБ, место жительства, возраст, пол, образование, занятость, семейное положение, ВИЧ-статус, историю курения и употребления алкоголя и прошлую историю сахарного диабета или новый диагноз, поставленный на основании результатов анализа глюкозы в крови натощак. Через 2, 3 и 4 месяца после начала лечения регистрировали статус больных по микроскопии мокроты (положительный, отрицательный или не сделано). Исходы лечения были основаны на стандартных определениях: «излечение», «лечение завершено», «смерть», «неэффективное лечение», «потеря для последующего наблюдения» и «выбыл». Источниками данных для этого исследования служили журнал регистрации больных ТБ и индивидуальные медицинские карты больных ТБ из Бухарского областного ТБ-диспансера. Данные были собраны с июля по декабрь 2014 года с использованием бумажного опросника.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные были введены однократно и проанализированы с помощью EpiData 3.1 (EpiData Association, Оденсе, Дания) и Stata (версия 12; Stata Corporation, Колледж Стэйшн, Техас, США). Данные были обобщены в виде частот и пропорций с использованием описательной статистики. Характеристики больных с диабетом из журнала регистрации сравнивали с характеристиками больных без диабета, используя нескорректированный тест по критерию хи-квадрат, отношения шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) и в подходящих случаях скорректированные ОШ. Конверсию микроскопии мокроты и исходы сравнивали с помощью теста по критерию хи-квадрат, относительных рисков (ОР) и их 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), вычисленных соответствующим образом. Уровень значимости был установлен на величине в 5%, используя двусторонние P-значения.

ВОПРОСЫ ЭТИКИ

Разрешение на проведение данного исследования было получено от Комитета по этике Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Было дополнительно получено одобрение от Консультативной группы по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число пациентов, зарегистрированных в 2011–2013 гг. с впервые поставленным диагнозом ТБ, и абсолютное число и процент из них больных диабетом приведены в таблице 1. Около 9–10% ежегодно регистрируемых новых больных ТБ страдали от диабета, и на момент регистрации по ТБ диагноз диабета уже имели 8% больных.

ТАБЛИЦА 1. ГОДОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2011–2013 ГГ.

Характеристики	2011		2012		2013		Всего	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Все новые больные ТБ	575		642		602		1819	
Больные ТБ с сахарным диабетом	57	(10)	55	(9)	64	(10)	176	(10)
Больные ТБ с ранее поставленным диагнозом сахарного диабета	45	(8)	49	(8)	50	(8)	144	(8)
Больные ТБ с новым диагнозом сахарного диабета	12	(2)	6	(1)	14	(2)	32	(2)

ТБ – туберкулез.

Социально-демографические характеристики пациентов с впервые диагностированным ТБ и с диабетом или без него приведены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 ГГ.

Характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных	176		1643				
Пол							
Мужской	75	(43)	889	(54)	Контрольная группа		
Женский	101	(57)	754	(46)	1,6	1,2–2,2	<0,01
Возраст (лет)							
<20	8	(<1)	386	(23)	0,1	0,1–0,99	0,04

ТАБЛИЦА 2. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 ГГ. (продолжение)

Характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
21–40	8	(5)	381	(23)	Контрольная группа		
41–60	77	(44)	408	(25)	9,0	4,2–18,9	<0,001
≥61	90	(51)	468	(29)	9,2	4,4–19,1	<0,001
Место жительства							
Город	41	(23)	342	(21)	Контрольная группа		
Село	135	(77)	1300	(79)	0,9	0,6–1,3	0,45
Нет данных	0		1	(<1)			
Образование							
Без образования	10	(6)	135	(8)	Контрольная группа		
Начальное	3	(2)	229	(14)	0,18	0,05–0,66	<0,01
Среднее	121	(68)	1046	(64)	1,6	0,8–3,1	0,2
Высшее	20	(11)	61	(4)	4,4	2,0–10,0	<0,001
Нет данных	22	(13)	172	(10)	1,7	0,8–3,8	0,2
Семейное положение							
Состоит в браке	174	(99)	1169	(71)	Контрольная группа		
Одинокий/ая	2	(1)	473	(29)	0,03	0,01–0,1	<0,001
Нет данных	0		1	(<1)			
Занятость							
Безработный/ая	23	(13)	610	(37)	0,5	0,3–1,1	0,08
Работает	11	(6)	153	(9)	Контрольная группа		
Учащийся/учащаяся	1	(<1)	291	(18)	0,05	0,01–0,4	<0,001
На пенсии	116	(66)	546	(33)	3,0	1,6–5,6	<0,001
Инвалидность/нетрудоспособность	25	(15)	43	(3)	8,0	3,7–17,7	<0,001
Злоупотребление алкоголем							
Нет	159	(90)	1380	(84)	Контрольная группа		
Да	14	(8)	197	(12)	0,62	0,35–1,1	0,09
Нет данных	3	(2)	66	(4)			
Курение в настоящий момент							
Нет	154	(87)	1375	(84)	Контрольная группа		
Да	19	(11)	204	(12)	0,8	0,5–1,4	0,5
Нет данных	3	(2)	64	(4)			

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТБ – туберкулез.

Среди пациентов с диабетом по сравнению с теми, у кого не было диабета, было статистически значимо больше женщин (57% по сравнению с 46%, $P < 0,01$) и людей из старших возрастных групп, 41–60 лет и 61 года и старше (44% и 51%, соответственно, $P < 0,001$). Процент тех, кто состоял в браке (99%, $P < 0,001$), был на пенсии (66%, $P < 0,001$) или относился к группе с инвалидностью или нетрудоспособностью (15%, $P < 0,001$) был больше среди пациентов с диабетом. В отношении городского или сельского места жительства или конкретного района проживания разницы между двумя группами не было. Доля пациентов, употреблявших алкоголь или куривших сигареты, составляла 8–12%, и статистически значимой разницы между группами с диабетом и без него не было.

Клинические характеристики пациентов с впервые диагностированным ТБ и с диабетом или без диабета приведены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.

Исходные характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	95%-ный ДИ	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных	176		1643				
Тип ТБ							
Легочный	165	[94]	1090	[66]	7,6	4,1–14,1	<0,001
Внелегочный	11	[6]	553	[34]		Контрольная группа	
Статус по микроскопии мокроты							
Положительные на КУБ	100	[57]	466	[28]	2,3	1,7–3,2	<0,001
Отрицательные на КУБ	67	[38]	723	[44]		Контрольная группа	
Нет данных	9	[5]	454	[28]			
Полости на рентгенограмме грудной клетки							
Да	49	[28]	263	[16]	2,0	1,4–2,9	<0,001
Нет	127	[72]	1374	[84]		Контрольная группа	
Нет данных	0		6	[<1]			
ВИЧ-статус							
ВИЧ-положительный	0		21	[1]	Неприменимо		
ВИЧ-отрицательный	172	[98]	1587	[97]			
Нет данных	4	[2]	35	[2]			

КУБ – кислото-устойчивые бактерии; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТБ – туберкулез.

Среди пациентов с диабетом статистически значимо чаще встречались легочный ТБ, болезнь с положительными результатами микроскопии мокроты и полости на рентгенограмме грудной клетки по сравнению с теми, у кого не было диабета. Среди больных диабетом и ТБ ни один не был инфицирован ВИЧ, тогда как среди больных ТБ без диабета ВИЧ-инфекция была только у 21 человека (1%).

Сроки конверсии микроскопии мокроты во время лечения новых больных легочным ТБ с положительными результатами микроскопии мокроты показаны в таблице 4. Статистически значимые различия времени конверсии мокроты между пациентами с диабетом и без него наблюдались на втором месяце лечения, когда конверсии была достигнута у меньшей доли пациентов с диабетом, и после четвертого месяца, когда процент пациентов с диабетом с конверсией мокроты был выше.

Исходы лечения ТБ для всех больных ТБ с диабетом и без него приведены в таблице 5. Лечение ТБ было значительно менее успешным в группе больных с диабетом по сравнению с группой без диабета (71% и 80%, соответственно, $P < 0,01$), и это было во многом результатом более высоких показателей смертности и неэффективного лечения (10% и 8% у пациентов с диабетом по сравнению с 3% и 2% у пациентов без диабета, соответственно, $P < 0,001$).

ТАБЛИЦА 4. МЕСЯЦ КОНВЕРСИИ МОКРОТЫ У НОВЫХ БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МАЗКАМИ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.

Время конверсии микроскопии мокроты	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОР	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Новые больные, зарегистрированные с легочным туберкулезом с положительным мазком	100		466				
Месяц конверсии микроскопии мокроты							
2-й месяц	75	[75]	392	[84]	0,9	[0,8–1,0]	0,03
3-й месяц	12	[12]	43	[9]	1,3	[0,7–2,2]	0,4
4-й месяц	4	[4]	17	[4]	1,1	[0,4–3,0]	0,9
>4 месяцев	9	[9]	14	[3]	2,3	[1,4–4,0]	<0,01

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТБ – туберкулез.

ТАБЛИЦА 5. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.

Исход лечения	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОР	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных, проходивших лечение	176		1643				
Успешное лечение ^а	118	[71]	1270	[80]	0,88	[0,8–0,98]	<0,01
Неблагоприятные исходы	49	[29]	317	[20]	1,5	[1,1–1,9]	<0,01
Смерть	17	[10]	49	[3]	3,2	[1,9–5,5]	<0,001
Неэффективное лечение	14	[8]	35	[2]	3,7	[2,0–6,8]	<0,001
Потеря для последующего наблюдения	18	[11]	233	[15]	0,7	[0,5–1,1]	0,15

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТБ – туберкулез.
^а Излеченные больные и больные, завершившие лечение без результатов мазков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первая публикация из Бухарской области Узбекистана, в которой исследуется связь между ТБ и диабетом. Около 10% больных ТБ имели диабет, причем у большинства этот диагноз был поставлен ранее. Среди пациентов с ТБ и диабетом чаще встречались женщины, люди старших возрастных групп, пенсионеры и пациенты, у которых была зарегистрирована инвалидность или нетрудоспособность. У пациентов с ТБ и диабетом чаще наблюдались легочный ТБ, положительные результаты микроскопии мокроты и полости на рентгенограммах по сравнению с пациентами, которые имели только ТБ. Несмотря на то, что режимы лечения обеих групп были одинаковые, пациенты с диабетом и ТБ позже достигали конверсии мокроты и имели хуже исходы лечения, главным образом из-за более высокой смертности и более частых случаев неэффективного лечения.

Сильная сторона этого исследования заключалась в большом числе новых больных ТБ, которые были зарегистрированы в обычных условиях в Бухарской области за 3 года, что делает эти результаты репрезентативными по отношению к ситуации во всей стране. При проведении этого обсервационного

исследования и подготовке данной статьи авторы придерживались рекомендаций по улучшению качества представления результатов обсервационных эпидемиологических исследований (STROBE, STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) и исследований, выполненных с данными о здоровье, собранными для обычных, не исследовательских, целей (RECORD, REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data), а также твердых этических принципов (20–22). В исследовании были и некоторые ограничения, которые заключались в том, что данные были вторичные и порой в журналах регистрации и медицинских картах информация была неполная; заключение о конверсии мокроты чаще делали на основании микроскопии мокроты, а не культурального исследования; и данные из опросников вводили в электронную базу данных только один раз, а не дважды.

В этом исследовании пациенты с диабетом и ТБ, как правило, были старше, чем пациенты без диабета, и это согласуется с исследованиями, проведенными в других частях мира (23–25). Аналогично, в этом исследовании туберкулез с положительными результатами микроскопии и полостями у больных с диабетом встречался чаще, чем у больных без диабета; схожие результаты отмечали другие исследователи, которые чаще находили заболевания с положительной микроскопией (26) и полостями у пациентов с диабетом, особенно при плохом гликемическом контроле (27). Причины этих различий не ясны, но они могут быть результатами или более позднего обращения пациентов за медицинской помощью, или неполного скрининга пациентов из групп высокого риска, в том числе с сопутствующим диабетом.

В этом исследовании была выявлена задержка конверсии микроскопии мокроты через 2 месяца после начала лечения и позже, что тоже согласуется с более ранними исследованиями из Индии и Китая (25, 26). Культуральный анализ мокроты является более информативным для оценки бактериологического статуса больных в ходе наблюдения, но обычно эти анализы слишком сложно проводить на регулярной основе. Тем не менее, в результате систематического анализа исследований 1980–2010 гг. было найдено девять работ, в которых на 2-й–3-й месяц лечения определяли, приводит ли диабет к более долгому пе-

риоду положительных культур, при этом в шести из этих исследований указаны относительные риски больше 2, а в трех – меньше 1 (7).

У пациентов с ТБ и диабетом в этом исследовании были хуже исходы лечения по сравнению с теми, у кого не было диабета, при этом два основных неблагоприятных результата были смерть и неэффективное лечение; эти данные согласуются с результатами других исследований (7, 8). Наконец, имеется все больше данных о том, что у больных с диабетом плохой гликемический контроль отрицательно сказывается на результатах лечения ТБ (27, 28) и что курение более одной пачки сигарет в день существенно увеличивает риск смерти у пациентов с двумя болезнями (29). В настоящем исследовании не было собрано данных именно по этим вопросам, это те области, которые необходимо изучать в дальнейшем. Причины неблагоприятных исходов остаются неясными, но вероятно они связаны с тем, что при диабете повреждается клеточный иммунитет, не так, как при инфекции ВИЧ, когда вирус атакует CD4 Т-лимфоциты, а в результате нарушения функций и активации макрофагов, моноцитов и лимфоцитов (30).

Из этого исследования следует несколько выводов. Во-первых, есть необходимость стандартно проводить скрининг больных ТБ на диабет, спрашивая пациентов, есть ли у них такой диагноз, и следует рассмотреть возможность проводить скрининг оставшейся части пациентов с помощью анализа глюкозы в крови натощак. С этим методом новый диагноз диабета был поставлен только 1–2% пациентов, поэтому Национальной программе борьбы с ТБ в Узбекистане необходимо будет решить, нужно ли будет проверять всех пациентов или анализ крови следует предлагать пациентам только из групп высокого риска, например, людям 50 лет и старше. Во-вторых, после выявления пациентов с диабетом, чтобы улучшить их показатели конверсии мазков по ходу лечения и исходы лечения ТБ, важно направлять этих пациентов в качественные лечебные учреждения с надлежащим вниманием к лечению диабета (28). И наконец, консультации по образу жизни должны быть предоставлены тем, кто страдает одновременно диабетом и ТБ. В этом исследовании лишь небольшая часть пациентов с диабетом и ТБ курила сигареты, но курение повышает риск смерти, и поэтому необходимо поощрять всех пациентов с ТБ прекратить курить (29).

В заключение, в этом исследовании, проведенном в Бухарской области Узбекистана, было установлено, что около 10% новых больных ТБ имеют диабет, и эта ассоциация особо заметна в старших возрастных группах. У пациентов с двумя болезнями чаще наблюдался легочный ТБ с положительными мазками и полостями на рентгенограммах грудной клетки, во время лечения медленнее происходила конверсия мазков и результаты лечения были хуже по сравнению с пациентами, которые не имели диабета. Национальной программе борьбы с ТБ потребуется уделять больше внимания регулярному обследованию больных ТБ на диабет и качественному ведению диабета у пациентов с этими двумя заболеваниями. Диабет обнаруживается среди больных ТБ после появления связанных с диабетом клинических симптомов, но это не исключает возможности того, что могут быть больные с невыявленным диабетом среди тех, кто не был обследован. В этой связи Национальная программа борьбы с ТБ должна разработать метод скрининга всех больных ТБ на уровень глюкозы или гликированного гемоглобина в крови, независимо от клинических проявлений диабета, особенно среди лиц в возрасте 40 лет и старше. Своевременное направление к специалисту для лечения диабета и правильный подбор противодиабетических средств для больных ТБ может улучшить исход лечения ТБ. Необходимо также улучшить качество диагностики и мониторинга лечения.

Выражение признательности: данное исследование было проведено в рамках Инициативы структурированных оперативных исследований и подготовки кадров (Structured Operational Research and Training Initiative, SORT IT), объединяющей партнеров по всему миру под руководством Специальной программы по исследованиям и подготовке кадров в области тропических заболеваний (TDR) при Всемирной организации здравоохранения. Модель исследования была основана на курсе, выработанном совместно Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких и организацией «Врачи без границ». Конкретная программа SORT IT, приведшая к этой публикации, была совместно разработана и осуществлена следующими участниками: Европейским региональным бюро ВОЗ; TDR; оперативной исследовательской группой LUXOR организации «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург; и Центром оперативных исследований Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция. Мы признательны страновому офису ВОЗ в Астане, Казахстан, за поддержку в проведении учебных се-

минаров. Мы также высоко ценим активное участие страновых офисов ВОЗ и Министерств здравоохранения Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Туркменистана и Узбекистана в отборе кандидатов для обучения оперативным исследованиям и выявлению научно-исследовательских проектов в соответствии с их приоритетами.

Источники финансирования: программа финансировалась Специальной программой по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ/TDR), грантом от Агентства Соединенных Штатов по международному развитию, проведенному через ВОЗ/TDR, и «Партнерским проектом по борьбе с ТБ в Узбекистане». Дополнительная поддержка была оказана Европейским региональным бюро ВОЗ; Департаментом по вопросам международного развития Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии; и организацией «Врачи без границ». Финансирующие организации не оказывали влияния на дизайн исследования, сбор и анализ данных, решение о публикации и процесс подготовки рукописи.

Конфликт интересов: не указан.

Отказ от ответственности: авторы несут самостоятельную ответственность за мнения, выраженные в данной публикации, которые не обязательно представляют решения или политику Всемирной организации здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health. *Chronic Illn.* 2007;3:228–45.
2. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5:e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152.
3. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:737–6. doi:10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
4. 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;15:1289–99. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x.
5. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönroth K et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010;15:130014. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x.
6. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*, 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013 (http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf, по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
7. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.* 2011;9:81. doi:10.1186/1741-7015-9-81.
8. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68:214–220. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201756.
9. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.15; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf, по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
10. Конъюнктурный отчет по туберкулезу по Бухарской области, 2014 г. Бухара: Бухарский областной ТБ-диспансер, 2014.
11. Сборник отчетов по Бухарской области, 2014 г. Бухара: Управление здравоохранения Бухарской области; 2014.
12. Приказ № 552 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 24 ноября 1995 года. Ташкент: Министерство здравоохранения Республики Узбекистан; 1995.
13. Naik B, Kumar AMV, Satyanarayana S, Suryakant MD, Swamy S, Nair P et al. Is screening for diabetes among tuberculosis patients feasible at the field level? *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S34–7. doi:10.5588/pha.13.0022.
14. India Tuberculosis-Diabetes Study Group. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India. *Trop Med Int Health.* 2013;18(5):636–45. doi:10.1111/tmi.12084.
15. Li L, Lin Y, Mi F, Tan S, Liang B, Guo C et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in China. *Trop Med Int Health.* 2012;17:1294–301. doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03068.x.
16. Alavi SM, Khoshkhoy MM. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: co-existence of both diseases in patients admitted in a teaching hospital in the southwest of Iran. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(2):421–4.
17. Adeyoyibi T, Weigl B, Greb H, Neogi T, McGuire H. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S10–17. doi:10.5588/pha.13.0036.

18. Лечение туберкулеза, рекомендации, 4-е издание, Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (WHO/HTM/TB/2009.420; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf, по состоянию на 8 февраля 2016 г.).
19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP6; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495–9. doi:10.1016/j.ijso.2014.07.013.
21. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Irene Petersen I et al. and RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *Plos Med*. 2015;12(10):e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885.
22. Edginton M, Enarson D, Zachariah R, Reid T, Satyanarayana S, Bissell K et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action*. 2012;2:21–2. doi:10.5588/pha.12.0001.
23. Achanta S, Tekumalla RR, Jaju J, Purad C, Chepuri R, Samyukta R et al. Screening tuberculosis patients for diabetes in a tribal area in South India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl. 1):S43–7. doi:10.5588/pha.13.0033.
24. Nasa JN, Brostrom R, Ram S, Kumar AM, Seremai J, Hauma M et al. Screening adult tuberculosis patients for diabetes mellitus in Ebeye, Republic of the Marshall Islands. *Public Health Action*. 2014;4(Suppl. 1):S50–2. doi:10.5588/pha.13.0079.
25. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl. 1):S48–50. doi:10.5588/pha.13.0025.
26. Fengling Mi, Shouyong Tan, Li Liang, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health* 2013;18:1379–85. doi:10.1111/tmi.12198.
27. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9:e93397. doi:10.1371/journal.pone.0093397.
28. Chiang CY, Bai KJ, Lin HS, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10:e0121698. doi:10.1371/journal.pone.0121698.
29. Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8:e58044. doi:10.1371/journal.pone.0058044.
30. Bridson TL, Govan BL, Norton RE, Schofield L, Ketheesan N. The double burden: a new-age pandemic meets an ancient infection. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:676–8. doi:10.1093/trstmh/tru135.