



КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В  
ЦЕЛЯХ ЭЛИМИНАЦИИ ТБ

## ПОНИМАНИЕ СИНЕРГИИ МЕЖДУ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ДИАБЕТОМ

SALMAAN KESHAVJEE, MD, PhD, ScM

ПРОФЕССОР ГЛОБАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ, ДИРЕКТОР ЦЕНТРА ГЛОБАЛЬНОГО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,  
ГАРВАРДСКАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

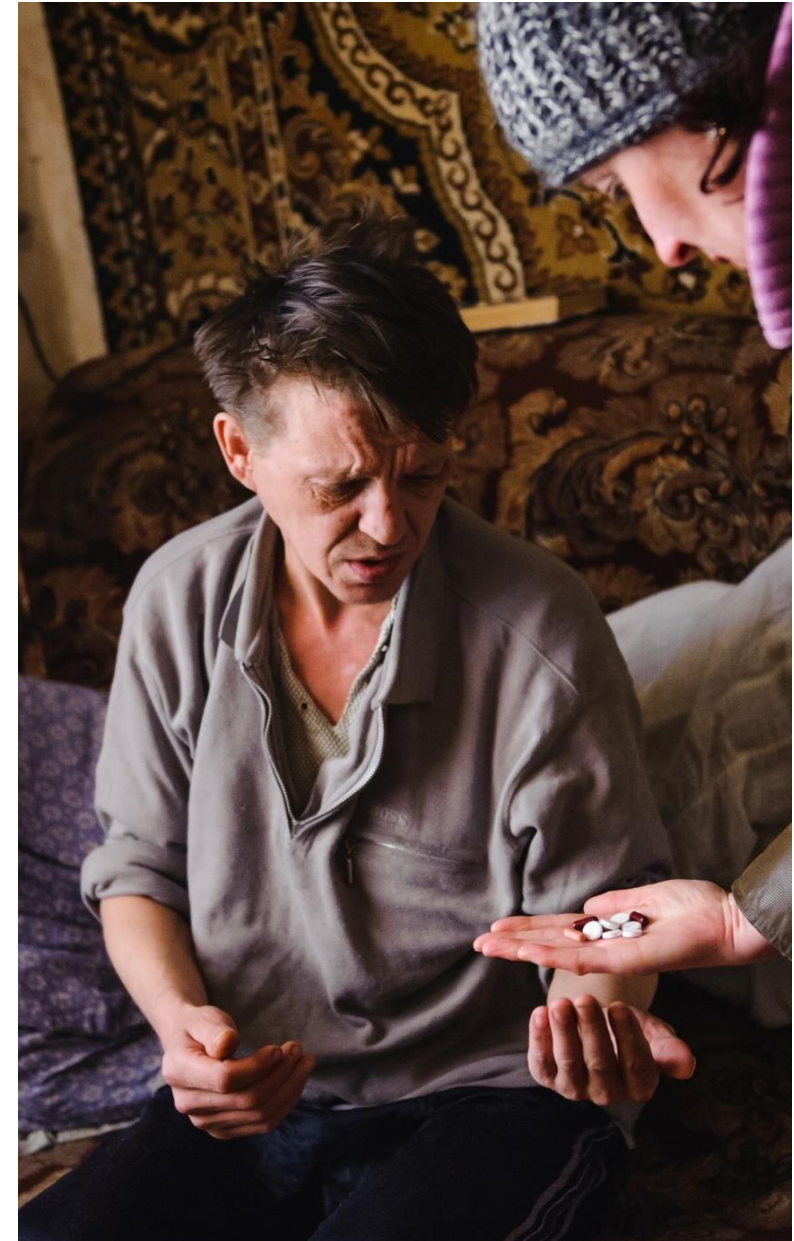


Виртуальный медицинский консилиум ЕРБ ВОЗ по ЛУ-ТБ

Европейское региональное бюро ВОЗ  
Копенгаген, Дания (на платформе Zoom)  
5 февраля 2021

# ПЛАН СЕГОДНЯШНЕЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ

1. Глобальное бремя ТБ и диабета
2. Синергия между ТБ и диабетом
3. Механизмы патогенеза
4. Как это должно повлиять на практическое ведение пациентов?
  - Поиск
  - Лечение
  - Профилактика

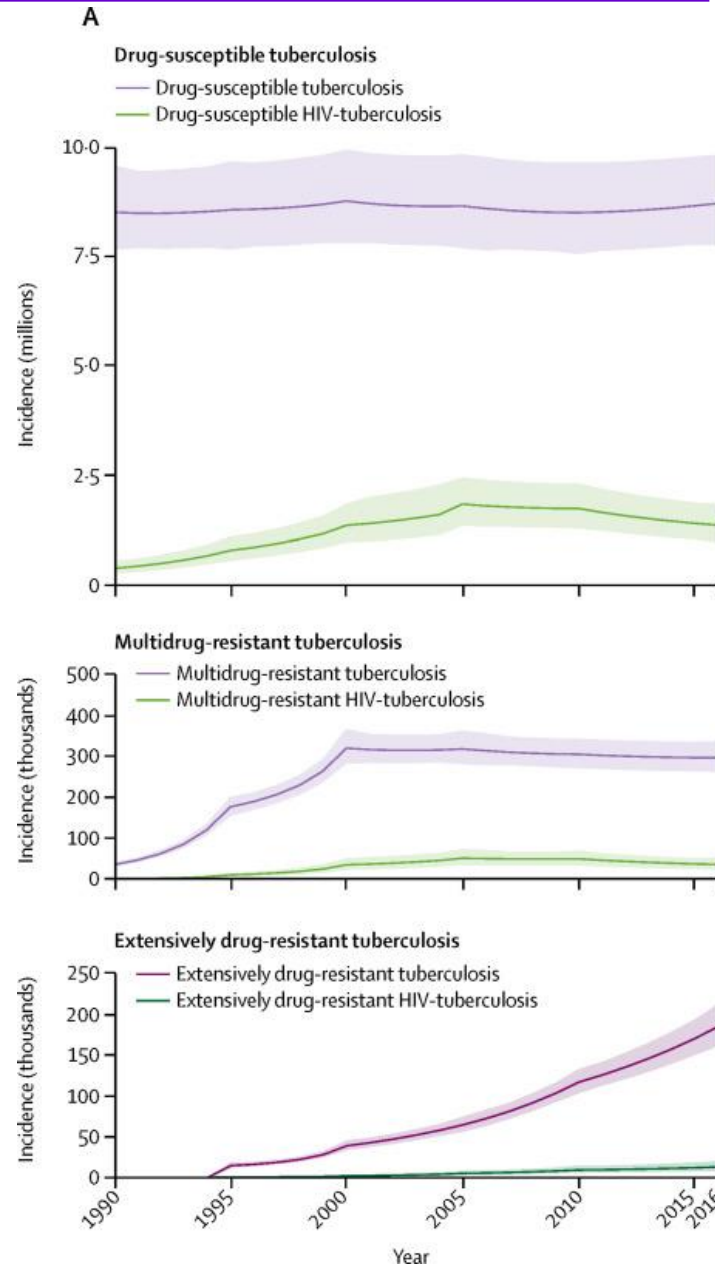


# При сохранении текущих темпов снижения мы не сможем достичь глобальных целевых показателей по ТБ

Показатели ЛЧ-ТБ снижались на 1,3% в год в период 2006-2016 гг. (стандартизованный по возрасту)

Показатели МЛУ-ТБ снижались на 2,1% в год в период 2006-2016 гг.

Показатели ШЛУ-ТБ увеличивались на 7,9% в год в период 2006-2016 гг.



Более 4000 человек умирают от ТБ каждый день

# Рост показателей диабета – препятствие на пути реализации повестки дня в области элиминации ТБ

Number of adults (20–79 years) with diabetes worldwide

## North America & Caribbean

2045 63 million ↑ 33% increase  
 2030 56 million  
 2019 48 million

- 1 in 6 adults in this Region is at risk of type 2 diabetes
- 43% of global diabetes-related health expenditure occurs in this Region

## South & Central America

2045 49 million ↑ 55% increase  
 2030 40 million  
 2019 32 million

- 2 in 5 people with diabetes were undiagnosed
- Only 9% of global diabetes-related health expenditure for diabetes is spent in this Region

## Africa

2045 47 million ↑ 143% increase  
 2030 29 million  
 2019 19 million

- 3 in 5 people with diabetes are undiagnosed
- 3 in 4 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

## Middle East & North Africa

2045 108 million ↑ 96% increase  
 2030 76 million  
 2019 55 million

- 1 in 8 people have diabetes
- 1 in 2 deaths due to diabetes were in people under the age of 60

## South-East Asia

2045 153 million ↑ 74% increase  
 2030 115 million  
 2019 88 million

- 1 in 5 adults with diabetes lives in this Region
- 1 in 4 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy

## WORLD

2045 700 million ↑ 51% increase  
 2030 578 million  
 2019 463 million

## Europe

2045 68 million ↑ 15% increase  
 2030 66 million  
 2019 59 million

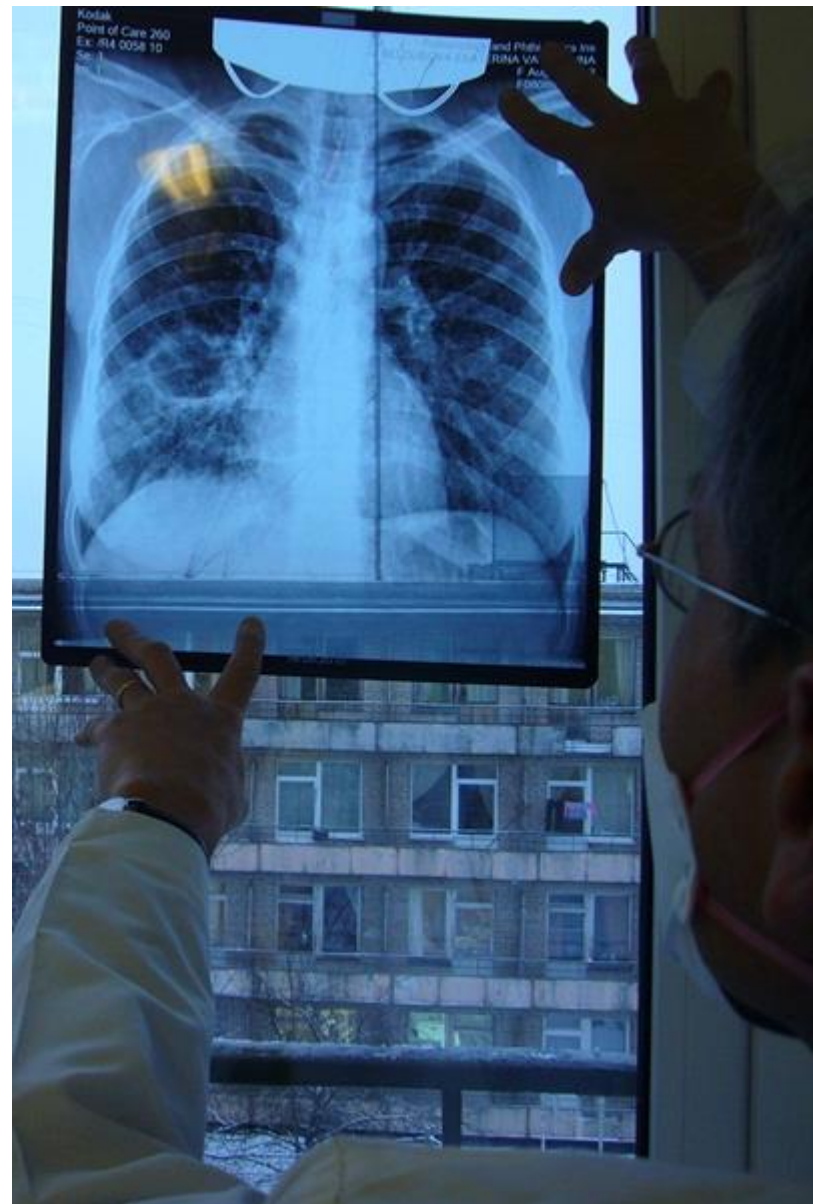
- 1 in 6 live births are affected by hyperglycaemia in pregnancy
- The Region has the highest number of children and adolescents (0–19 years) with type 1 diabetes – 297,000 in total

## Western Pacific

2045 212 million ↑ 31% increase  
 2030 197 million  
 2019 163 million

- 1 in 3 adults with diabetes lives in this Region
- 1 in 3 deaths due to diabetes occur in this Region

# Синергия между ТБ и диабетом



# Научные данные

Jeon and Murray	2008	13 обсервационных исследований, насчитывающих 1 786 212 участников, среди которых было 17 698 случаев ТБ	ОР активного ТБ = 3,11 (95% ДИ 2,27-4,26)	Эти данные служат основой для предположения о том, что люди с диабетом имеют в три раза более высокую вероятность развития активного туберкулеза, чем люди без диабета.
Lee et al.	2016	Цель – изучение ассоциации между диабетом и туберкулезной инфекцией.  Было включено 13 исследований, насчитывающих 38 263 участников (1 когортное исследование, 12 поперечных исследований).	ОР ТБ инфекции = 4,40 (в исследовании с одной когортой; незначительный) и скорректированный ОР= 1,18 (при проведении объединенного анализа в рамках поперечного исследования)	Эти данные позволяют предположить, что риск туберкулезной инфекции выше у людей, страдающих диабетом.

# Почему диабет важен для элиминации ТБ?

Несмотря на значительную географическую гетерогенность тяжести двойного бремени туберкулеза и диабета, несколько систематических обзоров показали, что **распространенность диабета у больных ТБ составляет около 15%** (Workneh et al. 2017; Noubiap et al. 2019).

Одно исследование, проведенное Pan и соавторами в 2015 г., показало, что в **13 странах с высоким бременем ТБ** рост числа случаев диабета будет способствовать возникновению **6 миллионов новых случаев активного ТБ и 1,1 миллиона случаев смерти от ТБ в ближайшие 20 лет.**

Некоторые данные также свидетельствуют о том, что диабет увеличивает риск развития у человека не только лекарственно-чувствительного ТБ, но и ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя. Это может быть связано с проблемами в лечении больных ТБ с сочетанным диабетом. Мета-анализ, проведенный в 2018 г. Tegegne и соавторами, показал, что **риск развития МЛУ-ТБ среди больных ТБ с сочетанным диабетом может быть на 97% выше, чем у больных ТБ без диабета.**

# ТБ-диабет в Европе

В исследовании с участием тринадцати клинических центров, расположенных в 10 различных европейских странах, общая распространенность диабета среди больных туберкулезом составила **10,7%** (95% ДИ, 9,7%-11,9%),

В разных странах распространенность диабета варьировалась - от 4,4% в Греции до 28,5% в Великобритании.

**Страны, вошедшие в исследование:** Франция (Бриис-су-Форж), Германия (Борстель), Греция (Салоники), Италия (Рим и Генуя), Норвегия (Осло), Россия (Волгоград), Словакия (Вышне-Хаги), Испания (Барселона, Мадрид и Понтеведра), Соединенное Королевство (Лондон) и Украина (Винница)





## SEARCH

SEARCH ACTIVELY · TEST PROPERLY

## TREAT

TREAT EFFECTIVELY · SUPPORT THROUGH TREATMENT

## PREVENT

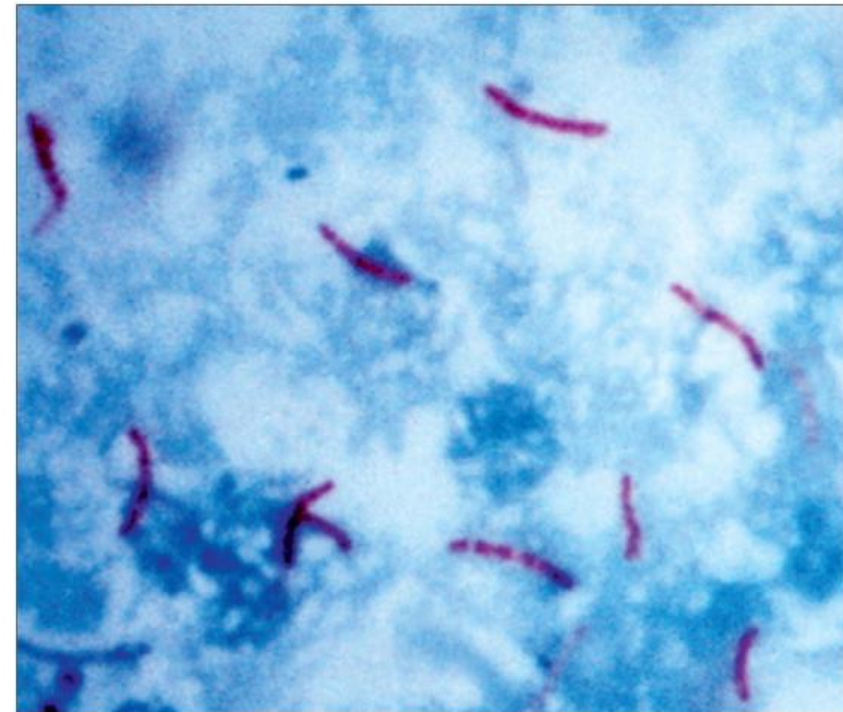
PREVENT EXPOSURE · TREAT EXPOSURE

**ВОЗМОЖНА ЛИ  
ЭЛИМИНАЦИЯ ТБ, ЕСЛИ  
МЫ ВСЕ БУДЕМ ДЕЛАТЬ  
ПРАВИЛЬНО, НЕ  
ПРИНИМАЯ ПРИ ЭТОМ МЕР  
В ОТНОШЕНИИ ДИАБЕТА?**

**ВЕРОЯТНО, НЕТ.**

**МЫ ДОЛЖНЫ УЧИТЫВАТЬ  
ДИАБЕТ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ  
СТРАТЕГИИ «ПОИСК-ЛЕЧЕНИЕ-  
ПРОФИЛАКТИКА» В ЦЕЛЯХ  
ЭЛИМИНАЦИИ ТБ**

# Механизм патогенеза туберкулеза и диабета



# Как диабет, так и ТБ воздействуют на иммунную систему

Диабет связан с **дисфункцией иммунной системы** и изменениями в ее компонентах, в том числе в уровнях специфических цитокинов и хемокинов.

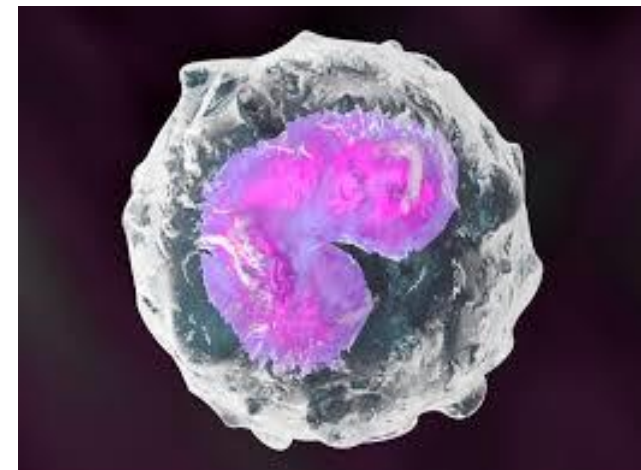
Это приводит к **снижению эффективности фагоцитоза *M. tuberculosis*** и **снижению экспрессии генов, помогающих организму сдерживать развитие микобактерий.**

*Mycobacterium tuberculosis* также вызывает дисфункцию иммунной системы. Микобактерии поражают по меньшей мере пять различных клеточных субпопуляций в легких, включая резидентные альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, моноциты, интерстициальные макрофаги и дендритные клетки. Они уклоняются от иммунитета хозяина путем:

- нарушения слияния фагосомы и лизосомы;
- сопротивления реактивным метаболитам азота и оксида азота;
- вмешательства в презентацию антигена молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) (с последующей активацией Т-клеток)

# Диабет и врожденный иммунитет: моноциты

После инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* моноциты быстро мигрируют в легкие, где они дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки для презентации антигена и секреции цитокинов. При сахарном диабете снижается взаимодействие между *M. tuberculosis* и моноцитами в легких.



Почему это происходит?

- При диабете повышается экспрессия моноцитарного белка CCR2, который влияет на способность моноцитов быстро мигрировать.
- При диабете снижается экспрессия таких рецепторов, как CD64 и CD206, которые связываются с туберкулезными антигенами. Это снижает эффективность моноцитов.

# Диабет и врожденный иммунитет: макрофаги

Данные свидетельствуют о том, что даже когда моноциты дифференцируются в макрофаги, у диабетиков они менее «активированы», что делает организм хозяина более восприимчивым к туберкулезной инфекции.

Микобактерии туберкулеза размножаются внутри макрофагов. Ответной реакцией макрофагов является «дыхательный взрыв», при котором происходит высвобождение активных форм кислорода (АФК), способных убивать микобактерии.

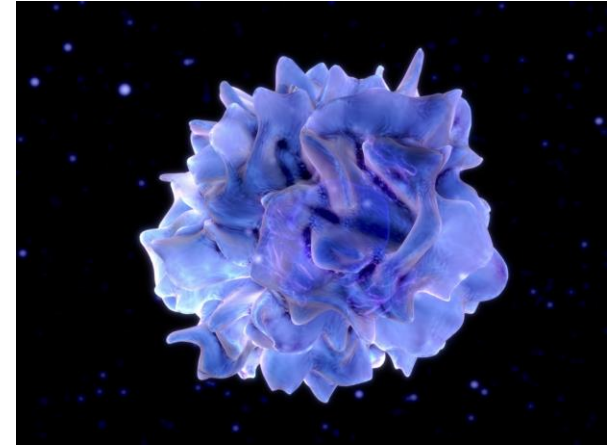
Известно, что у людей с гипергликемией снижается сила «дыхательного взрыва», и соответственно образуется меньшее количество активных форм кислорода (АФК).



# Диабет и врожденный иммунитет: дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) – один из важнейших элементов, связывающих врожденную иммунную систему с адаптивной иммунной системой (Т-клетки и В-клетки). Они делают это, захватывая и обрабатывая антигены микобактерий и представляя их Т-клеткам.

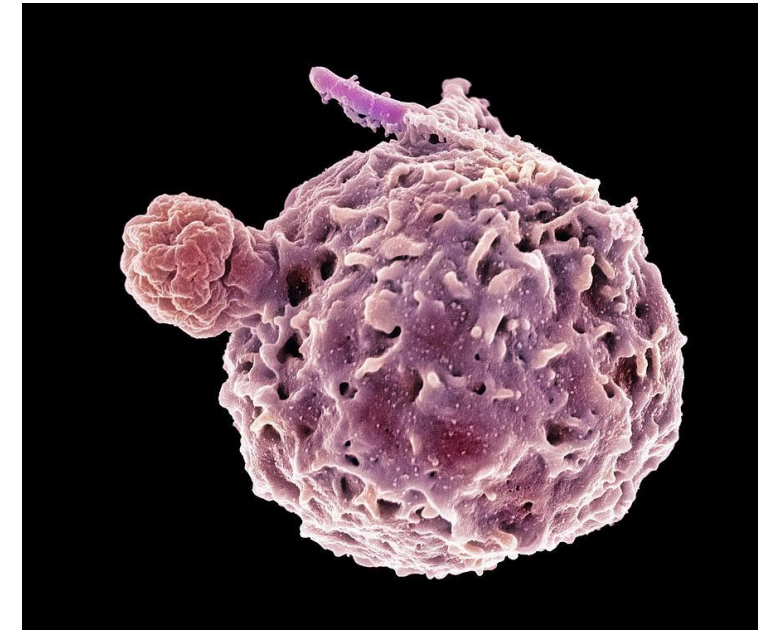
Исследования с участием диабетиков показали **снижение концентрации дендритных клеток в месте локализации ТБ инфекции и снижение миграции дендритных клеток в лимфатические узлы, где они могут активировать Т-клетки.**



# Диабет и врожденный иммунитет: нейтрофилы

Нейтрофилы способствуют иммунной защите путем окислительного уничтожения микобактерий. Они секретируют цитокины (такие как IL-8, IL-1- $\beta$  и IFN- $\gamma$ ), которые сигнализируют и активируют отдаленные иммунные клетки. Они также формируют воспаление.

Сочетанная патология ТБ и диабет характеризуется более высокими уровнями абсолютного числа нейтрофилов. Но... эти нейтрофилы повреждены и имеют пониженную способность к фагоцитозу *M. tuberculosis*.

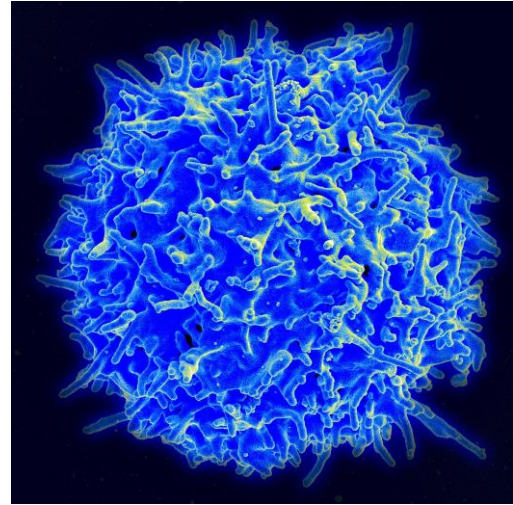


# Диабет и адаптивный иммунитет: Т-клетки

**Т-хелперы I типа (Th-1)** играют важную роль в инициации и поддержании иммунного ответа на ТБ, но их количество снижено у людей с диабетом.

Это приводит к снижению продукции цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО-альфа и ФНО-бета), интерлейкина-1 и интерлейкина-6.

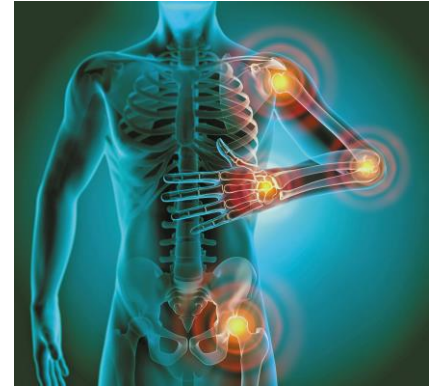
Восприимчивость больных диабетом к ТБ в основном обусловлена снижением числа и функции Т-лимфоцитов (цитокины способствуют ингибции *Mycobacterium tuberculosis*).

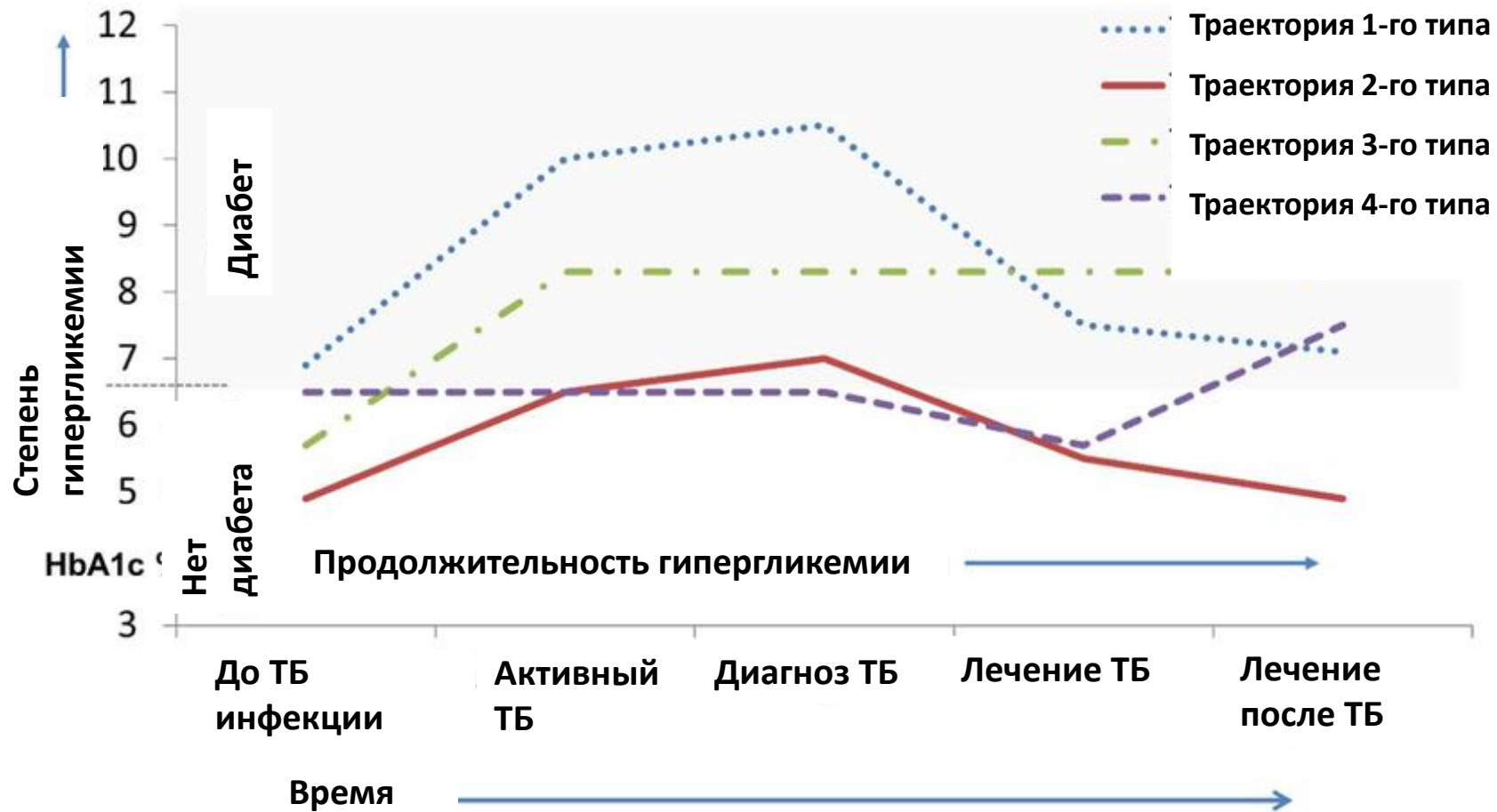




# Диабет и воспалительный процесс

- У диабетиков наблюдается «гипервоспалительная реакция»
- Количество **воспалительных цитокинов** (провоспалительных) в плазме положительно коррелирует с уровнем гемоглобина A1C.
- Это говорит о том, **что нарушение контроля глюкозы связано с воспалением** (независимо от пола, возраста или других метаболических параметров).
- **Стресс-реакция** на инфекцию *M. tuberculosis* может также играть роль в дисгликемии, опосредованной провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и ФНО-альфа.
- Если у пациента была гипергликемия до развития активного туберкулеза, **реакция на стресс может привести к обострению гипергликемии или сахарному манифестному диабету**





### Гипотетические траектории уровней глюкозы в крови в процессе естественного течения туберкулеза

Среди пациентов, испытывающих транзиторную гипергликемию, вызванную туберкулезом, неизвестно, какие факторы способствуют возвращению к уровню глюкозы в крови, регистрируемому до туберкулеза, после завершения лечения туберкулеза (Траектория 2-го типа), и какие факторы увеличивают вероятность сохранения повышенного уровня (Траектория 3-го типа) или последующего появления диабета (Траектория 4-го типа).

Как это влияет  
на практику?



# Выявление туберкулеза у людей, страдающих диабетом

- Люди с туберкулезом должны проходить скрининг на диабет и наоборот
- Некоторые исследования показывают, что патологические изменения, выявленные при помощи рентгенографии, чаще наблюдаются у пациентов с ТБ-СД. У людей, страдающих диабетом, чаще наблюдают поражения нижних отделов легких (Skowronski et al. 2013) и более высокие шансы на наличие полостей распада (Schepisi et al. 2019).
- ВОЗ (2016) рекомендует «перечитывать» рентгеновские снимки грудной клетки у лиц с риском развития любой легочной патологии и проводить бактериологические исследования.
- По-видимому, показатели положительных результатов бактериологических исследований у диабетиков не отличаются от показателей, которые регистрируют у людей, не страдающих диабетом. Кроме того, в обеих группах отмечают сходные показатели внелегочных форм заболевания (Schepisi et al. 2019).
- Симптомы: неясно, характерны ли для диабетиков более тяжелые симптомы. Диабетики могут быть более склонны к постоянному кашлю (наличие полостей распада на рентгенограмме грудной клетки).



# Выявление ТБ инфекции у людей, страдающих диабетом

- В то время как John and Murray в 2008 г. показали повышенный риск прогрессирования активного туберкулеза у лиц с диабетом, Harries et al. В 2020 г. указали на то, что ВОЗ в настоящее время не рекомендует систематический скрининг на туберкулезную инфекцию у лиц с диабетом.
- В настоящее время рекомендуется проводить скрининг на индивидуальной основе и лечить инфекцию, если первоначальный тест окажется положительным. Такая рекомендация может измениться с появлением новых доказательных данных.
- В целом, нет никакой разницы между ТКП/IGRA у диабетиков и людей, не страдающих диабетом, хотя некоторые исследования показывают, что тест IGRA может давать больше ложноотрицательных результатов у диабетиков с отрицательным мазком мокроты.





## Лечение туберкулеза у людей, страдающих диабетом

В документе «Принципы сотрудничества в сфере лечения и контроля туберкулеза и диабета» (2011) ВОЗ рекомендует осуществлять **«лечение и ведение случаев заболевания туберкулезом у людей с диабетом в соответствии с существующими руководящими принципами лечения туберкулеза и международными стандартами. Людям с сахарным диабетом следует назначать такую же схему лечения туберкулеза, как и людям без диабета».**

В случае с ЛУ-ТБ Сводные руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (2020 г.) и предыдущие рекомендации предостерегают от применения нефротоксичных инъекционных препаратов у людей с почечной недостаточностью, причем диабетки относятся к группе высокого риска этого заболевания. В этом документе также говорится, что, хотя существует мало данных об использовании полностью пероральных коротких схем, содержащих бедаквилин, этот подход остается одним из вариантов лечения людей с диабетом.

Существует также некоторая озабоченность по поводу использования нейротоксичных препаратов, таких как линезолид, в группе людей, уже склонных к нейропатии.



## Но... ведется дискуссия о том, следует ли менять лечение из-за неутешительных результатов, с которыми сталкиваются люди с туберкулезом и диабетом

<b>Вaker и др.</b>	2011	33 исследования, которые изучали 7 разных результатов терапии.	Безуспешное лечение и смерть (вместе взяты): ОР = 1,69 Смерть: ОР = 1,89 (нескорректированные исследования), 4,95 (в исследованиях с поправкой на возраст и другие источники искажения). Рецидив: ОР = 3,89 Рецидив: статистически значимого риска нет
<b>Huangfu и др.</b>	2019	В 105 исследованиях проводилось сравнение в группах 56,122 людей с ТБ - СД и 243,035 людей с ТБ.	Смерть: ОР = 1,88 Рецидив: ОР = 1,64 Негативация посева: ОР= 2,06  Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ТБ - СД вероятность развития МЛУ-ТБ была в два раза выше: ОР = 1,98, которое повышалось до ОР = 2,22 в исследованиях, сообщивших скорректированные расчетные данные.



## Но... ведется дискуссия о том, следует ли менять лечение из-за неутешительных результатов, с которыми сталкиваются люди с туберкулезом и диабетом

<b>Perez-Navarro и др.</b>	2017	507 человек в Мексике, 183 (36%) из которых имели Т2ДМ.	<p>Безуспешное лечение: ОР = 2,04</p> <p>Рецидив: ОР = 1,86</p> <p><b>При стратификации по Т2DM и положительному результату мазка через 2 месяца была выявлена ассоциация с ЛУ-ТБ: ОР = 6,68 и неудачей лечения: ОР = 4,7</b></p> <p>Эта когорта была под наблюдением в течение семи лет с момента лечения туберкулеза до окончания исследования.</p>
<b>Тегегне и др.</b>	208	24 наблюдательных исследования из 15 стран	<p><b>(Диабет имеет значительную ассоциацию с МЛУ-ТБ; ОР=1,97 (ДИ = 1,58 - 2,45)</b></p> <p><b>ОР увеличилось до 2,43 (ДИ = 1,90 – 3,12) после корректировки на искажение</b></p> <p>Ассоциация независимо от уровня дохода страны, типа СД</p>





## *Но... ведется дискуссия о том, следует ли менять лечение из-за неутешительных результатов, с которыми сталкиваются люди с туберкулезом и диабетом*

<b>Sahakyan, Varduhi и Abrahamyan</b>	2019	В Армении 621 человек, из которых 5,8% имели СД	<p>Безуспешное лечение: ОР = 8,99 (после корректировки на вес и статус мазка мокроты)</p> <p>Другие исходы, такие как смерть и потеря для дальнейшего, не были признаны значимыми между этими двумя группами.</p>
<b>Dooley и др.</b>	2009	297 человек в Балтиморе, США, из которых 42 (14%) имели СД	<p>Смерть: ОР = 2,0 (скорректированное ОР возросло до 6,5)</p> <p>Негативация посева: <math>p = 0,09</math>, не достигала значимых величин, но требовала более длительного времени в группе людей с СД по сравнению с группой без СД</p> <p>Авторы сочли, что это будет иметь последствия для продолжительности лечения и возможного рецидива.</p>



## *Но... ведется дискуссия о том, следует ли менять лечение из-за неутешительных результатов, с которыми сталкиваются люди с туберкулезом и диабетом*

- **Увеличение времени до негативации посева** может объяснить более высокую частоту рецидивов среди пациентов с ТБ - СД, а также способствовать риску развития лекарственной устойчивости.
- **Некоторые утверждают, что лечение туберкулеза у людей с диабетом должно быть другим** из-за повышенного риска развития лекарственной устойчивости, времени до негативации посева, токсичности, неудачи лечения, рецидива и снижения биодоступности некоторых противотуберкулезных препаратов у лиц с большой массой тела (связанной с диабетом)
- Также можно отметить увеличение продолжительности лечения, использование более высоких доз противотуберкулезных препаратов, **более раннюю корректировку режима в соответствии с результатами ТЛЧ** и применение иммуномодуляторов.



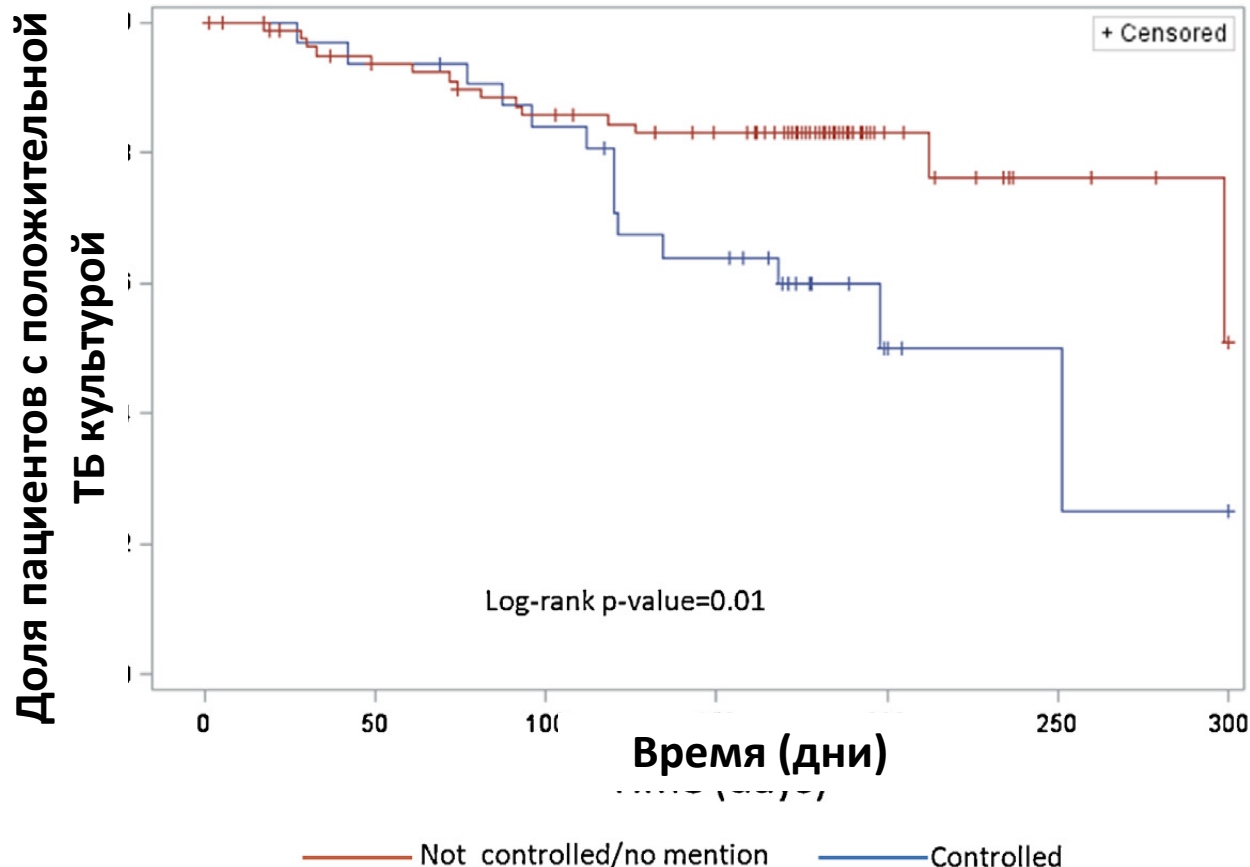
## Лечение туберкулеза у людей, страдающих диабетом

*Люди согласны с необходимостью контроля за уровнем глюкозы в крови*

- Поскольку гипергликемические состояния, по-видимому, ограничивают эффективный иммунный ответ на туберкулез, крайне важно, чтобы уровень гликемии оставался стабильным на протяжении всего курса лечения (цель HbA1c < 7,0%; трудно достичь)
- Мы также знаем, что неконтролируемый уровень глюкозы в крови и аномально высокие уровни HbA1 связаны не только с развитием активного туберкулеза, но и со многими из обсуждаемых неблагоприятных исходов.



<b>Мазее и др.</b>	<b>2013</b>	1671 людей в Перу, из которых 186 (11,1%) имели сахарный диабет	Негативация посева: ОР = 2,5 (для контролируемого и неконтролируемого сахарного диабета) и ОР = 2,1 (для лиц, часто обращающихся за помощью в связи с сахарным диабетом во время лечения туберкулеза)  Пациенты с ТБ и сахарным диабетом с большей вероятностью имели положительный результат посева на момент постановки диагноза
--------------------	-------------	---	--



Кривые Каплана–Мейера для времени до негативации ТБ культуры из положительной в отрицательную по статусу контроля диабета среди пациентов с сахарным диабетом, которые ранее не лечились от туберкулеза (n = 117).



# Лечение туберкулеза у людей, страдающих диабетом

*Люди согласны с необходимостью контроля за уровнем глюкозы в крови*

- Из всех лекарств, которые существуют для контроля уровня глюкозы в крови, применение метформина, как было показано, значительно снижает риск смерти у людей с туберкулезом. У него есть свои недостатки, о которых расскажет мой коллега.
- Препараты сульфонилмочевины и инсулин – это два других полезных варианта.



# Метформин

Zhang и He	2019	18 исследований (16 когортных исследований, 1 случай-контроль и 1 перекрестное исследование) сравнивали влияние метформина на туберкулез у лиц с сахарным диабетом	Распространенность туберкулезной инфекции: OR = 0,61 (хотя данные, подтверждающие такую статистику, оказываются менее определенным)  Заболеваемость туберкулезом: OR = 0,51 OR смерти = 0,34 OR рецидива = 0,55 (хотя значимых значений здесь не достигнуто).	MET может подавлять рост микобактерий ТБ через АМПК-зависимый путь и улучшать состояние при легочной патологии  Усиливает аутофагию; увеличивает продукцию активного O <sub>2</sub> в митохондриях, уменьшает воспаление, облегчает слияние фагосом с лизосомами
------------	------	--	--	--





## Лечение ТБ инфекции у людей, страдающих диабетом

- В более чем 23 рандомизированных контрольных исследованиях лечение туберкулезной инфекции обеспечивает свыше 60% защиты, предотвращая прогрессирование туберкулезного процесса в активную форму заболевания.
- Нет никаких признаков того, что при лечении ТБ инфекции люди с диабетом поведут себя иначе, чем другие, получающие такое же лечение, но это требует дополнительного изучения с точки зрения выбора оптимальных режимов и продолжительности терапии.

# Краткие выводы

1. Показатели диабета растут и это повлияет на нашу возможность ликвидировать туберкулез
2. Туберкулез и диабет действуют в синергии, что вызывает дисфункцию иммунной системы
3. Диабет влияет на способность иммунных клеток функционировать, - это ведет к неудачному лечению, смерти или рецидиву.
4. В некоторых исследованиях диабет ассоциируется с ЛУ-ТБ, что, вероятно, связано с неспособностью устранять бактерии и увеличением времени для развития мутации.
5. Как это знание должно повлиять на практику?
  - Выявление – продолжить использование рентгенологических, генетических тестов, ТЛЧ и IGRA/ТКП
  - Лечение – использовать стандартные методы лечения, при этом подумать о лечении сахарного диабета метформином (который в дополнение к гликемическим эффектам, вероятно, действует как иммуномодулятор)
  - Профилактика – по-видимому, профилактическое лечение приносит диабетикам такую же пользу, как и людям, не страдающим диабетом





Дякую  
Рақмет сізге  
Kiitos  
Хвала вам  
Gracias  
Děkuju  
Thank you  
Ευχαριστώ  
Mulțumesc  
Благодаря ти  
Спасибо  
Hvala ti  
Teşekkür ederim  
Dank u  
Obrigado  
Grazie  
Merci  
Сипос  
Danke

