

Т.А. Колпакова

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ В КЛИНИКЕ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Новосибирский НИИ туберкулеза (Новосибирск)

Туберкулез легких часто развивается на фоне заболеваний, которые приводят к нарушению функции органов и систем, а при совместном течении оказывают взаимноотягщающее взаимодействие. Это затрудняет своевременную диагностику туберкулеза, а при лечении влечет за собой вынужденную полипрагмазию, развитие лекарственных осложнений и неудач в лечении.

Ключевые слова: коморбидность, туберкулез легких, фоновые заболевания, лекарственные осложнения

THE PROBLEM OF COMORBIDITY IN THE CLINIC OF LUNG TUBERCULOSIS

T.A. Kolpakova

Novosibirsk Research TB Institute, Novosibirsk

Pulmonary tuberculosis develops often on the bases of other illnesses, which impair organs and systems functions. That kind of concurrence makes difficult to diagnose tuberculosis in time, leads to polypharmacy, to drugs side effects and to unsuccessful results in patients treatment.

Key words: comorbidity, pulmonary tuberculosis, concomitant diseases, side effects of chemotherapy

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин коморбидности (comorbidity) впервые предложил A.R. Feinstein в 1970 г. [12], обозначая сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний у одного пациента, совпадающих по времени. При этом мозаичность, стертость, переплетение жалоб и симптомов делают процесс диагностики заболеваний и лечения больных сложным, трудным и часто нестандартным. Все это в полной мере относится и к больному туберкулезом легких (ТЛ). Каждое фоновое заболевание вносит свою специфику в течение туберкулезного процесса, при этом заболевания оказывают отягщающее воздействие, что делает туберкулез длительное время не узнаваемым, поздно диагностируемым.

Среди причин прогрессирования, отрицательной динамики туберкулезного процесса, неэффективности лечения больных туберкулезом, наряду с уклонением от лечения и несистематическим приемом противотуберкулезных препаратов (ПТП), лекарственной устойчивостью следует выделить сопутствующие, фоновые заболевания (СФЗ), их обострения в период приема ПТП. Частота ФЗ у больных туберкулезом колеблется в широких пределах от 1–5 до 75–87 %. Большой диапазон частоты развития побочных реакций на ПТП объясняется различием наблюдаемых больных по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, методикам лечения [9]. Нередко регистрируется несколько (СФЗ), при этом 1–2 из них являются прогрессирующими, приобретают роль основного процесса.

Структура СФЗ разнообразна. Часто туберкулез развивается на фоне алкоголизма, заболеваний бронхо-легочной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, у лиц, длительно принимающих кортикостероиды, ВИЧ-инфицированных [1, 5, 8, 10, 11].

В последние годы отмечается рост числа больных с алкогольным поражением печени, хроническими вирусными гепатитами В и С, в том числе и среди больных туберкулезом, лечение которых представляет особую сложность [7]. Взаимно отягщающее воздействие заболеваний, необходимость длительного использования ПТП, каждый из которых и их метаболиты могут привести к изменениям в системе детоксикации и метаболизма ксенобиотиков, создают условия для развития лекарственных осложнений. Двойная инфекция ВИЧ/туберкулез, сопровождаемая наркоманией, кандидозами, гепатитами, создает большие препятствия для проведения полноценного лечения [2–4].

Среди СФЗ, встречающихся у больных туберкулезом, особое место в Западной Сибири занимает хронический описторхоз (ХО) — краевая патология региона. В эндемичных по описторхозу территориях — Обь-Иртышском бассейне инвазированность населения описторхисами составляет 80–100 %. Сенсибилизирующее, токсическое действие паразитов и продуктов их жизнедеятельности приводят к поражению многих органов и систем человека, в том числе гепатобилиарной системы [6].

Особую группу среди больных туберкулезом составляют лица пожилого и старческого возраста, как правило, имеющие несколько длительно протекающих заболеваний, каждое из которых имеет свои специфические проявления, особенности течения, осложнения, различный прогноз и требует соответствующей индивидуализированной терапии, создают предпосылки для развития побочных реакций на ПТП у этой категории больных [1].

Нередко в силу клинико-лабораторного разнообразия, тяжести течения осложнения антибактериальной терапии неправильно интерпретируются и становятся опасными для жизни больного, затрудняют проведение полноценной медикаментозной

противотуберкулезной терапии, заставляют прерывать, а иногда и отказываться от нее, что отражается на результатах и сроках лечения больных.

Цель исследования: представить проблему коморбидности в клинике легочного туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 732 больных с впервые установленным ТЛ — инфильтративным или диссеминированным. В процессе обследования пациентов были выявлены и подтверждены следующие заболевания. Сахарный диабет (СД) у 112 больных (I группа), из них у 79 — тяжелое течение, у 31 — средней степени тяжести, у 2 — легкое. У 94 пациентов диагностирован хронический описторхоз (ХО, II группа), из них 62 имели выраженные проявления нарушения функции гепатобилиарной системы, 32 — латентно протекающее заболевание. 297 пациентов пожилого и старческого возраста с целым рядом заболеваний — сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, желудочно-кишечного тракта составили III группу. В контрольной группе было 92 больных туберкулезом без сопутствующих заболеваний — IV группа. Диагноз туберкулеза легких и СФЗ во всех случаях был подтвержден традиционными клинико-анамнестическими, лабораторными и инструментальными методами. По полу, возрасту, клиническим формам туберкулеза группы I—II и IV были сопоставимы. В III группе преобладали женщины. Статистическая обработка проводилась в основном с использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова, а также простого и парного критериев Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 92 (100 %) больных контрольной IV группы ТЛ выявлен при прохождении профилактических осмотров, специфический процесс был ограниченным, локализовался в пределах 1—2 сегментов. Отсутствие симптомов интоксикации, отсутствие патологических изменений со стороны других внутренних органов позволили большинству больных (90,2 %) этой группы провести курс лечения без лекарственных осложнений. Из 9 больных с побочными реакциями на ПТП у 7 была обнаружена эозинофилия периферической крови в пределах 15 %, у 2 больных периодически наблюдался кожно-аллергический синдром — на коже лица появлялась гиперемия, шелушение и легкий зуд. Проведение противоаллергической терапии позволило закончить курс стационарного лечения всем больным.

У больных туберкулезом легких, СФЗ которых имели клинические проявления, и часто были ведущими, маскировали проявления туберкулеза, что затрудняло его раннюю диагностику. При этом туберкулезное поражение легких было распространенным, полисегментарным, с наличием полостных образований разных размеров, очагами бронхогенного отсева и бактериовыделением. Так у всех 79 (100 %) больных ТЛ с тяжелым течением

СД осложнения диабета наблюдались за 9—10 лет до выявления туберкулеза. У всех пациентов отмечались признаки диабетической нефро-, ретино- и нейропатии, гепатомегалия, диабетическая энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 31 пациента (100 %) с СД средней степени тяжести наблюдались начальные признаки диабетической нефро- и ретинопатии. Независимо от проявлений СД туберкулез легких выявляли уже при наличии выраженных симптомов интоксикации, а также локальной симптоматики — кашля, одышки. Длительное время — до года — ухудшение состояния больных объясняли декомпенсацией СД. Больные вынуждены были постоянно принимать 3—4 лекарственных препарата для купирования проявлений диабета.

Из 94 пациентов у 62 больных с клинически выраженными проявлениями ХО ведущими были жалобы на тупую боль или тяжесть в правом подреберье, в области желчного пузыря, дискомфорт в эпигастральной области, явления диспепсии. Такие симптомы, как слабость, потливость в ночное время, периодическое повышение температуры расценивались больными как обострение хронического описторхоза. В течение нескольких лет пациенты вынуждены были периодически принимать 2—3 препарата для купирования симптомов заболевания. У всех больных был выявлен распространенный деструктивный туберкулез легких. Рентгенологическое обследование больные проходили нерегулярно. У 32 больных с латентно протекающим ХО жалобы отсутствовали, туберкулез выявляли при профилактическом осмотре.

У всех больных ТЛ пожилого и старческого возраста (III группа) определялось сочетание нескольких СФЗ. При этом структура и клиническая выраженность этих заболеваний у мужчин и женщин были разными. Жалобы мужчин пожилого возраста были обусловлены хроническим поражением бронхолегочной системы, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, пристрастием к алкоголю, у женщин — гипертонической болезнью, заболеваниями желчевыделительной системы. При поступлении в клинику общими жалобами больных старческого возраста были шум в ушах, головная боль, головокружение, бессонницу. У мужчин и женщин этой группы состояние было обусловлено декомпенсацией сердечно-сосудистой системы. Состояние в целом было более тяжелым, чем у больных пожилого возраста. Из 136 больных пожилого возраста у 33 ТЛ выявлен при профосмотре, у остальных — при обращении в общую лечебную сеть, также как у всех лиц старческого возраста. К моменту выявления туберкулеза каждый из больных принимал 4—5 лекарственных препаратов.

Исследования показали, у больных туберкулезом легких с клинически выраженными сопутствующими заболеваниями частота побочных реакций на ПТП выше, чем у больных с латентно протекающими или менее клинически выраженными СФЗ. Так частота ПР у пациентов с сопутствующим СД в целом составила 69,6 %. У больных с диабетом

средней степени тяжести лекарственные осложнения регистрировались в 29,0 % случаев, тогда как у больных с тяжелым течением СД — в 87,3 % случаев ($p < 0,05$) и не отмечались у 2 больных с легким течением. Разницы в частоте ПР при разных типах СД обнаружено не было.

Такая же закономерность проявилась и у больных с сопутствующим ХО: у лиц с латентно протекающим описторхозом ПР наблюдались в 28,1 % случаев, тогда как у больных с клиническими проявлениями описторхоза — в 64,5 % ($p < 0,05$).

У больных старших возрастных групп выявлена разница в частоте развития побочных реакций на ПТП: у пациентов пожилого возраста ПР наблюдались в 45,4 % случаев, у лиц старческого возраста — в 68,3 % ($p < 0,05$). У мужчин лекарственные осложнения обнаруживались чаще, чем у женщин — в 81,9 и в 34,5 % случаев соответственно ($p < 0,05$), у мужчин пожилого возраста реже, чем у мужчин старческого возраста.

Характер лекарственных осложнений имел отличия у больных туберкулезом с разными СФЗ. У больных с тяжелым течением СД в 97,1 % случаев диагностировались нефро-, нейро-, кардио-, гепатотоксические реакции, развивающиеся на изониазид, стрептомицин, рифампицин, пипразинамид, этионамид. Основой клинических проявлений токсических реакций были диабетические органопатии и органотропность ПТП.

Из 9 больных с СД средней степени ПР у 3 были аллергическими, у 6 — сочетанные, развившиеся на стрептомицин и изониазид. В анамнезе у них были указания на аллергию, в том числе и на стрептомицин, канамицин, которые получали ранее.

Из общего числа больных с сопутствующим ХО (94) в 17,0 % случаев наблюдались токсические реакции, в 6,4 % — аллергические, но преобладали сочетанные реакции на ПТП (28,7 %, $p < 0,03$). Проявлениями токсических реакций у большинства (11 из 16 больных) были лекарственные поражения печени, ото- и нейротоксические реакции, у 5 — диспепсия. Гепатотоксические реакции развились на пипразинамид и рифампицин, ототоксические — на стрептомицин, нейротоксические — на изониазид. Диспепсия была связана с приемом пипразинамида и этионамида. Сочетанные реакции развивались на пипразинамид, а также на комбинации: стрептомицин — рифампицин, стрептомицин — пипразинамид и проявлялись кожно-аллергическим, диспепсическим синдромами и ототоксическими реакциями.

Из 32 больных туберкулезом легких и латентно протекающим хроническим описторхозом ПР наблюдались лишь у 9 человек (28,1 %), у 6 из них реакции были аллергические, у 3 — сочетанные, развившиеся на стрептомицин. Можно полагать, что присущее стрептомицину высокое алергизирующее действие проявляется у больных на фоне гельминтной сенсibilизации организма.

У лиц пожилого возраста токсические реакции были преобладающими и чаще развивались у мужчин — в 88,0 %, чем у женщин — в 15,4 % случаев ($p < 0,05$). У женщин чаще диагностировались

сочетанные реакции (в 46,1 %), чем у мужчин (в 8,2 %), $p < 0,05$. Клинические проявления реакций на ПТП у мужчин и женщин были разными и во многом были обусловлены СФЗ и органотропностью принимаемых препаратов — рифампицин, пипразинамид, этионамид. Так из 62 пациентов пожилого возраста, злоупотребляющих алкоголем, лекарственное поражение печени было диагностировано у 43 (69,4 %), у больных с ведущей патологией сердечно-сосудистой системы чаще (84,4 %) на изониазид и стрептомицин развивались вазопрессорные и нейротоксические реакции. У женщин этой же возрастной группы, но с СФЗ желчевыделительной системы на те же препараты регистрировался диспепсический синдром. У больных старческого возраста ПР на препараты в 100 % случаев имели токсический характер, проявлялись в виде вазопрессорных и нейротоксических, диспепсических реакций. Их частота возникновения уменьшалась лишь при снижении лекарственной нагрузки.

Следует отметить, что у 156 пациентов (52,5 %) пожилого с старческого возраста ПР на принимаемые препараты не отмечались. Все больные были хорошо информированы о своих заболеваниях, в течение многих лет находились под врачебным наблюдением.

У больных туберкулезом с СФЗ число принимаемых препаратов достигало 9 — 10. При развитии ПР пациенты всех групп отказывались от дальнейшего приема ПТП. Лишь при нормализации состояния, индивидуально подобранных препаратов и доз лечение продолжалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза требует глубокого изучения и включает вопросы диагностики туберкулеза, осведомленности врача фтизиатра в клинике внутренней медицины, необходимости организации процесса совместного ведения, лечения, наблюдения больных туберкулезом с врачами других специальностей, в том числе и с клиническими фармакологами. Необходима разработка оптимальной стратегии ведения коморбидного больного с учетом возможной вынужденной полипрагмазии, с учетом совместимости препаратов, высокого риска развития лекарственных осложнений, снижении на этом фоне приверженности к лечению больных туберкулезом. Остаются неизученными вопросы ресурсного обеспечения коморбидных больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карачунский М.А., Уварова Т.Е. Эффективность интенсивного этапа химиотерапии у лиц пожилого и старческого возраста // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 3. — С. 19 — 21.
2. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализируемых

режимах химиотерапии. — М.: Компьютербург, 2004. — 205 с.

3. Мутайхан Ж., Колпакова Т.А., Краснов В.А. Риск развития побочных реакций у больных туберкулезом легких с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах препаратов // Медицина и экология. — 2007. — С. 84–87.

4. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 150 с.

5. Павлова Е.С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 22 с.

6. Пальцев А.И. Хронический панкреатит. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, НИЦ ОИГГМ, 2000. — 107 с.

7. Петренко Т.И. Туберкулез легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2008. — 42 с.

8. Свистунова А.С., Чернеховская Н.Е., Чуканов В.И. Туберкулез и внутренние болезни: Учебное пособие. — М.: Издательский центр «Академия», 2005. — 512 с.

9. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 3. — С. 8–13.

10. Halpern A.V., Spalatel L., Cionu M. Associates diseases and chronic tuberculosis // Eur. Resp. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 145–154.

11. Man M., Pop C., Zanora C. Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders // Eur. Resp. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 32–54.

12. Merikangas K.R., Swanson S.A. Comorbidity in anxiety disorders // Curr. Top. Behav. Neurosci. — 2010. — N 2. — P. 37–59.

Сведения об авторах

Колпакова Татьяна Анатольевна — зав. клиническим сектором ФГУ ННИИТ, проф. кафедры туберкулеза ФПК и ППВ (тел.: 8-913 893 62 58, e-mail: t.a.kolpakova@yandex.ru).