

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ

Великая О.В.¹, Савельев В.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Воронеж, e-mail: vagma-velikaya@yandex.ru;

²КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С. Похвисневой», Воронеж, e-mail: saveleyevivrn@gmail.com

Рост количества случаев туберкулеза легких с МЛУ МБТ в Российской Федерации и в мире в целом диктует необходимость более пристального внимания к этой проблеме со стороны фтизиатров и всей медицинской науки. Приверженность консервативных методов лечения пациентов с туберкулезом легких без бактериовыделения и выделение групп риска МЛУ только на основании анамнестических данных и отрицательной рентгенологической динамики на фоне химиотерапии дискутабельно в условиях глобального роста МЛУ туберкулеза и требует дальнейшего изучения. В данной статье проводится исследование группы больных туберкулезом легких без бактериовыделения, которым риск МЛУ МБТ оценивался с помощью коэффициента изменения основного фокуса путем анализа рентгенологической картины заболевания в начале химиотерапии и через 2 месяца. Эти данные соотносились с результатами молекулярно-генетического исследования операционного материала у этой же группы больных и показали высокий риск МЛУ МБТ у пациентов не только с отрицательной рентгенологической динамикой, но и с недостоверной положительной рентгенологической динамикой заболевания, что указывает на необходимость использования коэффициента изменения объема основного фокуса для оценки рентгенологической картины туберкулеза легких у больных без бактериовыделения и решения вопроса об эффективности лечения.

Ключевые слова: микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, полимеразная цепная реакция, коэффициент изменения объема основного фокуса.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITHOUT BACTERIAL EXCRETION

Velikaya O.V.¹, Savelyev V.V.^{1,2}

¹Voronezh State Medical University named after. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: vagma-velikaya@yandex.ru;

²Voronezh Regional Clinical Tuberculosis Dispensary named. N.S. Pohvisneva, Voronezh, e-mail: saveleyevivrn@gmail.com

The increase of cases of pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance mycobacterium tuberculosis (MDR MBT) in the Russian Federation and in the world dictates the need for closer attention to this problem by phthisiatricians and the entire medical science. It is impractical to follow conservative methods of treatment of patients with pulmonary tuberculosis without bacterial excretion and isolate MDR-risk groups of patients on the basis of anamnestic data and negative X-ray dynamic during chemotherapy. In this article it is studied a group of patients with pulmonary tuberculosis without bacterial excretion, which the risk of MDR MBT was estimated using the main focus change factor by analyzing the radiographic pattern of the disease at the beginning of chemotherapy and after 2 months of treatment. The received results were compared with the results of molecular genetic studies of surgical material in the same group of patients. This research showed a high risk of MDR MBT in patients both with negative radiographic dynamic and with inaccurate positive X-ray dynamic of the disease, which indicates the need to use the coefficient of change in the volume of the main focus to assess the radiographic picture of pulmonary tuberculosis in patients without bacterial excretion and to decide on the effectiveness of treatment.

Keywords: mycobacterium tuberculosis, multiple drug resistance, polymerase chain reaction, coefficient of change in the volume of the main focus.

В начале XXI в. России удалось не только остановить эпидемию туберкулеза, но и добиться ежегодного стабильного снижения показателей заболеваемости и смертности от него [1]. Однако по данным оценок Всемирной организации здравоохранения в 2015 году

Российская Федерация вошла не только в число стран с наибольшим бременем туберкулеза, но и в списки стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МЛУ МБТ) [2]. Туберкулез с устойчивостью возбудителя к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину – является общемировой проблемой, создавая значительные социальные, медицинские и финансовые трудности на пути «противодействия распространению туберкулеза» и его ликвидации [3]. За последние 10 лет число впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ выросло на 82% и случаев прогрессирования с развитием МЛУ – в 4,4 раза [3]. В связи с этим значительную актуальность приобретают возможность раннего выявления или прогнозирования риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

В настоящее время для определения лекарственной чувствительности МБТ и выбора режима химиотерапии у больных туберкулезом рекомендуется использовать не только исследование культуры МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена или жидкой питательной среде, но и «быстрые» молекулярно-генетические методы исследования (GenoType MTBDRplus (Хайн-тест) и Xpert MTB/RIF) [4]. Однако применение данных методов верификации туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ ограничено при отсутствии бактериовыделения. В этом случае выбор режима химиотерапии в настоящее время основывается на данных анамнеза о риске МЛУ МБТ, к которым относится и отрицательная клинико-рентгенологическая динамика процесса после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных препаратов. Анамнестически высокий риск обнаружения МЛУ МБТ имеется у пациентов туберкулезом легких, заболевших из достоверного контакта с больным МЛУ туберкулезом; пациентов, получивших ранее два и более неэффективных курса химиотерапии, больных с рецидивом туберкулеза [4]. Многими поколениями фтизиатров и фтизиорентгенологов хорошо изучены клинико-рентгенологические параллели туберкулеза [5], однако возможность прогнозирования риска множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом легких при отсутствии отрицательной рентгенологической динамики процесса мало изучена и освещена в медицинской литературе.

Цель исследования. Выявление возможности прогнозирования множественной лекарственной устойчивости возбудителя у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериовыделения по данным рентгенологического наблюдения путем обнаружения специфических закономерностей рентгенологической картины заболевания на фоне химиотерапии.

Материалы и методы исследования. Работа основана на результатах динамического

рентгенологического исследования органов грудной полости 64 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких без бактериовыделения, которые с 2012 по 2015 гг. проходили лечение в легочно-терапевтическом и легочно-хирургическом отделениях Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.С. Похвисневой. Под наблюдением находились 48 (75,0%) мужчин и 16 (25,0%) женщин, средний возраст которых составил 35,5 лет.

Настоящее исследование соответствовало дизайну проспективного когортного одноцентрового сплошного наблюдения. Все пациенты оформили информированное согласие о проведении клинического исследования. В исследование вошли пациенты с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких без бактериовыделения, которые после применения химиотерапии не менее 2 месяцев были прооперированы. Из исследования были исключены больные с другими формами туберкулеза, бактериовыделители и пациенты, в комплексную терапию которых не вошло хирургическое лечение. Диагноз туберкулеза легких у всех пациентов был установлен на основании клинико-рентгенологических данных активности туберкулезного процесса, при этом до начала лечения в обязательном порядке проводилась мультисрезовая рентгеновская компьютерная томография (МСРКТ) органов грудной полости. Через 2 месяца химиотерапии делали повторную МСРКТ органов грудной полости с оценкой рентгенологической динамики туберкулезного процесса.

Оценку рентгенологической динамики осуществляли на основе разработанного нами способа коррекции лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения по данным рентгенологического исследования (патент № RU 2 625 649 от 17.07.2017 г.) путем сравнения объема туберкулезного фокуса с определением коэффициента изменения объема основного фокуса: $KИОФ = (V_2 \text{ месяца} / V_1 \text{ день}) \times 100\%$, где $V_2 \text{ месяца}$ – объем основного фокуса инфильтрации при рентгенологическом исследовании через 2 месяца лечения, $V_1 \text{ день}$ – объем основного фокуса инфильтрации до лечения. Расчет объема проводился с помощью математической формулы $V = 4/3 \times \pi R^3$, где V – объем туберкулезного фокуса наибольшего диаметра (основной фокус), R – радиус основного фокуса, имеющего приближенно форму сферы.

Для выявления риска развития туберкулеза с МЛУ МБТ у больных инфильтративным туберкулезом легких без бактериовыделения результаты рентгенологической картины сравнили с результатами исследования операционного материала. Проводили гистологическое исследование операционного материала, его посев на твердые питательные среды и молекулярно-генетический анализ путем забора казеозного детрита из наибольшего туберкулезного фокуса, тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) ДНК МБТ методом

ПЦР-real time.

Изучалась частота выявления МЛУ МБТ у больных впервые выявленным туберкулезом легких без бактериовыделения в зависимости от динамики рентгенологического исследования органов грудной полости. Рассчитывались чувствительность и специфичность КИООФ в прогнозировании МЛУ МБТ у больных туберкулезом легких без бактериовыделения в совокупной выборке.

Результаты исследования и их обсуждение. При поступлении в стационар 59 (92,19%) пациентов с инфильтративным туберкулезом не предъявляли жалоб, кашель со скудным количеством слизистой мокроты беспокоил 5 (7,81%) больных, незначительная слабость и общее недомогание наблюдались у 3 (4,69%) пациентов.

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости у 55 (85,94%) пациентов инфильтративный туберкулез легких локализовался в верхней доле одного из легких (S₁ и S₂), у 7 (10,94%) – верхней доле и S₆ нижней доли, у 2 (3,12 %) – в S₆ нижней доли. У 18 (28,12%) больных отмечалась полость деструкции.

Все пациенты получали лечение по третьему режиму химиотерапии (РХТ) четырьмя противотуберкулезными препаратами основного ряда (изониазид, рифампицин, пирразинамид и этамбутол) в соответствии с приказом № 951 от 29.12.2014 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации и рекомендациями ВОЗ, так как по данным микробиологического и молекулярно-генетического исследований возбудитель туберкулеза и ДНК МБТ не были выявлены, рисков развития множественной лекарственной устойчивости по данным анамнеза не установлено.

Результаты рентгенологического обследования пациентов и наличие МЛУ МБТ в операционном материале представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Количество случаев МЛУ МБТ у оперированных пациентов с туберкулезом легких

без бактериовыделения в зависимости от рентгенологической динамики

У 22 (34,37%) пациентов с инфильтративным туберкулезом без бактериовыделения по данным МСКТ органов грудной полости зафиксирована положительная динамика, которая в свою очередь подразделялась на недостоверную, умеренную и достоверную в зависимости от значения КИООФ. Недостоверная положительная динамика наблюдалась у 9 (14,06%) пациентов, в операционном материале которых МЛУ МБТ была выявлена молекулярно-генетическими методами в 5 (55,55%) случаях; умеренно положительная динамика – у 7 (10,94%) больных, МЛУ МБТ в операционном материале у них выявлена в 2 (28,57%) случаях; достоверная положительная динамика – у 6 (9,37%) пациентов, во всех этих случаях в операционном материале была обнаружена ДНК МБТ, чувствительная к изониазиду и рифампицину. У пациентов с умеренной положительной динамикой МЛУ МБТ в операционном материале обнаружена при уменьшении основного фокуса на 20–30% (пороговый диапазон).

У 37 (57,81%) пациентов с инфильтративным туберкулезом легких без бактериовыделения через 2 месяца наблюдения отсутствовала динамика рентгенологической картины, МЛУ МБТ интраоперационно у них выявлена в 14 (37,84%) случаях. У 5 (7,81%) больных с отрицательной рентгенологической динамикой МЛУ МБТ в операционном материале обнаружена в 3 (60,0%) случаях.

Результаты проведенных исследований подтверждают, что если после 2 месяцев химиотерапии КИООФ > 80%, то у пациентов имеются или отрицательная динамика туберкулезного процесса (увеличение основного фокуса, увеличение количества перифокальных очагов), или ее отсутствие, или недостоверная положительная динамика (объем основного фокуса не изменился либо изменился незначительно), лечение туберкулеза легких препаратами первого ряда неэффективно, у пациентов наблюдается высокий риск МЛУ МБТ и необходима коррекция терапии. Больным должно проводиться хирургическое лечение с забором операционного материала на ДНК МБТ методом ПЦР РВ и последующим решением вопроса о лечении больного в специализированном МЛУ отделении.

Если значение КИООФ в пределах от 51 до 80%, то у пациентов отмечается умеренная положительная динамика. Необходимо продолжить химиотерапию еще в течение 1 месяца с последующей оценкой КИООФ по данным рентгенологической картины. Если коэффициент изменения основного фокуса сохраняется в диапазоне от 70 до 80% (пограничный диапазон), риск обнаружения МЛУ в операционном материале достаточно высок, пациенту рекомендуется хирургическое лечение.

Величина КИООФ $\leq 50\%$ указывает на клиническую эффективность выбранного

режима химиотерапии, низкий риск МЛУ МБТ, следовательно, рекомендуется продолжить лечение с использованием стационарзамещающих технологий.

С учетом величины КИООФ рекомендована схема-алгоритм лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения (рис.2).

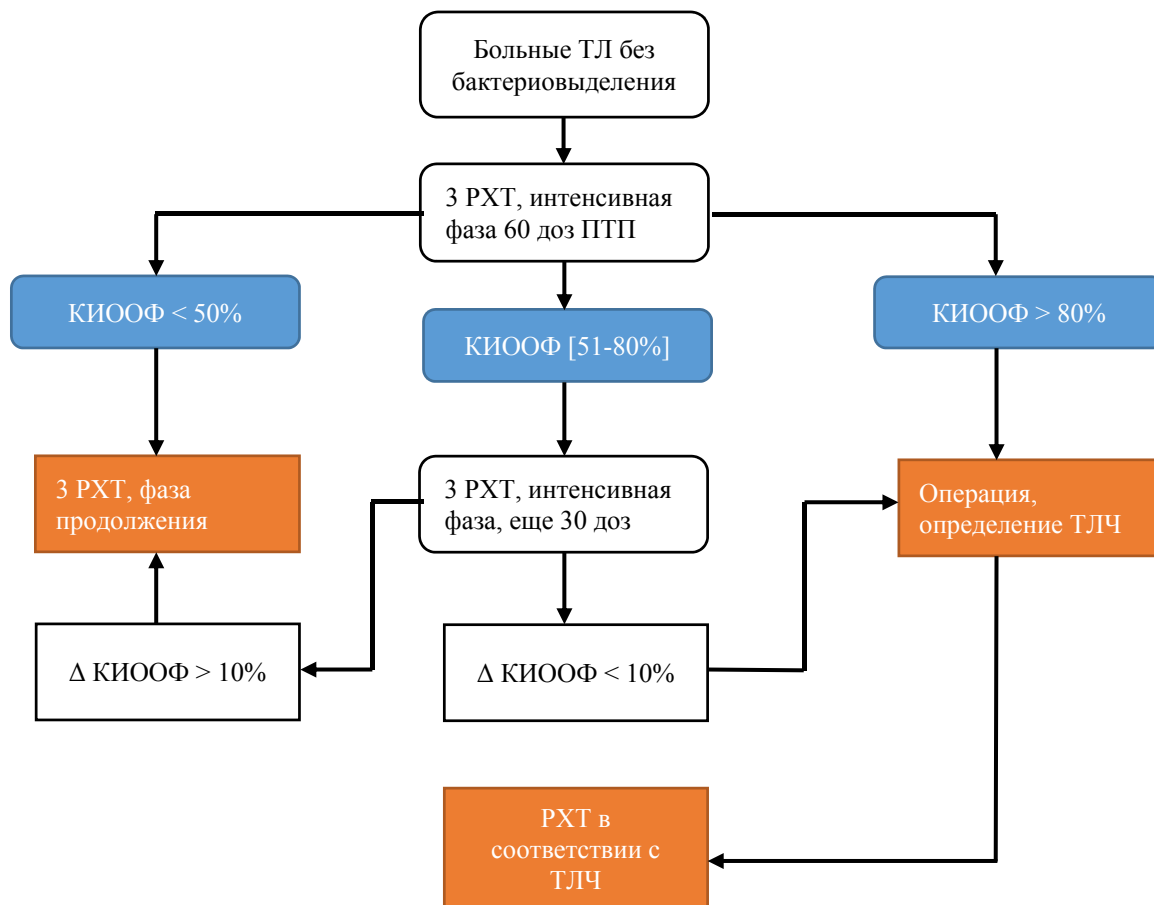


Рис. 2. Схема-алгоритм лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения

Чувствительность коэффициента изменения объема основного фокуса по данным рентгенологических измерений для выявления риска МЛУ МБТ у больных с туберкулезом легких без бактериовыделения составила 43,1%, специфичность – 100,0%.

Стратегия ведения больных туберкулезом легких без бактериовыделения не нова. Согласно Приказу № 951 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» риск МЛУ МБТ имеется у больных туберкулезом легких без бактериовыделения с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса после контролируемого приема 90 доз противотуберкулезных препаратов. В нашем исследовании только у 5 (7,81%) больных туберкулезом легких без бактериовыделения была выявлена отрицательная рентгенологическая динамика, МЛУ МБТ

в операционном материале была выявлена только у 60,0% из них. В то же время отсутствие динамики или незначительная динамика при рентгенологическом обследовании через 2 месяца лечения были выявлены у 53 (82,81%) пациентов, при этом МЛУ МБТ в операционном материале у них диагностирована в 41,3% случаев. Таким образом, на сегодняшний день данные рентгенологического наблюдения у больных туберкулезом легких без бактериовыделения позволяют прогнозировать риск множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Выводы

1. Наличие отрицательной рентгенологической динамики у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериовыделения после контролируемого приема не менее 60 доз противотуберкулезных препаратов является риском развития МЛУ МБТ только в 60,0% случаев.

2. Коэффициент изменения объема основного фокуса по данным рентгенологического наблюдения в клинической практике может применяться для определения риска МЛУ МБТ, своевременного отбора пациентов для хирургического лечения, диагностики МЛУ МБТ в операционном материале и коррекции лечения.

3. Риск МЛУ МБТ наблюдается у больных туберкулезом легких без бактериовыделения при коэффициенте изменения объема основного фокуса больше 80% по данным рентгенологического наблюдения после 2 месяцев контролируемой химиотерапии.

Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №5. С.7-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16.
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №6. С.9-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
3. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №3. С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.

4. Яблонский П.К. Национальные клинические рекомендации. Фтизиатрия. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015 г. 231 с.
5. Ратобильский Г.В., Никитин М.М. Этапы развития микробиологической и лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания, от открытий Р. Коха и В. Рентгена до наших дней с точки зрения диалектико-материалистической методологии // REJR. 2016. Т.6, №2. С. 131-147. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-2-131-147.