

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В КОГОРТЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Челнокова О.Г.¹, Баранов А.А.¹, Таххан Абдулраззак²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, e-mail: rector@ysmu.ru;

²ГБУЗ ЯО Ярославская областная клиническая туберкулезная больница, Ярославль, e-mail: tubdisp@mail.ru

Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с туберкулезом, эффективность лечения впервые выявленных больных остается низкой. Показатель клинического излечения в 2019 г. в Российской Федерации составил 46% среди впервые выявленных больных. Актуальным является поиск возможностей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких. Изучены особенности туберкулезного процесса и результаты лечения инфильтративного и диссеминированного деструктивного туберкулеза легких в когорте 310 впервые выявленных больных с ВИЧ-негативным статусом в 2015–2019 гг. в Ярославской области. Клиническое излечение было достигнуто всего у 57,1% больных без достоверной разницы между больными инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Установлено, что признаки острого прогрессирования имели при выявлении 36,1% больных. Эффективность лечения больных без признаков острого прогрессирования по критерию клинического излечения составила 79,6% случаев, что в 4,7 раза выше, чем у больных с признаками острого прогрессирования при выявлении, всего в 17,0% случаев. Лекарственная устойчивость микобактерий встречалась всего у 11,6% больных. Данный фактор не оказал значимого влияния на исходы заболевания. В результате исследования установлено, что особенности течения туберкулезного процесса, указывающие на острое прогрессирование у впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом, оказывают значимое влияние на эффективность лечения. Своевременное выявление признаков острого прогрессирования позволит проводить интенсивное лечение и использовать хирургические методы для достижения излечения больных, что приведет к уменьшению распространения туберкулезной инфекции в обществе и приблизит достижение глобальных целей, поставленных Всемирной организацией здравоохранения.

Ключевые слова: признаки острого прогрессирования туберкулеза, инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез легких, деструкции, эффективность лечения, клиническое излечение.

DIAGNOSTIC FEATURES AND EFFICIENCY OF TREATMENT OF DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE COHORT OF FIRST DETECTED PATIENTS

Chelnokova O. G.¹, Baranov A. A.¹, Takhkhan Abdulrazzak²

¹FGBOU VO «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, e-mail: rector@ysmu.ru;

²GBUZ YO «Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital», Yaroslavl, e-mail: tubdisp@mail.ru

Despite the successes achieved in the fight against tuberculosis, the effectiveness of treatment for newly diagnosed patients remains low. The clinical cure rate in 2019 in the Russian Federation was 46% among newly diagnosed patients. The search for opportunities to increase the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis is urgent. The features of the tuberculous process and the results of treatment of infiltrative and disseminated destructive pulmonary tuberculosis in a cohort of 310 newly diagnosed HIV-negative patients in 2015–2019 were studied. in the Yaroslavl region. Clinical cure was achieved in only 57.1% of patients with no significant difference between patients with infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis. It was found that signs of acute progression were found in 36.1% of patients. The effectiveness of treatment of patients without signs of acute progression according to the criterion of clinical cure was 79.6% of cases, which is 4.7 times higher than in patients with signs of acute progression when detected, in only 17.0% of cases. Drug resistance of mycobacteria was found in only 11.6% of patients. This factor did not significantly affect the outcome of the disease. As a result of the study, it was found that the features of the course of the tuberculosis process, indicating an acute progression in newly diagnosed patients with infiltrative and disseminated tuberculosis, have a significant impact on the effectiveness of treatment. Timely identification of signs of acute progression will allow intensive treatment and the use of surgical methods to achieve cure of patients, which will lead to a decrease in the spread of tuberculosis infection in society and will bring closer the achievement of the global goals set by the World Health Organization.

Keywords: acute progressive tuberculosis, infiltrative tuberculosis, disseminated tuberculosis, destructions, treatment effectiveness, clinical cure.

Борьба с туберкулезом продолжается в мире и в России. Мировым сообществом под руководством Всемирной организации здравоохранения, включая правительства и здравоохранение большинства стран, поставлены глобальные цели по снижению смертности от туберкулеза на 95% и заболеваемости на 90% к 2035 г. в сравнении с 2015 г. [1]. Основными проблемами на пути достижения данных целей признаны: распространение множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) и сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза [2-4]. Не менее актуальной проблемой, препятствующей ликвидации заболевания, является низкая эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом, особенно по критерию клинического излечения, который составил по сводным данным в Российской Федерации в 2019 г. 46,0% случаев, в Ярославской области – 37,1% случаев [5]. Наиболее низкие результаты лечения наблюдаются у больных с деструкциями легочной ткани. Закрывание полостей распада, по сводным данным, в Российской Федерации регистрировалось в 2019 г. у 61,6% впервые выявленных больных с деструкциями, в Ярославской области – у 48,0% больных [5]. Тяжелые деструктивные формы туберкулеза, такие как фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония, встречаются не более чем у 1–3% пациентов. Среди форм легочного туберкулеза на многих территориях Российской Федерации более чем 50% больных при выявлении имеют инфильтративную или диссеминированную форму туберкулеза легких [6, 7]. Поэтому актуальным является изучение причин низкой эффективности лечения впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с деструкциями. Недостаточно эффективное лечение данной категории больных приводит к увеличению категории хронических больных с повышением риска дальнейшего распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий, что ставит под угрозу выполнение стратегических целей по снижению резервуара туберкулеза в обществе. Нами впервые было проведено когортное исследование впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с деструкциями с проспективным наблюдением до наступления исходов заболевания в условиях использования современных режимов химиотерапии с целью оценки влияния особенностей процесса при выявлении заболевания на результаты лечения на примере Ярославской области, одной из благополучных по эпидемиологической ситуации территорий по туберкулезу в Российской Федерации [5].

Цель исследования: изучить особенности туберкулезного процесса и результаты лечения в когорте впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с распадом в 2015–2019 гг.

Материал и методы исследования. Изучены клинико-рентгенологические и лабораторные особенности заболевания при выявлении, результаты лечения через 24–36 месяцев в когорте, включающей 310 впервые выявленных больных, в течение 2015–2019 гг. в Ярославской области, наблюдавшихся в ГБУЗ ЯО «Ярославская областная туберкулезная больница» ДЗиФ ЯО. Материалами для исследования явились первичная медицинская документация больных туберкулезом: амбулаторные карты и истории болезни, рентгенологический архив и компьютерные томограммы. Критериями включения в исследование были впервые выявленный инфильтративный или диссеминированный туберкулез легких в фазе распада с бактериовыделением, ВИЧ-негативный статус. Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания, психические заболевания, беременность. В исследование вошли 310 больных туберкулезом легких, из них 149 больных диссеминированным и 161 больной инфильтративным туберкулезом. Мужчин было 72%, женщин 28%. Средний возраст больных $42 \pm 19,7$ года. Всем больным проводились обследование и лечение в соответствии с действующими нормативными документами [8, 9, 10]. Проспективное наблюдение больных в когорте продолжалось до наступления исхода заболевания в виде: клинического излечения (перевод в III группу диспансерного учета); летального исхода во время проведения основного курса лечения; формирования хронического деструктивного туберкулеза (перевод во II А группу диспансерного учета). По завершении наблюдения были изучены результаты лечения заболевания во всей когорте и в сравнении у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом. В ходе исследования было установлено отсутствие статистически достоверных различий в исходах у больных с данными формами туберкулеза. Далее у всех больных было оценено наличие или отсутствие клинико-рентгенологических и лабораторных критериев острого прогрессирования при выявлении заболевания [11]. Это позволило выделить среди 310 наблюдаемых больных две группы: первую группу из 198 больных без признаков острого прогрессирования и вторую группу из 112 больных с признаками острого прогрессирования при диагностике. Исходы заболевания изучены в сравнении в двух выделенных группах. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10 с определением критерия Стьюдента и оценкой достоверности, достаточной для биомедицинских исследований ($p < 0,05$). В исследовании соблюдены этические принципы, провозглашенные Хельсинкской декларацией и указанные в Надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice).

Результаты исследования и их обсуждение. Выявление туберкулеза у 69,3% больных происходило по обращению в общую лечебную сеть с жалобами интоксикационного и бронхолегочного характера, что свидетельствует о выраженной клинической картине

заболевания. При профилактической флюорографии заболевание было выявлено у 23,7% больных и у 7% больных – при обследовании по контакту в очагах, что указывает на малосимптомное течение заболевания у меньшей части больных. Все больные являлись бактериовыделителями и были госпитализированы в стационар на период прохождения основного курса лечения. МЛУ МБТ установлено у 11,6% пациентов в начале обследования. Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям по I режиму химиотерапии у 88,4% больных и по IV режиму химиотерапии у 11,6% больных. Прекращение бактериовыделения наступило у 78,2% больных в течение первых 6 месяцев лечения. В то же время клиническое излечение было достигнуто всего у 57,1% больных (табл. 1). Среди больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом данный показатель не имел достоверных статистических различий – 62,7% и 51,1% соответственно ($p>0,05$). Вклад хирургических методов лечения в излечение больных составил 5%, преимущественно при формировании туберкулом или ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Таблица 1

Исходы заболевания в когорте впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом (%)

Формы туберкулеза	Клиническое излечение (перевод в III группу)	Хроническое течение (перевод во ПА группу)	Умерли		Выбыли из-под наблюдения
			От туберкулеза	От других причин	
Инфильтративный n=169	62,7	29,0	1,8	2,4	4,1
Диссеминированный n=141	51,1	33,3	9,2	5,7	1,4
Всего n=310	57,1	31,0	5,2	3,9	2,9

n – абсолютное число больных в группе

При наблюдении в течение 8–12 месяцев у 31,0% больных, несмотря на лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и своевременную коррекцию химиотерапии, наблюдалось формирование хронических деструктивных форм, что обусловлено особенностями патогенеза заболевания и распространенными инфильтративно-альтеративными изменениями при выявлении. Умерли от прогрессирования туберкулеза 5,2% больных, умерли от других причин 3,9% больных. Выбыли из-под нашего наблюдения 2,9% больных из-за переезда в другие регионы, что не оказало статистически значимого влияния на другие исходы заболевания. Проведение рациональной фармакотерапии на основании действующих рекомендаций по лечению, своевременная коррекция и замена при непереносимости противотуберкулезных препаратов, проведение лечения в контролируемых

условиях позволяют говорить об адекватности применения химиотерапии. Достаточно низкий показатель излечения – 57,1% – при отсутствии фиброзных каверн при выявлении и соблюдении современных режимов лечения, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, влияющих на исход туберкулеза или ограничивающих химиотерапию, обусловили необходимость изучить особенности туберкулезного процесса при выявлении. Наше внимание привлекли больные, которые имели признаки острого прогрессирования инфильтративного или диссеминированного туберкулеза легких при выявлении, так как именно у данных больных встречалось торпидное течение процесса на фоне химиотерапии с сохранением деструкций.

Изучены признаки острого прогрессирования у всех больных из когорты (табл. 2) [11]. Ярко выраженная интоксикация имела у 22,3% больных. Рентгенологические признаки инфильтративно-альтеративного поражения, указывающие на острое прогрессирование, присутствовали у 36,1% больных. Лабораторные признаки выраженного иммунодефицита и эндотоксикоза имели 41,6% больных.

Таблица 2

Признаки острого прогрессирования при выявлении больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом, % (абс. ч)

Признаки остро прогрессирующего процесса при выявлении	Абс. ч. n=310	%
Клинические (наличие 3–4)	69	22,3
1. Повышение температуры тела выше 38 ⁰ С более 2 недель	69	22,3
2. Снижение веса более 10 кг за последние 6 месяцев	52	16,8
3. Выраженные ночные поты	76	24,5
4. Выраженная слабость	69	22,3
5. Понижение артериального давления	41	13,2
Рентгенологические (наличие 4–5 признаков)	112	36,1
1. Интенсивное неоднородное затемнение	169	54,5
2. Полости распада без четких наружных и внутренних контуров	224	72,3
3. Секвестры в полостях	99	31,9
4. Контактный путь поражения 6-го сегмента и плевры	71	22,9
5. Эффект «воздушной бронхограммы»	74	23,9
6. Очаги диссеминации средних и крупных размеров, склонные к слиянию, в очагах интенсивная тень в центре или полости распада	95	30,7
7. Нарастание рентгенологических изменений в течение 3–20 дней (при контрольных исследованиях в общей лечебной сети)	29	9,4
Лабораторные (наличие 2–5 признаков)	129	41,6
1. СОЭ более 30 мм в час	124	40
2. Абсолютная лимфопения менее 1200 кл/мл	84	27,1
3. Относительная лимфопения менее 20%	135	43,6

4. Токсическая зернистость нейтрофилов	34	11,0
5. Повышение С-реактивного белка более 5 мг/л	133	42,9
Сочетание клинических, рентгенологических и лабораторных признаков	69	22,3
Сочетание рентгенологических и лабораторных признаков	112	36,1

n – абсолютное число больных в группе

Изучение сочетания признаков острого прогрессирования среди больных в когорте показало, что в 22,3% случаев имелось сочетание клинических, рентгенологических и лабораторных признаков, а в 36,1% случаев сочетались рентгенологические и лабораторные признаки. Учитывая, что рентгенологические и лабораторные признаки наиболее объективно отражают остроту течения процесса, именно на основании данных признаков мы выделили в когорте 2 группы больных: первая группа 112 больных (36,1%) с признаками острого прогрессирования, вторая группа 198 больных (65,9%) без сочетания признаков острого прогрессирования.

Изучены исходы заболевания в группах больных с признаками и без признаков острого прогрессирования при выявлении (табл. 3). Клиническое излечение в 4,7 раза чаще наступало у больных без признаков острого прогрессирования (в 79,6% случаев), чем в группе больных с признаками острого прогрессирования (всего в 17,0% случаев ($p < 0,05$)). Именно в группе больных с острым прогрессированием при выявлении наблюдались хроническое течение процесса в 66,1% случаев и летальные исходы в 13,4% случаев, т.е. преобладали неблагоприятные исходы заболевания. Получены результаты, которые показывают выраженную зависимость исходов инфильтративного и диссеминированного туберкулеза с распадом от особенностей туберкулезного процесса при выявлении, а именно наличия или отсутствия признаков острого прогрессирования.

Таблица 3

Исходы заболевания в когорте впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом в зависимости от наличия или отсутствия признаков острого прогрессирования при выявлении, %

Группы больных	Клиническое излечение (перевод в III группу)	Хроническое течение (перевод во IIА группу)	Умерли		Выбыли из-под наблюдения
			от туберкулеза	от других причин	
Без признаков острого прогрессирования n=198	79,6	11,2	0,5	5,1	3,6

С признаками острого прогрессирования n=112	17,0	66,1	13,4	1,8	1,8
Всего n=310	57,1	31,0	5,2	3,9	2,9

n – абсолютное число больных в группе

Выраженный альтеративный компонент поражения, наблюдаемый у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом из группы с признаками острого прогрессирования, предопределил низкую эффективность лечения. Особенности патогенеза остро прогрессирующих деструктивных форм требуют активного применения патогенетической терапии и своевременного хирургического лечения, что позволит повысить результаты лечения. Наши наблюдения показали, что на результаты лечения во всей когорте больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом оказали влияние особенности процесса у больных с острым прогрессированием при выявлении, а также достаточно высокий удельный вес данных больных в когорте.

Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза наблюдалась всего у 11,6% в общей когорте из 310 больных с несколько большей частотой среди больных остро прогрессирующими формами 16,9% по сравнению с группой больных без признаков острого прогрессирования (у 8,7% больных ($p > 0,05$)). Спектр лекарственной устойчивости МБТ у 92% больных был представлен множественной лекарственной устойчивостью, включающей от 2 до 4 противотуберкулезных препаратов. Учитывая небольшой удельный вес больных с МЛУ МБТ в когорте, а также современные режимы химиотерапии, лекарственная устойчивость микобактерий в нашем исследовании не играла статистически значимой роли в исходах заболевания в исследуемой когорте больных. Прогрессирование процесса и формирование хронических деструктивных форм происходили на фоне противотуберкулезной терапии, применяемой с учетом спектра чувствительности МБТ и со своевременно проводимой коррекцией, что, по нашим наблюдениям, связано с особенностями патогенеза острого прогрессирования в виде необратимого альтеративного поражения легочной ткани на значительном протяжении и недостаточными возможностями организма по заживлению.

Заключение. Когортное исследование показало, что эффективность лечения впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с распадом была низкой по критерию клинического излечения, всего 57,1% случаев. Установлено, что у 36,1% впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным и

диссеминированным туберкулезом при выявлении наблюдались признаки остропрогрессирующего процесса. Эффективность лечения в группе больных без признаков острого прогрессирования по критерию клинического излечения составила 79,6%, что в 4,7 раза выше, чем в группе больных с признаками острого прогрессирования при выявлении заболевания (17,0% случаев). Результаты исследования показали, что при выявлении инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких в фазе распада целесообразно оценивать наличие или отсутствие признаков острого прогрессирования для интенсификации лечения у больных, имеющих данные признаки, с помощью патогенетической терапии и своевременного применения хирургических методов лечения. Решение данной проблемы позволит повысить эффективность лечения впервые выявленных больных по критерию клинического излечения, что приведет к уменьшению распространения туберкулезной инфекции в обществе и приблизит достижение глобальных целей, поставленных Всемирной организацией здравоохранения.

Список литературы

1. ВНА 67.1 Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. Женева, 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-ru.pdf?ua=1#page=25 (дата обращения: 30.12.2021).
2. WHO Global tuberculosis report 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> (дата обращения: 30.12.2021).
3. 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 // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 6. С. 9–22. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-2 (дата обращения: 30.12.2021).
4. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. // Вестник РАМН. 2018. № 5. С. 330-337. DOI: 10.15690/vramn1023.
5. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2019 г. Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://mednet.ru/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf> (дата обращения: 30.12.2021).
6. Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом,

зарегистрированных в городе Москве // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 10. С. 17-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26.

7. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты // Наука и инновации в медицине. 2017. Т. 2. № 2. С. 39-43. DOI: 10.35693/2500-1388-2017-0-2-39-43.

8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения: 30.12.2021).

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания 2014. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec3.pdf (дата обращения: 30.12.2021).

10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2018.pdf (дата обращения: 30.12.2021).

11. Челнокова О.Г. Особенности диагностики и лечения остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 377 с.