

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСНОВНОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕПРЯМОЙ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Пшеничникова И.М.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, e-mail: im_p@rambler.ru

Цель исследования: оценить результаты лимфотропной терапии изониазидом больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сравнении с пациентами, получавшими изониазид рутинными путями в отдаленном периоде. **Объектом исследования** явились 155 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких и 55 пациентов с диссеминированным туберкулезом легких. 121 пациент с инфильтративным и 25 больных диссеминированным туберкулезом легких получали лимфотропное введение изониазида в нескольких вариантах: 1%-ный р-р изониазида, 10%-ный р-р в составе лекарственной смеси с рН 6,9–7,4 подкожно в зоны лимфотропного введения, внутривнегочное введение 10%-ного р-ра изониазида. У всех пациентов суточная доза изониазида составляла 10 мг/кг массы тела, препарат вводился ежедневно. Применение различных вариантов лимфотропной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких улучшает отдаленные результаты лечения в различной степени. Не существенны различия в итогах лечения между группами с применением одномоментного лимфотропного введения изониазида и амикацина и традиционным лечением. Наилучшие результаты в отдаленном периоде получены при использовании модифицированного лимфотропного введения изониазида в лекарственной смеси с рН 6,9–7,4. В группе больных с модифицированным методом лимфотропного введения изониазида происходит более быстрое продвижение по группам диспансерного учета с наименьшими остаточными изменениями, реже возникает необходимость в хирургическом лечении, реже наблюдается неблагоприятное течение специфического процесса. У больных диссеминированным туберкулезом легких отмечается более длительное и менее благоприятное течение специфического процесса в отдаленном периоде, применение лимфотропного введения препаратов не приводит к существенному улучшению отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, диссеминированный, лимфотропная терапия, химиотерапия, эффективность лечения.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE MAIN COURSE OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS USING INDIRECT ENDOLYMPHATIC THERAPY IN THE LONG TERM

Pshenichnikova I.M.

FGBOU VO Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: im_p@rambler.ru

The aim of the study was to evaluate the results of lymphotropic therapy with isoniazid in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in comparison with patients who received isoniazid by routine routes in the long term. **The object of the study** were 155 newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and 55 patients with disseminated pulmonary tuberculosis. 121 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and 25 patients with disseminated pulmonary tuberculosis received lymphotropic administration of isoniazid in several variants: 1% sol. isoniazid, 10% sol. isoniazid as part of a drug mixture with a pH of 6.9–7.4 subcutaneously in zones of lymphotropic administration, intrapulmonary administration of 10% sol. H. In all, the daily dose of isoniazid was 10 mg / kg of body weight, the drug was administered daily. The use of various variants of lymphotropic therapy in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis improves long-term treatment results to varying degrees. There are no significant differences in the results of treatment between the groups using simultaneous lymphotropic administration of isoniazid and amikacin and traditional treatment. The best results in the long-term period were obtained using modified lymphotropic administration of isoniazid in a drug mixture with a pH of 6.9–7.4. In the group of patients with a modified method of lymphotropic administration of isoniazid, there is a faster progress in the groups of dispensary supervision with the least residual changes, less often there is a need for surgical treatment, less often there is an unfavorable course of a specific process. In patients with disseminated pulmonary tuberculosis, a longer and less favorable course of a specific process is observed in the long-term period, the use of lymphotropic administration of drugs does not lead to a significant improvement in long-term treatment results.

Keywords: infiltrative tuberculosis, disseminated, lymphotropic therapy, chemotherapy, treatment effectiveness.

В настоящее время наблюдается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в России в целом, в Пермском крае (ПК) в частности. Убедительно снижение показателей заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза – в 2 раза в течение 10 лет [1, 2, 3]. Однако в Пермском крае уровень заболеваемости туберкулезом остается в 1,5 раза выше среднероссийского (в 2023 г. ПК – 45,6*100 тыс., РФ – 28,9*100 тыс.) [4]. А уровень показателя болезненности более чем в 2 раза превышает среднероссийский (в 2023 г. ПК – 120,7*100 тыс., РФ – 54,5*100 тыс.). Этот показатель отражает формирование большого резервуара туберкулезной инфекции, который формируется за счет недостаточно эффективного лечения впервые выявленных больных и недостаточной санации больных с хроническими формами туберкулеза. Показатель клинического излечения в ПК в 2023 г. составил 28,4%, в среднем по РФ – 50,0%. Число впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения по I, II, III режимам в 2022 г., эффективно закончивших лечение, в 2023 г. составило 251 человека (64,7%). Следовательно, даже при чувствительности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам не наступает ожидаемый эффект от химиотерапии. Одним из способов повышения эффективности лечения является использование таргетной терапии, то есть с прицельной доставкой противотуберкулезных препаратов к пораженному органу. В течение десятилетий для целевой доставки противотуберкулезных препаратов в схемах химиотерапии с успехом используется лимфотропное введение лекарств [5, 6, 7]. При туберкулезе лимфатическая система является основной мишенью в первичном периоде патогенеза туберкулезной инфекции, но и во вторичном периоде также участвует в развитии активного воспаления и органном транспорте микобактерий [8]. Благодаря региональному введению препаратов, максимальному воздействию как на возбудителя, так и на органы-мишени (лимфатическую систему легких), хорошей переносимости, экономичности технологии лимфатического доступа привлекательны для фтизиатров и пульмонологов. Многими учеными была подтверждена эффективность лимфотропных методик по непосредственным результатам лечения больных туберкулезом детей, подростков и взрослых [9, 10, 11]. Но опубликованных наблюдений отдаленного периода немного.

Целью исследования было оценить результаты лимфотропной терапии изониазидом больных с впервые выявленным туберкулезом легких в отдаленном периоде в сравнении с пациентами, получавшими изониазид рутинными путями.

Материалы и методы исследования. Проведено открытое когортное контролируемое проспективное исследование. Объектом исследования явились 155 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТ) и 55 пациентов с диссеминированным туберкулезом легких (ДТ). 121 пациент с ИТ и 25 больных ДТ получали лимфотропное

введение изониазида. У всех суточная доза изониазида составляла 10 мг/кг массы тела, препарат вводился ежедневно. Критерии включения: впервые выявленный специфический процесс в легких, возраст 18–60 лет, сохраненная чувствительность к изониазиду, отсутствие противопоказаний к назначению изониазида, отрицательные результаты обследования на ВИЧ-инфекцию. Критерии исключения: наличие лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, отрыв от лечения.

Все пациенты были разделены на 7 групп: 1-ю группу составили 35 больных ИТ, которые получали изониазид (И) в виде 1%-ного раствора (рН 6,8) 50–60 мл (*ИТ-И*); 2-ю группу – 15 больных ИТ, которым вводился 1%-ный или 10%-ный изониазид в сочетании с амикацином (А) 1,0 (рН 6,4) (*ИТ-И+А*); 3-ю группу – 38 больных ИТ, у которых применялся модифицированный метод интерстициального введения изониазида в составе лекарственной смеси с рН 6,9–7,4 (*ИТ-ИрН6,9*); в контрольную группу (*ИТ-К*) вошли 34 пациента с ИТ с внутримышечным введением 10%-ного изониазида. 32 больных ИТ с проведением внутрилегочного введения изониазида методом игольно-струйных инъекций (ИСИ) образовали группу *ИТ-ИСИ*. Группу *ДТ-К* составили 30 больных диссеминированным туберкулезом легких с традиционной химиотерапией, а в группу *ДТ-И* вошли 25 пациентов с ДТ с разными вариантами вышеуказанной лимфотропной терапии. Фаза распада зарегистрирована у 73,1% больных 1-й группы, 50,0% – 2-й группы, 80,6% – 3-й группы, 85,3% – группы К, 100% – группы ИСИ, 87,1% – Д и 77,8% – Д-Л групп. Бактериовыделение имело место у 80,8% пациентов 1-й группы, 60,0%, 83,8%, 69,7%, 87,5%, 96,8% и 100% других групп соответственно. По половозрастному составу, социальному статусу и образовательному цензу группы больных сопоставимы.

Лимфотропные инъекции осуществлялись последовательно в область яремной ямки, за мечевидный отросток и в окологрудинную зону [6]. В группе ИТ-И 1%-ный раствор изониазида вводили подкожно капельно со скоростью 6–8 капель в минуту после предварительного введения 5 мл 0,25%-ного раствора новокаина с 5 тыс. ЕД гепарина для создания эффекта лимфотропности при усилении интерстициального транспорта. Пациентам группы ИТ-И+А, помимо 1%-ного раствора изониазида, следующим шагом в ту же зону вводили амикацин, разведенный в 0,25% растворе новокаина. Лекарственная смесь, вводимая больным группы ИТ-ИрН6,9, состояла из 10%-ного раствора изониазида в суточной дозировке, 2,5–5 тыс. ЕД гепарина, 2,0 мл 1%-ного диоксидина, 2,0 мл 2,4%-ного эуфиллина, 0,25%-ного новокаина, общий объем лекарственной смеси составлял 15–17 мл, проводилось медленное шприцевое введение, у части больных – с помощью инфузомата. В группе ИТ-ИСИ вводился 10%-ный раствор изониазида в количестве 1,0 мл в межреберье в проекции фокуса воспаления с помощью полуавтоматического комбинированного игольно-струйного

инъектора ИСИ-1 [12]. Внутривенное введение препаратов является вариантом местного лимфотропного лечения. Проводилось 30 инъекций на курс. В группе ДТ-К пациенты получали внутримышечное введение изониазида. Лица из группы ДТ-Н получали лимфотропное введение изониазида по 1-му и 3-му вариантам, без амикацина. Лимфотропное введение препаратов осуществлялось сразу после поступления в диспансер 53,9% больным группы ИТ-Н, 50,0% – ИТ-Н+А, 61,1% – ИТ-НрН6,9, 43,8% – группы ИТ-ИСИ; через 2 месяца от начала стационарного лечения 30,8%, 30,0%, 16,7%, 46,9% соответственно и 60,1% больных группы ДТ-Н; через 4 месяца обычной терапии у 3,8%, 22,0%, 16,7%, 6,3% соответственно и 39,1% пациентов группы ДТ-Н; у остальных – через 6 месяцев традиционной терапии. Все больные получали, помимо лимфотропного лечения, 3–4 других противотуберкулезных препарата первого ряда, патогенетическую терапию в виде антиоксидантов. Для оценки эффективности основного курса химиотерапии в отдаленном периоде использовали показатель клинического излечения, то есть перевод в 3-ю группу диспансерного учета по данным амбулаторных карт больных туберкулезом и карт диспансерного наблюдения.

При анализе полученных данных применяли непараметрические статистические методы (критерий углового преобразования Фишера ϕ^*).

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящей работе изучены отдаленные результаты лечения в сроки от 2 до 4 лет у 76% пациентов группы ИТ-Н, 100% – группы ИТ-Н+А, 89% – группы ИТ-НрН6,9, 71% – контрольной группы ИТ-К, 90% группы ИТ-ИСИ, 73% – ДТ-К, 77% – группы ДТ-Н. Оценивали эффективность различных методов лечения за 2 года наблюдения.

Исследование проводилось в период до 2020 года. Движение по группам диспансерного учета осуществлялось на основании приказа МЗ № 109 от 2003 года. Распределение больных по группам диспансерного учета через 1 год наблюдения представлено на рисунке 1. Диаграмма демонстрирует, что через 1 год наблюдения у фтизиатра больных ИТ наилучшие результаты получены у больных из группы ИТ-НрН6,9, там доля 2-й группы диспансерного учета выше, чем в других группах исследуемых и больных ($p < 0,05$, ϕ^*), то есть чаще возникало затихание туберкулезного процесса. Кроме того, наблюдался перевод пациентов в 3-ю группу диспансерного учета в 3% случаев, чего не встречалось в других группах наблюдения. По сравнению с группой ИТ-К группы ИТ-Н, ИТ-Н+А, ИТ-ИСИ также отличаются более скорым переводом лиц во 2-ю группу диспансерного учета при затихании специфического процесса. Данные соответствуют непосредственным результатам стационарного этапа лечения этих же групп больных, изученным авторами ранее [6]. Это свидетельствует о том, что при применении лимфотропной терапии заболевание протекает с более выраженной положительной динамикой, наблюдается стойкий терапевтический эффект. Это позволяет

снизить длительность основного курса лечения до минимума, как у пациентов с модифицированным методом лимфотропного введения изониазида. В группе ИТ-Н он составил 16,7 месяца, в группе ИТ-Н+А – 17,1 месяца, в группе ИТ-НрН6,9 – 14,6 месяца, в группе ИТ-К – 16,9 месяца и в группе ИТ-ИСИ – 16,7 месяца. Больные диссеминированным туберкулезом легких через 1 год наблюдения все наблюдались по 1-й группе диспансерного учета, так как диссеминированный процесс характеризуется большой распространенностью, протекает более длительно и менее благоприятно, чем инфильтративный, имеет отрицательный патоморфоз в течение последнего десятилетия.

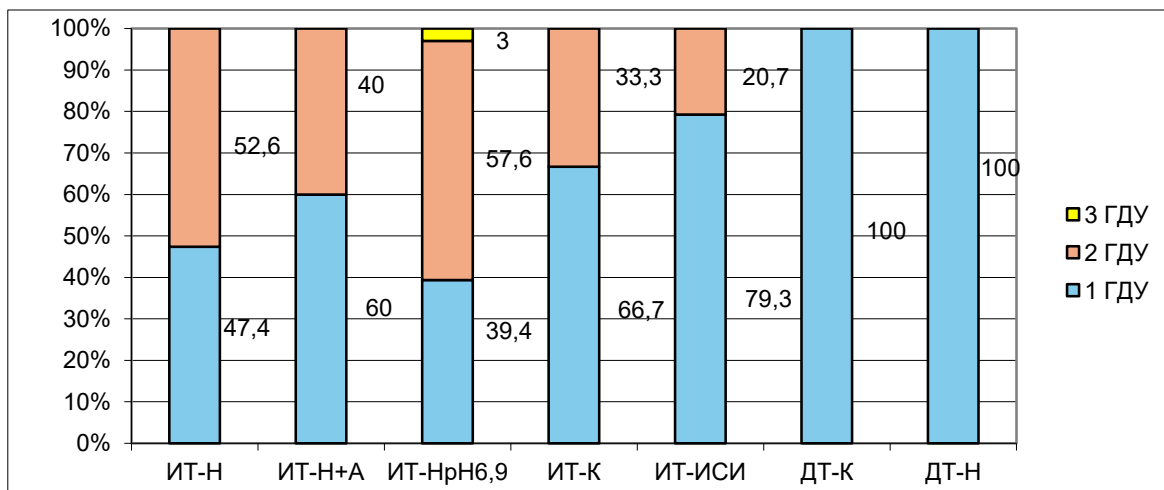


Рис. 1. Группы диспансерного учета через 1 год наблюдения (%)

Примечание: ГДУ – группа диспансерного учета

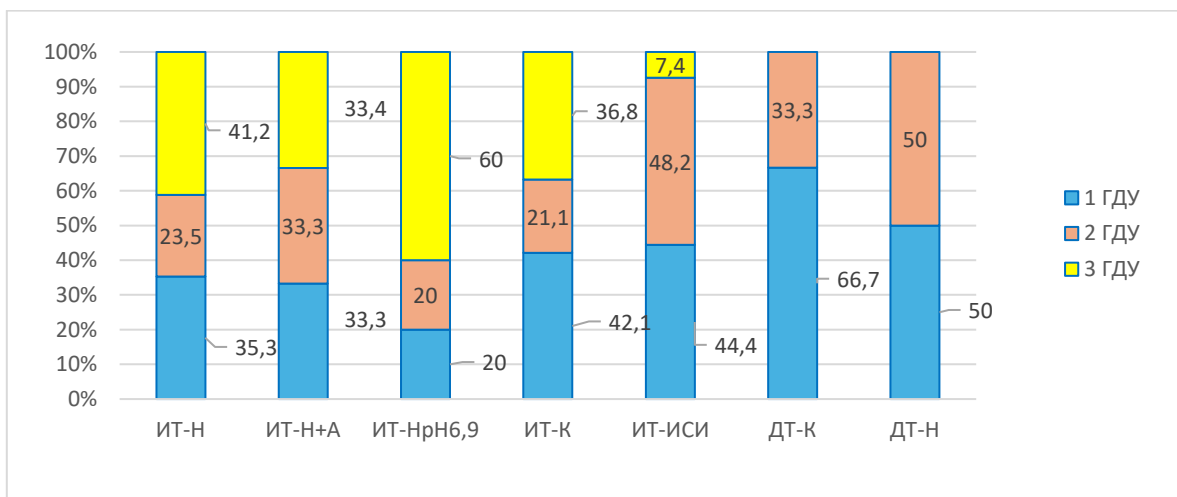


Рис. 2. Группы диспансерного учета через 2 года наблюдения (%)

Примечание: ГДУ – группа диспансерного учета

Через 2 года наблюдения сохранились выявленные различия в движении по группам диспансерного учета. На рисунке 2 показано, что доля лиц с клиническим излечением от инфильтративного туберкулеза легких в группе ИТ-НрН6,9 в 8 раз выше, чем в группе ИТ-ИСИ ($p < 0,05$, ϕ^*), в 2 раза выше, чем в группе ИТ-Н+А и в группе ИТ-К, в 1,5 раза выше, чем

в ИТ-Н группе. Важно, что у больных группы ИТ-НрН6,9 реже, чем у остальных, формировались большие остаточные изменения. Процент лиц, продолжающих наблюдаться по 1-й группе диспансерного учета с сохранением деструкции легких, в группе ИТ-НрН6,9 самый низкий (различия статистически значимы, $p < 0,05$, ϕ^*). Ранний рецидив зарегистрирован у 5,9% больных группы ИТ-Н 10% – группы ИТ-НрН6,9, 3,7% группы ИТ-ИСИ, 4,8% группы ДТ-К (различия статистически не достоверны). В группах больных диссеминированным туберкулезом легких через 2 года клиническое излечение не достигнуто ни у одного больного, но среди пациентов, получавших лимфотропную терапию, доля затихания специфического процесса несколько выше, чем без нее (различия статистически не достоверны).

Сравнивалась частота хирургических пособий в группах больных с инфильтративным туберкулезом легких (исключая группу ИТ-ИСИ). Оперативное лечение чаще производилось при сохранении полости деструкции в различные сроки наблюдения при отсутствии динамики от специфической химиотерапии, реже – при формировании туберкулемы. В большинстве случаев применялись резекционные методики в объеме до 1 доли. Всего за 2 года наблюдения хирургическим путем пролечены 31,6% больных группы ИТ-Н, 30,1% – группы ИТ-Н+А, 21,2% – группы ИТ-НрН6,9, 16,7% – группы ИТ-К. В группах ИТ-Н и ИТ-Н+А с лимфотропной терапией хирургическая активность была выше, в группе ИТ-НрН6,9 – находилась на том же уровне, что и в контрольной группе ИТ-К. Но в группе ИТ-К это не увеличило количество больных с клиническим излечением от туберкулеза по сравнению с группой ИТ-Н. В группе же ИТ-НрН6,9 с модифицированным методом лимфотропного введения изониазида эффективность консервативного лечения выше, а необходимость в хирургическом лечении была, соответственно, ниже.

При анализе случаев неблагоприятного течения специфического процесса выявлено, что прогрессирование чаще наблюдалось у пациентов группы ИТ-К (12,5%) и ИТ-Н группы (10,5%), реже – в группе ИТ-НрН6,9 (3%) ($p < 0,05$, ϕ^* , в сравнении с группой ИТ-К) и группе ИТ-ИСИ (3,5%) ($p < 0,05$, ϕ^* , в сравнении с группой ИТ-К), не наблюдалось в группе ИТ-Н+А. Ранний рецидив зафиксирован у 1 пациента группы ИТ-Н+А. Причины неблагоприятного течения в большинстве случаев были связаны с уклонением больных от лечения, алкоголизмом. Приведенные факты свидетельствуют о более стойком терапевтическом эффекте у больных с лекарственной устойчивостью МБТ в группах с модифицированным лимфотропным лечением и внутрилегочным введением изониазида. В группах с диссеминированным туберкулезом прогрессирование процесса также было связано с резистентностью МБТ к препаратам, наблюдалось в 9,1% в группе ДТ-К и 14,3% в группе ДТ-Н (различия статистически не достоверны).

За время наблюдения смертельные исходы зафиксированы у 8,3% больных группы ИТ-К, умерли 10,5% больных ИТ-Н группы, причины смерти не связаны с туберкулезом. В группах с диссеминированным туберкулезом легких также были случаи смерти не от туберкулеза (ДТ-К – 9,1%, ДТ-Н – 14,3%).

Взять туберкулез под контроль возможно только при наличии и доступности эффективной этиотропной терапии [13]. Эффективность лечения по стандартным режимам химиотерапии при сохранении чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду в целом для всех групп исследования несколько ниже в сравнении с результатами лечения, изложенными в литературе [13, 14]. Возможно, это связано с несвоевременным выявлением больных, несвоевременным стартом химиотерапии, формированием необратимых морфологических изменений в легких. Однако при сравнении отдаленных результатов основного курса лечения в разных группах наблюдения отмечается лучший результат среди пациентов, получавших лимфотропное введение изониазида. Это связано не только с целевой доставкой препарата в легкие, но и с санацией региональных лимфатических узлов, уменьшением лекарственной нагрузки на печень, сурфактантпротективным эффектом, контролируемым введением препарата, к тому же метод облегчал формирование приверженности к лечению у пациентов.

Выводы

Таким образом, изучение итогов лечения больных с различными путями введения изониазида в отдаленном периоде позволяет сделать следующие выводы.

1. Применение различных вариантов лимфотропной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких улучшает отдаленные результаты лечения в различной степени. Не существенны различия в итогах лечения между группами с применением одномоментного лимфотропного введения изониазида и амикацина и традиционным лечением. Наилучшие результаты в отдаленном периоде получены при использовании модифицированного лимфотропного введения изониазида в лекарственной смеси с рН 6,9–7,4.

2. В группе больных с модифицированным методом лимфотропного введения изониазида происходит более быстрое продвижение по группам ДУ с наименьшими остаточными изменениями, реже возникает необходимость в хирургическом лечении, реже наблюдается неблагоприятное течение специфического процесса.

3. У больных диссеминированным туберкулезом легких наблюдается более длительное и менее благоприятное течение специфического процесса в отдаленном периоде, применение лимфотропного введения препаратов не приводит к существенному улучшению отдаленных результатов лечения.

Список литературы

1. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И., Васильева Т.П., Александрова О.Ю., Галоян А.С. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // Туберкулез и болезни легких. 2023. Т. 101. № 5. С. 78-88. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2022. Т. 100. № 3. С. 6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
3. Санников А.Л., Заглубоцкая А.С. Пономаренко М.А. Эпидемиологический анализ проблемы туберкулеза в территориях сибирского федерального округа // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 12 (138). С. 1-6. DOI: 10.23670/IRJ.2023.138.128.
4. Пшеничникова И.М. Показатель смертности от туберкулеза в пермском крае в 2010-2021 гг. // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 2. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32483> (дата обращения: 20.06.2024). DOI: 10.17513/spno.32483.
5. Захаров А.В., Романов В.В., Эргешов А.Э. Пути повышения эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Врач. 2022. № 2. С. 5-11. DOI: 10.29296/25877305-2022-02-01.
6. Пшеничникова И.М. Уменьшение оксидативного стресса легочных мембран при лимфотропном введении изониазида // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2020. Т. 22. № 12. С. 8-12. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-12-8-12.
7. Наумов А.Г., Павлушин А.В., Сулягина Д.А., Чистякова И.В. Эффективность применения непрямого эндолимфатического введения противотуберкулезных препаратов в клинике туберкулеза органов дыхания в сравнении с регламентированными способами терапии // Медицинский альманах. 2018. № 4 (55). С. 98-102.
8. Винокуров А.С., Бережная О.О., Соколова И.А., Зайцева А.С. Особенности лимфогенного диссеминированного туберкулеза легких. Обзор и клиническое наблюдение // Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2019. С. 23-30. DOI: 10.26442/26190079.2019.190478.
9. Семкин В.А., Надточий А.Г., Возгомент О.В., Иванова А.А. Лимфатическая терапия и ее значение в комплексном лечении больных // Стоматология. 2020. Т. 99. № 5. С. 116-121. DOI: 10.17116/stomat202099051116.

10. Горяева Н.А., Завгородний И.Г., Горяев К.П. Лимфотропная терапия: история, достижения, перспективы // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2023. № 2. С. 17-26. DOI: 10.7242/2658-705X/2023.2.2.
11. Горяева Н.А., Завгородний И.Г., Горяев К.П. Пермская школа лимфологов: теория, эксперимент, клиника // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023. Т. 26, № 2. С. 86-95. DOI: 10.52581/1814-1471/85/10.
12. Нечаев О.И. Профессор В.А. Черкасов — ученик и продолжатель дела академика Е.А. Вагнера // Вестник уральской медицинской академической науки. 2017. Т. 14. № 1. С. 86-94. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-86-94.
13. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В. Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. 2023. Т. 101. № 2. С. 8-12. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.
14. Павлова М.В., Лушина О.В., Анисимова А.И., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Отдаленные результаты лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких // Медицинский совет. 2023. № 17 (20). С. 106-113. DOI: 10.21518/ms2023-328.