

На правах рукописи

ПЕТРОВА ЛИДИЯ ЕГОРОВНА

**ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ТУБЕРКУЛЕЗ.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ И ЕГО ИСХОДЫ**

14.00.43 – Пульмонология

14.00.26 – Фтизиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск 2003

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете и
на базе Томской областной туберкулезной клинической больницы

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Стрелис Айвар Карлович

Научный консультант кандидат медицинских наук
Стрелис Артур Айварович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Волков
Вениамин Тимофеевич
кандидат медицинских наук
Ленская Людмила Геннадьевна

Ведущая организация Алтайский государственный медицинский
университет (г. Барнаул)

Защита состоится " ____ " _____ 2003 года в _____ часов.
на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском
государственном медицинском университете (634050, г.Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр.
Ленина 107)

Автореферат разослан " ____ " _____ 2003г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

Актуальность проблемы: Сложная социально-экономическая ситуация в России самым неблагоприятным образом отражается на эпидемиологической обстановке по туберкулезу, изменяя его классические характеристики и особенности течения самого заболевания. Сегодня выявляются тяжелые и распространенные формы специфического процесса с казеозным компонентом, массивным бацилловыделением, с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, с выраженным интоксикационным синдромом [Хоменко А.Г., 1997, 1999; Баласанянц Г.С., 1999, 2000; 2002 Мишин В.Ю., 1999, 2000].

Из общей смертности от инфекционных болезней 75% составляет смертность от туберкулеза [Пунга В.В., 1997; Стоюнин М.Б., 1997; Дорошенкова А.Е., 1999]. Остропрогрессирующее течение заболевания имеет место чаще среди социально дезадаптированной части населения, имеющей клинико-лабораторные проявления вторичного иммунодефицита, белковой недостаточности и алиментарной дистрофии [Стрелис А.К., 1997, 1999; 2002, Греймер М.С., 1998; Кибрик Б.С., 1999]. Серьезные изменения приобрела и тактика лечения остропрогрессирующего туберкулеза, что связано, прежде всего с синтезом и внедрением в клиническую практику новых противотуберкулезных препаратов (рифампицина и пиперазинамида), высоким уровнем первичной лекарственной устойчивости МБТ к стрептомицину и тенденцией к сокращению сроков противотуберкулезной терапии (Стрелис А.К., 1997; Мишин В.Ю., 1999).

Поэтому необходимо выявить ведущие характеристики остропрогрессирующего туберкулеза, уточнить пути его диагностики и определить современные подходы к лечению рассматриваемой когорты больных. По данным литературы показана низкая эффективность лечения остропрогрессирующего туберкулеза легких (ОПТЛ) из-за позднего направления пациентов на стационарное лечение, обширности морфологических поражений легких и крайне тяжелым течением заболевания. [Аминев Х.К., 1999; Земскова З.С., Ерохин В.В., 1999; Краснов В.А., 2003, Кузьмин А.Н., Мишин В.Ю., 1999].

Резюмируя имеющиеся в литературе данные по этой проблеме нет четкого ответа на вопрос, какова должна быть современная тактика лечения этой когорты больных. Возможно ли использование массивной химиотерапии по стандартным схемам лечения ВОЗ при подобном течении туберкулеза? В каких случаях требуется строго индивидуализированный режим химиотерапии со щадящими вариантами ее применения? Какова общая продолжительность основного курса химиотерапии у больных ОПТЛ, и какова роль патогенетических средств воздействия на организм пациента? Все эти вопросы требуют углубленного изучения. В литературе имеются только отдельные сообщения, посвященные вопросам остропрогрессирующего туберкулеза, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Определить основные характеристики и оптимальные режимы лечения больных с остропрогрессирующим туберкулезом легких на современном этапе.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического течения остро прогрессирующего туберкулеза на современном этапе с учетом социального статуса пациентов.
2. Определить возможности применения стандартизованных схем лечения по схемам экспертов ВОЗ.
3. Изучить эффективность индивидуального подхода в лечении больных ОПТЛ с использованием патогенетических средств воздействия.
4. Проанализировать результаты постлечебного наблюдения за больными в обеих группах в течение 30 месяцев.

Научная новизна исследования

Впервые на основании углубленного клинического изучения с помощью математических методов исследования дана медико-социальная характеристика больных с ОПТЛ, изучены возможности применения стандартизованных схем химиотерапии для больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких, проанализированы ближайшие и отдаленные результаты медикаментозной терапии с наблюдением за пациентами до 30 месяцев. Впервые доказана эффективность использования адаптогена Абисоба у больных с казеозной пневмонией.

Практическая значимость

1. На основании проведенных исследований дана медико-социальная характеристика больных с ОПТЛ и определены ведущие клинические синдромы, которые позволяют своевременно осуществить диагностику этого заболевания.
2. Полученные данные позволяют рекомендовать стандартизованные схемы лечения ВОЗ для пациентов с ОПТЛ без отягощенного фона заболевания (при умеренном дефиците массы тела, благополучной медико-социальной характеристике без осложнений и тяжелых сопутствующих заболеваний).
3. Предложенный алгоритм действия врача при назначении комплексной терапии позволит избежать ошибок, предотвратить быстрое появление побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), не усугубить без того тяжелого состояния больного и избежать летального исхода.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практику работы Томского областного противотуберкулезного диспансера, городского противотуберкулезного диспансера г. Северска и используется в процессе обучения студентов, интернов СГМУ.

Положения, выносимые на защиту

1. Медико-социальный портрет больных остро прогрессирующим туберкулезом:
 - 78% составляют мужчины, социально дезадаптированные в обществе;
 - не работающие в 65% случаев;
 - страдающие бытовым пьянством в 40% случаев;

- не проходящие флюорографическое обследование более 2-х лет (75%) и обращающиеся за медицинской помощью в 80% случаев спустя 2 и более месяцев с момента развития болезни;
- отмечающие в 1/3 случаев неблагоприятные условия жизни;
- имеющие в 50% случаев семейный или бытовой контакт с лицами, страдающими активным туберкулезом.

2. Общая характеристика ОПТЛ. Клинико-лабораторно-рентгенологические признаки болезни и необходимые методы обследования в период проведения основного курса лечения больных.

3. Общая тактика медикаментозного лечения больных ОПТЛ с применением стандартных схем химиотерапии и индивидуализированного отхода в зависимости от клинико-лабораторно-рентгенологических характеристик болезни пациента.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на:

- Республиканской конференции «Актуальные вопросы теории и практики физической медицины» (Иваново, 1993г.)
- Юбилейной научно-практической конференции фтизиатров с международным участием (Томск, 1999г.)
- IV съезде научно-медицинской ассоциации фтизиатров (Йошкар-Ола, 1999г.)
- Научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии во фтизиатрии» (Томск, 2002г.)
- VII съезде фтизиатров России с международным участием (Москва, 2003г.)
- 32 Всемирном конгрессе Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (Париж, 2001г.)

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 16 статьях, в том числе в 12 статьях центральной и местной печати и 4 за рубежом. Получено положительное решение на изобретение по заявке №2002118883/14. «Способ лечения казеозной пневмонии с применением Абисиба и его фитоцидной фракции».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 203 источника, в том числе 176 отечественных и 27 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами, 34 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Сибирского государственного медицинского университета, на базе областной клинической туберкулезной больницы и областного противотуберкулезного диспансера.

В настоящую работу включены клинико-эпидемиологический анализ и результаты лечения 134 впервые выявленных больных с остро прогрессирующим течением туберкулеза легких, которые начинали курс химиотерапии в областной туберкулезной клинической больнице, затем для дальнейшего лечения и наблюдения передавались в областной противотуберкулезный диспансер (постлечебное наблюдение).

Материалом изучения и анализа являлась документация: истории болезни этих больных (форма №003/у), медицинские карты амбулаторного наблюдения (форма учета №081), контрольные карточки диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений (форма учета №1161), медицинские карты лечения больного туберкулезом (ТБ01).

Выделение больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких проводилось на основании комплекса исследований, который был определен в работах Земсковой З.С., (1996); Баласанянц Г.С., (1998); Хоменко А.Г., Мишина В.Ю., Чуканова В.И., (1999); Ерохина В.В., (2001) и включал следующее.

- Общепринятые лабораторные исследования, входящие в клинический минимум обследования больного туберкулезом (общий анализ крови, мочи), биохимический и иммунологический анализы крови.

- Обязательное рентгенологическое обследование для определения клинической формы и распространенности специфического процесса, включая обзорные снимки органов грудной клетки, томографию легких.

- Микроскопию мокроты с окраской по методу Циля-Нильсена и посеvy на твердые питательные среды с обязательным определением чувствительности МБТ к ПТП I – II ряда.

- Исследования функциональных параметров органов дыхания и сердечно-сосудистой системы организма (ФВД, ФБС, ЭКГ).

Среди пролеченных больных преобладали мужчины – 78%, женщин было 22%. Две трети пациентов находились в возрасте от 31 года до 50 лет. Причем на возрастную группу от 31 до 40 лет приходилось 34%, от 41 до 50 лет – 31%, на группу 51 – 60 лет и старше – 21%, и меньше всего (14%) на группу 20-30 лет.

На основании рандомизированного неслепого контролируемого исследования пациенты распределены на две сравниваемые группы (А и Б) в соответствии с поставленными задачами.

Группа А (79 больных) получала лечение согласно традиционным принципам российской фтизиатрической школы: индивидуальный подход к назначению ПТП каждому пациенту с учетом возраста, массы тела, путей введения туберкулостатиков, сопутствующих заболеваний, побочных реакций с

применением по показаниям патогенетической терапии и хирургических вмешательств.

Группа Б (55 больных) применяли стандартизированное лечение согласно требованиям I категории ВОЗ. Лечение делилось на две фазы: интенсивную и продолжающуюся в зависимости от сроков абациллирования мокроты больного методом прямой микроскопии на предыдущем этапе без учета клинических особенностей самой формы ОПТЛ. В этой группе пациентов не использовалась патогенетическая терапия и хирургические вмешательства.

Структура клинических форм у больных с впервые выявленным остро прогрессирующим туберкулезом в обеих группах достоверно между собой не отличалась и представлена на рис.1.

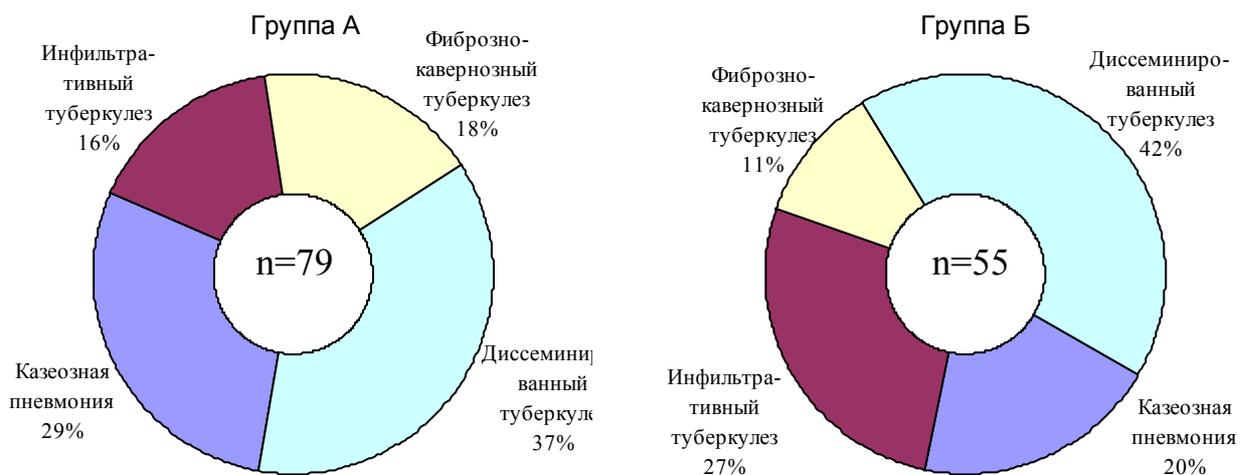


Рисунок 1. Структура клинических форм ОПТЛ при поступлении больных на стационарное лечение.

Наиболее часто определялась диссеминированная форма легочного туберкулеза с выраженным казеозным компонентом – у 37% больных группы А и у 42% лиц группы Б ($p=0,34$). На втором месте была казеозная пневмония – у 29% пациентов группы А и у 20% больных группы Б ($p=0,16$). Третьим по частоте был инфильтративный туберкулез с бронхогенным засевом в противоположное легкое у 16% лиц группы А и 27% больных группы Б ($p=0,10$), а тяжелый впервые выявленный фиброзно-кавернозный туберкулез легких был диагностирован у 18% пациентов группы А и 11% больных группы Б ($p=0,20$).

Необходимо подчеркнуть, что на фоне диссеминированного туберкулеза легких имело место специфическое поражение и ряда других органов у 31% больных группы А и у 25% пациентов группы Б: гортани – у 8% больных группы А и у 5% пациентов группы Б ($p=0,45$), почек – у 9% больных группы А и у 3% пациентов группы Б ($p=0,20$), плевры – у 9% больных группы А и у 2% пациентов группы Б ($p=0,48$), языка – у 3% больных группы А.

Основными осложнениями туберкулезного заболевания являлись: дыхательная недостаточность у 74% больных группы А и у 67% пациентов группы Б ($p=0,28$), сердечно-сосудистая недостаточность – у 18% больных

группы А и у 27% пациентов группы Б ($p=0,09$), алиментарная дистрофия и кахексия у 94% больных группы А и у 87% пациентов группы Б ($p=0,44$).

Клиническое обследование больных ОПТЛ начинали с подробного изучения жалоб и анамнеза болезни. Особое внимание уделялось началу заболевания, длительности его от момента появления первых признаков болезни до периода обращения за медицинской помощью. Анализировались жалобы общего характера и симптомы со стороны бронхо-легочной системы, а также других органов. Фиксировался способ выявления заболевания (по обращению, профилактический осмотр).

Большое внимание уделялось эпидемиологическому анамнезу данной категории пациентов (контакт с больными туберкулезом в семье, на работе, в местах заключения, в быту). Изучался социальный статус наблюдаемых пациентов: возраст, наличие работы, семьи, сопутствующих и фоновых заболеваний, вредных привычек.

В характеристике объективного статуса отмечали: общее состояние пациента, наличие дефицита массы тела, температурную реакцию организма, параметры, определяющие тяжесть состояния больного, а так же изменения со стороны других органов (патологические шумы, изменение АД, пульс, ЧДД, увеличение печени, появление отеков на ногах).

Лабораторная диагностика включала следующие исследования.

Исследование показателей периферической крови [Меньшиков В.В., 1987].

Определение лимфоцитарного индекса (ЛИ)

ЛИ (клеточный тест реактивности) рассчитывали по методу, предложенному Б.Ф. Шаганом (1931). Для этого определяли отношение относительного числа лимфоцитов к относительному числу нейтрофилов.

Определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)

ЛИИ (косвенный тест эндотоксикоза), предложенный Кальф-Калифом в 1941г. в модификации В.С. Васильева и соавторстве (1984).

$$ЛИИ = \frac{(4mn + 3ю + 2п + с) \cdot (пл.кл. + 1)}{(мон + лимф) \cdot (эоз + 1)}$$

где mn – миелоциты, $ю$ – юные, $п$ – палочкоядерные нейтрофилы, $с$ – сегменто-ядерные нейтрофилы, $пл.кл.$ – плазматические клетки, $эоз$ – эозинофилы, $лимф$ – лимфоциты. В норме ЛИИ составляет 0,3-1,5 усл. единиц.

Исследование клеточного состава костного мозга

Стерильную пункцию каждому пациенту проводили после его добровольного согласия на саму процедуру. Аспирацию костного мозга для цитологического исследования осуществляли с помощью иглы И.А.Кассирского из грудины по средней линии на уровне прикрепления третьего и четвертого реберного хряща, предварительно обезболив мягкие ткани и надкостницу 0,5% раствором новокаина. После того, как игла проникла в костномозговую полость, что сопровождалось характерным хрустом,

извлекали мандрен, на иглу насаживали 10-граммовый шприц и насасывали костный мозг (0,1-0,2 мм).

Аспират растягивали между двумя шлифованными стеклами, после сушки фиксировали в смеси Никифорова и окрашивали в азуриI-эозином по методу Нохта-Максимова [Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., 1992].

Микроскопическое исследование костного мозга осуществляли на бинокулярном микроскопе (Nicon, Япония) с использованием иммерсионного объектива. Результаты качественного и количественного состава костного мозга выражали в форме таблицы (миелограммы).

Статистическая обработка результатов исследования

Для решения задачи по оптимизации и стандартизации сбора информации о больных ОПТЛ использовали специальную «карту-носитель информации».

Статистическая обработка материалов исследований выполнялась на персональном компьютере с помощью пакета Statistica 6.0 for Windows. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 7.0.

Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальными в группах пользовались критерием согласия Колмагорова-Смирнова.

Для проверки достоверности различий между исследуемыми группами, в которых данные распределялись по нормальному закону, пользовались t -критерием Стьюдента.

Достоверность различий в случае, если закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, проверяли при помощи U -критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (в случае независимых совокупностей) и W -критерия Уилкоксона (в случае зависимых совокупностей) [Урбах В.Ю., 1975; Иванов Ю.И., 1990; Гланц С., 1998].

Для изучения причин, влияющих на образование ОПТЛ и факторов, обуславливающих излечение пациента в ходе проведенной терапии, качественные признаки сравнивались при помощи точного теста (ϕ) Фишера.

Для определения существования функциональных связей между параметрами вычисляли коэффициент корреляции R Спирмана, который считали достоверными при $p < 0,05$ [Лакин Г.Ф., 1980].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование причин, способствующих развитию ОПТЛ, выявило преобладающее значение социальных факторов (рис.2).

Так в обеих группах наблюдения преобладали неработающие лица: 62% в группе А и 67% в группе Б ($p=0,33$); 12% больных в группе А и 18% больных в группе Б ($p=0,39$) являлись инвалидами по общему заболеванию и пенсионерами, т.е. не имели постоянного источника дохода или имели его

низкий уровень. Работали всего 22% больных в группе А и 15% пациентов в группе Б ($p=0,21$).

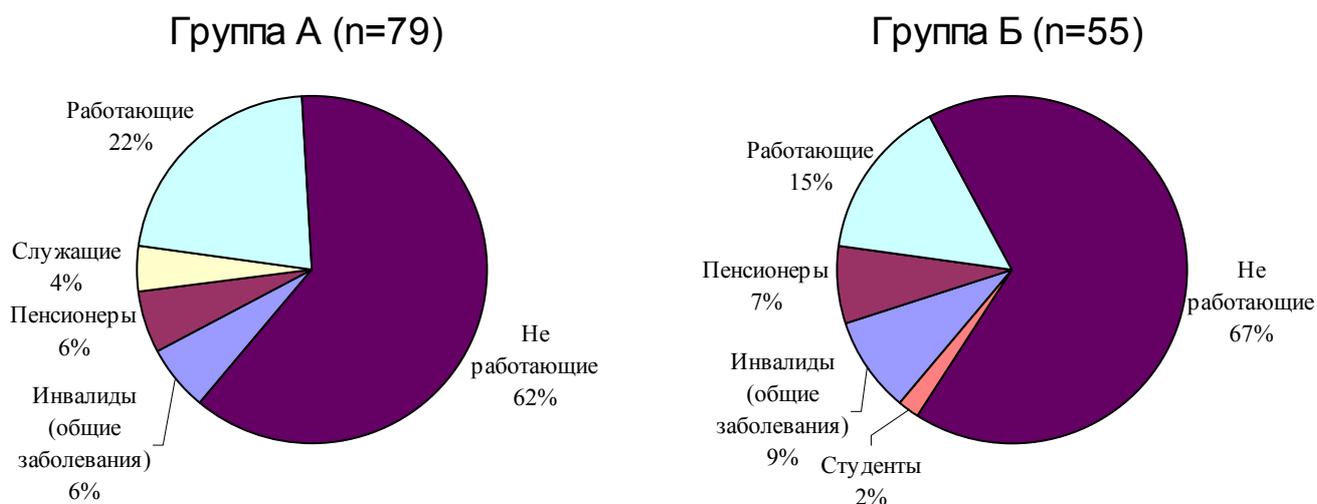


Рисунок 2. Структура социальной характеристики больных с ОПТЛ

Более трети больных на момент обследования не состояли в браке: 38% в группе А и 33% – в группе Б ($p=0,33$). Между тем, 34% пациентов из группы А и 29% из группы Б ($p=0,51$) имели неблагоприятные условия жизни и труда. Ранее находились в местах лишения свободы 22% пациентов группы А и 27% группы Б ($p=0,29$).

Высокую степень социальной дезадаптации у существенной части больных подчеркивает и значительный удельный вес лиц, злоупотребляющих алкоголем – 39% в группе А и 49% в группе Б ($p=0,17$) или употребляющих наркотики – 5% в группе А и 2% в группе Б ($p=0,32$).

Куращими было 73% лиц группы А и 80% пациентов группы Б ($p=0,25$), причем среди них стаж курильщика более десяти лет имели 63% в группе А и 67% в группе Б ($p=0,39$).

Несомненный интерес представляют у больных ОПТЛ также сопутствующая патология и фоновые состояния, которые представлены в таблице 1.

Так, у 63% наблюдавшихся нами пациентов отмечались сопутствующие заболевания, при этом среди них были лица, имеющие не одно, а несколько хронических заболеваний. В основном преобладали болезни желудочно-кишечного тракта (хронический описторхоз, гепатохолецистит, цирроз печени и язвенная болезнь желудка) у 23% больных группы А и 27% больных группы Б ($p=0,35$).

Хронические неспецифические заболевания легких регистрировались у 19% больных группы А и у 15% больных группы Б ($p=0,35$). Среди лиц, подвергнутых ФБС изменения со стороны слизистых оболочек трахеобронхиального дерева констатированы еще чаще – у 42% больных группы А и у 39% больных группы Б ($p=0,38$).

Фоновым стрессорным состоянием в развитии ОПТЛ явились операции по различным причинам у 20% больных группы А и у 16% больных группы Б ($p=0,20$). Проявления алиментарной дистрофии наблюдались у 95% больных группы А и у 93% больных группы Б ($p=0,43$).

Таблица 1

Сопутствующая патология и фоновые состояния у обследованных больных с ОПТЛ

Показатель	Группа А, n=79	Группа Б, n=55	Достоверность различий, р (рф)
Сопутствующие заболевания			
Отсутствуют	20 (25 %)	15 (27 %)	0,48
ХНЗЛ	15 (19 %)	8 (15 %)	0,33
Заболевания желудочно-кишечного тракта	18 (23 %)	15 (27 %)	0,35
Заболевания почек	12 (15 %)	9 (16 %)	0,52
Операции по другим причинам	16 (20%)	9 (16%)	0,20
Фоновые состояния	41 (52%)	20 (36%)	0,06
Дефицит массы тела			
5 – 10 кг	9 (11 %)	9 (16 %)	0,28
11 -20 кг	40 (51 %)	30 (55 %)	0,39
Более 21 кг	26 (33 %)	12 (22 %)	0,11

Больные ОПТЛ до выявления заболевания имели неблагоприятное, в эпидемиологическом отношении, окружение по туберкулезу. В наших исследованиях установлен туберкулезный контакт на уровне семьи у 30% больных из группы А и 27% в группе Б ($p=0,42$). Еще в 23% и 29% случаев соответственно в группах А и Б он был вероятен в быту или на работе ($p=0,21$). Сведения эпидемиологического анамнеза рассматриваемой когорты больных представлены в таблице 2.

Обращают на себя внимание и особенности выявления ОПТЛ. Так, основная масса больных – 82% больных группы А и 85% группы Б ($p=0,40$) были выявлены при обращении за медицинской помощью с выраженными клиническими проявлениями заболевания. При проведении анализа сроков от момента появления первых симптомов заболевания до появления больного в стационаре была установлена различная острота развития клинических проявлений ОПТЛ. Острейшее развитие специфического процесса отмечено у 4% больных группы А и 7% группы Б ($p=0,31$), когда они уже в течение первых 2-х недель оказывались в поле зрения врачей с симптомами заболевания. Острое развитие (в течение первых 2-х месяцев) клинической картины болезни определялось у 45% больных группы А и 44% группы Б ($p=0,32$). Подострое развитие заболевания (в течение трех и более месяцев) встречалось у половины

больных в обеих группах наблюдения ($p=0,52$). Четверть пациентов из обеих групп были доставлены в стационар машиной скорой медицинской помощи ($p=0,57$). В 5% случаев в группе Б и 10% в группе А причиной неотложной госпитализации явились легочное кровотечение или кровохарканье. Кроме того, имела место предварительная госпитализация в терапевтические и пульмонологические отделения ЛПУ с жалобами бронхолегочного интоксикационного характера у 22% больных группы А и 20% больных группы Б ($p=0,50$). Следует отметить, что 19% больных группы А и 20% пациентов группы Б ($p=0,53$) первоначально обращались в поликлинику общего профиля к терапевту или оториноларингологу с жалобами на боль в горле и осиплость голоса.

Таблица 2. Эпидемиологический анамнез и способы выявления больных ОПТЛ

Показатель	Группа А (n=79)	Группа Б (n=55)	Достоверность различий, P (p_{ϕ})
Тубконтакт			
Не установлен	37 (47 %)	24 (44 %)	0,43
Установлен	24 (30 %)	15 (27 %)	0,42
Возможен в быту	17 (23 %)	16 (29 %)	0,21
Длительность заболевания до выявления ОПТЛ			
До двух недель	3 (4 %)	4 (7 %)	0,31
До одного месяца	13 (16 %)	11 (20 %)	0,38
До двух месяцев	23 (29 %)	12 (22 %)	0,23
Три и более месяцев	40 (51 %)	28 (51 %)	0,54
Последнее R- обследование			
1 год назад	20 (25 %)	18 (33 %)	0,23
2 года назад	26 (33 %)	11 (20 %)	0,07
3 года назад	10 (13 %)	15 (27 %)	0,03
5 и более лет назад	23 (29 %)	11 (20 %)	0,16
Способ выявления			
Профосмотр	14 (18 %)	8 (15 %)	0,40
Обращение:	65 (82%)	47 (85%)	0,40
по «скорой помощи»	20 (25 %)	14 (25 %)	0,57
Поликлиника	15 (19%)	11 (20%)	0,53
Обл туберкулезный диспансер	8 (10%)	7 (13%)	0,41
терапевтическое отделение ЛПУ	17 (22%)	11 (20%)	0,50
хирургическое отделение ЛПУ	5 (6%)	4 (7%)	0,56

Выявление по обращению непосредственно к фтизиатру составило только 10 и 13% в рассматриваемых группах больных ($p=0,41$).

В силу особенностей течения туберкулеза низким оказался процент выявления ОПТЛ при профилактических осмотрах – 18% в группе А и 15% в группе Б ($p=0,40$). При изучении регулярности прохождения флюорографических осмотров установлено, что 75% пациентов группы А и 67% группы Б ($p=0,23$) не обследовались от 2 до 5 лет.

Анализ данных обследования больных ОПТЛ подтвердил общую тяжесть их состояния. Яркие выраженные симптомы интоксикации, особенно у больных с казеозной пневмонией и инфильтративным туберкулезом легких напоминали

картину тяжелого сепсиса. Слабость и адинамия регистрировалась у каждого второго в обеих сравниваемых группах ($p=0,62$). Повышенная температура тела регистрировалась у всех пациентов в диапазоне от умеренной лихорадки ($38^{\circ} - 39^{\circ}C$) до высокой ($39^{\circ} - 40^{\circ}C$), усиленная потливость у 97% больных группы А и 98% больных группы Б ($p=0,54$).

Клиническую картину усугубляла дыхательная недостаточность и выраженный бронхитический синдром. Среди грудных симптомов особо значимыми являлись кашель, одышка и боли в грудной клетке. Выделение мокроты от скудной до обильной имело место у 90% больных группы А и у 84% пациентов группы Б ($p=0,67$). Мокрота в основном носила слизистогнойный и гнойный характер у 56% больных группы А и у 64% – группы Б ($p=0,35$). Одышка регистрировалась при малой нагрузке или в покое у 60% больных группы А и у 55% больных группы Б ($p=0,54$). Боли в грудной клетке наблюдались у половины больных в сравниваемых группах ($p=0,50$).

При объективном обследовании бледность кожных покровов констатирована у 80% больных группы А и 71% пациентов группы Б ($p=0,16$), с землистым оттенком – у 13% группы А и у 16% лиц группы Б ($p=0,54$). У всех больных ОПТЛ отмечалось тахипное с частотой от 25 до 30 и более дыхательных движений в минуту. При аускультации у 75% больных группы А и у 67% больных группы Б ($p=0,23$) выслушивалось жесткое дыхание с бронхиальным оттенком и массой рассеянных хрипов. Кроме того имели место явления полиорганной недостаточности: у всех больных отмечалась тахикардия в диапазоне от 80 до 120 ударов в минуту, низкое артериальное давление. Глухость тонов сердца и ослабление первого тона определялись у 29% больных группы А и у 25% – группы Б ($p=0,54$).

У 68% больных группы А и у 65% – группы Б ($p=0,41$) имелись увеличенная печень на 2 см. и более, положительный симптом поколачивания поясничной области у 14% больных группы А и у 18% – группы Б ($p=0,41$). Пастозность и отеки на ногах присутствовали у 19% больных группы А и у 15% больных группы Б ($p=0,48$).

Анализ гемограмм у больных в обеих сравниваемых группах (табл.3) позволил установить статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение СОЭ, общего количества лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови по сравнению со здоровыми лицами.

Нами выявлено статистически значимое снижение содержания гемоглобина. У больных с казеозной пневмонией количество эритроцитов варьировало в диапазоне от 2,5 до 3,5 Т/л, гемоглобина от 68 до 118 г/л. У 39% больных группы А и 29% больных группы Б ($p=0,41$) отмечалось появление эритроцитов различной величины (анизоцитоз) и формы (пойкилоцитоз). Лимфоцитарный индекс (ЛИ) – клеточный тест реактивности у больных ОПТЛ на момент поступления был на 69,8% ниже значений нормы ($0,74\pm 0,14$ усл. ед.). Он составил в группе А $0,29\pm 0,03$ и в группе Б $0,22\pm 0,02$ с диапазоном колебаний от 0,04 до 1,1 усл. ед. в группе А и от 0,03 до 0,7 усл. ед. в группе Б.

Гематологические показатели ($X \pm m$) у больных с ОПТЛ на момент поступления в стационар

Показатель	Здоровые	Группа А	Группа Б	p
СОЭ, мм/ч	7,9±0,3	48,0±2,1**	47,3±2,3**	0,55
Лейкоциты, Г/л	6,2±0,4	13,2±1,3*	11,8±0,6*	0,87
Эритроциты, Т/л	4,8±0,0	4,8±1,2	4,9±2,5	0,90
Гемоглобин, г/л	153,5±0,8	117,3±2,7*	114,9±3,6*	0,39
Эозинофилы, %	1,7±0,4**	2,1±0,3**	4,3±1,8**	0,23
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,8±0,4	11,0±0,6**	8,5±0,8**	0,014
Сегментоядерные нейтрофилы, %	50,6±2,1	62,6±1,1*	62,7±1,5*	0,74
Лимфоциты, %	39,7±2,0	15,9±1,2**	18,9±1,2**	0,014
Моноциты, %	6,1±0,1	8,9±0,5*	7,8±0,5*	0,18

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении здоровых и больных

При этом максимальное снижение величины этого показателя было зарегистрировано у больных с казеозной пневмонией (0,05 усл. ед.) и диссеминированным туберкулезом легких (0,04 усл. ед.).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) – клеточный тест интоксикации у больных с ОПТЛ до начала лечения был выше на 65% нормы (1,55±0,18 усл. ед.) с диапазоном колебаний в группе А от 0,9 до 10,1 усл. ед., в группе Б – от 1,0 до 2,0 усл. ед.

Микробиологическая идентификация возбудителя туберкулеза легких проводилась у всех 134 больных ОПТЛ и обнаружила наличие МБТ в мокроте у 90% больных группы А и 84% больных группы Б ($p=0,21$) методом прямой микроскопии по Циль-Нильсену. Методом посева на питательные среды МБТ выявлены у 95% больных в группе А и 96% больных группы Б ($p=0,67$).

Необходимо отметить, что в целом у 57% больных группы А и 60% пациентов группы Б ($p=0,52$) бацилловыделение было обильным, у 24% в группе А и у 20% больных группы Б ($p=0,45$) умеренным, у 8% в группе А и у 5% больных в группе Б ($p=0,45$) скудным. В течение 1-1,5 месяцев произошел быстрый обильный рост МБТ более 100 колоний у 68% больных группы А и у 71% больных группы Б ($p=0,56$). Более медленный рост МБТ в количестве от 30 до 50 колоний наблюдался у 21% больных группы А и у 22% больных группы Б ($p=0,35$).

Наиболее важным параметром при изучении МБТ явилось наличие у них первичной лекарственной устойчивости к ПТП. У 26% пациентов группы А и у 28% больных группы Б ($p=0,33$) диагностировалась устойчивость МБТ к одному противотуберкулезному препарату. Монорезистентность чаще всего имела отдельно к S, R и E. Полирезистентность (H+S+R) МБТ была обнаружена у 4% больных группы А и у 6% больных группы Б ($p=0,65$); устойчивость к 5 препаратам I-II ряда (R+S+H+E+K) отмечена у 1% больных группы А и у 4% больных группы Б ($p=0,37$).

Изучение рентгенологической картины ОПТЛ позволило установить особенности объема и характера поражений, а также отмечен полиморфизм рентгенологических проявлений специфического процесса у этих больных.

У 99% больных группы А и 98% больных группы Б ($p=0,31$) изменения в легких носили двухсторонний характер, включая двухстороннюю диссеминацию (мелко-крупноочаговую), казеозные или фиброзно-кавернозные изменения, обширные инфильтраты с засевами в противоположное легкое. Чаще встречались правосторонние процессы, а у 70% больных группы А и 64% пациентов группы Б ($p=0,38$) имели 3 и более пораженных сегментов. При казеозной пневмонии встречалось субтотальное или тотальное поражение одного или обоих легких.

99% больных группы А и 95% пациентов группы Б ($p=0,55$) имели деструктивные изменения в легочной ткани разных размеров, конфигурации и численности, в виде единичных (от 1 до 4 полостей в зоне поражения) у 81% больных группы А и 76% больных группы Б ($p=0,33$), групповых (от 5 до 10) у 4% больных группы А и 5% больных группы Б ($p=0,48$), множественных – у 14% больных группы А и 14% пациентов группы Б ($p=0,53$). Различными были и размеры полостей от малых (до 2 см.) у 41% больных группы А и 53% больных группы Б ($p=0,19$), до средних (до 5 см) – у 38% больных группы А и 33% больных группы Б ($p=0,33$) и крупных у 22% больных группы А и 15% больных группы Б ($p=0,21$). В основном были большие и гигантские полости, зачастую тонкостенные, особенно у пациентов с казеозной пневмонией, но иногда встречались и сформированные каверны у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом. Структура инфильтративных изменений также была неоднородной: сплошное гомогенное затемнение имело место у 16% больных группы А и у 7% пациентов группы Б ($p=0,09$), негетогенное затемнение – у 12% больных группы А и 15% пациентов группы Б ($p=0,39$). Крупноочаговые (фокусные) затемнения были зафиксированы у 51% больных группы А и 58% пациентов группы Б ($p=0,25$). При этом у 16% больных группы А и 13% пациентов группы Б ($p=0,37$) имел место выраженный пневмофиброз. Особенно он наблюдался среди лиц с впервые выявленным фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Расширение и деформация корней легких наблюдалась у 22% больных группы А и 35% пациентов группы Б ($p=0,07$). Отсутствие четких контуров регистрировалась у 16% больных группы А и у 13% пациентов группы Б ($p=0,11$).

У больных с казеозной пневмонией (37% больных группы А и 35% пациентов группы Б) наложение фибрина на плевру создавали эффект пониженной прозрачности. Плевральные спайки имелись у 13% больных группы А и 15% пациентов группы Б ($p=0,47$). У 9% больных группы А и 15% пациентов группы Б ($p=0,39$) было выявлено специфическое осложнение легочного процесса в виде экссудативного плеврита.

Лечение больных с ОПТЛ осуществлялось в соответствии с целями и задачами исследования. Был использован весь арсенал современных противотуберкулезных препаратов с учетом лекарственной чувствительности МБТ и индивидуальной переносимости. Критериями оценки результатов лечения больных ОПТЛ являлись динамика клинических, гематологических, рентгенологических признаков, негативация мокроты.

Больные группы А (79 человек) получали лечение согласно принципам традиционной российской противотуберкулезной школы.

В зависимости от состояния пациента и стадии специфического процесса больным группы А назначались следующие режимы химиотерапии, которые создавали максимально терапевтические и, в то же время, щадящие концентрации ПТП с учетом метода введения и времени приема в течение суток.

1 режим: R (300 - 600 мг)	перорально 7 ³⁰ -8 ³⁰ натощак
S (0,5 - 0,75 - 1,0 гр)	в/м 10 ⁰⁰ -11 ⁰⁰
H (0,3 - 0,6 гр)	в/м, в/в 11 ⁰⁰ - 12 ⁰⁰
	per os 13 ⁰⁰ - 13 ³⁰ перед обедом
Z (1,5 - 2,0 гр)	per os 14 ⁰⁰ - 15 ⁰⁰ после обеда
2 режим: S (0,5 - 0,75 - 1,0 гр)	в/м 10 ⁰⁰ -11 ⁰⁰
H (0,3 - 0,6 гр)	в/м, в/в 11 ⁰⁰ - 12 ⁰⁰ , per os 13 ⁰⁰ - 13 ³⁰
R (300 - 600 мг)	per os 13 ⁰⁰ - 13 ³⁰ перед обедом
Z (1,5 - 2,0 гр)	per os 14 ⁰⁰ - 15 ⁰⁰ после обеда
3 режим: R (300 - 600 мг)	per os 7 ³⁰ -8 ³⁰ натощак
S (0,5 - 0,75 - 1,0 гр)	в/м 10 ⁰⁰ -11 ⁰⁰
H (0,3 - 0,6 гр)	в/м, в/в 11 ⁰⁰ - 12 ⁰⁰
Z (1,5 - 2,0 гр)	per os 14 ⁰⁰ - 15 ⁰⁰ после обеда
E (0,8 -1,2 – 1,6 гр)	per os 18 ⁰⁰ после ужина

С целью обеспечения контролируемости лечения и для достижения максимально пиковых концентраций ПТП, мы предпочли парентеральные методы их введения – внутривенный и внутримышечный, особенно самого эффективного – изониазида ежедневно, либо по интермиттирующей методике введения препарата. А для уменьшения повреждающего действия рифампицина на ферментную систему печени, особенно у пациентов, имеющих сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта, препарат вводился местно-эндобронхиально.

Для ускорения ликвидации проявлений специфической интоксикации широко использовалась **дезинтоксикационная терапия** (внутривенное вливание гемодеза, полиглюкина, плазмы, физиологического раствора, 5% раствора глюкозы с витаминами), а также экстракорпоральные методы воздействия на организм больного: ВЛОК, плазмоферез.

В качестве дезинтоксикационного средства и адаптогена для ускорения нормализации показателей крови применялся Абисиб и его фитонцидная фракция у 20 больных казеозной пневмонией.

Группа Б (55 больных) получала стандартизированное лечение согласно схемам I категории ВОЗ (табл.4) с пероральным приемом ПТП и учетом массы тела пациентов. Лечение делилось на две фазы: интенсивную и продолжающуюся в зависимости от абациллирования больного методом прямой микроскопии. В лечение не применялась патогенетическая терапия и хирургические вмешательства.

Рекомендуемые схемы лечения взрослых больных туберкулезом, относящихся к I категории ВОЗ (для больных группы Б).

Масса тела до начала лечения (кг)	Начальная фаза 2 мес.				Фаза продолжения 6 или 8 мес.		
					6 мес.		8 мес.
	HR таблетка 100-150мг 150-300мг	Z, таблетка 500мг	E, таблетка 400мг	S, порошок для инъекц., 1г	HR Таблетка 100-150 мг	H таблетка 300мг	HR таблетка 100-150мг 150-300мг
<33	2 табл. (100-150мг) ежедневно	2 табл. ежедневно	2 табл. ежедневно	500мг ежедневно	2 табл.3 раза в неделю	1 табл. 3 раза в неделю	2 табл. (100-50мг) ежедневно
33-50	3 табл. (100-150мг) ежедневно	3 табл. ежедневно	2 табл. ежедневно	750мг ежедневно	3 табл. 3 раза в неделю	1 табл. 3 раза в неделю	1 табл. (300-150мг) ежедневно
>50	2 табл. (150-300мг) ежедневно	4 табл. ежедневно	3 табл. ежедневно	1г ежедневно	4 табл. 3 раза в неделю	1 табл. 3 раза в неделю	1 табл. (300-150мг) ежедневно

Группа А – продолжительность стационарного этапа лечения составила **5,8±0,2** месяца (в диапазоне от 3 до 13 месяцев).

Общий курс терапии (включая сроки лечения в стационаре, в условиях дневного стационара и амбулаторный прием ПТП) составил 11,9±0,3 месяца.

Интенсивная фаза лечения включала прием 170,4±10,1 дозы ПТП.

Продолжающая фаза – 201,4±9,4 дозы ПТП.

Группа Б – продолжительность стационарного этапа лечения составила **4,3±0,3** месяца (в диапазоне от 2 до 8 месяцев).

Общий курс терапии – 9,8±0,4 месяца.

Интенсивная фаза лечения включала прием 118,1±5,2 дозы ПТП.

Продолжающая фаза – 189,0±11,1 доз ПТП.

В процессе лечения больных с ОПТЛ в обеих сравниваемых группах отмечалось появление токсических, аллергических и токсико-аллергических побочных реакций. У 10% больных это были неустраняемые токсические поражения печени, которые требовали отмены препарата. У 23% больных группы А и у 13% больных группы Б (p=0,18) развились диспептические расстройства с незначительной желтухой; у 9% больных группы А и у 2% пациентов группы Б (p=0,20) возникли признаки периферической полинейропатии, а у 4% больных группы А и у 2% пациентов группы Б (p=0,55)

появились выраженные артралгии, особенно плечевых и тазобедренных суставов.

Аллергические побочные реакции наблюдались в виде зуда и сыпи кожных покровов у 10% больных группы А и у 7% больных группы Б ($p=0,54$). У 4% пациентов группы А и Б ($p=0,67$) наблюдалось сочетание токсических и аллергических побочных реакций. Попытка выявить корреляционную зависимость между уже имеющимися сопутствующими заболеваниями и развитием на их фоне побочных реакций в нашем исследовании не удалась. Непереносимость больными отдельных противотуберкулезных препаратов наблюдалась у 19% больных группы А и у 27% пациентов группы Б ($p=0,15$), чаще всего это касалось изониазида, рифампицина и пиразинамида.

Вместе с тем, подтверждена обратная зависимость наличия отеков от содержания общего белка сыворотки крови ($R=-0,60$; $p=0,034$) и прямая – от дефицита массы тела ($R=0,51$; $p=0,044$). Кроме того, количество сывороточного белка оказалось функционально связано со степенью выраженности побочных реакций и их частотой: $R=-0,42$; $p=0,038$.

Индивидуальный подход и стандартизованный режим в лечении больных с ОПТЛ только после 5 месяцев привели к существенной эволюции клинико-лабораторных показателей. Так в удовлетворительном состоянии находились 77% больных группы А и 64% группы Б ($p=0,19$). У них сохранялись только кашель со скудным количеством мокроты и одышка при физической нагрузке. При объективном обследовании выслушивалось жесткое дыхание с превалированием сухих хрипов. Тяжелое и крайне тяжелое состояние сохранялось у 10% больных группы А и 14% лиц группы Б ($p=0,33$). В картине крови появляются статистически достоверные позитивные сдвиги (табл.5): произошло снижение СОЭ, количества лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, увеличилось количество лимфоцитов у больных в обеих сравниваемых группах.

Моноцитоз по-прежнему сохранялся в обеих группах, а количество эозинофилов группе А увеличилось до $7,2\pm 2,0\%$, т.е. на 3,6% или в 2 раза по сравнению с предыдущими показателями, и сохранялся высоким в группе Б – $5,3\pm 0,7\%$. Показатели красной крови продолжали тенденцию к нормализации: количество эритроцитов составляло $4,0\pm 0,1$ Т/л в обеих группах, гемоглобин в группе А составил $132,2\pm 2,4$ г/л, а в группе Б – $134,1\pm 2,4$ г/л ($p=0,86$).

Только у 15% в группе А и 18% в группе Б в анализах периферической крови сохранялся анизо-пойкилоцитоз.

Значения ЛИ и ЛИИ в группах улучшились в два раза: в группе А возросли до $4,6\pm 0,04$ усл. ед., а в группе Б – до $0,43\pm 0,03$ усл. ед. по мере уменьшения интоксикации пришел к норме показатель ЛИИ – в группе А он стал $1,66\pm 0,09$ усл. ед., а в группе Б – $1,78\pm 0,13$ усл. ед.

Таблица 5

Динамика изменения показателей ($X \pm m$) периферической крови у больных ОПТЛ

Показатель	Группа А (n=79)	Группа Б (n=55)	Р
Через 5 месяцев			
СОЭ, мм/ч	26,0±2,0 *	27,6±3,2 *	0,69
Лейкоциты, Г/л	8,6±0,4 *	8,6±0,6	0,59
Эритроциты, Т/л	4,0±0,1	4,0±0,1	0,66
Гемоглобин, г/л	132,2±2,4 *	134,1±2,4 *	0,86
Эозинофилы, %	7,2±2,0 **	5,3±0,7 *	0,30
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,7±0,5 *	3,4±0,5 *	0,18
Сегментоядерные нейтрофилы, %	55,3±1,1 *	54,8±1,6 *	0,73
Лимфоциты, %	26,1±1,3 *	26,1±2,0 *	0,57
Моноциты, %	9,3±0,5	8,3±0,8	0,28

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем в начале лечения.

Негативация мокроты методом прямой микроскопии произошла у 83% больных группы А и 87% пациентов группы Б ($p=0,37$), методом посева на питательные среды у 68 % больных группы А и у 69% лиц группы Б ($p=0,54$). Но к этому времени наблюдения отмечаются два негативных момента: увеличение числа больных с МЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам в 9 раз в группе А и в 2 раза в группе Б, появляется и феномен «амплификации» у больных в обеих группах.

Рентгенологическая динамика характеризовалась замедленным темпом регрессии туберкулезного процесса: только у 3% больных группы А и 5% лиц группы Б ($p=0,33$) регистрировалось закрытие полостей распада. При этом в 2 раза уменьшилось количество больных, у которых регистрировалось гомогенное, сплошное затемнение в легких и в 2 раза увеличилось количество больных с мелкоочаговой структурой затемнения на рентгенограммах. У 27% больных группы А и 24% пациентов группы Б ($p=0,43$) констатировалось уменьшение объема легочной поверхности.

К концу курса химиотерапии 75% больных группы А и 64% больных группы Б ($p=0,19$) имели удовлетворительное состояние и жалоб не предъявляли. При объективном обследовании основными дыхательными шумами у этих больных было жесткое и везикулярное дыхание с незначительным количеством сухих рассеянных хрипов.

На 12 месяце от начала терапии в обеих группах больных практически нормализовались показатели СОЭ, лейкоцитов, исчезла лимфопения. Наметилась тенденция к снижению моноцитов. Количество эритроцитов и гемоглобина крови также пришли к норме.

Абациллирование мокроты к концу года лечения произошло у 88% больных группы А и у 93% пациентов группы Б ($p=0,57$) методом прямой микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену и методом посева на питательные среды у 88% больных группы А и у 89% больных группы Б ($p=0,37$). МЛУ МБТ регистрировалась у 9% больных группы А и у 7% лиц группы Б ($p=0,49$).

Через 12 месяцев наблюдения была получена положительная рентгенологическая динамика у 72% больных группы А и 73% пациентов группы Б ($p=0,37$). Полостные изменения в легких отсутствовали у 43% больных группы А и у 45% лиц группы Б ($p=0,41$) при этом превалировали единичные полости у 53% больных группы А и у 45% лиц группы Б ($p=0,27$). Отрицательная рентгенологическая динамика отмечалась у 14% больных группы А и у 26% больных группы Б ($p=0,09$) на фоне прогрессирования туберкулеза. Выраженный пневмофиброз зарегистрирован у 43% больных группы А и у 30% больных группы Б ($p=0,12$).

По всей вероятности, традиционная методика лечения больных с ОПТЛ на фоне казеозного компонента, несмотря на применение патогенетических средств воздействия, не способствует быстрому закрытию полостей распада и не препятствует фиброзной трансформации самой легочной ткани. Особенно это проявляется у больных с казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Между тем, применение местного, эндобронхиального введения противотуберкулезных препаратов, отразилось на уменьшении размеров полостей в зоне поражения. Так, средние и крупные полости в легких фиксировались только у 11% больных группы А и у 26% больных группы Б ($p=0,15$). Снижению количества излеченных лиц в группе А способствовал больший процент пациентов (8%), вышедших из под наблюдения по различным причинам (отрыв от лечения), чем в группе Б (2%) ($p=0,14$). Прогрессирующее течение специфического процесса отмечалось у 8% больных группы А и у 2% пациентов группы Б ($p=0,14$).

Постлечебный период наблюдения (24 и 30 месяцев) характеризовался достаточно благоприятным течением специфического процесса в обеих сравниваемых группах. Так, 86% больных группы А и у 90% пациентов группы Б ($p=0,35$) вели активный образ жизни не предъявляли жалоб и не имели в объективном статусе патологических отклонений (рис.3).

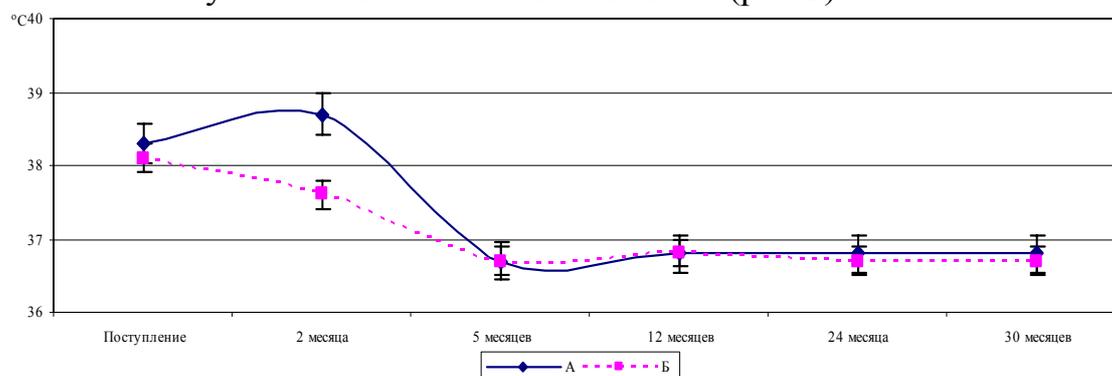


Рисунок 3. Динамика средней температуры у больных с ОПТЛ в процессе лечения

Гематологические показатели у этих больных не имели отклонений от нормы. Положительный эффект по стойкому абациллированию достигнут у 89% больных группы А и у 88% больных группы Б ($p=0,55$).

Закрытие полостей распада произошло у 83% больных группы А и у 76% пациентов группы Б ($p=0,57$). В основном при рентгенологическом обследовании фиксировалась мелкоочаговая структура затемнений на фоне умеренного фиброза легочной ткани. Однако, пневмоцирроз констатирован у 25% больных группы А и у 17% лиц группы Б ($p=0,23$).

Прогрессирующее течение заболевания отмечено у 3% больных группы А и у 4% больных группы Б ($p=0,56$).

За период наблюдения (рис.4) умерло от туберкулеза 24% больных группы А и 15% больных группы Б ($p=0,23$). Основной причиной смерти явилось прогрессирование туберкулезного процесса у 82% больных с казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулезом на фоне МЛУ МБТ.

18% пациентов умерло от осложнений специфического процесса при прогрессирующем его течении.

Снято с диспансерного учета 11% больных группы А и 14% больных группы Б ($p=0,48$).

Клиническое излечение с преобладающими фиброзно-очаговыми изменениями и пневмоциррозом отмечено у 62% больных группы А и 67% больных группы Б ($p=0,39$).

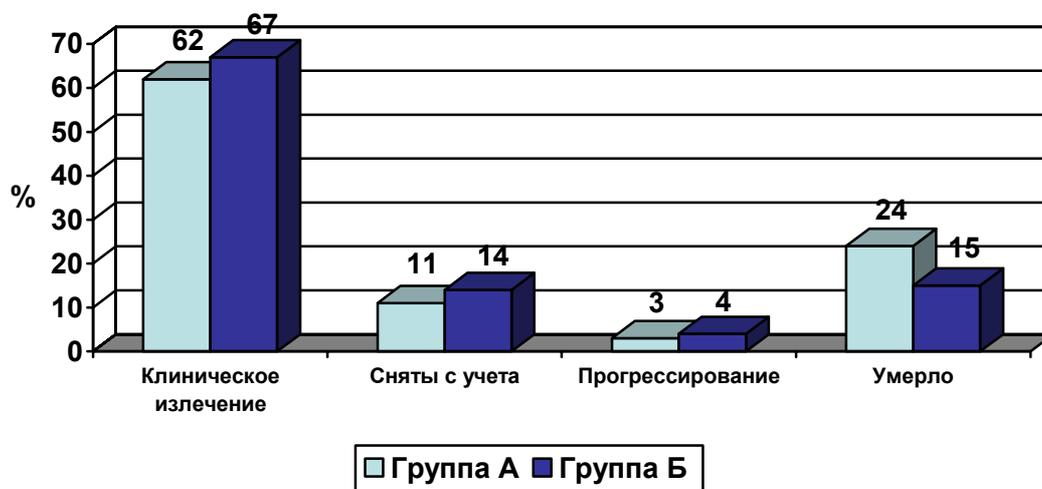


Рисунок 4. Исходы лечения больных с ОПТЛ.

В постлечебный период наблюдения социальный статус больных с ОПТЛ претерпел значительные изменения (рис.5).

Лидирующее место в обеих группах занимают инвалиды по туберкулезу: 48% больных в группе А и 38% больных в группе Б ($p=0,51$). Работающих стало 27% больных в группе А и 29% больных в группе Б ($p=0,37$).

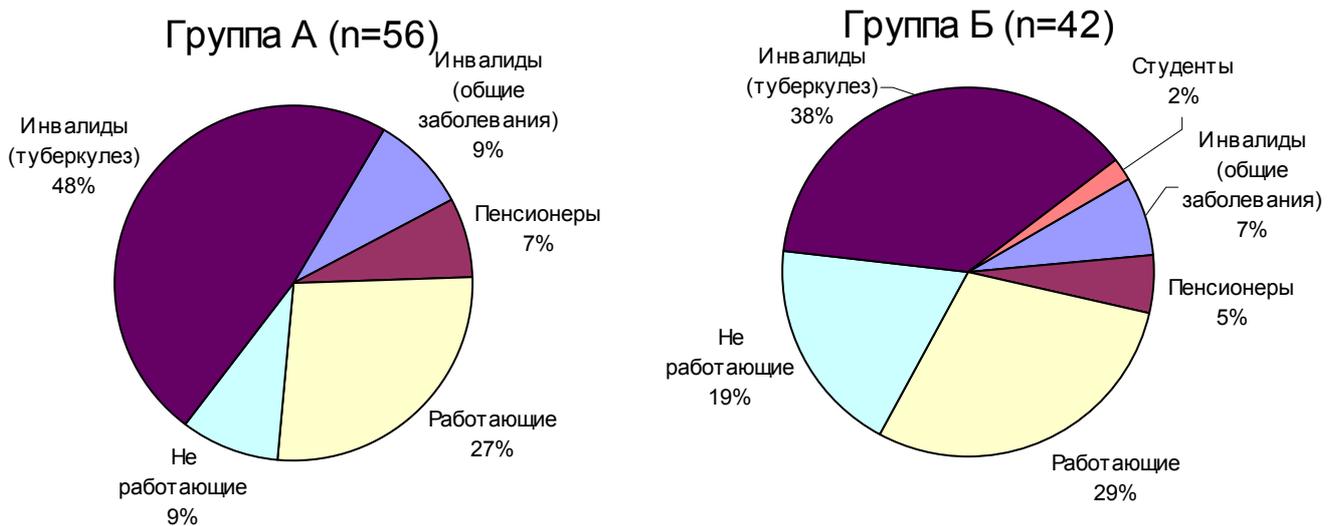


Рисунок 5. Структура социального статуса больных с ОПТЛ в постлечебном периоде наблюдения (через 30 месяцев).

Для повышения эффективности лечения больных с казеозной пневмонией, снятия выраженности симптомов интоксикации, ускорения нормализации показателей системы крови, уменьшения побочных реакций на противотуберкулезную химиотерапию, нами применен препарат Абисиб по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды и его фитонцидная фракция по 2 столовых ложки перед едой, предварительно растворив ее в 50 граммах воды. Курс лечения равнялся 2 месяца.

При применении Абисоба у больных с казеозной пневмонией уменьшилась выраженность интоксикационного и бронхитического синдромов, возросло относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови и уровень лимфоидных клеток в костном мозге, снизилось абсолютное содержание палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови, увеличился уровень гемоглобина в эритроцитах и повысилось количество эритроидных элементов в костном мозге, снизилось СОЭ. Это соответствует нормализации адаптационных реакций организма и является благоприятным объективным признаком течения заболевания на фоне проведения противотуберкулезной терапии.

Предложенный нами Алгоритм действия врача-фтизиатра при выборе терапии для больных с ОПТЛ (Приложение 1) прост в применении и дает возможность прогнозировать эффективность лечения, предотвратить появление неустраняемых побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

ВЫВОДЫ

1. Остропрогрессирующим туберкулезом легких (ОПТЛ) болеют в 78% случаев мужчины, социально дезадаптированные в обществе: треть их ранее пребывала в местах лишения свободы; в 65% случаев – они не работающие, и не заботящиеся о своем здоровье, так как 3/4 из них не проходили флюорографического обследования легких более двух лет, а 80% обратилось за медицинской помощью через два месяца и более от начала самого заболевания; 30% лиц отмечали наличие неблагоприятных условий жизни, а 40% страдали

бытовым пьянством или хроническим алкоголизмом; более половины имели семейный или бытовой контакт с больными активным туберкулезом.

2. Клиническая картина ОПТЛ (казеозная пневмония, обширные инфильтративные и диссеминированные поражения с казеозным компонентом, распространенный впервые выявленный фиброзно-кавернозный процесс в легких) характеризуется острым началом заболевания с синдромом воспаления легочной ткани и выраженными проявлениями общей интоксикации на фоне вторичного иммунодефицита, заметного белкового голодания и алиментарной дистрофии. Бронхолегочные проявления и дыхательная недостаточность у 84% больных является следствием обширных поражений легочной ткани с преобладанием экссудативно-казеозной тканевой реакции и быстрым образованием деструкции.

3. В мокроте 90% больных ОПТЛ обнаруживаются МБТ при обычной микроскопии мазка мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. Бактериовыделение в 64% случаев характеризуется, как обильное быстрорастущими (в первые 1 – 1,5 месяца) МБТ, имеющими у 1/3 больных первичную лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

4. Показатели периферической крови у больных с ОПТЛ (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, сегментоядерный нейтрофилез, лимфопения, низкий лимфоцитарный индекс и высокий показатель ЛИИ) характеризуют выраженность интоксикационного синдрома, состояние клеточной резистентности и отражают степень нарушения адаптационных реакций организма больного.

5. Стандартизованный подход в терапии больных ОПТЛ, включающий применение массивной химиотерапии возможен только у лиц безотягощающего фона для основного заболевания. При этом требуется удлинение на 2-3 месяца классической схемы химиотерапии ВОЗ как в интенсивной, так и в продолжающейся фазах лечения на основании учета рентгенологических признаков, гематологических показателей и сроков негативации мокроты.

6. Индивидуальные схемы химиотерапии с применением патогенетических средств при ОПТЛ обеспечивают более быстрый темп негативации мокроты и закрытия полостей распада в легких, уменьшают вероятность трансформации пораженной зоны легкого в пневмоцирроз. Однако, на конечном этапе наблюдения (30 месяцев) показатели излечения от туберкулеза в группах А и Б достоверной разницы не имели.

7. Совместное использование противотуберкулезных препаратов с Абисибом и его фитонцидной фракции заметно снижают выраженность клинических проявлений заболевания, стимулируют эритролимфопоэтические ростки кроветворения, существенно повышают адаптационные реакции организма больных ОПТЛ.

Практические рекомендации

1. Появление остро прогрессирующих форм туберкулеза среди впервые выявленных является тревожным признаком и отражает в целом утяжеление общей эпидемиологической ситуации по данному инфекционному заболеванию в Томской области. Диагностика ОПТЛ порой затруднительна, каждый четвертый пациент госпитализируется в терапевтическое или пульмонологическое отделения ЛПУ с различными предварительными диагнозами (крупозная пневмония, распадающаяся опухоль легкого и т.д.). На прием к фтизиатру обращается только один из десяти больных с клиникой ОПТЛ.
2. Преобладающие выявления больных бронхопульмональными поражениями с дыхательной недостаточностью на фоне выраженных симптомов интоксикации в лечебно-профилактических учреждениях общей лечебной сети определяет необходимость первоочередного их включения в дифференциально-диагностический ряд на предмет обследования на туберкулез. Обязательным является микроскопия мазка мокроты на МБТ, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, учет медико-социального портрета самого пациента.
3. Использование стандартизованных режимов химиотерапии является оправданным в современных эпидемиологических условиях Западной Сибири при лечении больных без отягощающих основное заболевание факторов.
4. Отсутствие осложнений во фтизиатрической практике при применении Абисиба и его фитоцидной фракции позволяет их рекомендовать в качестве патогенетического средства в комплексном лечении больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. А.К. Стрелис, В.Ю. Блинов, Г.В. Янова, Л.Е. Петрова. **АУФОК и гальванизация туберкулезной полости в сочетании с внутривенным капельным введением туберкулостатиков** // Сборник трудов конференции «актуальные вопросы теории и практики физической медицины». – Иваново, 1993. – С. 48-50.
2. Г.В.Янова, А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова. **Дизайны международного клинического исследования по туберкулезу в г.Томске** // Тезисы докладов юбилейной научно-практической конференции фтизиатров с международным участием. – Томск, 1999. – С.44.
3. Л.Е.Петрова, А.К. Стрелис, Г.В. Янова. **Казеозная пневмония в Томской области и ее лечение** // Тезисы докладов юбилейной научно-практической конференции фтизиатров с международным участием. – Томск, 1999. – С.54.
4. Л.Е.Петрова, А.К. Стрелис, Г.В. Янова. **Остро прогрессирующий туберкулез и проблема лечения больных** // Тезисы докладов IV съезда

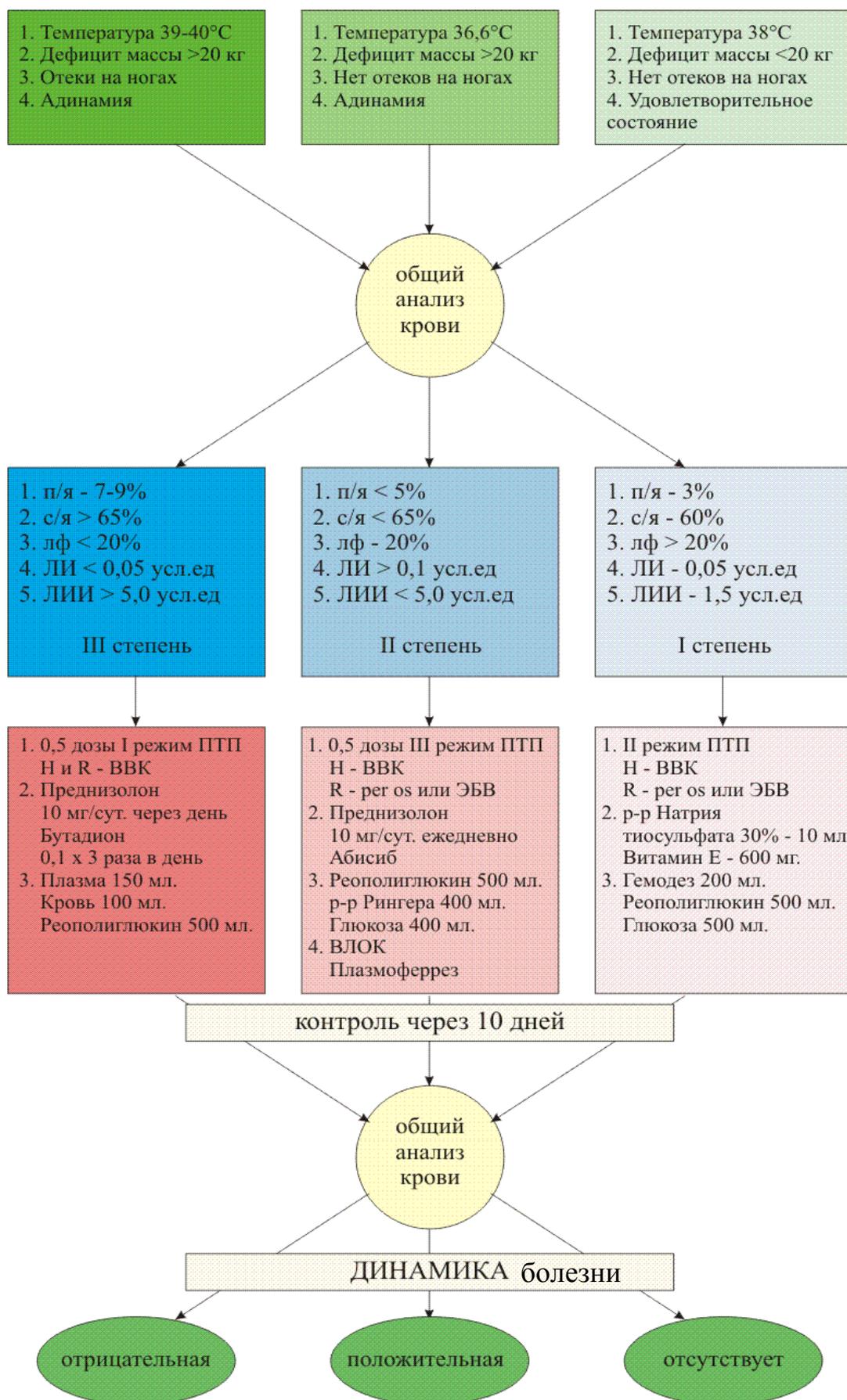
- научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С.73.
5. Г.В. Янова, А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова. **Сравнительное клиническое исследование по лечению впервые выявленных больных туберкулезом в Томской области** // Тезисы докладов IV съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С.77.
 6. А.К. Стрелис, Г.В. Янова, Л.Е. Петрова. **Остропрогрессирующий туберкулез – новая категория больных в практике современной фтизиатрии** // Проблемы туберкулеза. – 1999. – №2. – С.4-5
 7. А.К. Стрелис, Г.В. Янова, Л.Е. Петрова. **Стратегия DOTS – путь к ускоренному излечению впервые выявленных больных легочным туберкулезом в России** // Пульмонология – 2001. – №4. – С.50-54.
 8. Л.Е. Петрова. **Проблема «стероидного» туберкулеза** // Новые технологии во фтизиатрии. – Томск, 2002. – С.171-173.
 9. О.В. Филинчук, А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова. **Клинико-статистические аспекты распространенного деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных больных мужского пола в условиях Западной Сибири** // Новые технологии во фтизиатрии. – Томск, 2002. – С.104-107.
 10. О.В. Филинчук, А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова. **Методика объективизации степени тяжести больных с деструктивным туберкулезом легких** // Новые технологии во фтизиатрии. – Томск, 2002. – С.109-112.
 11. А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова, О.В. Филинчук, А.А. Стрелис **Эффективность комплексного лечения больных остропрогрессирующим туберкулезом легких**. Материалы VII Российского съезда фтизиатров – Москва, 2003 – с. 248.
 12. О.В. Филинчук, А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова **Абисиб в лечении больных с казеозной пневмонией**. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 80 летию противотуберкулезной службы Иркутской области – Иркутск, 2003 – с. 204 – 207.
 13. G.V. Yanova, N.V. Chukova, S.G. Shvedova, L.E. Petrova **DOTS and DOTS+ programmes in Tomsk oblast of Russia**. – Paris, 2001. – P.239-240.
 14. N.V. Chukova, G.V. Yanova, L.E. Petrova, N.A. Boldireva, A.A. Strelis, A.K. Strelis, L.I. Mulik. **Division and patients int plowse prevents nosocomial infection in Tomsk TB hospital. Abstract book 32 in World Conference on Lung Healthof the International Union Against Tuberculosis And Lung Disease (IVATID)**. – Paris, 2001. – P.107.
 15. А.К. Стрелис, G.V. Yanova, A.A. Strelis, T.P. Tonkel, L.E. Petrova **Drug resistance and Treatment Dutcomes in Pulmonary TB Patience**. – Novosibirsk, 2002. – P.279-280.
 16. G.V. Yanova, A.K. Strelis, L.E. Petrova, A.A. Strelis **Succaptible pulmonary TB and Treatment of inpatient-stage of treatment**. Montreal, Canada, 2002. – P. 139 – PD.

Изобретения

Положительное решение на изобретение по заявке №2002118883/14 от 05.07.2002 г. «Способ лечения казеозной пневмонии с применением Абисиба и его фитонцидной фракции». Авторы А.К. Стрелис, Л.Е. Петрова, О.В. Филинюк, А.А. Стрелис, Н.Я. Костеша.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОПТЛ – остро прогрессирующий туберкулез легких
ПТП – противотуберкулезный препарат
ФВД – функция внешнего дыхания
ФБС – фибробронхоскопия
ЛИ – лимфоцитарный индекс
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МБТ – микобактерии туберкулеза
Н – изониазид
S – стрептомицин
R – рифампицин
E – этамбутол
K – канамицин
Z – пиперазид
ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ЭБВ – эндобронхиальное введение
ВВК – внутривенно капельно
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение



Алгоритм действия врача при выборе терапии у больных с ОПТЛ