

На правах рукописи

ХИТЕВА АНТОНИНА ЮРЬЕВНА

**ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.16 – ФТИЗИАТРИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Москва, 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Панова Людмила Владимировна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Авербах Михаил Михайлович**

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Асеев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Защита состоится «25» февраля 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным официальной статистики, показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет в 2018 г. уменьшился на 13,5% (2018 г. – 8,3; 2017 г. – 9,6 на 100 000 детей), в возрасте 15-17 лет – на 14,6% (с 21,2 до 18,1 на 100 000 детей). При этом распад легочной ткани выявлен у 2,9% детей и 27,2% подростков (Нечаева О.Б., 2019). К окончанию основного курса химиотерапии, полости распада легочной ткани сохраняются у 22,0% впервые выявленных и у 60,6% больных, поступивших на повторное лечение, что служит показанием к проведению операций (Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Гиллер Д.Б., Кобулашвили М.Г., 2014). Помимо деструктивного туберкулеза легких, операции выполняются в случаях развития эмпиемы плевры, «туморозной» формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), туберкулем. В официальной статистике и научной литературе мы не встретили информации о структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, показанных к хирургическому лечению.

После операции необходимо продолжение химиотерапии (ХТ). Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей, опубликованных в 2016 г., в послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза химиотерапии, длительность которой составляет не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и не менее 6 месяцев при множественной (МЛУ) или широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Таким образом, общий срок лечения после операции – не менее 6 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ и не менее 12 месяцев при МЛУ/ШЛУ МБТ. То есть единственным критерием, определяющим длительность химиотерапии после операции, является вид лекарственной устойчивости МБТ.

В то же время в нормативных документах отсутствуют четкие критерии, определяющие индивидуальный подход к химиотерапии после хирургического

вмешательства, учитывающие объем операции, результаты патоморфологического и микробиологического исследования операционного материала, течение послеоперационного периода и переносимость противотуберкулезных препаратов.

Актуальной задачей является изучение динамики изменения маркеров острой фазы воспаления, цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 или 2 типа или хемокинов, определение уровня которых может говорить о степени выраженности сохраняющегося воспалительного процесса. В научной литературе нет работ, посвященных изучению уровня маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1 (ГО-1), сывороточный амилоид А (САА) и С-реактивный белок (СРБ)) в динамике после операции у детей и подростков.

Таким образом, обоснование длительности химиотерапии после операции является актуальной задачей, так как дифференцированный подход к определению сроков лечения позволит, с одной стороны, уменьшить риск рецидива заболевания с другой – избежать необоснованно длительной химиотерапии.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в Российской Федерации в нормативных документах и научной литературе отсутствуют как данные по структуре клинических форм туберкулеза у детей и подростков, показанных к хирургическому лечению, так и научно-обоснованные дифференцированные подходы к определению длительности химиотерапии после операции. В клинических рекомендациях (2016 г.) длительность химиотерапии обоснована только спектром лекарственной чувствительности МБТ, при этом не учитываются объем операции, степень активности специфического процесса, по данным патоморфологического исследования, наличие или отсутствие роста микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) из операционного материала, течение процесса в послеоперационном периоде и переносимость противотуберкулезных препаратов, что исключает персонафицированный подход к лечению. Также не изучена

динамика иммунологических показателей (маркеров острой фазы воспаления) у детей и подростков до и после хирургического вмешательства с точки зрения их прогностической значимости развития послеоперационных осложнений и обострения туберкулеза.

Таким образом, разработка критериев, определяющих длительность химиотерапии после операции, позволит назначать персонафицированные режимы для каждого пациента.

Цель исследования

Обоснование длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основании клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования.

Задачи исследования

- 1.** Изучить структуру клинических форм туберкулеза органов дыхания, показанных к хирургическому лечению, на основе данных анамнеза, клинического, лабораторного, рентгенологического обследования и особенностей течения.
- 2.** Разработать клинические, лабораторные и рентгенологические критерии, определяющие длительность химиотерапии после хирургического вмешательства у детей и подростков.
- 3.** Изучить значение изменения комплекса маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1, сывороточный амилоид А и С-реактивный белок) до операции и в динамике с целью прогнозирования осложнений и обострения туберкулеза в послеоперационном периоде.
- 4.** Оценить эффективность применяемых режимов химиотерапии после хирургического лечения на основании изучения ближайших (1 год) и отдаленных (3 года) результатов наблюдений больных.

Научная новизна исследования

Впервые разработаны критерии для обоснования персонафицированной химиотерапии после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза

органов дыхания у детей старшего возраста и подростков на основе результатов клинического, лабораторного и рентгенологического исследования.

Впервые изучено значение изменения комплекса маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1, сывороточный амилоид А и С-реактивный белок) до операции и в динамике с целью прогнозирования осложнений и обострения туберкулеза в послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены научно-обоснованные рекомендации по назначению режимов химиотерапии различной длительности после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

Установлено, что повышение уровня САА в сочетании с выявленным ростом МБТК из операционного материала свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса и служит основанием для проведения химиотерапии в течение 6 мес. после операции.

Прогностическим критерием развития послеоперационного осложнения (экссудативный плеврит) или обострения туберкулезного процесса на ранних сроках (1 неделя, 1 месяц) после операции служит одновременное повышение СРБ и САА.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено когортное проспективное исследование за период с 2015 по 2018 гг., в которое было включено 50 детей старшего возраста (12-14 лет) и подростков (15-17 лет) после хирургического лечения. С целью разработки персонифицированных режимов химиотерапии после хирургического вмешательства была определена концепция, в основе которой заложены критерии, определяющие риск обострения туберкулеза после операции. С учетом разработанных критериев, химиотерапия после операции проводилась в течение 3, 6 и более месяцев. Эффективность и безопасность предложенных режимов химиотерапии доказана оценкой ближайших (1 год) и

отдаленных (2-3 года) результатов наблюдения после завершения основного курса лечения.

С целью прогнозирования послеоперационных осложнений и обострения туберкулезного процесса после хирургического вмешательства изучены изменения уровня маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1, сывороточный амилоид А и С-реактивный белок) до операции и в динамике у 28 пациентов с помощью различных диагностических наборов согласно инструкции производителя. Статистическую обработку материала (оценка уровня маркеров острой фазы воспаления в группах сравнения) проводили с помощью программы Microsoft Excel и расчетом критерия Стьюдента.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1.** Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания, показанных к оперативному лечению, преобладают туберкулемы – 64,0% (из них с распадом – 16,0%); фиброзно-кавернозный туберкулез – 10,0%, экссудативный плеврит – 8,0%.
- 2.** Основными критериями, определяющими длительность химиотерапии после операции в течение 3, 6 и более 6 месяцев являются: объем оперативного вмешательства, степень активности воспалительного процесса, по данным патоморфологического исследования, наличие или отсутствие роста МБТК в операционном материале.
- 3.** Повышение уровня САА в сочетании с выявленным ростом МБТК из операционного материала, может служить дополнительным критерием для обоснования длительности химиотерапии после операции в течение 6 месяцев.
- 4.** Одновременное повышение СРБ и САА на ранних сроках после операции (1 неделя, 1 месяц) свидетельствует о развитии воспалительного процесса и служит прогностическим критерием развития послеоперационного осложнения (экссудативный плеврит) или обострения туберкулезного процесса.
- 5.** Отсутствие рецидивов туберкулеза на основании изучения ближайших (1 год) и отдаленных (2-3 года) результатов наблюдения свидетельствует об

эффективности и безопасности предложенных режимов химиотерапии после хирургического лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов данного исследования подтверждена результатами ближайших и отдаленных наблюдений после завершения основного курса лечения в соответствии с системой GRADE. Достоверность полученных результатов по оценке прогностической значимости маркеров острой фазы воспаления доказана статистической обработкой материала.

Основные положения диссертации доложены на 7 научно-практических конференциях, конгрессах, в том числе: VII Конгрессе национальной ассоциации фтизиатров, С.-Петербург, 17 ноября, 2018 г.; VII Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза», г. Тверь, 16.03.2018 г.; на конференции «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», г. Москва, 2017 г.; на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», г. Калининград, 29.03.2019 г.; на 29 Конгрессе Европейского респираторного общества, Испания, Мадрид, 02.10.2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16. «Фтизиатрия» – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования.

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» и используются в лекционном материале Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертаций на соискание ученых степеней. Получен патент на изобретение «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков» № 2626509 от 28 июля 2017 г. В соавторстве написана одна глава в монографии «Туберкулез органов дыхания у детей и подростков».

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Диссертационная работа соответствует плану научно-исследовательских работ (НИР) Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Работа выполнена в детско-подростковом отделе в соответствии с темой: «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков», УН 0515-2019-0016.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, обследованы все дети и подростки, включенные в работу. Автор принимала непосредственное участие в подготовке пациентов к хирургическому вмешательству, совместно с хирургами планировала сроки проведения операции.

Совместно с сотрудниками отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии проводила забор операционного материала для патоморфологического исследования, осуществляла забор крови для иммунологического исследования до операции и после нее до завершения основного курса лечения.

Курировала больных, находящихся в хирургическом отделении после проведения операций и оценивала течение послеоперационного периода. На основании разработанных критериев назначала химиотерапию различной длительности после операции. Проводила мониторинг развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Автором осуществлен сбор и изучение ближайших и отдаленных результатов наблюдений за пациентами после завершения основного курса химиотерапии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 49 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 90 отечественных источников и 25 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материалов и методов исследования

Проведено когортное проспективное исследование за период с 2015 по 2018 гг., в которое было включено 50 детей старшего возраста (12-14 лет) и подростков (15-17 лет) после хирургического вмешательства.

При поступлении у всех пациентов изучали представленную медицинскую документацию, проводили сбор анамнеза жизни, болезни, эпидемического анамнеза. Применяли комплекс клинических, лабораторных, микробиологических и рентгенологических методов исследования. При оценке клинической симптоматики определяли степень выраженности синдрома общих нарушений: незначительная, умеренная, выраженная. В лабораторные исследования входили: клинический анализ крови, общий анализ мочи, расширенный биохимический анализ крови, коагулограмма. Микробиологическое исследование диагностического материала (при поступлении 3 образца мокроты или смыва с ротоглотки; операционный материал): методом ПЦР, люминесцентной микроскопии и посевом на жидкие питательные среды в системе ВАСТЕС MGIT 960. При выявлении ДНК МБТ методом ПЦР проводились тесты на лекарственную чувствительность (ЛЧ) молекулярно-генетическими методами (ТЛЧ МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ» и Hain Lifesciences. При получении роста микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) в системе ВАСТЕС MGIT 960 ТЛЧ проводились на жидких питательных средах, определение ЛЧ к циклосерину – только на среде Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций.

Инструментальные исследования перед операцией включали: электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания, бронхоскопию и КТ органов грудной клетки (ОГК) при поступлении и далее, с интервалом в два-три месяца. За сутки до проведения операции выполнялась обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции.

На различных сроках химиотерапии всем 50 пациентам проведено оперативное лечение: 47 (94,0%) – в плановом порядке, 3 (6,0%) – в срочном (в течение 24-48 часов от момента поступления в отделение).

После операции проводилось микробиологическое и патоморфологическое исследование операционного материала. При патоморфологическом исследовании определяли степень выраженности специфического воспаления (отсутствует, легкая, умеренная или выраженная).

КТ ОГК проводили на различных сроках после операции: при объеме операции менее 2 сегментов, отсутствии у пациента симптомов обострения заболевания или осложнений – через 2 месяца после операции; при срочных операциях, операциях большого объема (более 2 сегментов), комбинированных резекциях более 3 сегментов и плевропульмонэктомии – через 1 месяц, в последующем – каждые два месяца до завершения основного курса ХТ.

Мониторинг развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты после оперативного лечения проводили ежемесячно.

Остаточные изменения после операции оценивали по результатам КТ ОГК на основании приказа №109 МЗ РФ от 21.03.2003 г.

Для изучения изменения комплекса маркеров острой фазы воспаления (ГО-1, САА и СРБ) проведено иммунологическое исследование венозной крови у 28 пациентов. Забор крови осуществлялся до оперативного вмешательства, через неделю после операции и далее – ежемесячно до завершения основного курса ХТ.

Оценку уровня маркеров острой фазы воспаления проводили методом иммуноферментного анализа в К₃ЭДТА плазме, полученной центрифугированием образцов периферической крови. Сывороточный амилоид А определяли с помощью набора SEA885Hu (Cloud-Clone Corp.) согласно инструкции изготовителя. Диапазон определения тест-системы: 1,56-100 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,66 нг/мл. Уровень гемоксигеназы-1 определяли с помощью набора SEA584Hu (Cloud-Clone Corp.) согласно инструкции изготовителя. Диапазон определения тест-системы 0,312-20 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,119 нг/мл. С-реактивный белок определяли с помощью набора реагентов для высокочувствительного иммуноферментного определения СРБ-ИФА (Вектор Бест, Россия). Диапазон определения: 0,1-200 МЕ/л, чувствительность 0,05 МЕ/л. Полученные показатели пересчитывали в мг/л с использованием коэффициента пересчета 1,020.

Контрольное исследование после завершения основного курса лечения проводилось в условиях детско-подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» или в противотуберкулезном диспансере по месту жительства. Обследование

включало в себя: физикальный осмотр при очных консультациях, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, КТ ОГК.

Оценка эффективности и безопасности предложенных режимов ХТ осуществлялась на основании оценки результатов наблюдений за пациентами через 1 год (система GRADE; ближайшее наблюдение) и через 3 года (отдаленное наблюдение) после завершения основного курса химиотерапии.

Обработка статистических показателей (при изучении маркеров острой фазы воспаления в группах сравнения) осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel и расчетом критерия Стьюдента.

Результаты исследования

На момент поступления среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали туберкулемы – 24 (48,0%) случая (из них с распадом – 10 (20,0%)) и инфильтративный туберкулез – 10 (20,0%) случаев (в фазе распада – 9 (18,0%)). Также были диагностированы: фиброзно-кавернозный туберкулез – 5 (10,0%), эмпиема плевры – 4 (8,0%), ТВГЛУ – 3 (6,0%), экссудативный плеврит – 2 (4,0%), казеозная пневмония и кавернозный туберкулез – по 1 (2,0%). Преобладание туберкулем в структуре клинических форм при поступлении объясняется тем, что у 18 из 24 пациентов они сформировались в исходе инфильтративного туберкулеза при прохождении лечения по месту жительства, у 6 – были диагностированы впервые.

У 35 (70,0%) из 50 пациентов был определен спектр лекарственной чувствительности МБТ: МЛУ – у 16 (45,7%), лекарственная чувствительность сохранена – у 7 (20,0%), ШЛУ – у 5 (14,2 %), монорезистентность – у 4 (11,5%), полирезистентность – у 3 (8,6%) .

При поступлении всем пациентам назначена ХТ по различным режимам. В 44 (88,0%) из 50 случаев по индивидуальным режимам: в 35 – с учетом спектра собственной ЛЧ МБТ и переносимости препаратов, в 7 – с учетом распространенности процесса и особенностей его течения, в 2 – с учетом спектра лекарственной чувствительности у источника инфекции. В 6 (12,0%) случаях

лечение назначено по стандартному I режиму ХТ: в 5 – по интенсивной фазе (впервые выявленные пациенты без бактериовыделения), в 1 – по фазе продолжения (у пациента, поступившего для продолжения лечения).

На различных сроках химиотерапии всем пациентам проведено хирургическое лечение. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания, показанных к оперативному вмешательству, преобладали туберкулемы – 66,0%, в том числе с распадом – 16,0% (таблица 1).

Таблица 1

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания, показанных к оперативному лечению

Клиническая форма туберкулеза, осложнения	Абс. число	Доля (%)
Туберкулема/туберкулемы (в том числе с распадом)	33 (8)	66,0 (16,0)
Фиброзно-кавернозный	5	10,0
Эмпиема плевры	4	8,0
«Туморозная» форма ТВГЛУ, в том числе с бронхолегочным поражением (фиброателектаз)	3 (1)	6,0 (2,0)
Кавернозный	2	4,0
Экссудативный плеврит	2	4,0
Казеозная пневмония	1	2,0
ВСЕГО	50	100

Химиотерапия после операции имела различную длительность: 3, 6 и более 6 месяцев.

Длительность химиотерапии после операции в течение 3 месяцев была выбрана с учетом сочетания критериев, определяющих минимальный риск развития рецидива туберкулеза после операции: объем оперативного вмешательства не более 2 сегментов; отсутствие признаков активности, легкая или умеренная степень активности воспалительного процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала; отсутствие роста МБТК из операционного материала; отсутствие осложнений в

послеоперационном периоде; отсутствие неустраняемых побочных реакций на химиотерапию после операции; отсутствие или незначительные изменения в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах.

Длительность химиотерапии после операции в течение 6 месяцев была выбрана с учетом сочетания критериев, повышающих риск развития рецидива туберкулеза после операции (первого обязательного критерия в сочетании как минимум еще с двумя): объем операции более 2 сегментов; комбинированные резекции; удаление внутригрудных лимфатических узлов; плеврэктомия; умеренная или выраженная активность воспалительного процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала; выявление роста МБТК из операционного материала; развитие осложнений в послеоперационном периоде; развитие побочных реакций на химиотерапию после операции; незначительные или умеренно выраженные изменения в легких или внутригрудных лимфатических узлах.

В случаях проведения срочных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, волнообразного течения туберкулезного процесса, длительность химиотерапии после операции определялась индивидуально для каждого больного.

На основании разработанных критериев после операции химиотерапия в течение 3 и 6 месяцев проведена у 32 (64,0%) из 49 пациентов, более 6 месяцев – у 17 (34,0%) пациентов, в 1 (2,0%) случае химиотерапия не проводилась в связи с развитием не купируемой побочной реакции в виде панкреатита (рис. 1).

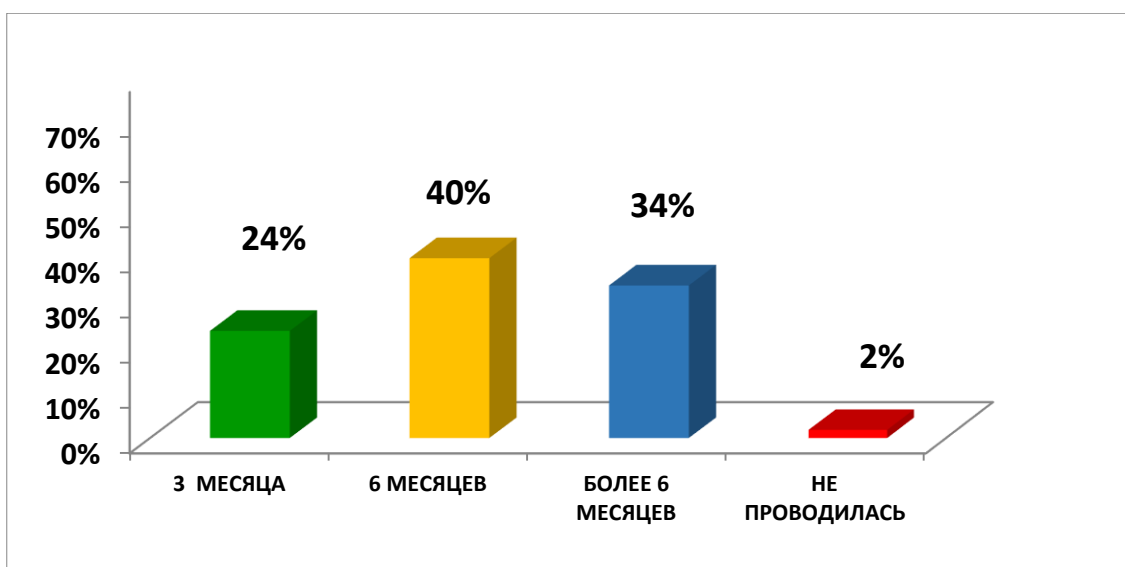


Рис. 1. Длительность химиотерапии после операции

Следует отметить, что разработанные критерии для определения длительности ХТ были использованы и у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ.

В результате микробиологического исследования операционного материала впервые получены данные о лекарственной чувствительности МБТ у 12 (24,0%) из 50 человек, в том числе в 3 случаях – МЛУ МБТ, что позволило скорректировать химиотерапию после операции.

С целью прогнозирования послеоперационных осложнений и обострения туберкулезного процесса после хирургического вмешательства изучены изменения уровня маркеров острой фазы воспаления (ГО-1, САА и СРБ) до операции и в динамике у 28 пациентов. Проведено изучение влияния травмирования легочной ткани при оперативном вмешательстве на показатели маркеров острой фазы воспаления. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе (15 больных) объем оперативного вмешательства составил 1-2 сегмента легочной ткани, во 2-й группе (13 больных) более 2-х сегментов. Изучение показателей САА, ГО-1 и СРБ не выявило статистически значимых различий в группах сравнения через 1 неделю после оперативного вмешательства.

Во всех случаях проводилось микробиологическое исследование операционного материала. Выявление роста МБТК в тканях считалось фактором риска обострения туберкулезного процесса после операции. С целью изучения

взаимосвязи уровня маркеров острой фазы воспаления и наличия роста МБТК из операционного материала было сформировано 2 группы: группа МБТК+ – 6 случаев, группа МБТК- – 22 случая. До операции показатели САА достоверно различались между группами МБТК- и МБТК+ ($11,2 \pm 1,2$ и $16,2 \pm 0,3$ мкг/мл соответственно, $p=0,00435$). На сроке 1 неделя после операции ($11,9 \pm 0,59$ и $17,55 \pm 0,7$ мкг/мл соответственно, $p = 0,0001$), через 1 и 2 месяца после операции уровень САА в группе МБТК+ также был достоверно выше, чем в группе МБТК- (1 мес.: $12,7 \pm 0,3$ и $20,3 \pm 1,8$ мкг/мл соответственно, $p=0,0001$; 2 мес.: $13,9 \pm 0,9$ и $20,4 \pm 0,4$ мкг/мл соответственно, $p=0,000324$). Изучение динамики показателей ГО-1 и СРБ в группах сравнения показало, что до и после операции уровни достоверно не различались в группах МБТК- и МБТК+. Таким образом, в результате исследования установлено, что повышенный уровень САА в сочетании с выявленным ростом МБТК из операционного материала может служить критерием активности туберкулезного процесса.

С целью изучения прогностического значения (послеоперационные осложнения, прогрессирование туберкулезного процесса) повышения показателей маркеров острой фазы воспаления было сформировано 2 группы. В 1 группу включено 22 больных (без послеоперационных осложнений и прогрессирования туберкулеза), во 2-ю группу – 6 больных (послеоперационные осложнения – 4, прогрессирование туберкулезного процесса – 2). У 4 больных с осложнением отмечено развитие плеврита объемом от 50 до 120 мл. В результате исследования установлено, что через 1 неделю и через 1 мес. после операции отмечен достоверный подъем уровня СРБ во 2 группе по сравнению с 1 группой до $18,8 \pm 0,76$ мг/л и $14,75 \pm 1,4$ мг/л ($p = 0,017581$), и $18,6 \pm 1,1$ и $12,8 \pm 1,73$ ($p = 0,009067$) соответственно. Уровень сывороточного амилоида А через 1 неделю и через 1 месяц после операции у больных 1 группы был достоверно ниже, чем во 2 группе $12,3 \pm 0,57$ и $15,2 \pm 0,6$ мкг/мл ($p = 0,001747$); $13,57 \pm 0,46$ мкг/мл и $18,5 \pm 0,21$ мкг/мл соответственно, ($p=0,0096$). Анализ полученных результатов показал, что из 4 пациентов с послеоперационными плевритами во всех случаях подъем САА и СРБ предшествовал выявлению экссудата в плевральной полости по данным УЗИ.

Изучение уровня и динамики ГО-1 в 1 и 2 группах не выявило статистически значимых различий в показателях на всех сроках наблюдения.

После завершения основного курса лечения для оценки эффективности и безопасности предложенных режимов ХТ проведена оценка ближайших (1 год) и отдаленных (2-3 года) результатов наблюдений. В течение трех лет наблюдение проведено за 46 пациентами, из них только у 1 (2,2%) через 13 месяцев после операции при обследовании выявлен рецидив туберкулеза. При проведении контрольной КТ ОГК в оперированном легком выявлен очаг с инфильтрацией в одном сегменте. Рецидив связан с отказом от проведения противорецидивного курса химиотерапии. Через 1 год после завершения основного курса химиотерапии обследовано 46 из 50 пациентов. Длительность химиотерапии после операции в этой группе пациентов составила: в 12 (26,1%) случаях – 3 месяца, в 19 (41,3%) – 6 месяцев, в 14 (30,4%) – более 6 месяцев, в 1 (2,2%) в послеоперационном периоде химиотерапия не проводилась из-за развития не купируемой токсической реакции на противотуберкулезные препараты. Через 2 года контрольное обследование проведено у 22 из 46 пациентов. Длительность химиотерапии после операции составила: в 5 (22,7%) случаях – 3 месяца, в 9 (41,0%) – 6 месяцев, в 7 (31,8%) – более 6 месяцев, в 1 (4,5%) – химиотерапия в послеоперационном периоде не проводилась. Через 3 года обследовано 11 из 46 пациентов. Длительность лечения в стационаре после операции составила: в равном числе случаев – по 4 (36,3%) – 3 и 6 месяцев, в 2 (18,2%) – более 6 месяцев, в 1 (9,1%) химиотерапия не проводилась.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди клинических форм туберкулеза органов дыхания, показанных к оперативному лечению, преобладали туберкулемы – 64,0% случаев, из них с распадом – 16,0%; фиброзно-кавернозный туберкулез – 10,0%, экссудативный плеврит – 8,0%.
2. Основными критериями, определяющими длительность химиотерапии после операции в течение 3 или 6 месяцев, являются: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного

процесса по данным патоморфологического исследования; наличие или отсутствие роста МБТК из операционного материала. Доказана возможность применения разработанных критериев у больных с различными видами лекарственной устойчивости, в том числе с МЛУ и ШЛУ МБТ.

3. В случаях проведения срочных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, волнообразного течения туберкулезного процесса, химиотерапия после операции проводится более 6 месяцев и определяется индивидуально для каждого больного.
4. Установлено, что одновременное повышение СРБ и САА на ранних сроках после операции (1 неделя, 1 месяц) свидетельствует о развитии воспалительного процесса и служит прогностическим критерием развития послеоперационного осложнения (экссудативный плеврит) или обострения туберкулезного процесса.
5. Установлено, что повышение уровня САА в сочетании с выявленным ростом МБТК из операционного материала, может служить дополнительным критерием для обоснования длительности химиотерапии после операции в течение 6 месяцев.
6. Доказана эффективность и безопасность предложенных режимов химиотерапии после операции: рецидив туберкулеза выявлен у 1 (2,2%) из 46 пациентов, прошедших наблюдение в ближайшие (1 год) и отдаленные (3 года) сроки наблюдения.

Практические рекомендации

1. Химиотерапию после хирургического вмешательства в течение 3 месяцев необходимо назначать при сочетании следующих критериев:

- 1) объем оперативного вмешательства не более 2 сегментов;
- 2) отсутствие признаков активности, легкая или умеренная степень активности воспалительного процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала;

- 3) отсутствие роста микобактерий туберкулезного комплекса из операционного материала в системе BACTEC MGIT 960;
- 4) отсутствие осложнений в послеоперационном периоде;
- 5) отсутствие неустраняемых побочных реакций на химиотерапию после операции;
- 6) отсутствие или незначительные изменения в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах.

2. Химиотерапию в течение 6 месяцев после операции необходимо назначать при сочетании первого обязательного критерия в сочетании как минимум еще с двумя из нижеперечисленных критериев:

- 1) объем операции более 2 сегментов; комбинированные резекции; удаление внутригрудных лимфатических узлов; плеврэктомия;
- 2) умеренная или выраженная активность воспалительного процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала;
- 3) выявление роста микобактерий туберкулезного комплекса из операционного материала в системе BACTEC MGIT 960;
- 4) развитие осложнений в послеоперационном периоде;
- 5) развитие побочных реакций на химиотерапию после операции;
- 6) незначительные или умеренно выраженные изменения в легких или внутригрудных лимфатических узлах.

3. В случаях проведения срочных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, волнообразного течения туберкулезного процесса, длительность химиотерапии после операции определялась индивидуально для каждого больного.

4. Разработанные критерии для определения длительности ХТ могут применяться у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ, если спектр лекарственной чувствительности МБТ был известен до операции и совпал с результатом ТЛЧ из операционного материала или рост МБТК не выявлен.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1.** Диагностические критерии активности туберкулезного процесса у детей больных туберкулезом органов дыхания после проведения хирургического лечения / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю. // Материалы VI Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом с проведением открытого конкурса студенческих работ по пропаганде здорового образа жизни, борьбе с туберкулезом и вредными привычками. – Тверь. – 2017. – С. 165-166.
- 2.** Хитева А.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей с различными видами устойчивости микобактерии туберкулеза после проведения хирургического лечения / Хитева А.Ю. // Сборник трудов Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – Москва. – 2017. – С.108-111.
- 3.** Химиотерапия у больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков после хирургического вмешательства / Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Садовникова С.С., Хитева А.Ю. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т.95. – № 5. – С.41-45.
- 4.** Характеристика туберкулеза у подростков, выявленных при обращении за медицинской помощью / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. // Материалы VI Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием. – С.-Петербург. – 2017. – С.161-163.
- 5.** Патент на изобретение РФ №: 2626509 от 28.07.2017 г.: Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю.
- 6.** Персонафицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков (клинические наблюдения) / Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Ловачева

О.В., Виечелли Е.А., Хитева А.Ю. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96. – № 2. – С.53-55.

7. Хитева А.Ю. Комплексное персонифицированное лечение поздно выявленного деструктивного туберкулеза у подростков (с учетом результатов морфологического исследования операционного материала) / Хитева А.Ю., Грецов Е.М., Семенова Л.А. // Сборник тезисов VII Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь. – 2018. – С. 130-139.

8. Хитева А.Ю. Хирургическое лечение поздно выявленного туберкулеза легких у подростков / Хитева А.Ю., Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Багиров М.А., Березовский Ю.С., Грецов Е.М. // Сборник тезисов VII Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь. – 2018. – С. 139-141.

9. Хитева А.Ю. Характеристика и влияние побочных реакция на химиотерапию после оперативного вмешательства у детей и подростков / Хитева А.Ю. // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» – Москва. – 2018. – С.70-71.

10. Туберкулез у подростков: медико-социальный портрет с учетом эпидемического фактора риска развития заболевания / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Виечелли Е.А., Хитева А.Ю. // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т.13. – № 2. – С.32-38.

11. Актуальные проблемы туберкулёза у подростков из очагов туберкулёзной инфекции /Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитёва А.Ю., Виечелли Е.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С.17-20.

12. Характеристика туберкулеза у подростков из контакта с больным туберкулезом /Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А., Полуэктова Ф.А. // Сборник тезисов VI Всероссийской междисциплинарной

научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». — Сочи. — 2018. — <http://www.humanhealth.tu/images/conference>.

13. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания /Золотова Н.В., Ахтямова А.А., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Хитева А.Ю. // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — Т. 96. — № 10. — С. 23-29.

14. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитёва А.Ю. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64. — № 1. — С. 76-80.

15. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и ШЛУ МБТ (клиническое наблюдение) /Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитёва А.Ю., Крушинская Е.А. // Туберкулез и болезни легких. — 2019. — Т. 97. — № 7. — С. 56 – 60.

16. Khiteva A.Yu. New approaches to MDR/XDR TB chemotherapy in children and adolescents / Khiteva, A.Yu., Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.S. // XXIX ERS International Congress. 2019 – Spain. European Respiratory Journal. September. 2019. Vol. 54. Suppl. 63. PA1550.

17. Хитева А.Ю. Хирургия и клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростков с сахарным диабетом / Хитева А.Ю., Багиров М.А., Сивокозов И.В., Грецов Е.М., Семенова Л.А.// Материалы VIII межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом с проведением открытого конкурса студенческих работ по пропаганде здорового образа жизни, борьбе с туберкулезом и табакокурением и другими вредными привычками. — Тверь. — 2019. — С. 147-148.

18. Хитева А.Ю. Случаи дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания и онкологических процессов у подростков / Хитева А.Ю., Панова Л.В., Семенова Л.А., Грецов Е.М. // Материалы VIII межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием,

посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом с проведением открытого конкурса студенческих работ по пропаганде здорового образа жизни, борьбе с туберкулезом, табакокурением и другими вредными привычками. – Тверь. – 2019. – С. 149-153.

19. Химиотерапия и хирургическое лечение поздно выявленного распространенного деструктивного туберкулеза легких у подростков (клинические наблюдения) /Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Багиров М.А., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. // Инфекционные болезни. – 2019. – Т.17. – № 3. – С. 97-104.

Список сокращений

ГО-1 – гемоксигеназа-1

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МБТ – микобактерия туберкулеза

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САА – сывороточный амилоид А

СРБ – С-реактивный белок

ТЛЧ – тесты на лекарственную чувствительность

ХТ – химиотерапия

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость