На правах рукописи

Маликова Ольга Геннадьевна

Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов в современных условиях

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН **Эргешов Атаджан**

Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий

Плеханова Мария Александровна - доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по научно-клинической работе

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» декабря 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на определенные успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ), эпидемическая ситуация в мире остается напряженной. (Global tuberculosis report 2024). В Российской Федерации отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности и достигло исторического минимума в 2023 году (29,6 и 3,5 на 100 000 тысяч населения соответственно). (И.А. Васильева 2022, 2024; Global tuberculosis report, 2024).

Однако, с 2021 года в России стало отмечаться увеличение числа впервые выявленных больных ТБ с бактериовыделением по данным микроскопии мокроты. Данный показатель увеличился с 10,0 до 10,2 на 100 000 населения. Также отмечался рост доли впервые выявленных больных ТБ с деструкцией легочной ткани на 2,9%, частота фиброзно-кавернозного ТБ повысилась на 0,2% (И.А. Васильева, 2022, 2024). Кроме того, эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания не достигает целевых показателей.

По данным современной литературы увеличилась частота встречаемости осложненного туберкулеза органов дыхания, проявляющегося туберкулезом трахеи и бронхов (И.А. Васильева, 2022; Chen, Q, 2023, 2024). Ни в мире, ни в Российской Федерации точной статистики по заболеваемости ТБ трахеи и/или бронхов нет. По данным разных авторов распространенность ТБ органов дыхания в сочетании с ТБ бронхов (составляет от 6 до 50% W. Hartung, 1982; W. Moon, 1997). Имеется ряд исследований, в которых описывается частота встречаемости, особенности клинических проявлений и лечения ТБ трахеи и бронхов среди пациентов в пределах локальных фтизиатрических учреждений, однако единой тактики ведения до настоящего времени не было предложено (S. Kashyap, 2003; W. Moon, 1997; S. Low, 2004).

В этой связи, является востребованным разработка комплексного подхода к диагностики и лечению данной категории больных, что и явилось предметом диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени нет точных данных встречаемости туберкулеза трахеобронхиального дерева среди больных туберкулезом легких. Имеются исследования в которых описывается распространенность ТБ ТиБ у 6-50% пациентов (W. Hartung, 1982; W. Moon, 1997). В ряде исследований имеются противоречивые данные об особенностях клинических проявлений туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов (И.П. Жингель, 2000; Н.Г. Ершова, 2025). В ряде работ проводилось изучение эффективности применения различных способов лечения пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов: применение ингаляционной терапии с глюкокортикостероидами, раствором хиксозида и другими ПТП, гидроксиметилхиноксалиндиоксида, различными эндоскопическими методиками, системным применением пероральных ГКС. (Р.Г. Глушков, 2008; Разнатовская, 2015; А.А. Старшинова, 2019; В.П. Филиппов, 1989; О.В. Ловачева, 2006; Van Rie, 1999). Однако, эффективность методов была различной, при этом в литературе отсутствовали данные о комплексном подходе в лечении данной категории больных.

В этой связи изучение частоты встречаемости туберкулеза трахеобронхиального дерева, функциональных, лабораторных, рентгенологических и эндоскопических проявлений, разработка комплексного лечения данной категории больных, оценка эффективности лечения туберкулеза трахеи и бронхов представляет большой интерес.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева путем разработки комплексного подхода к диагностике и лечению больных.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные, рентгенологические и функциональные особенности туберкулеза легких у пациентов с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов

2. Определить особенности проявления туберкулеза бронхов по данным компьютерно-томографического исследования

3. Изучить эндоскопические особенности туберкулезного поражения трахеи и бронхов у больных туберкулезом легких

4. Изучить эффективность применения комплексного подхода при лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов.

5. Разработать комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов.

Научная новизна

Впервые установлено, что в современных условиях туберкулез органов дыхания в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с больными без поражения бронхов протекает с более выраженной клинической симптоматикой, распространенностью процесса в легких более 2 долей, бактериовыделением, значимым снижением функциональных показателей внешнего дыхания и частым повышением уровня маркеров системного воспаления.

Впервые у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов детально изучена частота встречаемости «больших» (изменения диаметра, деформации и обтурации) и «малых» (утолщение стенки бронхов, очаги бронхогенного обсеменения, эктазии) КТ-симптомов на уровне трахеи и бронхов различного порядка и установлено, что чаще эти признаки выявляются на уровне долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов.

Впервые с применением эндоскопических методов исследования установлено, что у больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов значимо чаще выявляется инфильтративный туберкулез главных и долевых бронхов с наличием гранулематозного типа воспаления с признаками специфичности.

Впервые показано, что комплексный подход к диагностике (с применением КТ и эндоскопических методов) и лечению пациентов с

туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов с применением патогенетических методов позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза легких по срокам прекращения бактериовыделения по сравнению с больными, которым не применялся такой подход и добиться результатов сопоставимых с результатами лечения пациентов без поражения трахеи и бронхов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные представляют высокую теоретическую и практическую ценность, поскольку выявлены клинические, рентгенологические и эндоскопические особенности проявления туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов в современных условиях. Было показано, что туберкулез легких в сочетании туберкулезом трахеи и бронхов чаще проявляется более выраженной клинической симптоматикой при разной распространенности туберкулезного поражения в легких, бактериовыделением, частым повышением уровня маркеров системного воспаления и снижением показателей функции внешнего дыхания. При МСКТ ОГК выявлено, что большие и малые признаки туберкулезного поражения бронхов чаще выявляются на долевом, сегментарном и субсегментарном уровне слева, а при эндоскопическом исследовании чаще выявляется поражение главных и долевых бронхов, что указывает на необходимость комплексного подхода к диагностике туберкулеза органов дыхания, с применением как лучевых методов исследования, так и своевременным проведением эндоскопического исследования.

Разработанный комплексный подход, включающий раннюю диагностику и лечение с включением патогенетической терапии, позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, как по прекращению бактериовыделения, так и по раннему излечению туберкулеза бронха и снизить риск формирования рубцовых стенозов.

Методология и методы исследования

Исследование по дизайну представляло собой открытое ретроспективно-проспективное, когортное.

В исследование были включены 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг. Исследование проводили в четыре этапа. На первом этапе оценивали клинические особенности течения туберкулеза с поражением трахеобронхиального дерева в сравнении с пациентами без патологии бронхов. На втором этапе изучали особенности рентгенологических проявлений туберкулеза бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На третьем этапе изучались эндоскопические особенности проявления туберкулеза трахеи и бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На четвертом этапе оценивалась эффективность комплексного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания (ТБЛ+ТБ ТиБ и ТБЛ).

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p<0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Туберкулез легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с туберкулезом легких протекает с более выраженной клинической симптоматикой, при разной распространенности процесса в легких, с наличием бактериовыделения, нарушением вентиляционной способности легких и повышением уровня маркеров системного воспаления.
2. По данным МСКТ ОГК у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось левостороннее поражение бронхов, с наличием «больших» и «малых» КТ-признаков, чаще визуализирующиеся в долевых, сегментарных и субсегментарных бронхах.
3. При эндоскопическом исследовании у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось поражение главных и долевых бронхов слева, преимущественно с инфильтративной

формой процесса и гранулематозным типом воспаления с признаками специфичности.

4. Комплексное лечение пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов с применением разработанного подхода позволяет добиться прекращения бактериовыделения в более ранние сроки по сравнению с пациентами, получавшими только противотуберкулезную химиотерапию, что сопоставимо с пациентами с туберкулезом легких. При этом удается добиться более раннего излечения туберкулеза трахеи и бронхов при меньшем формировании рубцовых стенозов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, направлениям исследования пункт 1 – общие вопросы фтизиатрии, пункт 4 – средства и методы диагностики социально – значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения, пункт 6 – персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниям.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом набранного материала (160 больных), с использованием современных методов диагностики и разработанного комплексного лечения в соответствии с поставленными задачами, а также применением современных методик статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на конференциях и конгрессах: XI Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология» 05-06 апреля 2024 года, г. Москва; Международный конгресс, посвященный 100-летию академика РАН М. И. Перельмана, 11-13 декабря 2024 года, г. Москва; XXV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с

туберкулезом «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: первые шаги в науке», г. Москва, 20-21 марта 2025г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, отделения эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации и последипломного образования ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии. Рег.№ 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

Личный вклад автора

Диссертация и автореферат написаны автором лично. Автором осуществлялось непосредственное участие на всех этапах работы от выбора темы исследования, формулировки и реализации его задач до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского клинического и лабораторного материала, проведено информированное согласие пациентов (проспективный анализ), дано научное обоснование.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 4 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. 1 Патент № 2826098 С1 Российская Федерация, МПК

A61K 31/00, A61K 31/137, A61K 31/58. Способ лечения туберкулеза легких и бронхов при различных рентгенологических синдромах.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Библиографический указатель включает 112 источников, из них 61 публикация отечественных авторов, 51 – иностранных. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками, 35 таблицами, клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование по дизайну представляло собой когортное ретроспективно-проспективное продольное.

В исследование были включены 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Исследование проводили в четыре этапа. На первом этапе оценивали клинические особенности течения туберкулеза с поражением трахеобронхиального дерева в сравнении с пациентами без патологии бронхов. Для этого пациенты были разделены на 2 группы, в основную группу были включены 80 больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТиБ), в группу сравнения вошли 80 пациентов только с ТБ легких (ТБЛ), находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг. На втором этапе изучали особенности рентгенологических проявлений туберкулеза бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На третьем этапе изучались эндоскопические особенности проявления туберкулеза трахеи и бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На четвертом этапе оценивалась эффективность комплексного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Для этого пациенты были распределены на три группы: основную группу составили

пациенты (набранные проспективно с 2022 по 2024гг) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, которым применяли комплексное лечение с применением патогенетических методов (40 человек) (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ), в группу сравнения вошли (40 больных, набранных ретроспективно с 2018 по 2021) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов с применением только противотуберкулезной химиотерапии (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ), в группу контроля вошли 80 пациентов с туберкулезом легких (группа ТБЛ) с применением только противотуберкулезной химиотерапии.

Представлены и изучены результаты диагностики и комплексного лечения больных туберкулезом легких с одновременным поражением трахеи и бронхов. Отбор пациентов проходил согласно критериям включения и невключения.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 18 до 75 лет;
- установленный клинический диагноз туберкулеза органов дыхания в сочетании с туберкулезом ТБД, подтвержденный по результатам видеобронхоскопии и цитоморфологического исследования эндобронхиальных биопсий;
- возможность и желание пациента принять участие в исследовании, выраженное в подписании формы информированного согласия для участия в исследовании.

Критериями невключения служили:

- наличие сахарного диабета 1 и 2 типа в стадии декомпенсации;
- наличие ряда соматических заболеваний в стадии декоменсации;
- ВИЧ-инфекция,
- онкологические заболевания.

Из 160 пациентов, входивших в исследование мужчины составляли 42 (26%) больных, женщины 118 (74%) больных. Среди них 116 (72,5%) впервые выявленных пациентов, ранее леченных- 25 (15,7%), рецидив- 19 (11,8%). Превалировали пациенты в возрасте от 18 до 45 лет-131 (82%), наиболее

частыми клиническими формами туберкулеза легких являлись инфильтративная- 91 (57%) и фиброзно-кавернозная 23 (14,3%).

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, сроки достижения излечения туберкулеза трахеи и бронхов и предотвращение формирования клинически значимого рубцового стеноза по данным контрольных бронхоскопий.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное, лучевое и инструментальное обследование, в том числе: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, учитывались временные отрезки заболевания туберкулезом до момента госпитализации, характер туберкулезного процесса (впервые выявленные, ранее леченный или рецидив), наличие контакта с туберкулезным больным. Так же учитывалось наличие сопутствующих заболеваний.

К лабораторным методам исследования относились: общий клинический анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологическое исследование биологического материла (мокрота), которые выполнялись при поступлении и далее ежемесячно в течение 3-х месяцев нахождения в стационаре. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) выполнялся при поступлении.

К инструментальным методам относились:

– Спирометрия, при поступлении и далее ежемесячно.

– Каждому пациенту при поступлении проводилась видеобронхоскопия (ВБС) под местной анестезией или в условиях наркоза, при необходимости выполнялись бронхобиопсии (БАЛ, ТББЛ). При подтверждении туберкулеза трахеи и/или бронхов каждые 4 недели выполнялась видеобронхоскопия с осмотром до излечения туберкулезного процесса. Клиническое излечение туберкулеза ТиБ интерпретировалось в ситуации, когда при осмотре

трахеобронхиального дерева было определено под визуальным контролем полное отсутствие ранее выявленных изменений.

К лучевым методам относились:

– Рентгенография (Rg) органов грудной клетки. Всем пациентам с туберкулезом легких (160 человек), при поступлении проводилось рентгенологическое обследование органов грудной клетки (Rg ОГК), далее ежемесячно для оценки динамики специфического процесса.

-Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки проводилась всем пациентам каждые 2 месяца лечения для оценки динамики специфического процесса на фоне проводимого лечения.

В лечении туберкулеза применялись режимы химиотерапии, согласно Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также учитывая Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022, 2024 годов.

Для лечения туберкулеза трахеобронхиального дерева помимо противотуберкулезной химиотерапии использовалась разработанная нами комплексная патогенетическая терапия. Подробное описание методики представлено в приложении А1.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5.

Анализировались количественные и качественные признаки. В связи с тем, что вид распределения количественных данных изучаемой совокупности был непараметрическим, рассчитывались медиана и нижний и верхний квартили — Me [Q1; Q3]; для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни; статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$. Анализ различия групп по частоте встречаемости качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности с применением χ^2-критерия; при

малом размере выборки в таблицах сопряженных признаков (частоте менее 5) использовался точный критерий Фишера (F).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ особенностей течения туберкулеза легких у больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов и без поражения трахеи и бронхов показал, что в обеих группах преобладали пациенты женского пола: в группе с ТБЛ 67 (83,7%), что чаще, чем в группе ТБЛ + ТБ ТиБ – 51 (63,7%) (p=0,006). Однако, в группе пациентов с ТБЛ+ ТБ ТиБ чаще встречался мужской пол 29 (36,2%) по сравнению с группой ТБЛ-13 (16,2%) (p=0,006) (таблица 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости мужчин и женщин в исследуемых группах

Пол	ТБЛ+ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	P
Мужчины:	29 (36,2%)	13 (16,2%)	8,26	0,006
Женщины:	51 (63,7%)	67 (83,7%)		
	p<0,001; χ^2=12,1	p<0,001; χ^2=72,9		

Среди обследуемых пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ преобладали пациенты молодого возраста от 18-25 лет в группе с ТБЛ+ТБ ТиБ встречались у 15 (18,7%), против 13 (16,2%) без достоверной разницы (p>0,05), 26-35 лет встречались чаще в группе ТБЛ у 31 (38,7%) и у 23 (28,7%) группы ТБЛ+ ТБ ТиБ (p>0,05). Пациенты среднего возраста в группе ТБ+ТБ ТиБ (36-45 лет) встречались в 28 (35%) случаях, а в группе ТБЛ – в 21 (26,2%) (p>0,05). Пациенты в возрасте от 46-55 лет: отмечались в 9 (11,2%) случаев, против 8 (10%) (p>0,05) Возрастной диапазон от 56-65 лет в группах сравнения отмечался у 2 (2,5%) и 5 (6,2%) пациентов соответственно. Пациенты пожилого возраста (66-75 лет) встречались в 3 (3,7%) случаях в группе ТБЛ+ТБ ТиБ и в 2 (2,5%) в группе с ТБЛ (p>0,05).

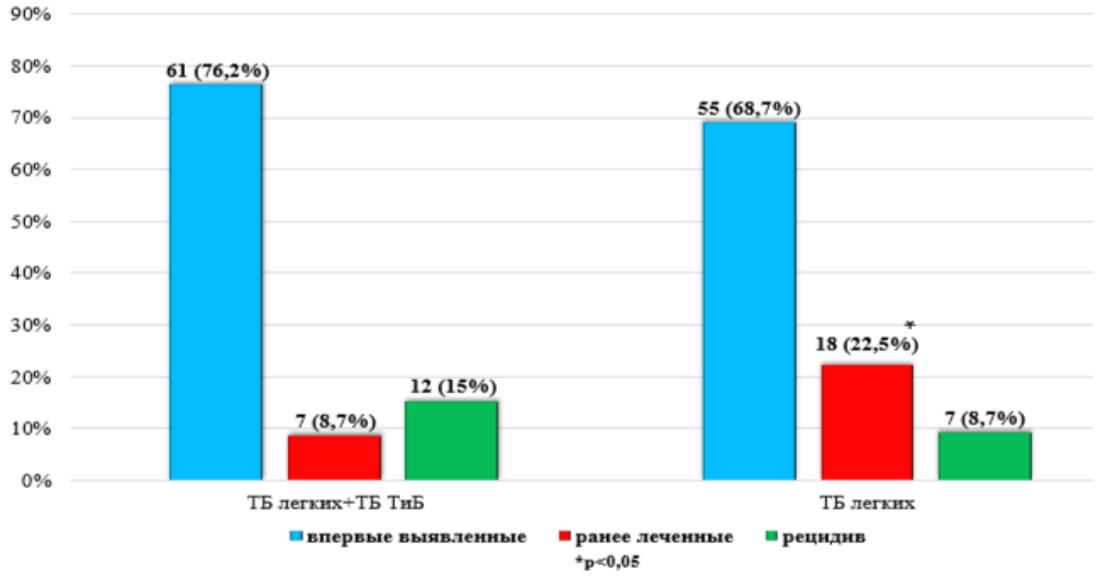

Рисунок 2 – Регистрационные группы обследуемых больных

Среди обследованных пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ наиболее часто регистрировались случаи впервые выявленного туберкулеза у 76,2% (61) пациентов, как и у пациентов группы ТБЛ – 68,7% (55) (p>0,05). Ранее леченные пациенты достоверно чаще наблюдались в группе ТБЛ – 22,5% (18) против 8,7% (7) группы ТБЛ+ТБ ТиБ (p=0,027). Рецидив процесса отмечался у 12 (15%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и 7 (8,7%) пациентов группы ТБЛ (p>0,05) (рисунок 2).

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания в обеих группах наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких – у 48 (60%) пациентов в группе ТБЛ+ ТБ ТиБ и у 43 (53,7%) больных в группе с ТБЛ (p>0,05) При этом фиброзно-кавернозный туберкулез легких значимо чаще встречался в группе ТБЛ+ТБ ТиБ – у 16 (20%) пациентов против 7 (8,7%) в группе ТБЛ (p=0,046). Остальные формы туберкулеза легких встречались в единичных случаях (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости различных форм туберкулеза легких у обследуемых больных

Формы ТБ легких		ТБЛ+ТБ ТиБ n=80	ТБЛ n=80	χ^2	P
Инфильтративный:	Абс	43	48		
	%	53,7%	60,0%		>0,05

Диссеминированный:	Абс	6	1		
	%	7,5%	1,2%		>0,05
Кавернозный:	Абс	1	6		
	%	1,2%	7,5%		>0,05
ФКТ	абс	16	7	4,11	
	%	20,0%	8,7%		0,046*
Туберкулема	абс	4	9		
	%	5%	11,2%		>0,05
ТБ ВГЛУ	абс	1	1		
	%	1,2%	1,2%		>0,05
Казеозная пневмония	абс	4	3		
	%	5%	3,7%		>0,05
Цирротический	абс	5	5		>0,05
	%	6,2%	6,2%		

Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2.

Наличие лихорадки чаще отмечалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 23 (28,7%) против 12 (15,0%) в группе ТБЛ (p=0,037). Кашель чаще отмечался в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 69 (86,9%) пациентов и у 58 (72,5%) пациентов группы ТБЛ соответственно (p=0,049). Отделение гнойной мокроты при кашле так же значимо чаще наблюдалось в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ– у 21 (26,2%) по сравнению с пациентами ТБЛ- 8 (10%) соответственно (p=0,008). Одышка у пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ встречалась значимо чаще- 29 (36,2%) против 17 (21,2%) (p=0,050) в группе с ТБЛ. Было отмечено, что влажные хрипы при аускультации легких значимо чаще выслушивались у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ – у 54 (67,5%) больных против 32 (40,0%) в группе ТБЛ (p=0,001).

При анализе маркеров системного воспаления при поступлении в стационар у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще было выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена и СРБ по сравнению с пациентами группы ТБЛ. У пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще было выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у 55 (68,7%) пациентов против 35 (43,7%) пациентов группы ТБЛ (χ^2=10,16,p=0,002) (рисунок 4).

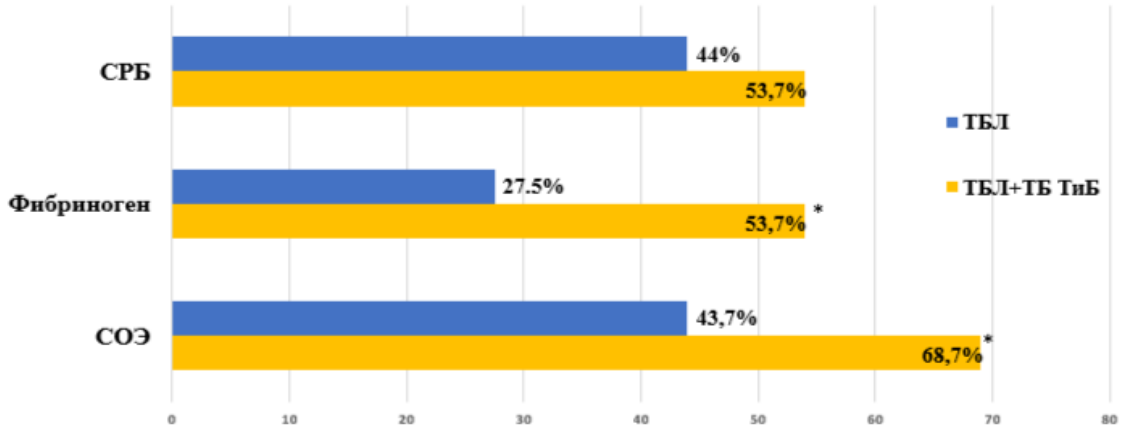

Рисунок 4 – Частота встречаемости воспалительных реакций по лабораторным данным у больных обследованных групп при поступлении, *p<0,05

Повышение уровня фибриногена у пациентов с туберкулезом трахеобронхиального дерева также отмечалось значимо чаще, чем у пациентов только с туберкулезом легких – 43 (53,7%) против 22 (27,5%) (χ^2=7,37, p=0,001). Частота повышения уровня С-реактивного белка чаще наблюдалась у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ – 43 (53,7%) и 36 (45%) пациентов группы ТБЛ без статистически значимой разницы (p>0,05).

У пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ у 38 (47,5%) отмечалось значимое преобладание пациентов с нарушением вентиляционной способности легких, чем в группе ТБЛ- 8 (10,0%) (p<0,001) (таблица 3).

Таблица 3 – Доля пациентов с нарушениями вентиляционной способности легких среди обследуемых групп

Тип нарушения вентиляционной способности легких	ТБЛ+ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	P
Без нарушений	42 (52,5%)	72 (90,0%)	<0,001*
По обструктивному типу			
Легкой степени	12 (31,5%)	2 (25,0%)	>0,05
Средней степени	13 (34,0%)	1 (12,5%)	>0,05
Тяжелой степени	4 (10,5%)	0	
По рестриктивному типу	2 (5,0%)	4 (50%)	>0,05
Смешанная	7 (18,0%)	0	>0,05
Суммарно с нарушениями	38 (47,5%)	8 (10,0%)	<0,001*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2			

Обнаружение ДНК МБТ по данным МГМ мокроты значимо чаще наблюдалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 67 (83,7%) пациентов, чем в группе ТБЛ у 52 (65%) больных (p=0,007) (таблица 4).

Таблица 4 – Частота выявления бактериовыделения по данным микробиологического исследования мокроты у больных обследованных групп

Группы	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	P
ПЦР-РВ				
ДНК МБТ +	67 (83,7%)	52 (65,0%)	7,38	0,007*
Люминисцентная микроскопия				
Выявление КУМ +	59 (73,7%)	39 (48,7%)	10,53	0,002*
Посев				
Рост выявлен	65 (81,2%)	54 (67,5%)	3,97	0,047*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

По данным люминесцентной микроскопии бактериовыделение также наблюдалось достоверно чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 59 (73,7%), против 39 (48,7%) пациентов в группе ТБЛ (p=0,002). По результатам культуральных методов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ преимущественно чаще отмечался рост МБТ – у 65 (81,2%) пациента и у 54 (67,5%) в группе ТБЛ (p=0,047).

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа, получение положительного результата в выявлении возбудителя ТБ молекулярно-генетическими, микроскопическими и культуральными методами у пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов было значимо выше. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ частота обнаружения ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была достоверно выше, чем в группе ТБЛ: 72 (90,0%) против 58 (72,5%) соответственно (p=0,007). По результатам люминесцентной микроскопии также было отмечено более частое обнаружение КУМ в группе ТБЛ+ТБ ТиБ, чем в группе ТБЛ у 73 (91,2%) против группы ТБЛ у 58 (72,5%) пациентов (p=0,003). По данным культуральных методов рост МБТ выявлялся достоверно чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 67 (83,7%) против 55 (68,7%) в группе ТБЛ (p=0,042).

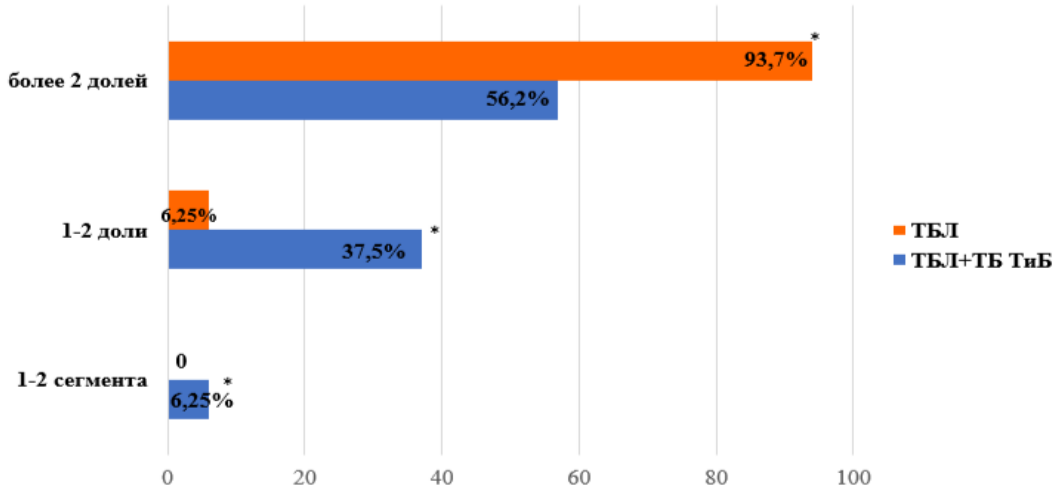

Рисунок 5 – Распространенность туберкулезного поражения легочной ткани у больных обследуемых групп, *p<0,05

По данным МСКТ ОГК видно, что у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще встречались ограниченные поражения легочной ткани, занимающие объем до 1-2 сегментов 5 (6,25%) и 0% соответственно. Поражение до одной доли – 30 (37,5%) пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ встречалось значимо чаще, чем в группе ТБЛ 5 (6,25%) пациентов (χ^2=22,86, p=0,001) (рисунок 5).

Также следует отметить, что распространенность туберкулезного воспаления объемом на две и более доли встречалось у пациентов обеих групп более чем в половине наблюдений, но значимо чаще в группе ТБЛ, по сравнению с группой ТБЛ+ТиБ – 75 (93,7%) против 45 (56,2%) (χ^2=30, p=0,001). Полости распада в обеих группах наблюдались более чем у половины обследованных с одинаковой частотой. По размерам полостей распада сравниваемые группы значимо не различались.

По наличию поражения внутригрудных лимфатических узлов в группах ТБЛ+ТБ ТиБ и ТБЛ значимые различия не обнаруживались, чаще всего поражались бронхопульмональные лимфатические узлы у 7 (50,0%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ против 2 (33,3%) группы ТБЛ. Остальные группы ВГЛУ поражались в единичных случаях (p>0,05).

При детальном анализе особенностей проявления туберкулеза трахеобронхиального дерева по данным компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки было обнаружено, что чаще выявлялось левостороннее поражение бронхов разного порядка (63,7%). При этом «большие» КТ-признаки: изменение диаметра (соответственно 37/46,2% и 23/28,7%; p=0,033), деформация (соответственно 37/46,2% и 14/17,5%; p<0,001) и обтурация (соответственно 25/31,2% и 7/8,7%; p<0,001) значимо чаще выявлялись в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами. «Малые» КТ- признаки в виде утолщения стенки, изменения топографии, эктазии и стеноза чаще визуализировались в бронхах различного порядка (долевого, сегментарного, субсегментарного) по сравнению с трахеей и главными бронхами.

При анализе результатов эндоскопического исследования трахеи и бронхов было отмечено, что поражение бронхов левого легкого- 51 (63,7%) регистрировалось чаще чем правого-29 (36,3%) наблюдений (χ^2 =12,1; p<0,001). При этом преобладало поражение главных и долевых бронхов-36 (45%) и 23 (28,7%) соответственно (χ^2 =4,54; p=0,048), в то время как признаки специфического процесса на уровне сегментарных ветвей определялись в 21 (26,2%) случаев (рисунок 6).

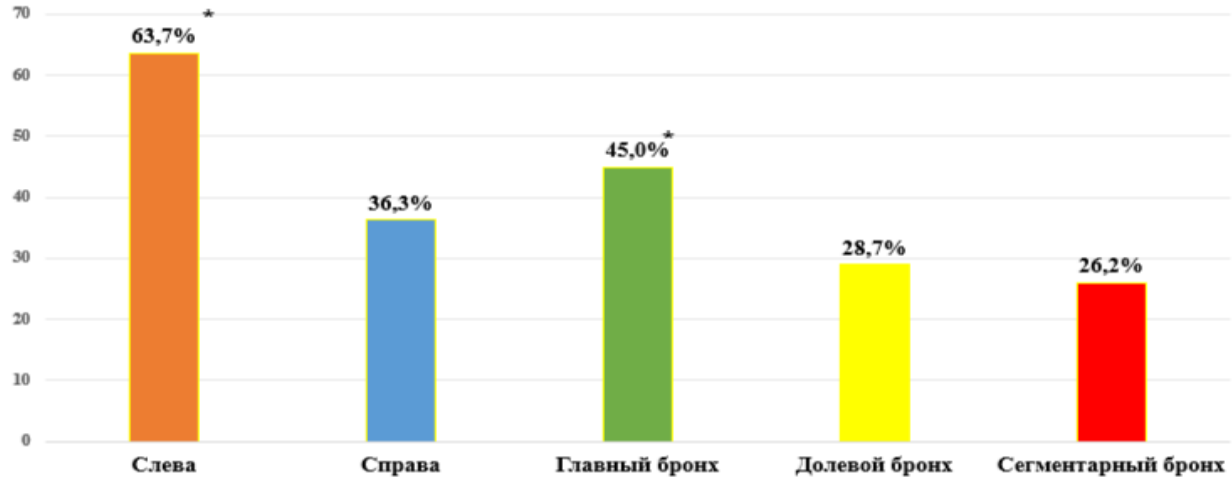

Рисунок 6 – Локализация туберкулезного поражения по данным эндоскопического исследования, *p<0,05

Локализованная форма туберкулеза бронха (степень I) отмечалась в 36 (45%) наблюдений. В тоже время распространенность туберкулезного процесса на главные и долевые бронхи (степень II), а также на трахею и гортань (степень III) отмечена у 21 (26,2%) и 23 (28,7%) пациентов соответственно.

По данным морфологического исследования эндобронхиальных биопсий (среди пациентов, которым они выполнялись) отмечено, что наиболее часто выявлялось гранулематозное воспаление по туберкулезному типу, реже наблюдалось гранулематозное воспаление без признаков специфичности и хроническое неспецифическое воспаление (таблица 5).

Таблица 5 – Типы воспалительной реакции по данным морфологического исследования у пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов

Тип воспалительной реакции	Абс (%)
гранулематозное воспаление по туберкулезному типу	32 (53,3%)
гранулематозное воспаление без признаков специфичности	14 (23,3%)
хроническое неспецифическое воспаление	14 (23,3%)

Нами был разработан комплексный подход к лечению пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, который включал в себя помимо противотуберкулезной химиотерапии, индивидуальную ингаляционную терапию, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, назначение системных пероральных глюкокортикостероидов.

Изучение эффективности лечения показало, что достоверно чаще исчезновение кашля определялось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ у 27 (61,3%) пациентов уже через 1 месяц комплексного лечения, против 9 (36,0%) пациентов в группе с применением только противотуберкулезной терапии (ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ) (p_{1-2}=0,043; χ^2_{1-2}=4,9).

Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ чаще наблюдалось в более ранние сроки по сравнению с пациентами ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, (к 1-му месяцу лечения – 9/27,2% и 1/3,0% соответственно;

p=0,012), но значимо не отличалось от пациентов грппы ТБЛ (соответственно 9/27,2% и 26/48,1%; p>0,05). Через 3 месяца лечения частота встречаемости негативации мокроты по посеву в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ значимо не отличалась (соответственно 28/84,8% и 50/92,6%; p>0,05), а в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, была значимо ниже по сравнению с больными ТБЛ (соответственно 24/75,0% и 50/92,6%; p=0,049).

Через 3 месяца лечения по частоте закрытия полостей распада и рассасыванию инфильтрации легочной ткани сравниваемые группы значимо не различались.

При анализе уровня маркеров системного воспаления видно, что до начала лечения уровень фибриногена и СОЭ в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо выше, чем в группе ТБЛ. К третьему месяцу лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ уровень фибриногена значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ уровень фибриногена при поступлении и через 3 месяца лечения был в пределах референсных значений, уровень СОЭ находился в пределах референсных значений как при поступлении, так и через 3 месяца лечения. Выраженность воспаления по уровню СРБ была больше в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ до начала лечения по сравнению с группой ТБЛ. К 3 месяцу лечения уровень СРБ в этих группах значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ до начала лечения уровень СРБ был (в пределах референсных значений) как при поступлении, так и в динамике.

В группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ показатель FEV_1 несколько вырос в динамике к 3 месяцу лечения. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ через 3 месяца показатель FEV_1 несколько вырос по сравнению с исходным и значимо не отличался от пациентов группы ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ FEV_1 повысился, но был значимо ниже, чем в группе ТБЛ.

Необходимо отметить, что более быстрое излечение туберкулеза ТиБ по результатам бронхоскопии наблюдалось в группе с применением комплексного лечения ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ уже ко 2 месяцу у 19 (47,5%) по сравнению с группой

ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ -у 7 (17,5%) пациентов (p=0,0079). К 3 месяцу лечения в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ эффективное излечение бронхов наблюдалось уже у 36 (90%) больных по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – 17 (42,5%) пациентов (p=0,00001). При этом применение комплексного подхода к патогенетической терапии в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ к 3 месяцу лечения достоверно реже приводило к формированию рубцовых стенозов – у 8 (20%) пациентов против 20 (50%) (p=0,009).

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают высокую эффективность применения разработанного комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов.

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с пациентами без туберкулеза бронхов проявлялся более выраженной клинической симптоматикой в виде: лихорадки (23/28,7% и 12/15,0%; p=0,037), наличия кашля (69/86,3% и 58/72,5%; p=0,049) с мокротой (51/63,7% и 21/26,2%; p=0,003) гнойного характера (21/26,2% и 8/10%; p=0,008) и одышки (29/36,2% и 17/21,2%; p=0,050).

2. У большинства больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов и у пациентов без туберкулеза трахеи и бронхов распространенность туберкулезного процесса в легких составляла более 2 долей (56,2 и 93,7% соответственно; p=0,001), вместе с тем у больных с туберкулезом трахеи и бронхов значимо чаще наблюдалась распространенность процесса от 1 до 2 долей (30/37,5% и 5/6,2%; p<0,001).

3. У больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с пациентами без туберкулеза трахеи и бронхов чаще наблюдалось бактериовыделение, как по методу люминисцентной микроскопии (59/73,7% и 39/48,7%; p=0,002), так и по посеву мокроты (65/81,2% и 54/67,5%; p=0,047), повышение СОЭ (55/68,7% и 35/43,7%; p=0,002), фибриногена

(43/53,7% и 22/27,5%; p=0,001) и более частое нарушение вентиляционной способности легких (35/47,5% и 8/10,0%; p<0,001).

4. По данным МСКТ ОГК, у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось левостороннее поражение бронхов (63,7%). При этом «большие» КТ-признаки: изменение диаметра (соответственно 37/46,2% и 23/28,7%; p=0,033), деформация (соответственно 37/46,2% и 14/17,5%; p<0,001) и обтурация (соответственно 25/31,2% и 7/8,7%; p<0,001) значимо чаще выявлялись в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами. «Малые» КТ- признаки в виде утолщения стенки, изменения топографии, эктазии и стеноза чаще визуализировались в бронхах различного порядка (долевого, сегментарного, субсегментарного) по сравнению с трахеей и главными бронхами.

5. По данным эндоскопического исследования, чаще отмечалось поражение бронхов слева (63,7%). При этом инфильтративная форма встречалась в 51/63,7%, бронхонодулярный свищ – в 16/20,0% (p<0,001) и язвенно-некротическая – в 13/16,2% (p<0,001) случаев. Гранулематозное воспаление по туберкулезному типу выявлялось чаще как по сравнению с гранулематозным воспалением без признаков специфичности (соответственно 32/53,3% и 14/23,3%; p=0,001), так и по сравнению с хроническим неспецифическим воспалением (соответственно 32/53,3% и 14/23,3%; p=0,001).

6. Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты в группе больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов, которым применено разработанное комплексное лечение, чаще наблюдалось в более ранние сроки по сравнению с пациентами, получавшими только противотуберкулезную химиотерапию (к 1-му месяцу лечения – 9/27,2% и 1/3,0% соответственно; p=0,012), но значимо не отличалось от пациентов с туберкулезом легких (соответственно 9/27,2% и 26/48,1%; p>0,05). Через 3 месяца лечения частота встречаемости негативации мокроты по посеву в группе больных с комплексным подходом значимо не отличалась (соответственно 28/84,8% и 50/92,6%; p>0,05), а в группе больных, получавших

только химиотерапию, была значимо ниже по сравнению с больными туберкулезом легких (соответственно 24/75,0% и 50/92,6%; p=0,049). Частота закрытия полостей распада в сравниваемых группах значимо не различалась.

7. Излечение туберкулеза трахеи и бронхов наблюдалось ко 2-му месяцу лечения у 19 (47,5%) в группе больных с комплексным подходом по сравнению с группой сравнения -7 (17,5%) пациентов (p<0,001). К 3-му месяцу лечения эффективное излечение бронхов наблюдалось у 36 (90%) и 17 (42,5%) пациентов соответственно (p<0,001). Частота формирования рубцовых стенозов составила 20% и 50% соответственно (p=0,009).

8. Разработан комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов, способствующий повышению эффективности лечения и минимизации значимых рубцовых стенозов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным туберкулезом легких, имеющим выраженную клиническую симптоматику: лихорадку, кашель с выделением гнойной мокроты, бактериовыделение вне зависимости от распространенности туберкулезного процесса в легких, в стационаре перед началом химиотерапии с целью своевременной диагностики туберкулеза трахеи и бронхов обязательно выполнять бронхологическое исследование при отсутствии противопоказаний.

2. В случае выявления любого обоснованного подозрения на туберкулез бронха в ходе эндоскопического исследования биопсия является обязательной с молекулярно-генетическим, культуральным и цитоморфологическим исследованием материала.

3. При анализе КТ-картины органов дыхания с целью ранней диагностики туберкулеза трахеи и бронхов не зависимо от клинической формы туберкулеза легких необходимо обращать внимание на «большие признаки» туберкулеза бронхов: деформацию, изменение диаметра и обтурацию трахеи и бронхов различного калибра. Отдельно необходимо анализировать «малые признаки» туберкулеза бронхов: утолщение стенки, эктазии и эмфизему.

4. В случае установления диагноза туберкулеза трахеи и/или бронхов пациентам помимо противотуберкулезной химиотерапии рекомендуется применять комплексный подход в лечении с включением патогенетической терапии (Приложение А1).

5. Для оценки эффективности проводимой терапии бронхологическое исследование необходимо проводить ежемесячно до момента излечения туберкулеза трахеи и бронхов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Эффективность комплексного лечения туберкулеза легких, сочетанного с поражением трахеобронхиального дерева / О. Г. Маликова, О. Г. Комиссарова, И. В. Сивокозов, А. Э. Эргешов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2025. – Т. 9, № 1(30). – С. 53-64. – DOI 10.57014/2587-6678-2025-9-1-53-64.

2. Патент № 2826098 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/00, A61K 31/137, A61K 31/58. Способ лечения туберкулеза легких и бронхов при различных рентгенологических синдромах: № 2023108663 : заявл. 06.04.2023 : опубл. 03.09.2024 / Р. Б. Амансахедов, О. Г. Комиссарова, О. Г. Маликова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза".

3. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у пациента с болезнью Крона: клинический случай / Е. Г. Полушкина, Н. А. Черных, И. В. Сивокозов, О.Г. Маликова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 6(150). – С. 108-112. – DOI 10.20333/25000136-2024-6-108-112.

4. Туберкулез легких, осложненный туберкулезом трахеобронхиального дерева / О. Г. Маликова, О. Г. Комиссарова, Н. В. Чумоватов, А. Э. Эргешов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 4. – С. 12-22. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-7-4-12-22.

5. Туберкулез легких, осложненный туберкулезом бронхов / О. Г. Маликова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 136-137. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-5-136-137.

6. Возможности лучевой диагностики поражения трахеи и бронхов при туберкулезе органов дыхания / Р. Б. Амансахедов, О. Г. Маликова, О. Г. Комиссарова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2025. – Т. 9, № 2(31). – С. 34-43. – DOI 10.57014/2587-6678-2025-9-2-34-43.

7. Туберкулез бронхов у пациентов пожилого возраста, осложняющий туберкулез органов дыхания: четырехлетний опыт отделения эндоскопии / И. Ю. Шабалина, Я. О. Чесалина, А. С. Полякова, О.Г. Маликова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 56-65. – DOI 10.58838/2075-1230-2025-103-3-56-65.

8. Особенности проявления туберкулеза легких сочетанного с поражением трахеобронхиального дерева/ О.Г. Маликова, О.Г. Комиссарова, Н.А. Черных, А.Э. Эргешов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2025. – Т. 9, № 3(32). – С. 66-74– DOI 10.57014/2587-6678-2025-9-3-66-74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В/В – впервые выявленный туберкулез
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
КЛ – комплексное лечение
КТ – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерии туберкулеза
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Р/Л – ранее леченный
РФ – Российская Федерация
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТБ – туберкулез
ТБЛ – туберкулез легких
ТиБ – трахея и бронхи
ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности
ХТ – химиотерапия

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рисунок А.1 – Комплексный подход лечения больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов