

На правах рукописи

Полякова Анжела Сергеевна

**Эффективность лечения больных
туберкулезом легких с множественной и
широкой лекарственной устойчивостью
МБТ и структурно-функциональными
изменениями щитовидной железы**

14.01.16 – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020 г.

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Эргешов Атаджан Эргешович

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Безлепкина Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

Иванова Диана Александровна, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ученый секретарь.

Челнокова Ольга Германовна, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «22» декабря 2020 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан: «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ситуация по туберкулёзу в мире остается напряженной. 1/3 населения Земли инфицированы туберкулёзом. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает туберкулёзом более 10 млн. человек, умирает около 1,2 млн. человек [Global tuberculosis report, 2019]. Причиной высокой смертности является неуклонный рост заболеваемости туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и низкая эффективность лечения этой категории пациентов. Так, при множественной лекарственной устойчивости возбудителя эффективность лечения в мире составляет 48%, при широкой лекарственной устойчивости – 34% (Global tuberculosis report, 2019), а в Российской Федерации (РФ) клиническое излечение туберкулеза с МЛУ МБТ регистрируется у 37,7% больных [Нечаева О.Б., 2019]. Такая низкая эффективность лечения обусловлена не только лекарственной устойчивостью МБТ, низкой приверженностью больных к лечению, развитием побочных реакций, но и снижением реактивности организма и наличием сопутствующей патологии [Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г., 2017]. В этом аспекте роль структурно-функциональных изменений щитовидной железы в развитии, течении и исходах туберкулёза лёгких представляет большой интерес.

В литературе имеется определённый объем информации, где показано, что функциональные нарушения щитовидной железы (ЩЖ) оказывают влияние на течение и эффективность лечения туберкулёза лёгких [Л.Д. Тодорико и соавт., 2013; 2014]. Кроме того, протионамид и парааминосалицивая кислота (ПАСК), которые используются в составе противотуберкулёзной химиотерапии могут быть причинами развития гипотиреоза у больных туберкулёзом [Isaakidis P. et al., 2012; World Health Organization, 2011]. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о частоте и характере функциональных нарушений щитовидной железы у больных туберкулёзом лёгких, в том числе и у больных получающих протионамид и ПАСК, неоднозначны [Gupta J. et al., 2012]. Это связано с отсутствием комплексного исследования структуры и функции щитовидной железы больных туберкулёзом

лёгких, а трактование результатов этих исследований проводилось на основании использования одного метода исследования. Имеющиеся в литературе данные об изучении особенностей структурно-функциональных изменений ЩЖ методами УЗИ и тиреосцинтиграфии у больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ единичны и фрагментарны. Также нет данных о частоте побочных реакций при проведении противотуберкулёзной химиотерапии у больных со структурно-функциональными изменениями (СФИ) щитовидной железы и о роли этих изменений в эффективности лечения данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы имеются работы, где изучена экоструктура ЩЖ и оценены гормональные нарушения у больных туберкулёзом лёгких. В более ранних исследованиях оценка функции ЩЖ проводилась лишь на основании сцинтиграфии с использованием I^{132} .

При анализе литературных данных, мы не встретили исследований, где была бы проведена комплексная оценка структуры и функции ЩЖ больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, определена значимость и влияние структурно-функциональных изменений ЩЖ на эффективность лечения больных туберкулёзом. Кроме того, у разных авторов существенно отличаются данные о частоте выявления лекарственно-индуцированного гипотиреоза у больных туберкулёзом с МЛУ и ШЛУ МБТ. Нам не встретились работы, где изучалась бы частота развития и характер побочных эффектов у больных туберкулёзом лёгких с наличием структурно-функциональных изменений ЩЖ до назначения специфической пртивотуберкулезной терапии.

Таким образом, на сегодняшний день остаётся актуальным комплексное изучение частоты и характера структурно-функциональных изменений щитовидной железы больных туберкулёзом лёгких, особенно с МЛУ/ШЛУ МБТ, влияние тиреоидного статуса на эффективность лечения и частоту развития побочных реакций у данной категории больных.

Цель исследования

Совершенствование подходов к ведению больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы путём изучения влияния этих изменений на течение и эффективность лечения пациентов.

Задачи исследования

1. Определить частоту и характер структурно-функциональных изменений щитовидной железы больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ до начала лечения.
2. Оценить особенности течения туберкулёза лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ у больных со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.
3. Изучить динамику структурно-функциональных изменений щитовидной железы больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ в процессе комплексного лечения.
4. Сравнить эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ в зависимости от наличия/отсутствия структурно-функциональных изменений щитовидной железы.
5. Сопоставить частоту развития и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ в зависимости от состояния щитовидной железы.
6. Разработать алгоритм ведения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Научная новизна диссертационной работы

Впервые изучены особенности клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулёза лёгких у больных с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Впервые комплексно изучены частота и характер структурно-функциональных изменений щитовидной железы до начала противотуберкулёзной

химиотерапии, а также их динамика в процессе комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Впервые оценена эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Впервые проанализированы характер и частота побочных реакций на противотуберкулёзные препараты в процессе комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено комплексное обследование структуры и функции ЩЖ больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, определена частота структурно-функциональных изменений щитовидной железы больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также, влияние данных изменений на течение и эффективность лечения туберкулёза лёгких. Изучено влияние протионамида и ПАСК на функцию щитовидной железы больных со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы и без них. Изучена частота развития побочных реакций и их характер у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ в зависимости от состояния щитовидной железы. Разработан алгоритм выявления и ведения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Методология и методы исследования

Проведено когортное проспективное исследование за 2016-2019гг., в которое включено 89 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2016 по 2019гг.

Критериями исключения являлись: прием на доклиническом этапе препаратов протионамид и ПАСК, беременность, хронические заболевания в

стадии декомпенсации, онкологические заболевания, ВИЧ.

Состояние щитовидной железы оценивалось лабораторными и неинвазивными инструментальными методами исследования. Обследование щитовидной железы включало в себя: ультразвуковое исследование (УЗИ), изучение уровня свободного тироксина (св.Т₄), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), а также однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc (тиреосцинтиграфию). Все исследования проводились дважды – при поступлении и через 6 месяцев противотуберкулёзной химиотерапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel и интернет-портала: <http://medstatistic.ru/calculators/calcchoice.html>.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ наблюдается высокая частота выявления структурно-функциональных изменений щитовидной железы. При наличии исходных структурно-функциональных изменений щитовидной железы у больных МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких чаще наблюдаются клинико-лабораторные проявления интоксикационного синдрома по сравнению с больными без изменений в щитовидной железе.

2. Проведение интенсивной фазы противотуберкулёзной терапии у большинства больных сопровождается нивелированием исходно имевшихся структурно-функциональных изменений щитовидной железы. При включении в режим химиотерапии протионамида и ПАСК у части больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, могут наблюдаться изменения функционального состояния щитовидной железы.

3. В результате интенсивной фазы противотуберкулёзной терапии у больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы достоверно реже наблюдается купирование клинико-лабораторных признаков интоксикационного синдрома.

4. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы достоверно не влияют на эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. У больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы чаще наблюдаются побочные реакции на противотуберкулёзные препараты.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались чёткой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных цели и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5 международных и национальных конгрессах и конференциях, в том числе: Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом, ЦНИИТ, Москва, 2018; I Евро-Азиатском Конгрессе IPCRG «Инновации и новые технологии в респираторной медицине, Бишкек, 2018; 28th International Congress of the European Respiratory Society, Франция, Париж, 2018.

Апробация диссертации состоялась 2.07.2020 г. (протокол №3) на заседании отделов: хирургии, фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения, микробиологии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, клинико-диагностического, детско-подросткового, научно-организационного отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия, области медицинской науки о туберкулёзе как инфекционном заболевании человека. Результаты проведённого исследования

соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах:

1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения.

2. Клинические проявления туберкулёза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулёзе, туберкулёз с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулёза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулёза органов дыхания и других заболеваний лёгких.

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

Внедрение в практику результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений ФГБНУ «ЦНИИТ» и в программу преподавания в отделе телемедицины и последипломного обучения ФГБНУ «ЦНИИТ» на курсах обучения клинических ординаторов и циклах повышения квалификации.

Личный вклад автора

Автор осуществлял непосредственное участие в выборе темы и постановке задач исследования. Им изучены научные публикации по теме исследования, составлен план реализации задач, выполнен отбор материала для исследования, сравнительный анализ, обобщение полученных результатов. Автор научно

обосновал выводы и представил работу на научно-практических форумах и в научных публикациях, а также внедрил в практическую деятельность. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 – в научных журналах и изданиях, включённых в «Перечень рецензируемых научных изданий», рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций. В иностранных рецензируемых изданиях опубликовано 2 публикации в виде тезисов.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом». (0515-2019-0020).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 71 отечественный и 63 иностранных источников. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 26 рисунками, содержит 4 клинических примера и 1 приложение.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материалов и методов исследования

Проведено когортное проспективное исследование за период с 2016 по 2019гг., в которое было включено 89 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ в возрасте от 18 до 60 лет. Критериями исключения из исследования были прием на доклиническом этапе препаратов протинамид и ПАСК; хронические заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; наличие ВИЧ-инфекции; беременность.

При поступлении у всех больных изучали медицинскую документацию, собирали анамнез заболевания и жизни. Особое внимание уделялось наличию жалоб, характерных не только для туберкулеза легких, но и для заболеваний щитовидной железы, таких как нарушение психоэмоционального фона, усталость, изменение массы тела, выпадение волос, нарушение менструального цикла, нарушение сна, ощущение учащения сердцебиения, кишечные расстройства (хронические поносы или запоры). Физикальное обследование включало в себя осмотр больного, аускультацию, перкуссию, пальпацию как при первичном осмотре, так и в течение всего периода лечения в стационаре. Обследование включало лучевые методы обследования: обзорную рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также электрокардиографию (ЭКГ). Всем больным при поступлении в стационар проводилось лабораторные исследования, которое включало в себя микробиологическое исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии, полимеразная цепная реакция (ПЦР), посева на жидких питательных средах в анализаторе Bactec MGIT-960, клинические и биохимические анализы крови с обязательным определением показателей функционального состояния печени и почек.

С целью изучения состояния щитовидной железы применялись специальные методы исследования: ультразвуковое исследование щитовидной железы,

тиреосцинтиграфия щитовидной железы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрила, а также изучение уровня ТТГ, св.Т4 и АТ к ТПО. Исследование проводили до начала лечения и через 6 месяцев комплексного лечения пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel и интернет-портала: <http://medstatistic.ru/calculators/calcchoice.html>.

Результаты исследования

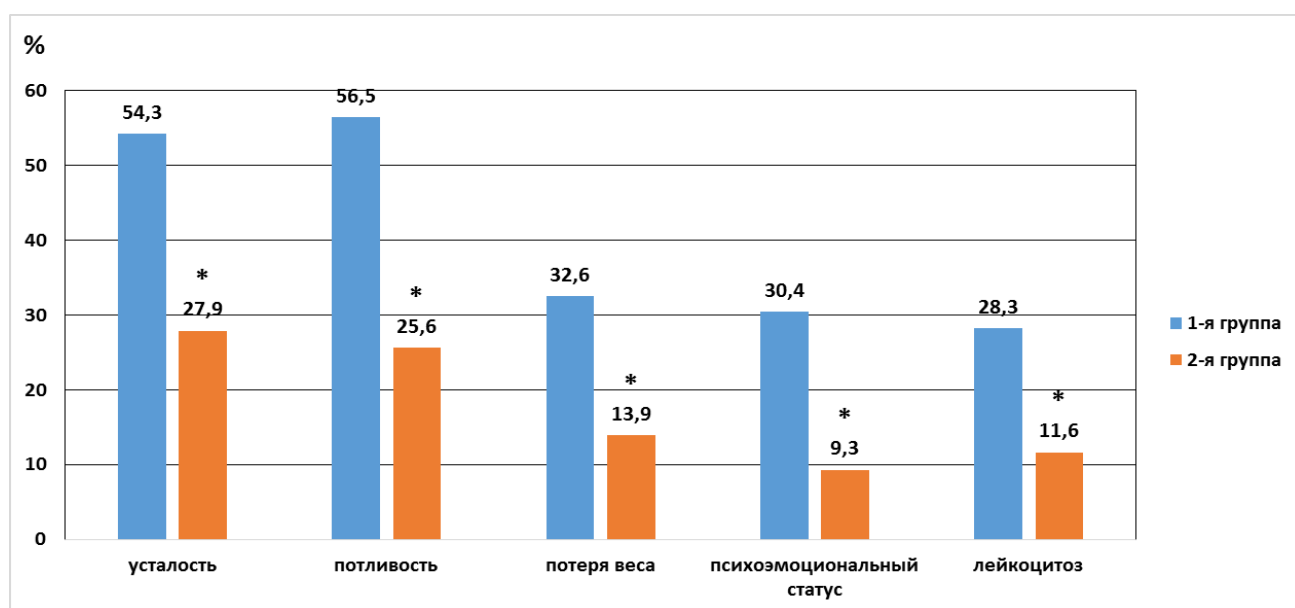
Результаты исследования показали, что до начала комплексного лечения структурно-функциональные изменения щитовидной железы наблюдались у 46 (51,7%) больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких. При этом из них у 31 (67,4%) структурно-функциональные изменения выявлялись по данным УЗИ, у 32 (69,6%) – по данным тиреосцинтиграфии и у 14 (30,4%) – по показателям гормонального статуса щитовидной железы.

Для изучения особенностей течения МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких у больных со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы все обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 46 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, у которых до начала лечения были выявлены структурно-функциональные изменения щитовидной железы, а во 2 группу были включены 43 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, у которых отсутствовали структурно-функциональные изменения ЩЖ до начала комплексного лечения.

Сравнительный анализ показал, что в обеих группах было примерно одинаковое количество больных мужского и женского пола. Мужчин в 1 группе было 54,3%, а во 2 группе – 51,1% ($p>0,05$), женщин в 1 группе было 45,6%, а во 2 группе – 48,8% ($p>0,05$). Возраст больных в обеих группах колебался от 18 до 60 лет, т.е. в обеих группах преобладали лица трудоспособного возраста. При социально-демографическом анализе было установлено, что в обеих группах преобладали жители города (56,5% в 1 группе и 58,1% во 2 группе; $p>0,05$), с

благоустроенным жильем (соответственно 73,9% и 83,7%; $p>0,05$), имеющие в основном среднее образование (соответственно 52,2% и 46,5%; $p>0,05$) и постоянное место работы (соответственно 60,9% и 67,4%; $p>0,05$). Было установлено высокая частота курящих в обеих группах больных (соответственно 60,9% и 58,1%; $p>0,05$). Алкогольная зависимость наблюдались редко (до 4,3% в 1 группе, до 6,9% во 2 группе, $p>0,05$). Сопутствующая патология среди больных 1 группы выявлялись в 26,1% случаев, а у больных 2 группы в 20,9% случаев. Достоверные различия между сравниваемыми группами по видам сопутствующей патологии не было выявлено.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений интоксикационного синдрома (рис.1) показал, что усталость (54,3% в 1 группе и 27,9% во 2 группе; $p<0,01$), потливость (соответственно 56,5% и 25,6%; $p<0,01$); потеря веса (соответственно 32,6% и 13,9%; $p<0,05$); нарушение психоэмоционального статуса (соответственно 30,4% и 9,3%; $p<0,01$) и лейкоцитоз (соответственно 28,3% и 11,6%; $p<0,02$) достоверно чаще наблюдались у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы по сравнению с больными и без изменений.



* – различия между группами достоверны

Рисунок 1 – Клинико-лабораторные проявления интоксикационного синдрома у больных обеих групп

Было установлено, что по частоте встречаемости бронхолегочных симптомов сравниваемые группы достоверно не различались. На кашель с мокротой в группе больных со структурно-функциональными изменениями жаловались 56,5%, а в группе пациентов без изменений щитовидной железы – 41,9% больных ($p>0,05$). При аускультации легких хрипы выслушивались соответственно у 60,9% 1 группы и 48,8% больных 2 группы ($p>0,05$). Одышка отмечалась у 50,0% больных 1 группы и 41,9% больных 2 группы ($p>0,05$).

При анализе структуры клинических форм туберкулеза легких было установлено, что в обеих группах преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (43,5% в 1 группе и у 34,9% в 2 группе; $p>0,05$). Второе место по частоте встречаемости в обеих группах занимали больные с инфильтративным туберкулезом легких (соответственно 26,1% и 30,2%; $p>0,05$).

При оценке распространенности туберкулезного процесса в легких было обнаружено, что в 1 группе, в которой больные имели исходные структурно-функциональные изменения ЩЖ, поражение легкого в пределах более двух долей наблюдались у 45,7% больных, а во 2 группе – у 34,9% ($p>0,05$). Поражения, охватывающие от одного до двух долей, регистрировались соответственно у 30,4% и у 27,9% больных ($p>0,05$), а в пределах одной доли – соответственно у 23,9% и 37,2% больных ($p>0,05$).

Согласно данным рентгенологического обследования распад в легочной ткани без формирования каверн в 1 группе был выявлен у 35,9% больных, а во 2 группе – у 40,6% больных ($p>0,05$). Признаки сформированных тонкостенных каверн были отмечены у 10,2% больных 1 группы и у 9,3% больных 2 группы ($p>0,05$). Количество больных с рентгенологическими признаками фиброзных каверн в 1 группе было 53,8%, а во 2 – 50,0% ($p>0,05$).

При сравнении размеров полостей распада в легочной ткани было установлено, что в 1 группе полости распада диаметром до 2 см наблюдались в 20,5%, а во 2 группе – в 37,5% случаев ($p>0,05$), от 2 до 4 см – соответственно в 41,0% и 37,5% случаев ($p>0,05$), более 4 см – соответственно в 38,5% и 25,0% случаев ($p>0,05$).

По данным люминесцентной микроскопии диагностического материала у больных 1 группы при поступлении бактериовыделение выявляли чуть более, чем в половине случаев (54,3%), а во 2 группе – в 39,5% ($p>0,05$). Бактериовыделение, определенное методом посева на жидкие питательные среды и методом ПЦР, в 1 группе наблюдалось у 78,3% больных, и во 2 группе – у 74,4% больных ($p>0,05$).

Таким образом проведенный анализ показал, что при наличии исходных структурно-функциональных изменений щитовидной железы у больных МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких чаще наблюдаются клиничко-лабораторные проявления интоксикационного синдрома по сравнению с больными без изменений в щитовидной железе.

Нами была проведена комплексная оценка структурно-функциональных изменений щитовидной железы, определенных методом УЗИ, сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc - технитрилом и маркерами гормонального статуса ЩЖ до начала лечения (в 1 группе больных). При исследовании ЩЖ методом УЗИ до начала комплексного лечения изменения обнаружено у 31 (67,4%) пациента. Анализ видов выявленных изменений показал, что нарушение кровотока наблюдалось у 61,3% больных. При этом его усиления выявлялась в 45,2%, а снижения – в 16,1% случаев. Неоднородность структуры ЩЖ диагностировалась у 41,9%, очаговые изменения ЩЖ в виде узлов, кист – у 19,4%, диффузные изменения ЩЖ – у 19,4%, экзогенности ЩЖ (повышение или снижение, а также смешанная экзогенность) – у 12,9%, увеличение объема ЩЖ – у 9,6% и изменения контура ЩЖ – у 6,5% больных.

При проведении тиреосцинтиграфии изменения ЩЖ выявлялась у 32 (69,6%) больных. Среди них повышение накопления РФП в ЩЖ визуализировалось в 53,1%, снижение накопления РФП в ЩЖ – в 37,5%, холодные узлы – в 9,4% случаев.

Нарушение гормонального статуса выявлялось у 14 (30,4%) больных и характеризовалось повышением и снижением уровня ТТГ относительно референсных значений, снижением св.Т4 ниже нормального уровня, а также повышением АТ к ТПО выше нормы. Повышенный титр антител к ТПО

определялся у 50,0%, повышенный уровень ТТГ был выявлен у 21,4%, сниженный уровень ТТГ был у 14,3% больных. Снижение св.Т4 наблюдался у 14,3% больных.

Динамическое исследование показало, что в процессе интенсивной фазы лечения положительная динамика исходных изменений ЩЖ наблюдалась у 39,1% больных. У 46,8% больных 1 группы с исходными нарушениями функции по данным тиреосцинтиграфии наблюдалась ее нормализация после лечения ($p < 0,05$). У 57,2% больных 1 группы наблюдалась нормализация исходно нарушенного гормонального статуса, что чаще было связано с нормализацией АТ к ТПО ($p < 0,05$).

Во 2 группе, т.е. в группе больных, где структурно-функциональных изменений до лечения выявлено не было, на фоне противотуберкулезной химиотерапии у 2,3% больных были выявлены нарушения по данным УЗИ в виде снижения кровотока, у 2,3% больных были выявлены нарушения по данным тиреосцинтиграфии в виде снижения накопления РФП и у 13,9% больных к 6 месяцу лечения появились гормональные изменения в виде снижения уровня ТТГ и св.Т4.

По данным проведенного факторного анализа противотуберкулезная химиотерапия не оказывала влияние на структуру ЩЖ по данным УЗИ, функцию ЩЖ по данным тиреосцинтиграфии, но достоверно оказывала влияние на изменение гормонального статуса.

С учетом достоверного влияния противотуберкулезной химиотерапии на уровень гормонов, отражающих функциональное состояние ЩЖ были детально проанализированы частота и характер структурно-функциональных изменений ЩЖ у больных через 6 месяцев комплексного лечения в зависимости от включения в схему противотуберкулезной химиотерапии препаратов протионамид и ПАСК.

Все 89 больных были разделены на следующие подгруппы: 1а – больные имеющие изменения ЩЖ, лечение которым проводилось с применением препаратов протионамид и ПАСК, 1б – больные имеющие изменения ЩЖ лечение которым проводилось без применения препаратов протионамид и ПАСК, 2а – больные не имеющие изменений ЩЖ лечение которым проводилось с

применением препаратов протионамид и ПАСК, 2б – больные, не имеющие изменений ЩЖ, лечение которым проводилось без применения препаратов протионамид и ПАСК.

Согласно полученным данным, до начала комплексного лечения повышение АТ к ТПО выше нормальных значений наблюдалось у 13,0% больных, повышение ТТГ было у 8,7% больных, снижение ТТГ ниже нормы было у 4,5% больных, а снижение св.Т4 наблюдалось у 8,7% больных 1а подгруппы. Через 6 месяцев комплексной терапии в данной подгруппе отмечалось снижение уровня АТ к ТПО до нормальных значений у всех больных с исходно повышенным уровнем данного показателя, что может говорить о купировании возникших на фоне туберкулезного воспаления аутоиммунных нарушений. У 4,5% больных 1а подгруппы с исходно повышенным уровнем ТТГ к 6 месяцам лечения отмечалась нормализация этого показателя, а у 4,5% больных с исходно повышенным уровнем ТТГ наблюдалось его снижение до значения близкому к нормальному. У 4,5% больных 1а подгруппы с исходно сниженным уровнем ТТГ через 6 месяцев комплексной терапии отмечалась нормализация уровня данного гормона. У 8,7% больных 1а подгруппы с исходно сниженным уровнем св.Т4 ниже нормы динамики этого показателя через 6 месяцев не наблюдалось.

Наиболее частым нарушением гормонального статуса ЩЖ до начала комплексного лечения у больных 1б подгруппы было повышение АТ к ТПО, которое наблюдалось у 17,4% больных. Через 6 месяцев терапии отмечалась нормализация данного показателя у 13% больных 1б подгруппы, а у 4,3% больных наблюдалась положительная динамика в виде значительного снижения уровня АТ к ТПО до верхней границы нормы. У 4,3% больного 1б подгруппы до начала лечения наблюдалось патологическое повышение уровня ТТГ, через 6 месяцев лечения данный показатель сохранялся выше верхней границы референсных значений, но отмечалась тенденция к его снижению до значений близких к нормальным. У 4,3% больных 1б подгруппы до лечения отмечался патологически сниженный уровень ТТГ, однако после 6 месяцев лечения наблюдали нормализацию уровня данного гормона ЩЖ. У 4,3% больных 1б подгруппы с

исходно нормальным уровнем ТТГ к 6 месяцу лечения отмечалось незначительное его снижение. Факторный анализ показал отсутствие связи влияния противотуберкулезной химиотерапии с применением препаратов протионамид и ПАСК у больных в 1 группе на изменение уровня гормонов ЩЖ

У больных 2а подгруппы повышение ТТГ выше нормальных значений к 6 месяцам лечения отмечалось у 8,0% больных, а у 16,0% больных наблюдали изолированное снижение св.Т4 ниже референсных значений, без нарушения уровней других гормонов. У больных 2б подгруппы, без исходных структурно-функциональных изменений ЩЖ в отсутствии приема протионамида и ПАСК в составе противотуберкулезной химиотерапии, нарушений гормонального статуса к 6 месяцам лечения не выявлено. Факторный анализ показал, что противотуберкулезной химиотерапии с применением препаратов протионамид и ПАСК оказывала достоверное влияние на уровень гормонов ЩЖ у больных во 2 группе.

Далее проводился сравнительный анализ эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ с исходными структурно-функциональными изменениями щитовидной железы и без изменений щитовидной железы. Анализ динамики интоксикационного синдрома в обеих группах показал, что у больных туберкулезом легких с исходными изменениями щитовидной железы купирование симптомов интоксикационного синдрома (усталость, потливость, потеря веса, психоэмоциональный статус, лейкоцитоз) после интенсивной фазы химиотерапии происходило медленнее по сравнению с больными без исходных нарушений в щитовидной железе.

Эффективность лечения как по прекращению бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада в группах наблюдения достоверно не различались. Так прекращение бактериовыделения методом посева на жидкие питательные среды в группе больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы составила 88,9%, а в группе больных без изменений – 93,8%; ($p>0,05$), а по показателю закрытия полостей распада – соответственно 20,5% и 37,5%; ($p>0,05$).

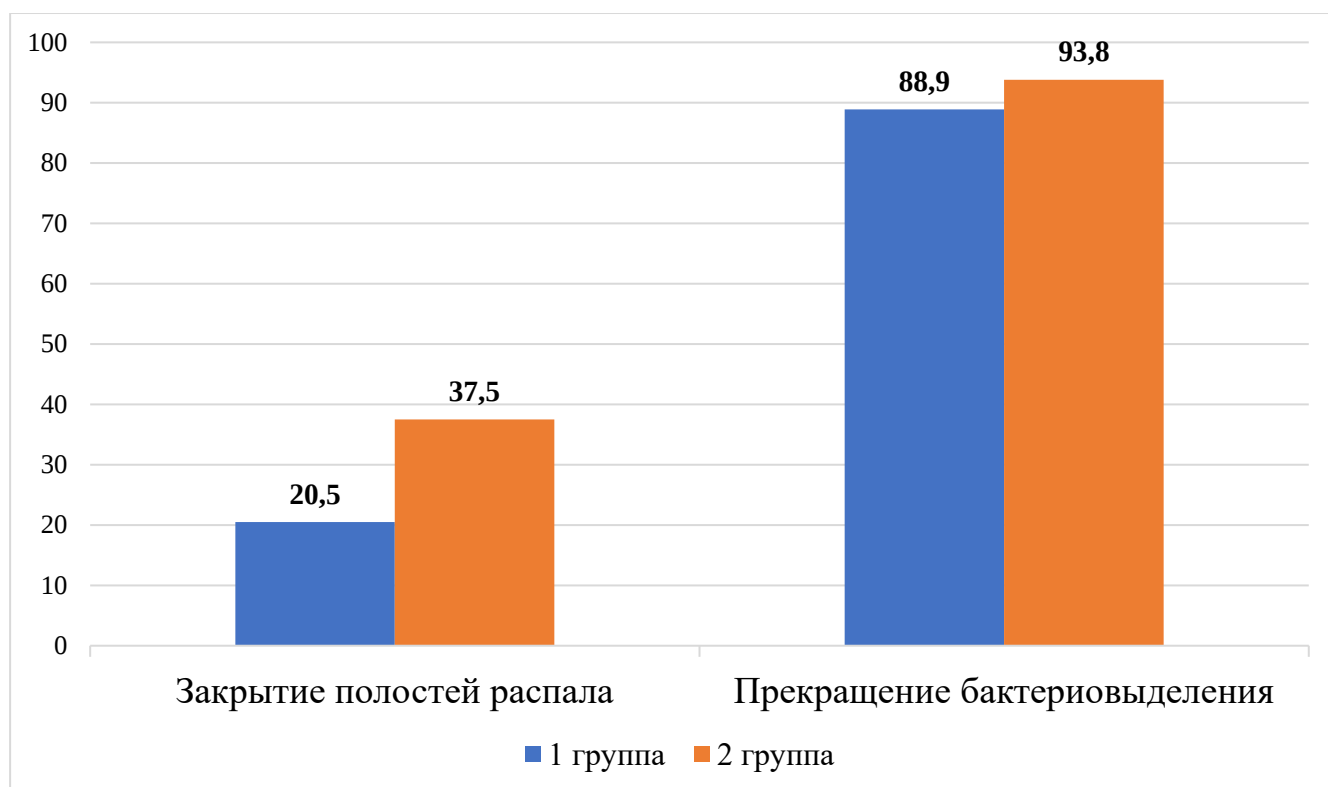
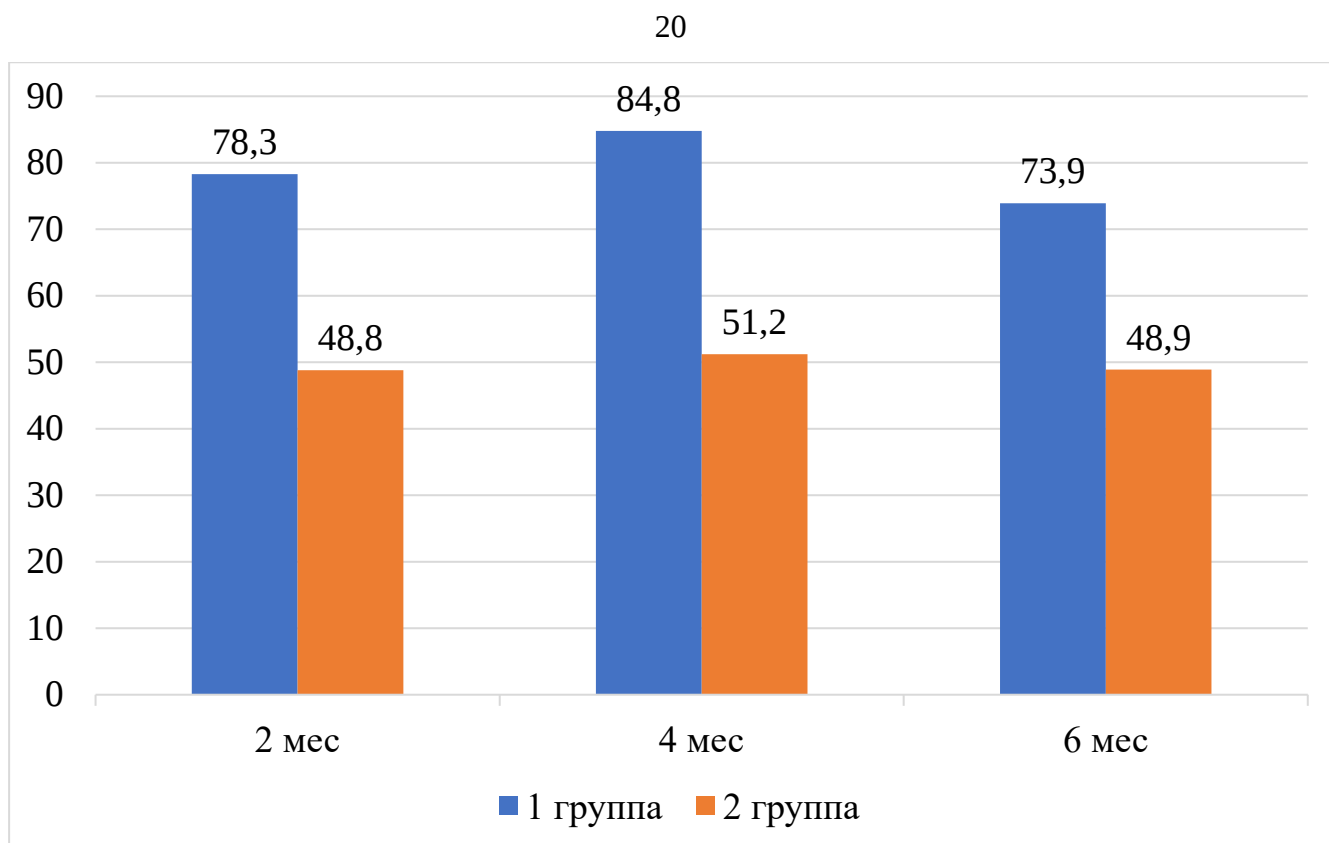


Рисунок 2 – Эффективность лечения больных обеих групп по закрытию полостей распада и прекращению бактериовыделения

С учётом отсутствия данных в литературе о частоте побочных реакций на фоне противотуберкулёзной химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких с МЛУ и ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями ЦЖ, нами был проведён анализ побочных реакций на 2, 4 и 6 месяце противотуберкулёзной химиотерапии. Было установлено, что частота побочных реакций в 1 группе ко 2 месяцу лечения составила 78,3%, а во 2 группе – 48,8% ($p < 0,01$), к 4 месяцу лечения соответственно 84,8% и 51,2% ($p < 0,01$) и к 6 месяцу противотуберкулёзной химиотерапии соответственно 73,9% и 48,9%, ($p < 0,02$).



* – различия между группами достоверны

Рисунок 3 – Частота побочных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии у больных обеих групп

ВЫВОДЫ

1. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ наблюдались в 51,7% случаев. Среди них изменения по данным УЗИ выявлялись у 67,4%, по данным тиреосцинтиграфии – у 69,6% и по показателям гормонального статуса – у 30,4% больных.

2. У больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ в сочетании со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы достоверно чаще встречались клинико-лабораторные проявления интоксикационного синдрома по сравнению с пациентами без изменений в щитовидной железе (усталость – 54,3% и 27,9%, $p < 0,01$; потливость – 56,5% и 25,6%, $p < 0,01$; потеря веса – 32,6% и 13,9%, $p < 0,05$; нарушение психоэмоционального статуса – 30,4% и 9,3%, $p < 0,01$; лейкоцитоз – 28,3% и 11,6%; $p < 0,02$).

3. В процессе интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ исходные изменения по данным УЗИ достоверно не менялись (до лечения – 67,4%, после лечения – 56,5%; $p>0,05$), а по данным тиреосцинтиграфии – достоверно уменьшались (соответственно 69,6% и 36,5%; $p<0,01$).

4. Интенсивная фаза химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной и/или широкой лекарственной устойчивостью с включением протионамида и ПАСК в схему противотуберкулезной химиотерапии у каждого четвертого пациента (24,0%) оказывала отрицательное влияние на гормональный статус щитовидной железы.

5. У больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ с исходными структурно-функциональными изменениями щитовидной железы купирование проявлений интоксикационного синдрома (усталость, потливость, потеря веса, психоэмоциональный статус, лейкоцитоз) после интенсивной фазы химиотерапии происходило медленнее по сравнению с больными без исходных нарушений в щитовидной железе.

6. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и/или широкой лекарственной устойчивостью у больных обеих групп достоверно не отличалась ни по прекращению бактериовыделения методом посева на жидкие питательные среды (88,9% и 93,8%, $p>0,05$), ни по показателю закрытия полостей распада (20,5% и 37,5%, $p>0,05$).

7. Побочные аллергические реакции на противотуберкулезные препараты достоверно чаще встречаются у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы по сравнению с пациентами без изменений в щитовидной железе (47,8% и 20,9%; $p<0,01$).

8. Разработан алгоритм ведения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ при необходимости назначения ПАСК и протионамида рекомендуется обследование гормонального статуса щитовидной железы (гормоны ТТГ и св. Т₄).

2. При замедленной регрессии туберкулезного процесса и сохранении клинико-лабораторных проявлений интоксикационного синдрома у больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом рекомендуется проведение комплексного обследования щитовидной железы, включающего определение уровня ТТГ и св.Т₄, АТ к ТПО, УЗИ щитовидной железы и при наличии – тиреосцинтиграфию.

3. Всем больным, имеющим структурно-функциональные изменения щитовидной железы, рекомендуется консультация эндокринолога с целью определения клинической значимости выявленных изменений.

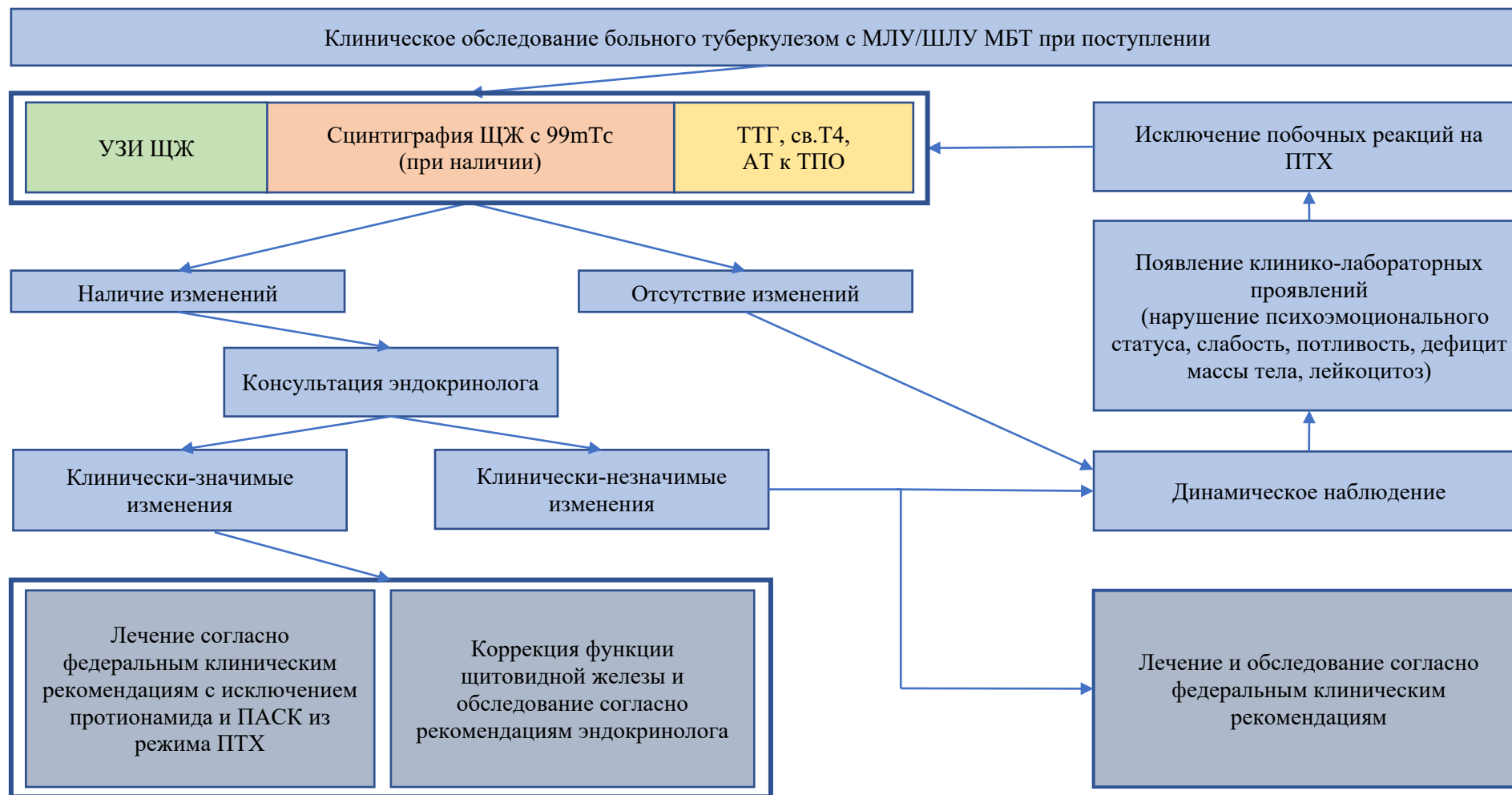
4. При субклиническом характере изменений функции щитовидной железы противотуберкулезную терапию больным МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких рекомендуется проводить по общим принципам лечения согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

5. При лечении больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы следует учитывать повышенный риск развития аллергических побочных реакций.

6. Комплексное лечение больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы наряду с химиотерапией должно иметь следующие особенности:

- дезинтоксикационная терапия;
- коррекция психоэмоционального статуса (согласно рекомендациям психолога), при необходимости консультация психиатра;
- дополнительное белковое питание.

Алгоритм ведения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями ЩЖ



* оценка контура ЩЖ, размера, эхогенность, эхоструктуры, наличие очаговых изменений и стромальных компонентов

**оценка расположения ЩЖ, формы, размера, контура, степени накопления РФП, наличие «горячих» и «холодных» узлов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1) Полякова, А.С. Лечение больного туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и диффузным токсическим зобом / А.С.Полякова, Т.Р.Багдасарян, В.В.Романов, А.Э.Эргешов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. -2020. -№1. - с.61-66.

2) Полякова, А.С. Случай диссеминированного поражения легких при сочетанном заболевании / А.С.Полякова, Т.Р.Багдасарян, И.Э.Степанян, Ю.С. Березовский, В.В. Романов, А.Э. Эргешов // Туберкулез и болезни легких. -2018. -№7. -с.55-59.

3) Полякова А.С. Туберкулез органов дыхания и щитовидная железа. Обзор литературы / Полякова А.С., Багдасарян Т.Р., Романов В.В., Эргешов А.Э. // Вестник ЦНИИТ. -2020. -№3. - с.17-24.

4) Полякова А.С. Влияние противотуберкулезных препаратов второго ряда на состояние щитовидной железы // Вестник ЦНИИТ. -2019. -№S1. -с.125-126.

5) Полякова А.С. Оценка состояния щитовидной железы у пациентов, больных туберкулезом органов дыхания / Полякова А.С. // 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.32.

6) Полякова А.С. Особенности лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и функциональными изменениями щитовидной железы / Полякова А.С. // 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. – 2017. – С.62-64.

7) **Полякова А.С.** Функция щитовидной железы у пациентов, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ и ШЛУ МБТ, получающих лечение по IV и V режиму химиотерапии // А.С. Полякова, Т.Р. Багдасарян, В.В. Романов, А.Э. Эргешов / Сборник трудов VII конгресса Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием. -Санкт-Петербург. -2018. -с.152-153.

8) **Полякова А.С.** Оценка состояния щитовидной железы у пациентов с туберкулезом органов дыхания // Полякова А.С., Багдасарян Т.Р., Безлепкина О.Б., Романов В.В., Эргешов А.Э. / Сборник тезисов первого Евро-Азиатского конгресса Международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG). -Бишкек. -2018. - С. 28.

9) Диагностика и лечение туберкулеза множественных локализаций с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больного с сопутствующей патологией // Багдасарян Т.Р., **Полякова А.С.**, Тихонов А.М., Романов В.В., Шабалина И.Ю., Ларионова Е.Е., Эргешов А.Э. / Вестник ЦНИИТ. -2019. -№S1. -с.91-100.

10) Динамика туберкулезного процесса у пациентов с различным психологическим статусом//Н. В. Золотова, Г. В. Баранова, В. В. Стрельцов, Н. Ю. Харитонов, Т. Р. Багдасарян, **А. С. Полякова** / Туберкулез и болезни легких. -2018. -№7. -с.33-37.

11) **Polyakova A.S.** Function of the thyroid gland in patients with tuberculosis//Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Burakova M.V., Tihonov A.M., Ergeshov A.E., Romanov V.V. // ERS International Congress. 2018 – France. European Respiratory Journal 2018. November 19.2018. Vol 52 Issue suppl. 62. PA2698.

Список сокращений

АТ к ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

КТ - компьютерная томография

ЛУ - лекарственная устойчивость

МБТ - микобактерии туберкулеза

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ - туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ПАСК - парааминосалициловая кислота

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РФП - радиофармпрепарат

Св.Т4 - свободный тетраiodтиронин

СФИ - структурно-функциональные изменения

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЩЖ - щитовидная железа

ЭКГ - электрокардиограмма