

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Петрова Яна Константиновна

**КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ,
СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Краснов Денис Владимирович

Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Современное состояние ситуации по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции в России и мире.	14
1.2 Эффективность химиотерапии больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.	24
1.3 Перспективы использования хирургии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	47
2.1 Дизайн исследования.	47
2.2 Методы исследования.	51
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ.	55
ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИМЕРАМИ.	72
4.1 Методика установки эндобронхиального клапана под общей анестезией при использовании комбинированной бронхоскопии.	72
4.2 Методика установки эндобронхиального клапана под местной анестезией при использовании фибробронхоскопии.	74
4.3 Удаление эндобронхиального клапана.	75
4.4 Характеристика выполненных бронхоскопий с установкой эндобронхиального клапана.	76
4.5 Клинические примеры применения клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.	77

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	88
5.1. Функциональная динамика на фоне метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. . . .	88
5.2. Результаты применения клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.	94
5.3. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	108
ВЫВОДЫ.	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	125
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В настоящее время на фоне наметившейся стабилизации эпидемиологической ситуации с тенденцией к улучшению по туберкулезу в Российской Федерации сохраняется ряд нерешенных проблем, наиболее актуальными из которых являются увеличение количества больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции [48; 88; 101]. Официальные данные по эпидемиологии туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, свидетельствуют об увеличении количества больных этой патологией. В 2011 году частота случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составляла 7,8 %, а в 2016 – уже 17,2 %. Общее число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных, за все годы наблюдения на 1 января 2018 года составило 1,2 миллиона (1 220 659) человек (исключая выявленных анонимно и иностранных граждан, что на 2,2 % больше, чем за аналогичный период 2016 г.), из них умерли 276 660 человек [57; 58; 105]. Туберкулез в России становится преобладающей причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией [7]. По данным разных авторов, частота выявления возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ТБ/ВИЧ варьирует от 42,7 до 88,1 % [86; 107]. Наличие лекарственной устойчивости МБТ у больных ТБ/ВИЧ является наиболее значимым негативным фактором при прогнозировании эффективности лечения и определении выживаемости [60; 144].

У пациентов с ТБ/ВИЧ лекарственная устойчивость МБТ достигает чрезвычайно высокого уровня – от 38,5 до 76,1–82,1 % [60; 86; 94].

Сочетание ТБ/ВИЧ при наличии лекарственной устойчивости МБТ, особенно множественной лекарственной устойчивости МБТ, как правило, характеризует у пациентов ТБ/ВИЧ обширные процессы с тенденцией к генерализации туберкулеза. Лечение таких больных сложно, поскольку необходимо принимать большое количество лекарственных препаратов (5-6 противотуберкулезных и 3-4 антиретровирусных препарата), между

которыми существуют лекарственные взаимодействия [89], при этом имеют место асоциальное поведение большинства больных, низкая приверженность к лечению, сложности в доступности химиопрепаратов для проведения IV и V режимов в ряде регионов страны [51; 60; 85; 107].

Низкая эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов подтверждается числом неблагоприятных исходов лечения (37–50 %), редко удается добиться закрытия полостей распада более чем у 60 % пациентов с деструктивными процессами [22; 39; 79; 86]. В связи с вышеизложенным, совершенствование и разработка новых методов лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является актуальной научной задачей фтизиатрии.

Степень разработанности темы диссертации

На современном этапе актуальным является комплексный подход к лечению больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снижение частоты бактериовыделения у данных групп пациентов. Это диктует необходимость научного поиска возможностей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Высокая эффективность метода клапанной бронхоблокации, успешно применяемого у больных деструктивным туберкулезом легких [24; 30; 91; 109], послужила основой к разработке новой методики комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с использованием клапанной бронхоблокации на фоне индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Литературных данных о применении метода клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди отечественных и зарубежных источников не найдено.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных деструктивным

туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, путём применения метода клапанной бронхоблокации.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности течения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым показана клапанная бронхоблокация.
2. Оценить эффективность новой тактики комплексного лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, основанной на применении клапанной бронхоблокации, индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.
3. Изучить динамику показателей функции внешнего дыхания при установке эндобронхиального клапана и его удалении.
4. Определить факторы, влияющие на эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулёзе лёгких, сочетанном с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые разработан, научно обоснован и внедрен в практическую работу Новосибирского НИИ туберкулеза и противотуберкулезных диспансеров ряда регионов России метод лечения больных туберкулёзом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, основанный на установке эндобронхиального клапана в комплексной терапии с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом.

Проанализированы особенности клинического течения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым показана клапанная бронхоблокация, характеризующееся наличием единичных или множественных полостей распада размером до 7 см, расположенных как в одном, так и в обоих легких и сохраняющимся, несмотря на проводимое лечение, бактериовыделением с МЛУ возбудителя в 69,2 % случаев, IVБ стадии ВИЧ-инфекции с различным уровнем иммуносупрессии.

Впервые изучена функция внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, выявлено незначительное снижение объемных показателей ФВД и показателей бронхиальной проходимости, а при удалении клапана – восстановление этих показателей до исходного уровня.

Доказано, что применение нового метода повышает эффективность комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, увеличивая частоту и скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, что позволяет достичь значительного улучшения в 55,9 % случаев, улучшения – в 19,1 %.

Впервые установлено, что факторами, благоприятно влияющими на эффективность клапанной бронхоблокации у данной категории пациентов, являются: верхнедолевая локализация туберкулезного процесса, размеры полостей распада до 2 см в диаметре, скудное бактериовыделение, количество CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл, прием антиретровирусных препаратов при наличии показаний.

Впервые выявлены отрицательные прогностические факторы достижения закрытия деструктивных изменений на фоне клапанной бронхоблокации: размеры полостей распада от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение, МЛУ и ШЛУ возбудителя, уровень CD4+-лимфоцитов от 100 до 250 кл/мкл и менее 100 кл/мкл.

Теоретическая и практическая значимость

Научно обоснованная тактика комплексного лечения, включающая помимо индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, создание временного лечебного обратимого ателектаза клапанной бронхоблокацией, показана к применению у сложного контингента больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и позволяет добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у большего числа пациентов в более ранние сроки.

Установка эндобронхиального клапана рекомендована всем больным данной категории с наличием деструктивных изменений, не имеющих противопоказаний, независимо от количества CD4+-лимфоцитов.

Клапанная бронхоблокация при наличии показаний наиболее эффективна у пациентов с верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса, с размерами полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл, приверженных к приему антиретровирусных препаратов.

Предлагаемая методика доступна к применению в условиях противотуберкулезного учреждения, располагающего эндоскопическим кабинетом, не сложна в техническом исполнении и может быть широко использована во фтизиатрической практике.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач выполнено открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, представленных в двух группах наблюдений, в которых одним пациентам в комплексном лечении применялся метод клапанной бронхоблокации, а другим – не применялся. В результате исследования предложена новая эффективная тактика комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, основанная на применении клапанной бронхоблокации, индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных пациентов с показаниями к клапанной бронхоблокации характеризуется наличием деструктивных изменений в легочной ткани, сохраняющимся бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью более чем у

половины больных, IVБ стадией ВИЧ-инфекции с различным уровнем иммуносупрессии.

2. Предложенная новая тактика комплексного индивидуализированного лечения больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, позволяет добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у большего количества больных в более ранние сроки, особенно у пациентов, получавших антиретровирусную терапию.

3. Исследование функции внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, демонстрирует незначительное снижение объемных показателей и показателей бронхиальной проходимости, а при его удалении – их восстановление до исходного уровня.

4. Клапанная бронхоблокация при наличии показаний наиболее эффективна у больных с расположением деструктивных изменений в верхней доле легкого, с размера миполостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл), приверженных к приему антиретровирусных препаратов. Отрицательными прогностическими факторами эффективности клапанной бронхоблокации являются: размеры полостей распада от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, уровень иммунодефицита с количеством CD4+-лимфоцитов менее 250 кл/мкл.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 125 больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Объем необходимой выборки рассчитан с помощью программы Statistica 10.0. Диагнозы туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции установлены на основании

анамнеза и клинико-рентгенологического обследования. Оценка эффективности предлагаемого метода клапанной бронхоблокации подтверждена статистическим анализом. Статистическую обработку данных проводили по стандартным методикам и использованием программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 10.0 и SPSS 22.0. Количественные показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, в том случае, если анализировали независимые выборки, и критерия Вилкоксона, если анализировали выборки парных измерений. Значимость различий (p) для качественных показателей определяли с помощью χ^2 Пирсона. Если в таблице 2×2 , хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера (ТТФ). Для определения шансов благоприятного исхода вычисляли отношение шансов (ОШ), их 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае, когда требовалось сравнить продолжительность бактериовыделения у двух групп пациентов, проводилось построение кривых Каплана – Майера, и с помощью критерия Гехана проводилось межгрупповое сравнение.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2014, 2016); конкурсе научно-исследовательских, прикладных и организационных проектов молодых ученых, практиков и студентов «Туберкулез-минус: молодежные инновации XXI века» (Москва, 2014); 3-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); European Respiratory Society International Congress, 2016 (London, United Kingdom, 2016) (международном Европейском респираторном конгрессе 2016 года); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: Новые задачи и современные решения» (Москва, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017);

научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики» (Иркутск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России по теме: «Совершенствование современных технологий управления и кадровой политики в здравоохранении и оптимизация деятельности медицинских организаций на основе социально-гигиенической оценки состояния АААА-А15-115120910170-4 (работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МД-7123.2015.7) и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Совершенствование форм и методов диагностики, профилактики и лечения туберкулеза в условиях эпидемиологического неблагополучия», номер государственной регистрации 01201355230.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, её выводы, рекомендации используются в учебном процессе кафедры туберкулёза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанная тактика лечения больных внедрена в клиническую практику работы ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России, ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита и КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 9 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 179 источниками, из которых 70 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 38 таблиц и 18 рисунков.

Личный вклад автора

Автором запланированы, организованы и проведены исследования, сформированы цели и задачи, определены объем и методы исследования

Автор являлась лечащим врачом у большинства пациентов, вошедших в исследование, у остальных принимала непосредственное участие в обследовании и лечении.

Автор самостоятельно собрала все первичные данные по проведенному исследованию, выполнила статистическую обработку, проанализировала полученные результаты. Опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам по совместным исследованиям – сотрудникам хирургического отделения ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России. Особую благодарность автор выражает научному руководителю – доктору медицинских наук Денису Владимировичу Краснову, а также коллегам: доктору медицинских наук, профессору Владимиру

Александровичу Краснову, доктору медицинских наук Татьяне Игоревне Петренко, кандидату медицинских наук Ирине Геннадьевне Фелькер, кандидату медицинских наук Сергею Валерьевичу Склюеву.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное состояние ситуации по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции в России и мире

Ситуация по туберкулезу в Российской Федерации является проблемой государственной важности. В течение последних десятилетий последовательно реализуются федеральные программы борьбы с туберкулезом. В настоящее время противотуберкулезные мероприятия включены в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения» и в региональные программы здравоохранения. Важность проблемы туберкулеза обозначена в указах Президента Российской Федерации: в соответствии с указом от 07.05.2012 года № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» и государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на 2013–2020 гг. была поставлена задача к 2018 году снизить показатель смертности от туберкулеза до 11,8 случаев на 100 тыс. населения. Эта задача была выполнена досрочно и в 2016 году показатель составил 7,8 на 100 тыс. населения. Доля туберкулеза, как причины смерти в структуре смертности населения РФ от инфекционных и паразитарных болезней, сокращается: 2005 год – 82,8 %; 2014 год – 45,0 %; 2015 год – 39,2 %. Доля туберкулеза, как причины смерти в структуре смертности населения России от всех причин, за 10 лет сократилась в два раза: 2005 год – 1,40 %; 2014 год – 0,77 %; 2015 год – 0,71 %. Программой также предусмотрено снижение показателя заболеваемости туберкулезом до 35 человек на 100 тыс. населения к 2020 г. В 2015 году, по сравнению с 2008 годом, когда отмечался пик показателя, заболеваемость туберкулезом снизилась на 32,2 % (с 85,1 до 57,7 на 100 тыс. населения). Положительная тенденция сохраняется – в 2016 году показатель заболеваемости уменьшился еще на 1,8 %, по сравнению с 2015 годом (с 57,7 до 53,3).

Заболевают туберкулезом преимущественно лица в возрасте 18–44 года (в 2015 году – 61,9 %). Помимо снижения смертности от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом в программе предусмотрена оценка таких индикаторов, как охват населения периодическими (профилактическими) осмотрами на туберкулез и доля абациллированных больных туберкулезом от числа больных с бактериовыделением. Контроль за туберкулезом осуществляется в соответствии с нормативными документами Минздрава России, а также требованиями ВОЗ [43; 49; 63; 102; 106].

По расчётным данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируются около 10 млн заболевших. Ежегодно от туберкулеза, являющегося излечимым заболеванием, умирают 2–3 млн человек или около 5 000 человек ежедневно, а каждый час около 300 человек. Высокая распространенность туберкулеза среди взрослого населения способствует развитию и росту инфицированности у детей и подростков [139]. ВОЗ выделяет 30 «стран с высоким бременем туберкулеза», исходя из вклада в суммарное число заболевших в мире (80 %). В 2015 году по числу «новых случаев» (вновь заболевшие и рецидивы) Российская Федерация располагается на 17 месте (115 000 заболевших), на 1 месте – Индия (2 840 000 заболевших); по заболеваемости на 100 тыс. населения Российская Федерация занимает 28 место (80 заболевших), на 1 месте – Южно-Африканская Республика (834 заболевших) [88].

По мнению экспертов ВОЗ, задача остановить и снизить заболеваемость туберкулезом к 2015 году достигнута в 16 из 22 стран с высоким бременем туберкулеза. Показатель заболеваемости туберкулезом снижался примерно на 1,5 % ежегодно от уровня 2000 года. Уровень смертности от туберкулеза в мире к 2015 году снизился на 47 %, по сравнению с 1990-ми годами, общемировой показатель распространенности туберкулеза к 2015 году снизился на 42 %, по сравнению с 1990-ми годами [137; 175; 177].

В России наиболее сложная эпидемическая ситуация по туберкулезу отмечается в Дальневосточном, Сибирском, Уральском федеральных округах, показатели заболеваемости туберкулезом в Центральном и Северо-Кавказском

округах приближаются к среднеевропейским [83]. При этом наибольшие значения заболеваемости отмечаются в ряде территорий Сибири и Дальнего Востока: Республика Тыва – 197,7 заболевших на 100 тыс. населения, Республика Бурятия – 152,4, Приморский край – 169,6, Кемеровская область – 127,4 [54].

Зарбуев А. Н. и соавт. (2014) провели комплексную оценку ситуации по туберкулезу в СФО с использованием 16 показателей, характеризующих эпидемический процесс и клинические проявления туберкулеза. Анализ представленных материалов позволил в пределах округа условно выделить три группы территорий по уровню благополучия эпидемиологической ситуации: благополучные, переходные и неблагополучные. К благополучным территориям отнесены Забайкальский край и Томская область. Территории с переходной эпидемиологической ситуацией – Красноярский и Алтайский края, Новосибирская и Омская области, Республики Алтай и Хакасия. Республики Тыва и Бурятия, Кемеровская и Иркутская области входят в число территорий с наиболее неблагоприятными показателями, характеризующими эпидемическую ситуацию по туберкулезу в СФО [81].

По данным Копыловой И. Ф. и соавт. (2016) в Кемеровской области за последние 20 лет выявлено резкое увеличение летальных исходов среди больных туберкулезом, преимущественно за счет ВИЧ-инфекции. Следствием явилось ухудшение социального состава умерших: значительно увеличилось число лиц с наркотической и алкогольной зависимостью, неработающих трудоспособного возраста без инвалидности. Среди умерших больных туберкулезом в большой степени выросла доля пациентов с диссеминированными процессами (с 1,9 до 33,2 %) и сократилась с фиброзно-кавернозным туберкулезом (с 85,0 до 53,8 %), что также объясняется главным образом особенностями туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита. В то же время заметное увеличение частоты диссеминированного (с 1,9 до 16,8 %) и снижение фиброзно-кавернозного (с 85,0 до 71,1 %) произошли у больных туберкулезом и без ВИЧ-инфекции. Проявлением неблагоприятных тенденций в эпидемической обстановке явилось также увеличение доли женщин и лиц молодого возраста

среди умерших больных туберкулезом. В 2012–2014 гг. значительно выросла частота гематогенных диссеминаций туберкулезной инфекции в другие органы (с 10,8 до 36,7 %), преимущественно за счет умерших с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди которых она составила 75,6 % [33].

Тяжесть эпидемической ситуации, в первую очередь, определяется численностью наиболее опасных источников инфекции – больных, у которых был диагностирован туберкулез с бактериовыделением, т. е. диагноз туберкулеза был подтвержден микроскопией или культуральными исследованиями. Таким образом, особо важными с эпидемической точки зрения являются такие показатели, как регистрируемая заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением и доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных. Так, по данным Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России в 2016 году доля бактериовыделителей составила 35 939 на 100 тыс. населения в структуре заболеваемости туберкулёзом [53].

Чрезвычайной является ситуация с распространением туберкулёза с МЛУ и ШЛУ возбудителя, представляющая собой общемировую проблему, создающую значительные социальные, медицинские и финансовые препятствия на пути элиминации туберкулеза [133; 142]. Только 10 % (24 511 из 250 000) больных с МЛУ туберкулёзом были диагностированы в странах с высокой распространённостью этого заболевания и 11 % (30 475 из 280 000) из них начали лечение. Из 27 стран с высокой распространённостью, которая составляет 85 % МЛУ туберкулёза в мире, 15 находится в европейском регионе, где зарегистрировано наибольшее количество больных с лекарственной устойчивостью. В 2009 году по всему миру было зарегистрировано около 30 000 случаев МЛУ туберкулёза, при этом его доля среди всех случаев туберкулеза крайне высока в Восточной Европе (до 19 %), в Центральной Азии (до 14 %) и в Российской Федерации (до 16 %), в то время как в Африке этот показатель составляет всего 1,3–1,8 % [82].

В странах Европейского союза и Европейской экономической зоны коэффициент регистрируемых случаев МЛУ туберкулеза не менялся на протяжении последних пяти лет, оставаясь на уровне 0,3 случая на 100 000 населения. Несмотря на то, что на протяжении последних пяти лет показатель успешности лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя неизменно улучшался, повысившись с 30 % в 2009 году до более чем 40 % в 2016 году, в целом он по-прежнему остаётся низким [10].

В Российской Федерации статистическая отчетность по туберкулезу с МЛУ ведется с 1999 года и, в течение последних 16 лет отмечается неуклонный рост распространенности МЛУ туберкулеза на фоне снижения (с 2006 года) распространенности туберкулеза с бактериовыделением. Так, если в 1999 году бактериовыделителей в стране было 81,7 на 100 тыс. населения, то больных МЛУ туберкулезом – 8,6. В 2008 году аналогичные показатели составили 77,2 и 18,6, а в 2015 – 55,5 и 25,5 болеющих на 100 тыс. населения. В настоящее время в Республике Тыва, Хабаровском крае, Кемеровской области показатель распространенности МЛУ туберкулеза превышает 60 на 100 тыс. населения [21]. В СФО с 2007 по 2016 год число больных МЛУ туберкулезом, состоящих на диспансерном учете на конец отчетного года, увеличилось на 2 660 человек (в 2016 году их количество составило 8 896), в ДФО – на 1 768 (в 2016 году – 3 202). Прирост интенсивного показателя за этот период составил 40,7 % в СФО, 125,8 % – в ДФО и 50,0 % – в РФ. В увеличении частоты регистрации МЛУ туберкулеза имеет также значение более полное выявление больных этой категории в последние годы в результате улучшения лабораторной диагностики, особенно на территориях ДФО [84].

Из-за отсутствия эффекта от лечения больные, выделяющие МЛУ МБТ, длительное время остаются бактериовыделителями и представляют эпидемическую угрозу окружающим здоровым людям. Многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах, показано, что наличие у больного туберкулёзом лёгких МЛУ МБТ существенно снижает эффективность лечения, приводит к появлению хронических и неизлечимых форм, а в ряде

случаев и летальных исходов. Лекарственно устойчивый туберкулёз имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, т. к. лечение больных резервными препаратами обходится значительно дороже, чем больных с лекарственно чувствительными МБТ к основным ПТП [12; 55; 87; 104; 121].

Позднее выявление больных туберкулёзом органов дыхания, позднее начало лечения таких пациентов являются факторами риска развития лекарственной резистентности микобактерий туберкулёза, но основную роль в развитии лекарственной устойчивости МБТ играет неэффективное предыдущее лечение, особенно прерванное и не законченное. В этом плане основная задача в предупреждении развития МЛУ – это правильное лечение впервые выявленных больных туберкулёзом с применением современных научно-обоснованных и доказательных режимов химиотерапии, а также использование вспомогательных методов лечения (патогенетической терапии, коллапсотерапии, немедикаментозных методов и т. д.) [9; 11; 61; 68].

Проблема лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МЛУ МБТ, грозит качественно новым витком эпидемии туберкулеза в мире, так как в этом случае развивается ситуация, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны [163]. Для успешного решения данной проблемы необходимо добиваться успешного излечения не менее 75 % случаев с МЛУ и ШЛУ ТБ. Это целевое значение заложено в глобальный план борьбы с МЛУ и ШЛУ МБТ [138]

Распространение эпидемии туберкулеза тесно связано с распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения. В Российской Федерации отмечается неуклонный рост ВИЧ-инфицированных лиц. За последние 10 лет распространенность ВИЧ-инфекции увеличилась в 2,4 раза: в 2005 году показатель составлял 152,7 на 100 тыс. населения, в 2015 – 372,2. В мире к концу 2012 года насчитывалось уже 33,4 млн человек, страдающих ВИЧ-инфекцией [41; 47; 49].

Согласно оценке ВОЗ, в 2015 году в мире 1,1 млн, или 11 % новых случаев и рецидивов туберкулеза сочетаются с ВИЧ-инфекцией. Наибольшее значение

показателя было получено для стран Африканского региона – 31 %. Для стран Европейского региона ВОЗ значение показателя равно 8,4 % (27 000 больных). В число стран данного региона ВОЗ входит Российская Федерация, соответствующий показатель составил 9,9 % (11 000 больных). Таким образом, Россия не входит в число 20 стран с высоким бременем туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В Латвии аналогичный показатель составил 26 %, в Португалии – 14 %, Германии – 3 % [88]. Однако, необходимо констатировать, что 41 % всех новых больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в Европейском регионе, выявлены на территории нашей страны, что вызывает глубочайшие опасения в плане развития дальнейших негативных тенденций.

По данным Нечаевой О. Б., распространенность сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции ежегодно растет: 2009 год – 10,2; 2014 год – 17,5; 2015 год – 19,7 на 100 тыс. населения. При этом, среди пациентов с туберкулезом, состоявших на учете в противотуберкулезных диспансерах на окончание 2015 года, 15,2 % имели ВИЧ-инфекцию (2009 год – 5,5 %; 2014 год – 12,7 %) [49]. Автор констатирует, что ВИЧ-инфекция в молодом трудоспособном возрасте (18–44 года) выходит на одно из первых мест в структуре смертности. От ВИЧ-инфекции в возрасте 18–44 лет умирает больше (6,9 %), чем от заболеваний органов дыхания (4,0 %), сердечно-сосудистой патологии (5,4 %), туберкулёза (3,1 %). Женщины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (8,4 %), чем от заболеваний органов дыхания (4,3 %), сердечно-сосудистой патологии (3,7 %), туберкулёза (2,8 %). Мужчины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (6,4 %), чем от злокачественных новообразований (4,5 %), чем от заболеваний органов дыхания (3,9 %), сердечно-сосудистой патологии (6,0 %), туберкулёза (3,2 %). Каждый второй пациент, зарегистрированный как умерший от ВИЧ-инфекции, умирает от прогрессирования туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (2015 год – 47,6 %) [45].

У лиц, живущих с ВИЧ, развивается около 12 % всех инфекций, вызываемых комплексом МБТ, к которому относятся *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti* и *M. microti*). ВИЧ-инфекция значительно

снижает клеточно-опосредованный иммунитет в основном за счет уменьшения количества лимфоцитов CD4 [99]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уровень лимфоцитов CD4 падает примерно на 50–80 кл/мкл в год, что неуклонно снижает способность иммунной системы сдерживать размножение и диссеминацию *Mycobacterium tuberculosis* в организме [6].

Нарушение иммунного ответа повышает восприимчивость организма к туберкулезной инфекции. Заболеваемость первичным туберкулезом и частота реактивации латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем у больных с ВИЧ-отрицательным статусом. При этом, у ВИЧ-инфицированных риск реактивации латентного туберкулеза более чем в 50 раз выше, получены убедительные доказательства того, что у большинства пациентов туберкулез развивается после недавнего заражения, что указывает на необходимость строгих мер инфекционного контроля, препятствующих передаче возбудителя от одного пациента другому. Туберкулез представляет собой наиболее важную оппортунистическую инфекцию во всем мире [99].

Сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом, особенно при наличии лекарственной устойчивости, характеризуется многообразием клинических проявлений заболевания и тенденцией к генерализации специфического процесса [70; 95]. Наиболее часто наблюдаются специфические поражения легких, но проявления туберкулеза в значительной степени зависят от степени иммунодефицита. Клиническая картина, результаты бактериологического исследования мокроты и данные рентгеноскопии легких часто отличаются на ранней ($CD4 > 350$ кл/мкл) и на поздней (менее 100 кл/мкл) стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления туберкулеза на ранней стадии ВИЧ-инфекции сходны с проявлениями вторичного туберкулеза у неинфицированных ВИЧ пациентов, а именно: положительные результаты исследования мокроты (двукратное обнаружение в мазках кислотоустойчивых бактерий или сочетание положительного результата однократного исследования мокроты с характерными рентгенологическими изменениями), а также обнаружение каверн в легких. Клиническая картина туберкулеза на поздней

стадии ВИЧ-инфекции, напротив, больше напоминает первичный туберкулез: характерно отсутствие микобактерий в мокроте, а при рентгенографии чаще всего обнаруживаются инфильтративные изменения с деструкциями [56].

Сведения о частоте обнаружения МБТ в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. По мнению коллег из Танзании, бактериовыделение у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, встречается чаще, чем у пациентов с ВИЧ-отрицательным статусом (81 % и 65 %) [148]. Колпакова Т. А. и Пушкарева Е. Ю. (2017), анализируя 336 карт № 263/у-ТБ персонального учета больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, обнаружили, что бактериовыделение выявлялось у 52 % таких пациентов, проживающих в Новосибирской области и у 50 % – проживающих в Новосибирске. При этом, авторы указывают, что среди этих больных преобладали мужчины молодого возраста, социально дезадаптированные, часто с наличием в анамнезе контакта с больными туберкулезом в МЛС, нередко с наркотической и алкогольной зависимостью, преобладающим парентеральным путем заражения ВИЧ [27]. Кобелева Г. В. и соавт., изучая результаты обследований 100 больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Кемеровской области, установили бактериовыделение в 65 % случаев, из них МЛУ выявлялась у 61,5 % пациентов, ШЛУ – у 9,2 % [95].

Однако, большинство исследователей считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов, и колеблется от 17,4 до 36,3 % [112; 122; 157; 178]. Зимина В. Н. и соавт., провели сравнительный анализ выявления МБТ у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. У больных туберкулезом чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии при ВИЧ-отрицательном, чем при ВИЧ-положительном статусе (32,8 и 24,2 %), чувствительность других бактериологических методов не различалась. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достоверно чаще регистрировали скудное и реже – обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. По мнению авторов, у больных

на фоне адекватной химиотерапии туберкулеза редко формируются полости распада, являющиеся источником массивного бактериовыделения, поэтому достаточно быстро происходит абациллирование. У больных ВИЧ-инфекцией с иммунодефицитом нет склонности к хронизации туберкулезного процесса, поэтому как при благоприятном, так и неблагоприятном исходе период заразности ВИЧ-инфицированного пациента меньше, чем у иммунокомпетентного пациента [17].

Впервые выявленный лекарственно-устойчивый туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется тяжелой структурой лекарственной устойчивости с выраженным преобладанием МЛУ и ШЛУ возбудителя, в большинстве случаев сочетающихся с устойчивостью к препаратам основного и резервного ряда, среди которых особенно следует отметить резистентность к офлоксацину, имеющую место у каждого 4-го пациента. Вышеуказанные особенности резистентности микобактерий у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, значительно затрудняют формирование необходимого набора ПТП для проведения химиотерапии по IV и V режимам и, несомненно, влияют на эффективность лечения, существенно увеличивая летальность пациентов данной категории [28; 111; 154].

Распространение туберкулёза среди больных ВИЧ-инфекцией нередко обусловлено нарушением противоэпидемических требований к оказанию помощи таким пациентам, в частности, отсутствием разделения эпидемически опасных потоков пациентов (больных туберкулёзом и лиц с иммунодефицитом) [64].

Выпуск глобального отчета ВОЗ 2016 года рассматривает проблему коинфекции туберкулеза и ВИЧ-инфекции по трем направлениям:

- влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологию туберкулеза, включая вопросы выявления сочетанной инфекции и учета случаев смерти больных туберкулезом;
- оценка эффективности лечения больных ТБ /ВИЧ;
- оценка распространения латентной туберкулезной инфекции среди лиц с ВИЧ-инфекцией и превентивное ее лечение [139].

В последние годы наметились обнадеживающие результаты глобальных усилий по борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции, в том числе, растущий доступ к эффективным программам лечения и профилактики. Несмотря на это, число людей, живущих с ВИЧ, продолжает расти, как и количество смертей в связи с сочетанными заболеваниями, на первом месте среди которых стоит туберкулез [2].

Таким образом, в ближайшие годы ожидается доминирование МЛУ туберкулеза в структуре состоящих на учете бактериовыделителей и достижение сочетания с ВИЧ-инфекцией у 25 % больных туберкулезом, что не может не оказать значительного негативного влияния на эффективность лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций.

1.2 Эффективность химиотерапии больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

ВИЧ-инфекция – хроническая инфекция, средства для излечения которой пока неизвестны, и люди, живущие с ВИЧ, до конца жизни должны находиться под медицинским наблюдением. ВОЗ пропагандирует комплексный подход к лечению и оказанию помощи ВИЧ-инфицированным, который охватывает весь спектр связанных со здоровьем нужд пациента, многие из которых могут изменяться на протяжении жизни. Эффективность лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией зависит от стадии иммунодефицита, от приема АРВТ [40; 119; 136; 153; 167; 173].

Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, несомненно, является одним из эффективных средств по предотвращению распространения заболевания, если прием препаратов контролируется врачом. Однако, обеспечить такой контроль крайне трудно из-за социального неблагополучия значительной части больных ВИЧ-инфекцией. Подымовой А. С. и Жуковым В. В. получены достоверные результаты проведения химиопрофилактики туберкулёза среди больных Свердловской области. Данные свидетельствуют о целесообразности проведения превентивного лечения латентного туберкулеза, АРВТ у больных

с ВИЧ-инфекцией. Риск манифестации туберкулеза может быть снижен благодаря совместному применению АРВТ и химиопрофилактики туберкулеза более чем в 6 раз в группе пациентов с выраженным иммунодефицитом. Увеличение охвата больных химиопрофилактикой туберкулёза не привело к снижению эффективности лечения. Вероятность смерти больного с ВИЧ-инфекцией от туберкулёза существенно снижается на фоне применения химиопрофилактики, особенно совместно с АРВТ [65].

Эффективность противотуберкулёзной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией изучают многие учёные, однако результаты различных исследований зачастую противоречивы. Сложность интерпретации полученных данных можно связать с неоднородностью изучаемых групп больных по исходному уровню CD4+-лимфоцитов. Некоторые авторы отмечают, что эффективность противотуберкулёзной терапии сопоставима с результатами лечения больных без ВИЧ-инфекции, но летальность в группе ВИЧ-позитивных значительно выше [144; 170; 172].

Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулёза довольно сложное, поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4–6 противотуберкулёзных и 3–4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия [90; 120].

Кроме того, пациент с ВИЧ-инфекцией, помимо туберкулёза, может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности [123; 174].

Хазова Е. Ю. (2012) показала, что предикторами неблагоприятного течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных на госпитальном этапе являются: социальная дефектность (не участие в трудовом процессе, несмотря на молодой возраст), употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [93].

Следует обратить внимание, что не только ВИЧ-инфекция снижает количество CD4+-лимфоцитов, но и активный туберкулёзный процесс содействует снижению клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию других заболеваний. Вот почему последние документы ВОЗ, Министерства здравоохранения и социальных служб США (Department of Health and Human Services (DHHS)) и Европейского клинического общества СПИДа (European AIDS Clinical Society (EACS)) рекомендуют назначать АРВТ всем пациентам, независимо от клинической стадии болезни и уровня CD4+-лимфоцитов, но оговаривается, что в приоритетном порядке она должна назначаться пациентам с клиническими проявлениями вторичных заболеваний или числом CD4+-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. АРВТ применяют для лечения ВИЧ-инфекции с конца 1995 года [16]. АРВТ снижает риск развития туберкулёза на 65 %, а если туберкулёз уже активизировался, снижает риск смерти примерно на 50 %. Использование АРВТ увеличивает продолжительность и повышает качество жизни лиц, живущих с ВИЧ, одновременно снижая дальнейшее распространение вируса [119].

Лечение ВИЧ-инфекции имеет длительный, пожизненный характер и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. В настоящее время важнейшее значение приобретает выполнение задачи привлечения и удержания пациентов в рамках существующей системы помощи. Эта задача представляет трудности для восприятия, как организаторам здравоохранения, так и отдельным медицинским работникам [6; 26].

В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются показания, сроки начала и выбор оптимальной схемы АРВТ у больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Так, в обновленной версии 2012 г. клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для Европейского региона ВОЗ указано, что назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией и активным туберкулёзом, вне зависимости от количества CD4+-лимфоцитов. При этом эксперты отмечают, что степень доказательности данной рекомендации низкая [50]. Подобной тактики

придерживаются специалисты США и международного общества борьбы со СПИДом [114; 140].

В рекомендациях по началу АРВТ специалистов Европейского союза приведена таблица, в которой назначение АРВТ показано больным ВИЧ-инфекцией при наличии симптомов вторичных заболеваний (категории В и С по классификации CDC&P – Центра по контролю и профилактики заболеваний США), включая туберкулёз, даже при количестве CD4+-лимфоцитов более 500 кл/мкл. В разделе рекомендаций, посвященном АРВТ у больных туберкулёзом, указано, что при количестве CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл решение о начале АРВТ принимает лечащий врач [140].

В соответствии с Российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 год), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с низким числом CD4+-лимфоцитов (< 100 кл/мкл) терапию начинают с лечения туберкулёза. Если пациент хорошо переносит лечение, то, как можно раньше (в течение 2–3 недель), присоединяют АРВТ. При исходном количестве CD4+-лимфоцитов 100–350 кл/мкл также начинают с лечения туберкулёза и АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых двух месяцев после начала противотуберкулезной терапии). При наличии нежелательных реакций на ПТП и низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулёза. При снижении количества CD4+-лимфоцитов до уровня менее 100 кл/мкл в процессе лечения туберкулёза АРВТ назначают незамедлительно. При количестве CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл назначают противотуберкулезную терапию и осуществляют мониторинг количества CD4+-лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулёза количество CD4+-лимфоцитов становится менее 350 кл/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у пациентов при количестве CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при

количестве CD4+-лимфоцитов более 500 кл/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулёза [69].

Лечение ВИЧ-инфекции проводят с помощью постоянного приёма нескольких химиопрепаратов, направленных на ингибирование активности отдельных ферментов ВИЧ (обратной транскриптазы, протеазы, интегразы), блокировку рецепторов CD4+-лимфоцитов, к которым прикрепляется ВИЧ, и др. При постоянном приёме комбинаций этих препаратов ВИЧ перестаёт размножаться в CD4+-лимфоцитах, и их количество постепенно возрастает. Как следствие, воспалительные процессы активизируются, и часто наблюдается обострение клиники туберкулёза (и других инфекций), получившее название «синдром восстановления иммунитета» [13]. Этот феномен свидетельствует об эффективности проводимого лечения и не должен быть причиной даже временного его прекращения.

Зиминой В. Н и соавт. (2013) проведено сравнение эффективности и безопасности применения схем АРВТ, включавших и не включавших препарат энфувиртид (ингибитор процесса фузии), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом. В исследовании принимали участие 81 больной ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом. Двадцати шести пациентам к стандартной схеме АРВТ, включавшей два препарата из группы нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы и один «усиленный» ритонавиром ингибитор протеазы или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, был добавлен препарат энфувиртид, остальные 55 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом, получали стандартную схему АРВТ. Добавление к трехкомпонентной схеме АРВТ препарата энфувиртид у больных сочетанной инфекцией способствует увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4+-лимфоцитов. Кроме того, по мнению авторов, для решения вопроса о начале АРВТ у этой группы пациентов необходимо учитывать наличие других вторичных заболеваний (кроме туберкулёза), клинико-рентгенологическую динамику туберкулёзного процесса, а также результаты лабораторных исследований (количество CD4+-лимфоцитов и

уровень РНК ВИЧ). При количестве CD4+-лимфоцитов более 350–500 кл/мкл, АРВТ целесообразно отложить до окончания курса лечения туберкулёза. Целесообразно назначить АРВТ, если у пациента отмечается замедленная положительная динамика туберкулёзного процесса или его прогрессирование, при появлении клинической симптоматики других вторичных заболеваний, при снижении количества CD4+-лимфоцитов в течение 1–2 месяцев после начала ПТТ или сохраняющимся высоким уровне РНК ВИЧ (более 100×10^3 копий/мл) [29; 107].

Когортный метод анализа результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проведенный в 13 субъектах РФ показал, что структура исходов лечения значительно сузилась и состояла только из 3-х исходов – эффективного, составлявшего 47,2 %; умерших пациентов, доля которых достигала 26,2 %, то есть более четверти среди общего числа пациентов, зарегистрированных для лечения; и неэффективного исхода, доля которого составляла 16,1 %. Другие исходы лечения (досрочное прекращение лечения, выбывшие пациенты) не успевали сформироваться из-за высокой смертности в течение первых месяцев лечения [70].

По данным Сеницына М. В. (2016), в Москве по данным когорт 2013–2014 годов эффективность лечения новых случаев туберкулеза без и с ВИЧ-инфекцией равна 84,2 и 56 % соответственно, а смертность – 4,8 и 23,4 % соответственно. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза без и с ВИЧ-инфекцией равна 68,4 и 47,4 %, соответственно, а смертность – 10,8 и 22,8 % соответственно [80].

В последние годы стали появляться описания случаев лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, с применением бедаквилина [3; 125; 127; 169]. Баласанянц Г. С. опубликовала результаты лечения 14 больных с сохраняющимся бактериовыделением МЛУ (2 больных) и ШЛУ (12 больных) МБТ. Деструктивные изменения сохранялись у 8 человек. Всем пациентам была назначена схема лечения по IV/V режиму с обязательным включением бедаквилина и линезолида. К концу 6 месяца прекращение бактериовыделения было достигнуто у 10 из 12 больных, деструктивные изменения – у 2. Применение

резекционных хирургических вмешательств позволило еще у 4 больных ликвидировать полостные изменения. Одна пациентка умерла из-за прогрессирования основного заболевания [3].

Елькина И. А. и Пьянзова Т. В. (2018), проводя сравнительный анализ эффективности химиотерапии у двух когорт впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, выявили, что среди больных с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ прекращение бактериовыделения в течение года было достигнуто у 35,3 % больных, закрытие полостей распада – у 22,6 %, что оказалось значительно ниже, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции: показатели составили 74,4 % и 58,4 % соответственно. Авторы отмечают, что увеличение в структуре впервые выявленных больных туберкулезом доли лиц с ВИЧ-инфекцией оказывает негативное влияние на общую эффективность лечения больных преимущественно за счет высокой летальности во время основного курса лечения. Высокий показатель летальности (40,5 %) среди лиц с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции обусловлен глубоким иммунодефицитом на момент выявления туберкулеза (медиана CD4+-лимфоцитов 69 кл/мкл), тяжелым состоянием пациентов: 30 % летальность в течение первого месяца с момента выявления туберкулеза [22].

Лечение туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, является чрезвычайно сложной медико-социальной проблемой. Это связано, прежде всего, с низкой приверженностью к терапии пациентов, которые в 70–80 % случаев являются наркопотребителями, плохой переносимостью специфической химиотерапии ввиду сопутствующих заболеваний в т. ч. хронических вирусных гепатитов [23; 29; 37; 131].

Практически во всех рекомендациях особо подчёркивается, что пациент должен быть готов к началу лечения, понимать его цели и быть приверженным к терапии. Он должен принимать назначенные врачом лекарственные препараты в указанной дозировке, с определёнными временными интервалами, а также в соответствии с рекомендациями по приёму пищи, жидкости и других лекарственных препаратов и пищевых добавок (возможные лекарственные

взаимодействия). Своевременное применение препаратов, подавляющих размножение ВИЧ, в сочетании с профилактикой и лечением вторичных заболеваний позволяет восстановить иммунную систему, предупредить развитие оппортунистических заболеваний (или привести к их исчезновению), сохранить трудоспособность и улучшить качество жизни людей, заражённых ВИЧ [6; 26].

Приверженность лечению – решающее условие эффективности лечения обеих инфекций. У пациентов, не соблюдающих режим лечения, наблюдается очень высокий риск появления устойчивых штаммов МБТ и ВИЧ. У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, вызванных устойчивыми штаммами, очень трудно добиться эффективности лечения. Для повышения уровня эффективности противотуберкулезной терапии рекомендуется прием препаратов под контролем медицинского работника в сочетании с индивидуальными методами поддержки. Для эффективности АРВТ уровень приверженности должен составлять более 95 %. Необходимо, чтобы пациент понимал важность соблюдения режима и последствий его нарушения [108; 115].

Сложность формирования приверженности у пациентов, живущих с ВИЧ, обусловлена наличием у них комплекса проблем медико-социально-психологического характера, которые служат барьерами формирования и сохранения приверженности поддержанию своего здоровья, диспансерному наблюдению и лечению заболевания [6; 26].

Многие авторы, занимающиеся изучением социального статуса данной категории больных, отмечают их крайнее неблагополучие. Так в своём исследовании Микова О. Е. с соавторами (2015), изучающими социальный и клинический статус больных с сочетанием ВИЧ и туберкулёз, выявляют, что подавляющее число пациентов – неработающие в трудоспособном возрасте. Половина мужчин и каждая пятая женщина в какой-то из периодов жизни отбывали наказание в учреждениях ФСИН. На момент развития туберкулёза имели зависимость от потребления психоактивных веществ 39,6 % больных. Привычку табакокурения имели практически все пациенты. У большинства

пациентов активный туберкулёз развился на фоне выраженного иммунодефицита (медиана CD4⁺-лимфоцитов – 79,0 кл/мкл) [96].

Мордык А. В. и соавторы (2016) в исследовании, проведённом с целью повышения эффективности терапии пациентов сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, выявляет низкую приверженность к лечению в силу переменчивости настроения и длительности лечебного процесса. Автор пишет, что в качестве мотивационных рычагов выступает снятие эмоционального напряжения у пациентов по поводу специфики заболевания, демонстрация перспективности и заинтересованности в выздоровлении. Такие пациенты требуют индивидуальный подход в поиске мотивационных воздействий для обеспечения систематического длительного противотуберкулёзного лечения. Таким образом, данной категории пациентов необходимо и медицинское, и социальное, и психологическое сопровождение, важен индивидуальный подход к каждому, что приведёт к повышению приверженности к длительной противотуберкулёзной терапии и обеспечит повышение её эффективности [34].

Важным аспектом в лечении туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией является сотрудничество между врачом-фтизиатром и врачом – инфекционистом, который назначает АРВТ, проводит оценку динамики, осуществляет консультативную помощь в диагностике и лечении других вторичных заболеваний. К основным принципам лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения этой сложной категории больных:

- совместное ведение больного фтизиатром и инфекционистом;
- своевременное назначение АРВТ;
- проведение профилактики других вторичных заболеваний в период лечения туберкулёза по показаниям;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других вторичных заболеваний [89].

В ряде исследований отмечено, что, несмотря на первоначально хороший клинический ответ на терапию, прогноз для больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией остаётся неблагоприятным [155; 156; 164; 165].

В целом уровень летальности от туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне химиотерапии, по данным различных исследований, колеблется от 9 до 45 % [128; 130; 144; 147; 156].

Большинство исследователей полагают, что наиболее значимым предиктором выживаемости является степень иммуносупрессии [143; 171].

При этом доказано, что морфологическая и клиническая картины туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией также определяются степенью утраты иммунного ответа и зависят от длительности ВИЧ-инфекции [4].

1.3 Перспективы использования хирургии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией

До настоящего времени остается неясным вопрос о возможностях хирургического лечения больных туберкулезом легких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией (влияние операции на течение ВИЧ-инфекции, эффективность хирургических методик на фоне иммуносупрессии). Оперативное лечение у данной категории пациентов применяется очень редко и в основном по жизненным показаниям [78], а в литературе встречаются лишь единичные работы, освещающие данную проблему [52]. При этом, большинство работ по хирургическим методам лечения легочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов представлено отдельными клиническими наблюдениями [158; 160; 179].

Наличие ВИЧ-инфекции длительное время считалось одним из основных противопоказаний для использования хирургических методов лечения у больных туберкулезом легких из-за высокого риска развития тяжелых послеоперационных осложнений, обусловленных снижением способности организма к локализации

очагов туберкулезной инфекции в пораженном органе и снижением регенеративных свойств легочной ткани [134; 146]. Абсолютным противопоказанием для выполнения торакальных хирургических вмешательств считалось наличие поздних стадий ВИЧ-инфекции [100].

J. F. Velly и соавт.(1989), в обзорной статье предполагают, что роль хирургии в лечении заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией чрезвычайно ограничена [179]. По мнению авторов, хирургические вмешательства должны ограничиваться видеоторакоскопиями, трансторакальными диагностическими пункциями [110; 151]. Хирургия легочного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, по мнению J. Mougoix и соавт. (1995), характеризуется высоким уровнем летальности, зависящим от выраженности иммунодефицита [151].

В настоящее время в России оказание хирургической помощи регламентировано Федеральными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2016), согласно которым экстренные и диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулеза и его осложнений проводятся, исходя из наличия показания также как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, вне зависимости от степени иммуносупрессии пациента, наличия или отсутствия АРВТ [90].

Среди клиницистов существует устойчивое мнение о высоком риске прогрессирования ВИЧ-инфекции после проведения хирургических вмешательств по поводу туберкулеза. На практике в настоящее время хирурги стараются не проводить плановые операции у пациентов с высокой иммуносупрессией (CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл).

F. Massera и соавт. (2000), сообщает о безопасности резекций легких при раке у больных ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл [159].

Пантелеев А. М. и соавт (2014), анализируя опыт хирургического лечения 31 больного туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, отмечает, что в послеоперационном периоде у большинства пациентов отмечено достоверное

снижение уровня вирусной нагрузки, что может быть объяснено удалением патологического участка с повышенной репликацией вируса. Авторы заключают, что проведение торакальных оперативных вмешательств у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции не приводит к прогрессированию ВИЧ на раннем послеоперационном этапе [59].

Корецкая Н. М. и соавт. (2016) опубликовали результаты успешного хирургического лечения в пенитенциарной системе 7 больных туберкулезом легких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, оперированных в 5 случаях по поводу туберкулем, в 1 – по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, в 1 – по поводу спонтанного пневмоторакса, возникшего на фоне инфильтративного туберкулеза. Авторы отмечают достоверное снижение уровня CD4 после операции – в среднем с 693 до 493 кл/мкл [97].

Алказ Д. В., и соавт. (2018) провели ретроспективный и проспективный анализ 95 историй болезни ВИЧ-позитивных пациентов, прооперированных с 2007 по 2016 год по поводу туберкулеза. Диагностические видеоассистированные торакоскопии проведены 10 (10,2 %) больным. В 6 случаях осуществляли дифференциальную диагностику между инфильтративным туберкулезом и неспецифическим воспалением легких, а в 4 – уточнение причины лимфаденопатии средостения. По поводу ограниченного туберкулезного процесса выполнено 33 (33,67 %) атипичных и сегментарных резекции легких. Лоб-билобэктомии составили 28 (28,57 %); комбинированные резекции легких, лобэктомия с атипичной резекцией шестого сегмента выполнены 5 (5,10 %) пациентам, пневмонэктомии – 13 (13,3 %). Торакопластика проведена в 7 (6,3 %) случаях. У 58 (61 %) пациентов послеоперационное течение протекало гладко, у 37 (39 %) – возникали осложнения. Послеоперационная летальность составила 5,2 %. Авторами изучена взаимосвязь некоторых социальных и медицинских особенностей пациентов с развитием послеоперационных осложнений и летальности. Установлено, что наличие у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких постоянной работы и семьи благоприятно влияет на исход хирургического лечения. Выявлена прямая связь между алкогольной и

никотиновой зависимостью и развитием послеоперационных осложнений. Доказано, что проведение антиретровирусной терапии в предоперационном периоде существенно уменьшает риск послеоперационных осложнений и летальность при операциях по поводу туберкулеза легких [8].

Синицын М. В. и соавт. (2018) проанализировали результаты хирургического лечения 345 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом органов дыхания. Небольшие вмешательства (53,2 %) выполнены как срочные у 181 пациента, в основном с низким иммунным статусом. Плановые операции (46,8 %) выполнены у 164 пациентов, в основном по поводу туберкулеза или его осложнений. У 345 прооперированных пациентов было 2,0 % послеоперационных осложнений, связанных с операцией, 1,2 % осложнений, не связанных напрямую с хирургическим вмешательством, 0,9 % летальных исходов. Резекционные операции были успешно выполнены и у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию при низком иммунном статусе. Все 3 случая летальных исходов были у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл и составили среди них 2,3 % [98].

Следует отметить, что большинство перечисленных исследований выполнены на ограниченных группах пациентов, и результаты не могут быть экстраполированы на генеральную совокупность. Таким образом, вопросы хирургического лечения больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, остаются не раскрытыми с современных позиций доказательной медицины.

Разработанный д. м. н. Левиным А. В. метод клапанной бронхоблокации более 15 лет успешно используется в лечении заболеваний легких и их осложнений путем применения эндобронхиального обратного клапана производства ООО «Медланг», Барнаул. Данный метод применяется и в лечении деструктивных форм туберкулеза легких, заключается в создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха, сообщающегося с полостью деструкции [31; 132]. Авторами описаны результаты комплексного лечения 44 больных

деструктивным туберкулезом легких, которым был установлен эндобронхиальный клапан. Через 3 месяца у 90,5 % этих пациентов на фоне полноценной химиотерапии с учетом чувствительности возбудителя была достигнута стабилизация и положительная динамика в течении туберкулезного процесса, из них у 9,5 % пациентов отмечено закрытие полостей распада при рентгенологическом исследовании. Через 3 месяца после начала комплексного лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у 92,1 % больных, через 6 месяцев – у 96,8 %. [31].

Впервые временная окклюзия бронхов предложена польским бронхологом R. Rafinski при лечении спонтанного пневмоторакса [161]. В России первые публикации о применении временной окклюзии бронхов принадлежат Гераськину В. И., метод применялся при пиопневмотораксе [1; 36]. В настоящее время этот метод входит в алгоритм основных мероприятий при лечении легочных кровотечений [19], основан на введении кусочка крупнопористого поролоната при помощи ригидной бронхоскопии в бронх, дренирующий источник кровотечения [5; 14; 15]. Однако, поролоновый obturator не может находиться в бронхиальном дереве более 14 дней, поэтому более приоритетным является использование эндобронхиального клапана, который также оказывает положительный лечебный эффект на деструктивный туберкулезный процесс [72].

В иностранной литературе имеются сведения о применении эндобронхиальных клапанов двух конструкции с сохранением дренажной функции заблокированного бронха с целью редукции объема легкого при лёгочной эмфиземе разработанных в Emphasys Medical, Inc., Redwood City (рисунок 1а) [116; 117; 118; 126; 129; 145; 149] и Spyrations, Inc., Redmond (рисунок 2а) [145; 149].

Единичные публикации о применении клапанов в лечении бронхоплевральных фистул при пневмотораксе в эксперименте на овцах [135] и единичные клинические примеры применения эндобронхиального клапана в лечении бронхоплевральных фистул у людей [136; 150; 152].



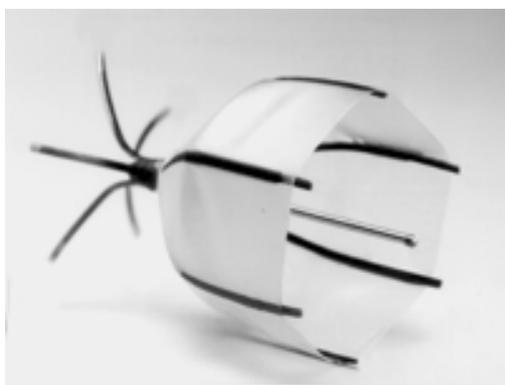
а)



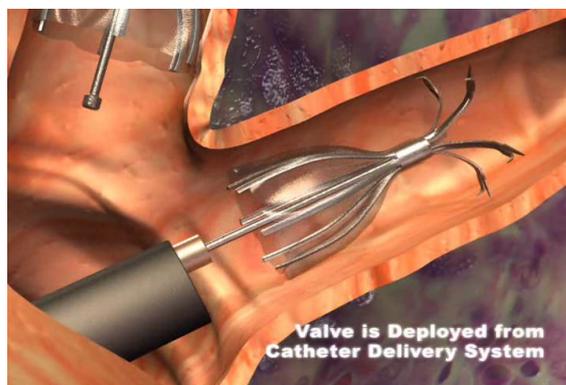
б)

Примечание: а) конструкция б) установка клапана с помощью приспособления

Рисунок 1 – Конструкция и схематическое изображение установки эндобронхиального клапана, разработанного в Emphasys Medical, Inc., Redwood City



а)



б)

Примечание: а) конструкция; б) установка клапана с помощью приспособления

Рисунок 2 – Конструкция и схематическое изображение установки эндобронхиального клапана, разработанного в Stryation, Inc., Redmond

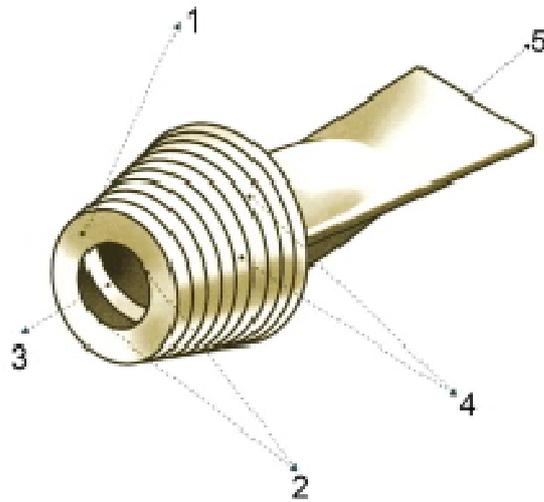
Установка клапанов осуществляется в сегментарные бронхи под общей анестезией во время комбинированной бронхоскопии с использованием специальных приспособлений (рисунки 1б и 2б).

В настоящее время в России и ряде стран ближнего зарубежья используется эндобронхиальный клапан производства компании «Медланг», внешний вид (рисунок 3).

Предлагаемый метод лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза позволяет создать лечебную гиповентиляцию в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции [31; 132]. Клапан сделан из резиновой смеси 52-336/4 (санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.ФЦ.29.251.Т.000486.12.02. от 16. 12. 2002 года), индифферентной для организма человека, и представляет собой полый цилиндр (рисунок 4).



Рисунок 3 – Внешний вид эндобронхиальных клапанов



Примечания:

1. Полый цилиндр;
2. Внутреннее отверстие клапана;
3. Перемычка для удерживания клапана;
4. Радиальные лепестки для фиксации клапана в бронхе;
5. Спадающийся лепестковый клапан.

Рисунок 4 – Схема устройства эндобронхиального клапана



Рисунок 5 –Эндобронхиальный клапан устанавливается на головку бронхофиброскопа

Внутреннее отверстие клапана с одной стороны имеет ровную круглую форму, с другой – выполнено в форме спадающего лепесткового клапана, запирающегося избыточным наружным давлением и собственными эластическими свойствами материала, из которого он изготовлен. Две трети наружной поверхности клапана составляют тонкие пластинчатые радиальные лепестки для фиксации его в бронхе. Установка клапана производится как ригидным бронхоскопом, так и бронхофиброскопом (рисунок 5).

Размеры клапана зависят от локализации туберкулезного процесса и диаметра дренирующего бронха, куда он устанавливается (долевой, сегментарный, субсегментарный), и он должен превышать диаметр просвета бронха в 1,2–1,5 раза. Клапан позволяет отходить из очага поражения воздуху, мокроте, бронхиальному содержанию при выдохе и кашле. При этом обратного поступления воздуха в пораженные участки легкого не происходит, тем самым достигается постепенное состояние лечебной гиповентиляции и ателектаза легочной ткани (рисунок 6).

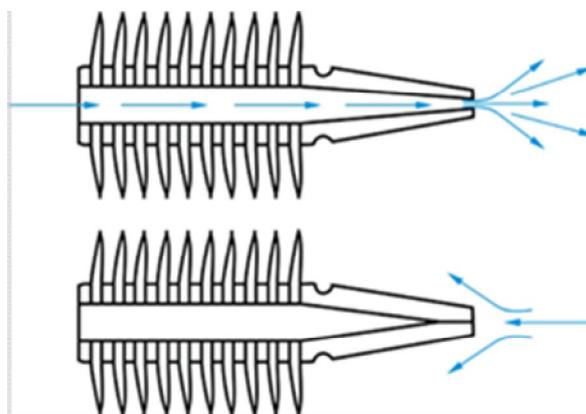


Рисунок 6 – Принцип работы эндобронхиального клапана

Для контроля эффективности клапанной бронхоблокации больному выполняется рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях на следующие сутки, а в дальнейшем – по показаниям.

Удаление эндобронхиального клапана проводится под местной анестезией

или под наркозом штатными эндоскопическими инструментами (биопсийными щипцами или полипэктомической петлёй).

Показания и противопоказания для клапанной бронхоблокации.

Наиболее частые патологии лёгких, в комплексном лечении которых целесообразно применение клапанной бронхоблокации:

- 1) туберкулёз лёгких;
- 2) эмпиема плевры и остаточные плевральные полости с бронхоплевральными свищами;
- 3) острые абсцессы лёгких, осложнённые:
 - кровотечением;
 - пиопневмотораксом.
- 4) рак лёгкого, осложнённый кровотечением;
- 5) эмфизема лёгких;
- 6) кисты лёгких;
- 7) длительно нерасправляющийся спонтанный пневмоторакс.

Показания для лечения туберкулёза лёгких:

- 1) инфильтративный туберкулёз;
- 2) фиброзно-кавернозный туберкулёз;
- 3) лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза;
- 4) остро прогрессирующий туберкулёз;
- 5) рецидивы и обострения туберкулёзного процесса;
- 6) стойкое бактериовыделение;
- 7) плохая переносимость противотуберкулёзных препаратов;
- 8) пожилой возраст;
- 9) сопутствующая патология (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания печени, почек, ВИЧ-инфекция);
- 10) недисциплинированные больные.

Показания для лечения осложнённого туберкулёза лёгких:

- 1) лёгочное кровотечение;
- 2) бронхоплевральные свищи;

3) спонтанный пневмоторакс.

Относительные противопоказания при туберкулезе лёгких:

- 1) гнойный бронхит;
- 2) экспираторный стеноз бронха.

Метод клапанной бронхоблокации широко применяется в лечении больных туберкулезом лёгких, на эту тему доступны публикации.

Демальдинов Д. А. и соавт. (2011) применил данную методику у 51 пациента с деструктивным туберкулезом легких, добившись в 83,3 % случаев положительного эффекта в виде исчезновения инфильтрации и рубцевания каверн, прекращение бактериовыделения достигнуто у 91,6 % больных [20]. Шиткова Е. А. и соавт. (2011), используя клапан у 40 пациентов с осложненным туберкулезом легких, достигла полного клинического эффекта у 77 % больных [46].

Склюев С. В. (2013), оценивая эффективность метода у 49 неэффективно леченных больных инфильтративным туберкулезом легких, выявил, что использование клапана позволяет повысить шансы на клиническое излечение в 3,4 раза и снизить риски развития обострений в 3,9 раза [77]. Автор отмечает, что установка эндобронхиального клапана в 14,3 % случаев приводит к развитию осложнений, требующих изменения тактики лечения больного. Клинические проявления, возникающие после установки эндобронхиального клапана, не ухудшают состояние больного и купируются симптоматической терапией в течение трех недель. В подавляющем большинстве случаев в зоне блокации после удаления эндобронхиального клапана развивается рубцовый стеноз стенки бронха различной степени выраженности [75].

Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза (Москва), используя в комплексном лечении, включающим химиотерапию и клапанную бронхоблокацию у 65 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, добились закрытия полостей распада у 60 % пациентов и смогли подготовить к хирургическому лечению 18,5 % человек [35]. Среди 15 пациентов с пострезекционными обострениями и рецидивами с формированием деструктивного процесса метод клапанной

бронхоблокации в комплексном лечении позволил закрыть все каверны у 58,8 % больных и абациллировать всех наблюдаемых лиц [25].

Попова Л. В. и соавт. (2016) приводят данные анализа функции внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана у 47 больных туберкулезом легких. Через 1–1,5 мес. после установки клапана не выявлено существенных изменений вентиляционной функции у 62,2 % больных и газообменной функции у 43,2 % больных. У остальных пациентов снижение вентиляционной способности легких за счет обструкции крупных бронхов, рестриктивных изменений и легочного газообмена проявлялось снижением ОФВ₁ у 18,9 % пациентов, ПОС – у 20,3 %, ЖЕЛ – у 22,9 % и РаО₂ – у 32,4 %. Снижение содержания углекислоты в крови было у 27,0 % больных. Улучшение газообменной и вентиляционной функции: ЖЕЛ у 14,9 % больных, РаО₂ – у 24,3 % и SaO₂ – у 20,3 % пациентов. Умеренная выраженность изменений обеспечила стабильное состояние больных. При этом при установке клапана в нижние отделы бронхиального дерева, по сравнению с верхнедолевой, реже встречается увеличение ЖЕЛ (у 8,3 и 21,6 % пациентов), чаще уменьшается ОФВ₁ (у 41,7 и 13,5 %), чаще снижается ЖЕЛ, ПОС, РаО₂ и SaO₂. При малой распространенности туберкулезного процесса случаи ухудшения вентиляционной способности легких после установки ЭК встречаются чаще, чем при распространенном туберкулезе, при котором отмечены случаи улучшения вентиляционной функции [92].

Склюев С. В. (2013), проводя оценку влияния клапанной бронхоблокации на ФВД, отмечает, что использование метода приводит к незначительному (снижение < 10 % по отношению к исходным показателям) и обратимому нарушению как объемных показателей, так и показателей бронхиальной проходимости. Автор приходит к мнению, что использование клапанной бронхоблокации приводит к выключению из акта дыхания пораженного участка легкого и включению компенсаторных механизмов интактных участков легкого [76].

Краснов Д. В. (2011) разработал способ повышения эффективности коллапсохирургического вмешательства. Автор применил метод клапанной

бронхоблокации у больных с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом после операции остеопластической торакопластики. Анализ результатов лечения 291 больного с распространенным прогрессирующим деструктивным туберкулезным процессом в легких, которым была выполнена остеопластическая торакопластика показал, что создание лечебной гиповентиляции и ателектаза коллабированных сегментов легких с помощью эндобронхиального клапана после операции усиливает ее эффективность, позволяет добиться рубцевания полостей распада в 72,8 % случаев и прекращения бактериовыделения у 73,0 % пациентов [30]. В дальнейшем, сотрудники Новосибирского НИИ туберкулеза Краснов Д. В. и Скворцов Д. А. (2016) предложили усовершенствованный вариант остеопластической торакопластики, выполняемой из мини доступа, который в комплексном лечении, включающем клапанную бронхоблокацию, позволил увеличить эффективность лечения по закрытию полостей распада до 83,2 % и прекращению бактериовыделения до 80,4 % [73; 168].

Гедымин Л. Е. и соавт. (2011) исследовали резецированные участки легких у 11 больных, оперированных после использования эндобронхиального клапана. Применение данного метода позволило успешно подготовить к операции этих пациентов, добившись значительного уменьшения деструктивных изменений, ранее эти лица считались неоперабельными. Заживление туберкулезных изменений происходило за счет выраженной клеточной реакции в обоих легких, плевре и лимфатических узлах. Все эти реакции наблюдались в более сжатые сроки, по сравнению с заживлением на фоне только химиотерапии [18]. Склюев С. В и соавт. (2015), сравнивая группу оперированных больных, которым до резекционного вмешательства в комплексном лечении применяли клапанную бронхоблокацию (n = 15) с группой пациентов (n = 26), которым до резекции клапан не устанавливался, по данным патоморфологических исследований пришли к заключению, что, несмотря на сохранение деструктивных изменений после клапанной бронхоблокации, метод позволяет снизить число случаев с активной фазой туберкулезного воспаления в зоне резекции в 4 раза. Получены

данные, что клапанная бронхоблокация не вызывает хронического бронхита и аллергических реакций в ткани легкого [74].

В доступной российской и иностранной литературе сведений о применении эндобронхиальных клапанов у пациентов с ВИЧ-инфекцией при деструктивном туберкулезе легких не найдено. Кроме того, не обнаружены источники данных анализа факторов эффективности клапанной бронхоблокации, не изучены причины сохранения полостных изменений при использовании метода.

Таким образом, щадящая методика клапанной бронхоблокации открывает новые возможности для повышения эффективности лечения у больных деструктивным туберкулезом лёгких. Описанный метод представляется весьма перспективным у сложной отягощенной категории больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, для разработки наиболее оптимальной системы лечения, что и явилось поводом для диссертационного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование. Дата начала исследования – январь 2013 года. Дата окончания исследования – январь 2017 года.

Тактика комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, включала в себя химиотерапию 4–6 ПТП с учетом лекарственной чувствительности МБТ, антиретровирусную терапию и клапанную бронхоблокацию бронхов кавернизированных сегментов легких с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом.

Эффективность результатов комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких оценивали в основной группе после удаления эндобронхиального клапана, в группе сравнения – через 12–15 месяцев от момента включения в исследование. Использовали следующую оценку результатов лечения через 12–15 месяцев, на основании клиничко-рентгенологических и лабораторных исследований: значительное улучшение, улучшение, без изменений, ухудшение и летальный исход.

Под «значительным улучшением» понимали достижение стойкого прекращения бактериовыделения и ликвидации полостей распада.

К категории «улучшение» относили больных с уменьшением размеров полостей распада, прекращением бактериовыделения или олигобациллярностью.

К категории «без изменений» относили больных с отсутствием динамики в результате проведенного лечения в виде сохраняющихся деструктивных изменений в легочной ткани и бактериовыделения.

«Ухудшение» определяли как прогрессирование процесса, несмотря на проводимое лечение.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст от 18 до 70 лет;
- 2) пол – оба пола;
- 3) наличие у больных сочетания деструктивной формы туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции;
- 4) наличие у больных фиброзно-кавернозной, инфильтративной и диссеминированной формы заболевания;
- 5) одышка 0–2 степени (классификация по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale), 0–II степень дыхательной недостаточности (классификация по степени тяжести);
- 6) пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия.

Критерии не включения:

- 1) наличие рентгенологически подтверждённых туберкулем;
- 2) двусторонний тотальный фиброзно-кавернозный туберкулёз (разрушенные лёгкие);
- 3) полостные изменения в легких размерами более 7 см (гигантские каверны);
- 4) казеозная пневмония (деструктивная форма);
- 5) беременность или лактация;
- 6) язвенно-некротическая форма туберкулёза бронхов;
- 7) экспираторный стеноз бронхов и их аномалии, препятствующие установке эндобронхиального клапана на усмотрение исследователя;
- 8) одышка 3–4 степени (классификация по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale) или изолированное снижение ОФВ₁ менее 50 %, III степень дыхательной недостаточности (классификация по степени тяжести) и/или лёгочно-сердечная недостаточность с явлениями декомпенсации;
- 9) выраженный иммунодефицит (пациенты с низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов ≤ 50 клеток/мкл; СПИД-индикаторные заболевания).

Социально-демографические характеристики включали в себя пол, возраст,

город, село, данные о занятости.

Клинические – наличие сопутствующих заболеваний, данные по лечению туберкулеза легких, анамнез заболевания, клинические симптомы заболевания, описание рентгенологической картины, исходного состояния бронхиального дерева, определение и оценка динамики ФВД, динамики бактериовыделения.

Согласно вышеуказанным критериям, в данное исследование включено 125 больных. После консультации фтизиатра/фтизиохирурга, пациенты методом случайных чисел были разделены на две группы.

В состав I группы (n = 68 человек) вошли больные деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась противотуберкулёзная терапия с применением метода клапанной бронхоблокации.

В состав II группы (n = 57 человек) вошли пациенты с деструктивными формами туберкулёза органов дыхания, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась противотуберкулёзная терапия без применения метода клапанной бронхоблокации.

Настоящее исследование разделено на IV этапа, представленных в блок схеме (рисунок 7).



Рисунок 7 – Дизайн исследования эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

2.2 Методы исследования

Всем больным при госпитализации в хирургическое отделение Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза выполнялось углубленное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование.

Исследование мокроты на МБТ проводили методом микроскопии по Цилю – Нильсену и методом посева на стандартную среду Левенштейна – Йенсена. Также выполняли посевы на жидкие питательные среды с применением автоматизированных систем (Bactec MGIT 960). Исследование мокроты, промывных вод бронхов или бронхоальвеолярной жидкости повторяли трехкратно. Это позволило сравнительно точно установить момент прекращения бактериовыделения.

Постановку тестов лекарственной чувствительности проводили методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена к минимальным и критическим концентрациям в соответствии с приказом № 109 от 21 марта 2003 года и на жидких питательных средах на автоматизированной системе (Bactec MGIT 960). При необходимости выполнялись молекулярно-генетические методы – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия), картриджная технология GeneXpertMBT/RIF для определения лекарственной устойчивости к рифампицину.

В дальнейшем лекарственную устойчивость определяли через 2 месяца, при сохраняющемся бактериовыделении – дополнительно через 5 месяцев от начала лечения.

Диагностический комплекс, наряду с общеклиническими методами, включал трахеобронхоскопическое исследование для установления наличия и степени воспаления слизистой бронхов, выявления их специфического поражения, а также бактериологического исследования промывных вод бронхов на неспецифическую флору с определением ее чувствительности к антибиотикам. Комплексная оценка состояния бронхолегочной системы позволяла определить

характер и степень воспалительного процесса в бронхах. Больным с эндоскопическими признаками туберкулеза трахеобронхиального дерева выполняли щипцевую биопсию слизистой бронха.

Исследование ФВД проводили на спироанализаторе “Masterscope” фирмы Viasis Healthcare GmbH (Германия) комплексом методов, включающих спирографию, регистрацию кривой поток-объем форсированного выдоха. Спирографические показатели оценивали по отношению к границам нормальных значений (в процентах к расчетной должной величине) (по Л. Л. Шику и Н. Н. Канаеву, 1980) [71]. Исследование вентиляционной функции легких включало спирометрию с определением ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ % (тест Тиффно), ПОС, СОС₂₅₋₇₅.

Электрокардиографию выполняли в покое, а при необходимости – после физической нагрузки в 12 стандартных отведениях.

Всем пациентам перед госпитализацией в лёгочно-хирургическое отделение ННИИТ, осуществлялась консультация врача-инфекциониста Центра «СПИД».

Диагностику ВИЧ-инфекции проводили с использованием иммуноферментного анализа и метода иммуноблоттинга. Для определения стадии ВИЧ-инфекции использовалась Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции [67].

Для оценки эффективности лечения выполняли лабораторные исследования: концентрация РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) и определение количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, далее уровень иммуносупрессии оценивали по количеству клеток CD4⁺-лимфоцитов в обеих группах.

Рентгенологическое обследование включало обзорную, боковую рентгенографию, линейную томографию на оптимальных срезах, мультисрезовую спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки.

Оценивали клиническое состояние пациентов, учитывая некоторую специфичность клинических проявлений у пациентов с ВИЧ-инфекцией, наличие локальных симптомов, а также других инфекций или паразитозов.

При наличии сопутствующих заболеваний больным назначали комплекс

обследования, необходимый для уточнения патологии и степени поражения органа, после чего проводили соответствующее лечение.

В качестве дополнительных методов исследования применяли ультразвуковое исследование внутренних органов, фиброгастроскопию, рентгеноскопию и компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографическое исследование, экскреторную и ретроградную урографию.

Приведенная система обследования пациентов с деструктивным туберкулезом легких обеспечила возможность достаточно объективно судить о состоянии больных и определять план лечебных мероприятий. Непосредственно после госпитализации и обследования, всем больным назначали комплексную антибактериальную терапию 4–6 препаратами с учетом чувствительности МБТ. Наряду с противотуберкулёзной терапией, пациенты обеих групп по показаниям получали АРВТ, назначенную врачом-инфекционистом.

С целью коррекции обменных процессов использовали: полноценную диету, богатую белками и витаминами, переливание белковых препаратов и дезинтоксикационных растворов. В комплексную терапию включали неспецифические противовоспалительные, десенсибилизирующие и антигистаминные средства, витамины, препараты для парентерального питания.

По условиям настоящего исследования всем пациентам основной группы по поводу деструктивного туберкулеза выполняли клапанную бронхоблокацию бронхов кавернизированных сегментов легких. Данная методика подробно описана в главе 4.

Статистическую обработку данных проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 10.0 и SPSS 22.0. Сравнение количественных показателей проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни, в том случае, если анализировали независимые выборки, и критерия W, если анализировали выборки парных измерений. Статистическую значимость различий (p) для качественных показателей определяли с помощью χ^2 Пирсона. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была

менее 10, использовали двусторонний ТТФ для получения значения достигнутого уровня значимости p . Для таблиц сопряженности, расчет значений p -величины проводим по методу Монте-Карло.

Для определения шансов благоприятного исхода вычисляли ОШ, их 95 % доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае, когда требовалось сравнить продолжительность бактериовыделения у двух групп пациентов, проводили построение кривых Каплана – Майера, и с помощью критерия Гехана проводили межгрупповое сравнение.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ

В основной группе мужчин было 54 (79,4 %), в группе сравнения 47 (82,5 %) ($p = 0,67$, χ^2) (таблица 1), городских жителей – 49 (72,1 %) и 50 (87,7 %) человек ($p = 0,03$, χ^2), соответственно. Среди больных анализируемых групп преобладали люди с возрастом от 20 до 40 лет (таблица 2) – 52 (76,5 %) пациента в основной группе и 39 (68,4 %) – в группе сравнения ($p = 0,31$, χ^2).

Таблица 1 – Распределение больных сравниваемых групп по полу

Пол	Группы наблюдения				p*
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Мужчины	54	79,4	47	82,5	0,67
Женщины	14	20,6	10	17,5	0,67
Всего	68	100	57	100	—
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Социальный портрет исследуемых пациентов оказался крайне неблагоприятным: 50 (73,5 %) больных основной и 37 (64,9 %) – группы сравнения были неработающими в трудоспособном возрасте ($p = 0,29$, χ^2), 20 (29,4 %) и 13 (22,8 %) имели в анамнезе или сохраняли наркопотребление (опиоидная зависимость) ($p = 0,40$, χ^2), у 10 (14,7 %) и 7 (12,2 %) наблюдался алкоголизм ($p = 0,44$, χ^2), 36 (52,9 %) и 30 (44,1 %) ранее находились в местах лишения свободы ($p = 0,97$, χ^2).

Степень инвалидности на момент включения в исследование была установлена у 13 (19,1 %) больных основной и у 15 (26,3 %) – группы сравнения ($p = 0,33$, χ^2).

Таблица 2 – Распределение больных сравниваемых групп по возрасту

Возраст	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
18–19 лет	4	5,9	1	1,8	0,37**
20–29 лет	18	26,5	13	22,8	0,64*
30–39 лет	34	50,0	26	45,6	0,62*
40–49 лет	10	14,7	11	19,3	0,49*
50–59 лет	2	2,9	6	10,5	0,14**
Всего	68	100	57	100	
Примечания:					
1. * – χ^2 Пирсона;					
2. ** – ТТФ.					

Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией у пациентов определялась от выявления заболевания до момента включения в исследование (таблица 3). Более двух лет страдали ВИЧ-инфекцией 39 (57,3 %) пациентов первой группы и 24 (42,1 %) – второй ($p = 0,09$, χ^2). Средняя продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 28 [22...40] месяцев в основной группе и 26 [20...43] месяцев – в группе сравнения ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни).

Таблица 3 – Продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией от выявления заболевания до включения в исследование у больных сравниваемых групп

Продолжительность заболевания	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
От 6 до 12 месяцев	14	20,6	15	26,3	0,44*
От 1 года до 2 лет	15	22,1	18	31,6	0,22*
От 2 до 5 лет	29	42,6	19	33,3	0,28*
Более 5 лет	10	14,7	5	8,8	0,41**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания:					
1. * – χ^2 Пирсона;					
2. ** – ТТФ.					

Для определения иммунодефицита проводилось определение количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, далее уровень иммуносупрессии оценивали по количеству клеток CD4+-лимфоцитов в обеих группах. В обеих группах преобладали пациенты с уровнем иммуносупрессии от 100 до 350 кл/мкл: 50 (73,5 %) и 36 (63,2 %) ($p = 0,21, \chi^2$). Все исследуемые пациенты имели IVБ стадию ВИЧ-инфекции (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень иммуносупрессии у больных сравниваемых групп

Количество CD4+лимфоцитов	Группы больных				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
< 100 кл/мкл	10	14,7	9	15,7	0,99**
100–250 кл/мкл	30	44,1	24	42,1	0,82*
250–350 кл/мкл	20	29,4	12	21,1	0,29*
> 350 кл/мкл	8	11,8	12	21,1	0,22**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

На основании назначений врача-инфекциониста Центра «СПИД», АРВТ была показана 43 пациентам основной группы и 41 – группы сравнения, но в связи с низкой приверженностью к лечению, АРВТ получали 26 человек (60,4 %) основной группы и 24 (58,5 %) пациента второй группы ($p = 0,66, \chi^2$).

Таблица 5 – Продолжительность заболевания туберкулёзом у больных сравниваемых групп на момент включения в исследование

Продолжительность заболевания	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
От 6 до 12 месяцев	36	52,9	35	61,4	0,34*
От 1 года до 2 лет	20	29,5	13	22,8	0,40*
От 2 до 5 лет	6	8,8	5	8,7	0,99**
Более 5 лет	6	8,8	4	7,0	0,75**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Длительность заболевания туберкулёзом у пациентов определялась от выявления заболевания до момента включения в исследование. Более, чем у половины пациентов обеих групп – 36 (52,9 %) и 35 (61,4 %) ($p = 0,34$, χ^2) туберкулез диагностирован в течение первых 12 месяцев до включения в исследование (таблица 5).

Описательная статистика по продолжительности заболевания туберкулезом по каждой группе представлена медианой, первым и третьим квартилем (таблица 6). Таким образом, в среднем продолжительность заболевания туберкулёзом в обеих группах составила 12–18 мес. ($p = 0,32$, U-критерий Манна – Уитни).

Таблица 6 – Продолжительность заболевания туберкулёзом у больных сравниваемых групп на момент включения в исследование

Продолжительность заболевания	1 группа	2 группа	p
Месяцы	18 [10...36]	16 [9...29]	0,32
Примечание:* – U-критерий Манна – Уитни			

По нашим наблюдениям, из многочисленных симптомов, определяемых физикальными методами у больных сочетанной патологией, наиболее характерны: потеря веса, повышение температуры тела, слабость. Среди пациентов наблюдаемых групп повышение температуры тела и слабость встречались одинаково часто у 9 (13,2 %) пациентов первой группы и 7 (12,3 %) пациентов группы сравнения ($p = 0,99$, ТТФ) (таблица 7). Среди локальных симптомов наблюдались – сухой кашель, продуктивный кашель с гнойной мокротой, болезненность в грудной клетке (таблица 8). Таким образом, у значительного большинства пациентов обеих групп на момент включения в исследование сочетанная патология протекала бессимптомно.

Таблица 7 – Наблюдаемые симптомы интоксикации у сравниваемых групп пациентов

Симптомы интоксикации	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Нет	54	79,4	50	87,7	0,22*
Потеря веса	3	4,4	0	0	0,25**
Повышение температуры тела, слабость	9	13,2	7	12,3	0,99**
Повышение температуры тела, слабость, потеря веса	2	3,0	0	0	0,50**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 8 – Наблюдаемые локальные симптомы у сравниваемых групп больных

Локальные симптомы	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Нет	61	89,7	55	96,5	0,14*
Продуктивный кашель с гнойной мокротой	2	2,9	0	0	0,50**
Сухой кашель	1	1,5	0	0	0,99**
Кашель, боль в области грудной клетки	4	5,9	2	3,5	0,69**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

В обеих группах у большинства больных наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы туберкулеза – в 59 (86,8 %) случаях в основной и 52 (91,2 %) – группы сравнения ($p = 0,43$, χ^2). Фиброзно-кавернозный туберкулез был у 9 (13,2 %) и 5 (8,7 %) пациентов соответственно ($p = 0,57$, ТТФ) (таблица 9).

Таблица 9 – Клинические формы при выявлении заболевания у больных сравниваемых групп

Клиническая форма туберкулеза	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Инфильтративная	35	51,5	34	59,6	0,30*
Диссеминированная	24	35,3	18	31,6	0,66*
Фиброзно-кавернозная	9	13,2	5	8,8	0,57**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: * – χ^2 Пирсона; ** – ТТФ.					

Фаза распада на момент начала исследования наблюдалась у всех больных

в обеих группах. Полостные изменения располагались преимущественно в пределах верхней доли легкого – в 48 (70,6 %) и 46 (80,7 %) случаях ($p = 0,19$, χ^2) (таблица 10).

Одностороннее расположение деструктивных изменений наблюдалось у 59 (86,8 %) человек первой группы и 50 (87,7 %) пациентов второй группы ($p = 0,87$, χ^2) (таблица 11). Двусторонняя локализация полостей распада была у 9 (13,2 %) пациентов основной группы и у 7 (12,3 %) – группы сравнения ($p = 0,99$, ТТФ).

Таблица 10 – Распределение больных сравниваемых групп по расположению каверн в долях лёгких

Локализация каверн в легких	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
В пределах верхней доли	48	70,6	46	80,7	0,19*
В верхней доле и шестом сегменте	7	10,3	4	7,0	0,75**
В нижней доле	13	19,1	7	12,3	0,34**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: * – χ^2 Пирсона; ** – ТТФ.					

Таблица 11 – Распределение больных сравниваемых групп по расположению каверн в правом или левом лёгких

Расположение каверн в легких	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Только справа	31	45,6	28	49,1	0,69*
Только слева	28	41,2	22	38,6	0,77*
С двух сторон	9	13,2	7	12,3	0,99**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Более, чем у половины исследуемых пациентов обеих групп наблюдалась одна полость распада – у 36 (52,9 %) в основной группе и у 36 (63,1 %) – в группе сравнения ($p = 0,25$, χ^2) (таблица 12).

Таблица 12 – Распределение больных сравниваемых групп по количеству выявленных каверн в лёгких

Количество каверн	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Одна	36	52,9	36	63,1	0,25*
Две	22	32,4	16	28,1	0,60*
Три и более	10	14,7	5	8,8	0,41**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 13 – Распределение больных сравниваемых групп по размерам каверн

Размер каверны	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Мелкие	23	33,8	28	49,1	0,08*
Средние	26	38,3	21	38,6	0,87*
Крупные	19	27,9	8	12,3	0,08**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Размеры каверн рассматривали по следующей классификации, общепринятой во фтизиатрии: мелкие – до 2 см, средние – от 2 до 4 см, крупные – от 4 до 7 см, более 7 см – гигантские. При наличии более чем одной полости распада регистрировали размер наиболее крупной. Среди наблюдаемых лиц гигантские полости не встречались (критерий не включения в исследование), у большинства пациентов выявлялись полостные изменения менее 4 см в диаметре – у 49 (72,1 %) и 49 (86,0 %) в анализируемых группах соответственно ($p = 0,06$, χ^2) (таблица 13).

У значительного большинства пациентов обеих групп – 66 (97,1 %) и 55 (96,5 %) ($p = 0,86$, χ^2) наличие деструктивного процесса в легких сопровождалось очаговым обсеменением (таблица 14), при этом у 40 (58,8 %) больных основной группы и 26 (45,6 %) – группы сравнения ($p = 0,14$, χ^2) очаговое обсеменение легочной ткани носило характер тотального.

Таблица 14 – Наличие очагов отсева у сравниваемых групп пациентов

Очаги отсева	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Нет	2	2,9	2	3,5	0,99**
В пределах одной доли на стороне основного процесса	26	38,2	29	50,9	0,15*
Тотально на стороне основного процесса	7	10,3	6	10,5	0,99**
Тотально на стороне основного поражения и 5 сегментов в противоположном легком	0	0	2	3,5	0,21**
Тотально с двух сторон	33	48,5	18	31,5	0,46*
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Согласно современным представлениям о туберкулезе, наиболее эпидемически опасными являются пациенты, имеющие положительный результат бактериоскопии мокроты.

У всех больных на момент начала исследования сохранялось бактериовыделение (положительные результаты мокроты методом люминисцентной микроскопии и/или методом посева), несмотря на проводимую химиотерапию. При этом выявить МБТ с помощью люминисцентной микроскопии удалось у 39 (57,3 %) и 34 (59,6 %) пациентов, а информативность культуральной диагностики оказалась 100 %.

Таблица 15 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии у больных сравниваемых групп

Нагруженность мазков КУМ	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
1+	15	38,5	15	44,1	0,62*
2+	14	35,9	11	32,4	0,75*
3+	10	25,6	8	23,5	0,99**
Всего	39	100	34	100	
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Во фтизиатрической лабораторной диагностике существуют стандартизованные методы количественной оценки бактериовыделения. При обнаружении КУМ методом микроскопии указывается точное число найденных КУМ при их обнаружении в 100 полях зрения, в остальных случаях в соответствии со следующей градацией: 1+ – 10–99 КУМ в 100 п/зрения, 2+ – 1–10 КУМ в 1 п/зрения, 3+ – более 10 КУМ в 1 п/зрения. Для оценки выросшей культуры проводят количественную оценку интенсивности роста. Интенсивность роста обозначают по 3-балльной системе: 1+ (1–20 КОЕ) – скудное бактериовыделение; 2+ (21–100 КОЕ) – умеренное бактериовыделение; 3+ (более 100 КОЕ) – обильное бактериовыделение [66].

Достоверных различий по массивности бактериовыделения у больных туберкулезом в обеих группах не выявлено (таблица 15). У большинства больных выявляли единичные КУМ или умеренное их количество – у 29 (74,4 %) и 36 (76,5 %) ($p = 0,83$, χ^2).

У большинства пациентов обеих групп методом посева на плотные среды отмечался скудный и умеренный рост МБТ – в 52 (76,5 %) случаях в основной группе, во второй – в 46 (80,7 %) ($p = 0,57$, χ^2) (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных сравниваемых групп

КОЕ	Группы наблюдения				p*
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
(1+) 1–20	28	41,2	27	47,4	0,49*
(2+) 21–100	24	35,3	19	33,3	0,82*
(3+) более 100	16	23,5	11	19,3	0,57*
Всего	68	100	57	100	—
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

У всех пациентов обеих групп проведены исследования чувствительности МБТ к ПТП. Большинство пациентов выделяли лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза – 65 (95,6 %) в основной группе и 52 (91,2 %) – в группе сравнения ($p = 0,32$, χ^2). МЛУ отмечали в 45 (69,2 %) и 31 (59,6 %) случаях в сравниваемых группах ($p=0,28$, χ^2) (таблица 17).

Таблица 17 – Частота лекарственной устойчивости МБТ у больных сравниваемых групп

Устойчивость МБТ		Группы наблюдения				p
		1 группа		2 группа		
		абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Чувствительные МБТ		3	4,4	5	8,8	0,2**
Монорезистентность		8	11,7	8	14,0	0,79**
Полирезистентность		12	17,6	13	22,8	0,39*
МЛУ	без ШЛУ	38	55,9	29	50,9	0,77*
	ШЛУ	7	10,3	2	3,5	0,30**
Всего		68	100	57	100	—
Примечания:						
1. * – χ^2 Пирсона;						
2. ** – ТТФ.						

Всем пациентам проводилась противотуберкулёзная терапия. Режим химиотерапии выбирался на основании результатов теста на лекарственную чувствительность. В связи с МЛУ и ШЛУ возбудителя 38 (55,8 %) пациентов основной группы и 29 (50,8 %) группы сравнения ($p = 0,57$, χ^2) получали IV режим, 7 (10,2 %) и 2 (3,5 %) больных ($p = 0,18$, ТТФ) – V режим химиотерапии (таблица 18). В обеих группах в связи с непереносимостью некоторых ПТП 2 (2,9 %) и 2 (3,5 %) пациента получали противотуберкулезное лечение по индивидуальному режиму химиотерапии ($p = 0,99$, ТТФ).

Таблица 18 – Режимы противотуберкулезной химиотерапии у больных сравниваемых групп

Режим химиотерапии	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
I (III)	9	13,2	11	19,3	0,3**
II	12	17,6	13	22,8	0,47*
IV	38	55,8	29	50,9	0,57*
V	7	10,2	2	3,5	0,18**
Индивидуальный	2	2,9	2	3,5	0,99**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания:					
1. * – χ^2 Пирсона;					
2. ** – ТТФ.					

Эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева проведено всем больным наблюдаемых групп, выявлены те или иные воспалительные изменения слизистой оболочки главных и/или крупных бронхов у 42 (61,8 %) и 30 (52,6 %) пациентов ($p = 0,30$, χ^2) (таблица 19).

Гнойный эндобронхит наблюдался у 8 (19,0 %) больных первой группы и у 3 (10,0 %) второй группы ($p = 0,34$, ТТФ). У всех этих пациентов воспалительные изменения в трахеобронхиальном дереве трактованы врачом-

эндоскопистом как специфическое поражение (инфильтративная форма туберкулёза бронхов).

Таблица 19 – Характер и частота поражения трахеобронхиального дерева у больных сравниваемых групп

Характер изменений	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Катаральный эндобронхит	22	52,4	17	56,7	0,71*
Атрофический эндобронхит	12	28,6	10	33,3	0,67*
Гнойный эндобронхит (инфильтративная форма туберкулёза бронхов)	8	19,0	3	10,0	0,34**
Всего	42	100	30	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Результаты спирографического исследования проанализированы у всех больных наблюдаемых групп. Для оценки основных спирометрических показателей применяли должные величины Европейского респираторного общества [166]. Границами нормальных значений ЖЕЛ и ОФВ₁ считали 80 % должных величин; ОФВ₁/ЖЕЛ % – 70 %, ПОС и СОС₂₅₋₇₅ – 60 %. Статистически значимых различий по средним величинам показателей ФВД среди больных наблюдаемых групп не выявлено ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни) (таблица 20).

Таблица 20 – Средние величины показателей внешнего дыхания в % к должным величинам у больных сравниваемых групп

Функциональные показатели	Группы наблюдения		p*
	1 группа	2 группа	
ЖЕЛ	81,3 ± 18,8	81,8 ± 18,0	> 0,05
ОФВ ₁	72,8 ± 19,6	73,3 ± 19,2	
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	78,3 ± 16,9	79,1 ± 17,1	
ПОС	63,3 ± 23,8	65,8 ± 22,8	
СОС ₂₅₋₇₅	61,7 ± 24,4	62,2 ± 24,9	
Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни.			

Таблица 21 – Распределение больных в сравниваемых группах по значениям ЖЕЛ

ЖЕЛ	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Норма (до 80 %)	45	66,2	36	63,2	0,72*
В пределах 70–79 % к должному	14	20,6	12	21,1	0,95*
В пределах 60–69 % к должному	6	8,8	7	12,3	0,37**
Ниже 60 %	3	4,4	2	3,5	0,99**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

От указанных величин наблюдались значительные отклонения. Значения ЖЕЛ выше 80 % должных величин зафиксированы более чем у половины пациентов: у 45 (66,2 %) и 36 (63,2 %) больных в сравниваемых группах ($p = 0,72$, χ^2) (таблица 21).

Показатели ФВД вместе с клиническими показателями (одышка, цианоз, пульс в покое), легли в основу определения степени дыхательной недостаточности у пациентов. У преобладающего большинства пациентов

отмечалось отсутствие дыхательной недостаточности – у 57 (83,8 %) человек основной и 46 (80,7 %) человек группы сравнения ($p = 0,64, \chi^2$) (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение больных сравниваемых групп по выраженности дыхательной недостаточности

Степень ДН	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Отсутствовала	57	83,8	46	80,7	0,64*
I степень (незначительная)	4	5,8	6	10,5	0,51**
II степень (умеренная)	7	10,2	5	8,7	0,99**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

У значительного большинства пациентов обеих групп наблюдалась сопутствующая патология (таблица 23). Нами рассматривались такие заболевания как – алкогольная зависимость, опиоидная зависимость, хронический вирусный гепатит «С», и сочетание хронического вирусного гепатита «В + С». Таким образом, в обеих группах преобладали пациенты с хроническим вирусным гепатитом «С» – 47 (69,1 %) и 37 (64,9 %) соответственно ($p = 0,61, \chi^2$).

Таблица 23 – Сопутствующая патология у больных сравниваемых групп

Сопутствующая патология	Группы наблюдения				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Алкоголизм	10	14,7	7	12,2	0,44*
Опиоидная зависимость	20	29,4	13	22,8	0,40*
Хронические вирусные гепатиты «В+С»	13	19,1	5	8,7	0,13**
Хронический вирусный гепатит «С»	47	69,1	37	64,9	0,61*
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

РЕЗЮМЕ

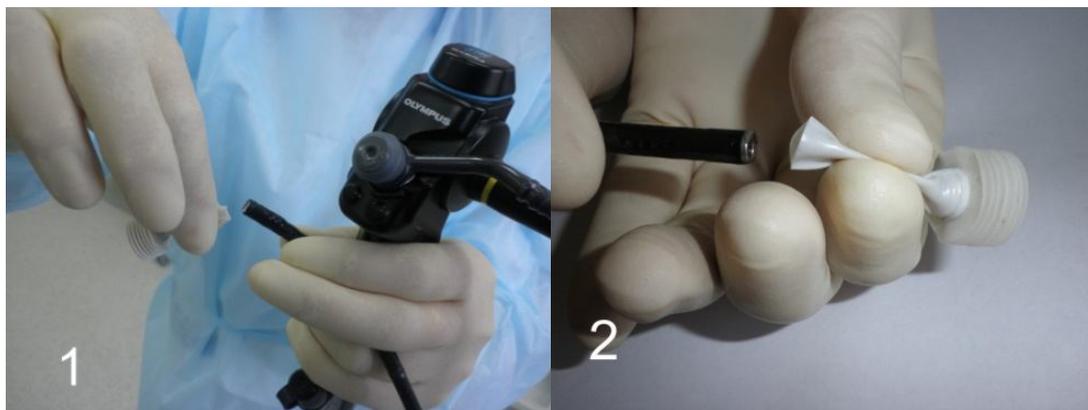
Таким образом, больные туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым по характеру специфического процесса показана клапанная бронхоблокация, представляют собой сложный контингент пациентов, характеризующийся неблагоприятным социальным портретом (нахождение в местах лишения свободы в анамнезе, безработные, употребляющие наркотические вещества, страдающие алкоголизмом), низкой приверженностью к приему АРВТ. У всех больных обеих групп проводимое лечение оказалось неэффективным, в легочной ткани сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение, выявляемое более, чем у половины пациентов не только методом посева, но и люминисцентной микроскопией. Кроме того, более половины анализируемых больных выделяли МЛУ штаммы возбудителя, представляя высокую эпидемическую угрозу обществу. Поэтому, несомненно, разработка метода, позволяющего повысить эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является актуальной и первостепенной задачей современной фтизиатрии. Достоверных различий клинических характеристик заболевания среди пациентов сравниваемых групп выявлено не было.

ГЛАВА 4 КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1 Методика установки эндобронхиального клапана под общей анестезией при использовании комбинированной бронхоскопии

После комплексной оценки состояния пациента, включающей оценку состояния трахеобронхиального дерева, пациенты основной группы представлялись на комиссию по высокотехнологичной медицинской помощи Новосибирского НИИ туберкулеза, на которой коллегиально принималось решение о необходимости проведения клапанной бронхоблокации. Установка эндобронхиального клапана выполнялась под общей или местной анестезией, после предварительного осмотра врачом-анестезиологом. Под общей анестезией выполнено 60 процедур, под местной анестезией выполнено 8 процедур.

Под общей анестезией выполнялась интубация трахеи тубусом ригидного бронхоскопа. Осмотр выполняли гибким эндоскопом. Осматривали и оценивали диаметр бронха, дренирующего полость деструкции. Фибробронхоскоп извлекали и на его дистальный конец нанизывали клапан нужного диаметра (рисунки 8.1 и 8.2).



Рисунки 8.1 и 8.2 – Методика установки клапана на бронхофиброскоп

Далее фибробронхоскоп с клапаном вводили в тубус ригидного бронхоскопа (рисунки 9.1 и 9.2). Клапан, фиксированный биопсийными щипцами (проведенными через рабочий клапан бронхоскопа) за перемычку из нити, устанавливали в просвет бронха до упора (рисунки 10 и 11).



Примечания:

1. Проведение клапана через тубус ригидного трахеоскопа;
2. Подведение клапана к устью блокируемого бронха.

Рисунки 9.1 и 9.2 – Установка эндобронхиального клапана (эндофотография)

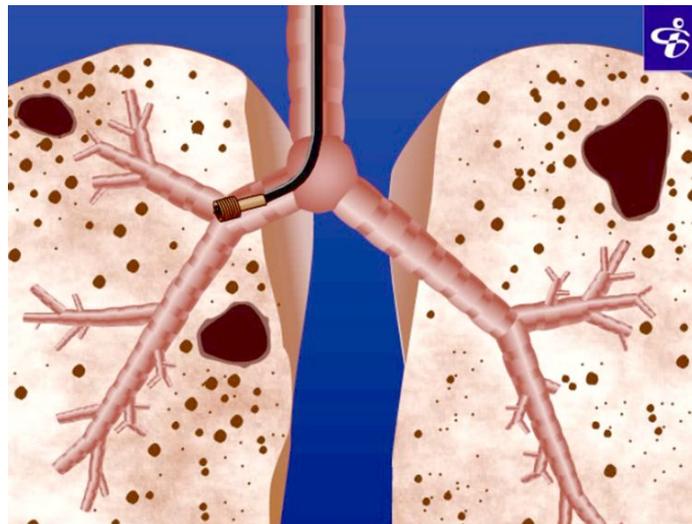


Рисунок 10 – Эндобронхиальный клапан проводится к месту установки

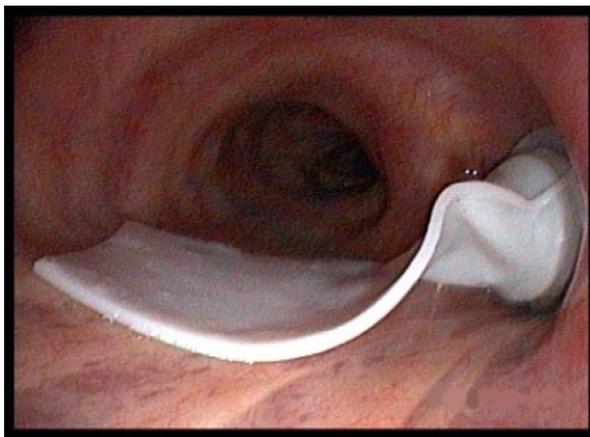


Рисунок 11 – Установленный эндобронхиальный клапан (эндофотография)

При несоответствии размера эндобронхиального клапана размеру блокируемого бронха возможна миграция эндобронхиального клапана в процессе установки. В таком случае клапан извлекается и повторяется установка с эндобронхиальным клапаном другого типоразмера.

4.2 Методика установки эндобронхиального клапана под местной анестезией при использовании фибробронхоскопии

Для подавления выработки слюны, бронхиального секрета за 30 минут до процедуры больному внутримышечно вводили 1–2 мл 1 % раствора димедрола и 1,0 мл 0,1 % раствора атропина сульфата. При возникновении у пациента психологического дискомфорта в премедикацию дополнительно включали внутримышечную инъекцию 2 % раствора промедола в объеме 1,0 мл.

Процедуру производили в положении больного лёжа на спине, в два этапа. Первый этап (диагностический подготовительный). Для местной анестезии применялся раствор лидокаина. Ротоглотка анестезировалась 10 % раствором. Бронхоскоп вводился через рот с применением ротоблокатора. В дальнейшем использовался 2 % раствор: по одному мл вводилось на голосовые связки, в трахею, на шпору трахеи, в каждый главный бронх и в блокируемый бронх. Необходимо следить, чтобы общая доза лидокаина не превышала токсическую

дозу – 400 мг. После осмотра оценивался диаметр устья бронха, куда будет устанавливаться эндобронхиальный клапан. Диаметр бронха измерялся с помощью эндоскопической линейки. Допускается относительное измерение диаметра бронха, по сравнению с диаметром биопсийных щипцов. Наружный диаметр эндобронхиального клапана должен быть в 1,2–1,5 раза больше внутреннего диаметра блокируемого бронха. В конце диагностического этапа содержимое из бронхов и полости глотки (мокроту, кровь, слюну) удалялось с помощью отсоса фибробронхоскоп. Бронхоскоп извлекали. Далее шла установка эндобронхиального клапана. На дистальный отдел бронхоскопа нанизывали клапан нужного диаметра. Клапан устанавливали в наиболее удобное положение, соответствующее максимальному обзору. Клапан, установленный на бронхофиброскоп, проводился через ротоблокатор, полость рта, далее в полость ротоглотки. Эндоскопист просил больного глубоко вдохнуть и в момент раскрытия голосовой щели проводили дистальный конец фиброскопа с установленным на нём эндобронхиальным клапаном в трахею и в блокируемый бронх. Затем, удерживая клапан в бронхе, эндоскопист выводил фиброскоп из клапана. Щипцы открывали и выводили из клапана под контролем зрения. Эндоскопист просил больного покашлять, оценивая при этом надежность крепления клапана в бронхе и его функцию (рисунок 10).

4.3 Удаление эндобронхиального клапана

Согласно многочисленным исследованиям (А. В. Левин 2008, В. П. Яичников 2011, Д. В. Краснов 2011, С. В. Склюев 2012), продолжительность бронхоблокации от момента установки до удаления клапана при лечении туберкулеза легких составляет 12 месяцев. В случаях, когда в ателектазированных сегментах сохраняются деструктивные изменения с тенденцией к медленному уменьшению в размерах, продолжительность клапанной бронхоблокации может быть продлена на более длительные сроки.

Удаление эндобронхиального клапана проводили под местной анестезией

или под наркозом штатными эндоскопическими инструментами (биопсийными щипцами или полипэктомической петлёй). При удалении биопсийными щипцами эндобронхиальный клапан захватывали у основания лепестка, после чего производили его удаление тракцией по оси заблокированного бронха. При использовании полипэктомической петли, последнюю проводили через корпус клапана к основанию лепестка, фиксировали путем затягивания и удаляли эндобронхиальный клапан. При возникновении технических сложностей при фиксации петли к основанию лепестка из-за нарастания воспалительных грануляций вокруг эндобронхиального клапана, последний удалялся путем фиксации петли за корпус клапана.

4.4 Характеристика выполненных бронхоскопий с установкой эндобронхиального клапана

Среди всех анализируемых 125 пациентов 68 больным, вошедшим в основную группу настоящего исследования, была выполнена клапанная бронхоблокация. Эндобронхиальный клапан устанавливался в долевые и сегментарные бронхи, в зависимости от расположения полостей деструкции.

В правый верхнедолевой бронх клапан был установлен 14 (20,6 %) пациентам, в левый верхнедолевой бронх – 17 (25,0 %), в правый нижнедолевой бронх – 7 (10,3 %), в левый нижнедолевой бронх – 6 (8,8 %), а также в сегментарные бронхи: левые В1-2,3 – 10 (14,7 %), левые В1-2,3,6 – 2 (2,9 %), правый В6 – 5 (7,3 %), в правый верхнедолевой и левые В1-2,3 – 7 (10,4 %). Двум пациентам с двусторонней локализацией процесса установлены клапаны с одной стороны, в связи с наличием стеноза бронхов с противоположной стороны.

После установки эндобронхиального клапана наблюдали следующие клинические симптомы: кашель у 13 (19,1 %) пациентов, бронхоспастический синдром у 2 (2,9 %) пациентов, которые купировали введением ингаляционных бронхолитических препаратов (глюкокортикоиды, адреномиметики), приемом противокашлевых препаратов.

После установки клапанного бронхоблокатора выполняли контрольную обзорную рентгенографию органов грудной клетки на 1–3 сутки. Действие эндобронхиального клапана оценивали по следующим критериям – гиповентиляция в зоне клапанной бронхоблокации, гиповентиляция с формированием ателектаза и ателектаз доли или сегментов лёгкого. У значительного большинства пациентов преобладали гиповентиляционные изменения в зоне клапанной бронхоблокации – 56 (82,3 %) пациентов.

Осложнение клапанной бронхоблокации в виде миграции эндобронхиального клапана (смещение, откашливание) в нижележащие бронхи наблюдали у 1 пациента (1,4 %) на следующие сутки после установки. Данному больному выполнили фибробронхоскопию с удалением мигрировавшего эндобронхиального клапана и повторной установкой клапана необходимого диаметра.

4.5 Клинические примеры применения клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Для иллюстрации эффективности метода клапанной бронхоблокации больному инфильтративным туберкулёзом S6 правого лёгкого в фазе распада с наличием бактериовыделения МЛУ МБТ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, приводим следующий клинический пример.

Больной Б., 36 лет, житель Новосибирска. Впервые туберкулез лёгких выявлен при профилактическом осмотре в 2006 году. Получал лечение в противотуберкулезном диспансере по месту жительства по поводу диссеминированного туберкулеза лёгких в фазе инфильтрации МБТ(+). На фоне проводимого лечения сформировалась туберкулема в левом лёгком, по поводу чего в сентябре 2009 года выполнено оперативное лечение в объёме резекции S6 левого лёгкого. Был снят с диспансерного учета в феврале 2010 года. В декабре 2010 года появилось кровохарканье, самостоятельно обратился в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. При обследовании

выявлен рецидив туберкулёзного процесса, после полного клиничко-рентгенологического и микробиологического обследования был выставлен диагноз: «Инфильтративный туберкулез S6 правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). Рецидив из снятых с ДУ. Группа ДУ IB. Состояние после резекции S6 левого легкого (сентябрь 2009). Рецидивирующее кровохарканье». Кровохарканье купировано после назначения гемостатической терапии. Назначено лечение по II режиму химиотерапии. Лечился амбулаторно, нерегулярно принимал ПТП. Получены данные о МЛУ МБТ (H,R,S,PAS) в марте 2012 года. Произведена смена режима химиотерапии, назначено лечение по IV режиму. В это же время (март 2012) выявлена ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит «С» и опиоидная зависимость. Пациент встал на учёт у инфекциониста Центра «СПИД». Больному показана АРВТ, от приема назначенных препаратов пациент отказался.

На фоне проводимого лечения сохранялось бактериовыделение и полость распада. Консультирован фтизиохирургом, рекомендована госпитализация в хирургическое отделение Новосибирского НИИ туберкулёза для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациента.

При поступлении больной предъявлял жалобы на периодический малопродуктивный кашель. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание с обеих сторон, справа – с жестким оттенком. Температура тела нормальная. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 18 в 1 минуту, частота сердечных сокращений 80 в 1 минуту.

Рентгенологически (рисунки 12 и 13) в S6 правого легкого определяется полость размером около 15 мм, на большем протяжении имеющая тонкие стенки. По заднему контуру локальное утолщение стенки до 5 мм. Внутренний контур четкий, содержимого нет. Полость имеет сращения с уплотненной костальной и междолевой плеврой посредством тяжей. Перикавитарно – умеренные фиброзные изменения, в том числе – по ходу подходящего к полости бронха. В пределах нижней доли правого легкого множественные рассеянные очаги мелкого и среднего размера, в большем количестве сосредоточенные в S6.

Немногочисленные мелкие фиброзные очаги в S2. Корень структурирован, бронхи 1–3 порядка проходимы. Жидкости в правой плевральной полости нет. Слева – состояние после ранее перенесенной резекции S6. Левое легкое расправлено, признаков воздуха, жидкости в левой плевральной полости нет. В зоне резекции определяется умеренный фиброз.

При проведении фибробронхоскопии определяется двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 1 степени воспаления.

Спирография: ЖЕЛ в пределах вариантов нормы. Начальные признаки нарушения бронхиальной проходимости.

Электрокардиография: Синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 75 ударов в 1 минуту. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков.

Общий анализ крови: Эритроциты – $5,11 \times 10^{12}/л$, Гемоглобин – 142 г/л, СОЭ – 20 мм/ч, Лейкоциты – $8,4 \times 10^9/л$.

При бактериоскопии мазка мокроты обнаружены кислотоустойчивые микобактерии более 10 на одно поле зрения. В посевах мокроты на МБТ отмечается рост 100–200 колоний. Получены данные ЛУ к H,R,S,PAS методом посева на плотные среды, методом ВАСТЕС.

Уровень CD4+-лимфоцитов – 259 кл/мкл. Уровень ВН – 479×10^4 копий/мл.

Диагноз: Инфильтративный туберкулёз S6 правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). МЛУ (H,R,S,PAS). 1БГДУ. ВИЧ-инфекция, IVБ стадия, прогрессирование на фоне отсутствия АРВТ. Хронический вирусный гепатит «С». Опиоидная зависимость.

Назначена специфическая химиотерапия с препаратами резервного ряда по IV режиму с учетом чувствительности возбудителя.

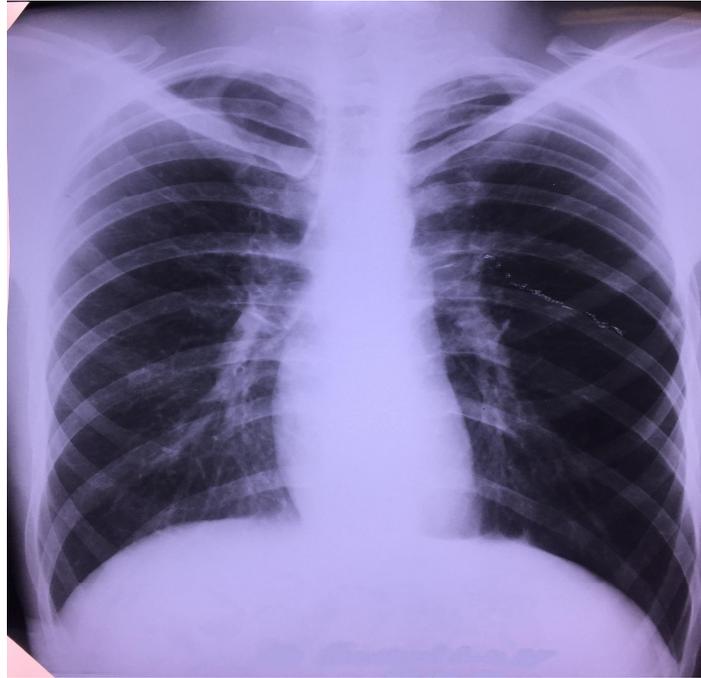


Рисунок 12 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного Б. до установки эндобронхиального клапана



Рисунок 13 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного Б. перед установкой эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм

Учитывая рентгенологические данные – наличие в S6 деструкции размером около 15 мм, сохраняющееся бактериовыделение МЛУ МБТ, на комиссии по высокотехнологичной медицинской помощи Новосибирского НИИ туберкулеза было принято коллегиальное решение выполнить больному клапанную бронхоблокацию правого В6.

Установка эндобронхиального клапана выполнена под общей анестезией, процедуру перенес хорошо, без осложнений.

Больной продолжил противотуберкулезную терапию по IV режиму в диспансере по месту жительства в течение 12 месяцев, далее поступил во 2 терапевтическое отделение Новосибирского НИИ туберкулеза для удаления эндобронхиального клапана (продолжительность временной окклюзии 12 месяцев). Удаление эндобронхиального клапана из правого В6 выполнено под общей анестезией без технических трудностей. Проведено контрольное обследование (рисунки 14 и 15) – деструктивные изменения в правом легком не определялись. Бактериовыделение прекратилось через пять месяцев после установки эндобронхиального клапана. Уровень CD4+-лимфоцитов – 200 кл/мкл.

Итог. Клапанная бронхоблокация сегментарного бронха (В6 справа) выполнена пациенту с коинфекцией ВИЧ/ТБ с наличием МЛУ МБТ (в том числе к препаратам резервного ряда), с наличием сопутствующей патологии (хронический вирусный гепатит «С», опиоидная зависимость), у которого длительное консервативное лечение оказалось неэффективным. Достигнут полный клинический эффект – прекратилось бактериовыделение и ликвидированы деструктивные изменения. При этом уровень иммуносупрессии не изменился.

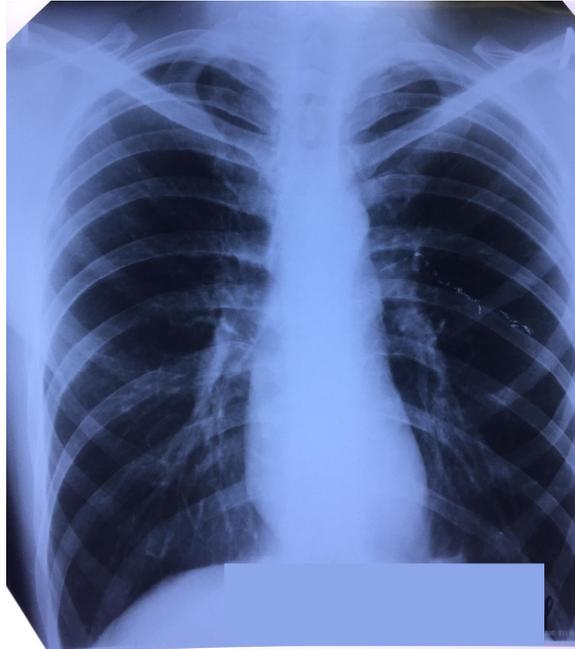


Рисунок 14 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного Б. после удаления эндобронхиального клапана



Рисунок 15 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного Б. после удаления эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм

Для иллюстрации эффективности метода клапанной бронхоблокации больному диссеминированным туберкулёзом верхней доли левого лёгкого в фазе распада с наличием бактериовыделения МЛУ МБТ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, приводим следующий клинический пример.

Больной К., 36 лет, житель Новосибирска. Патология в лёгких выявлена при прохождении лечения по поводу туберкулёзного гонита в марте 2014 года. С 2012 года у пациента диагностирован туберкулёзный гонит, свищевая форма, специфическая этиология подтверждена гистологически после пункции сустава. С марта 2014 года получал лечение по I режиму химиотерапии в противотуберкулезном диспансере по месту жительства с диагнозом «Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+)). В сентябре 2014 года выполнено оперативное лечение на левом коленном суставе по поводу туберкулезного гонита. В октябре 2014 года в связи с получением данных о наличии МЛУ к H, R, S начато лечение по IV режиму химиотерапии. Несмотря на проводимое лечение, полостные изменения в лёгких и бактериовыделение сохранялись. ВИЧ-инфекция выявлена в 2014 году, наблюдался у инфекциониста Центра «СПИД», уровень CD4+-лимфоцитов – 500 кл/мкл. Антиретровирусную терапию не получал. Тогда же, в 2014 году, выявлен хронический вирусный гепатит С.

Консультирован фтизиохирургом, рекомендована госпитализация в хирургическое отделение Новосибирского НИИ туберкулёза.

При поступлении больной предъявлял жалобы на кашель с отхождением мокроты слизистого характера до 10 мл всутки. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание с обеих сторон, единичные рассеянные сухие хрипы слева. Температура тела нормальная. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 17 в 1 минуту.

Рентгенологически (рисунок 16) справа в верхней доле, преимущественно в S3, выявляются множественные разнокалиберные очаги, в том числе крупные. Часть очагов частично или полностью кальцинированы. Многочисленные очаги мелкого, среднего размера определяются в средней доле и в S8. Единичные очаги

и кальцинаты – в S6. Корень структурирован, бронхи 1–3 порядка проходимы. Слева в S1–2 определяется каверна размером до 17 мм в диаметре. В пределах верхней доли – множественные разнокалиберные очаги, кальцинаты. В пределах нижней доли, преимущественно в S6, разнокалиберные очаги, кальцинаты, фокусы мелкого, среднего размера, от 17 мм до 20 мм. В S8, парамедиастинально, расположен участок уплотнения лентовидной формы, шириной до 9 мм, протяженностью до 40 мм. Корень уплотнен, деформирован. Слева на уровне верхне-средних отделов уплотнение плевры, плевроппульмональные спайки.

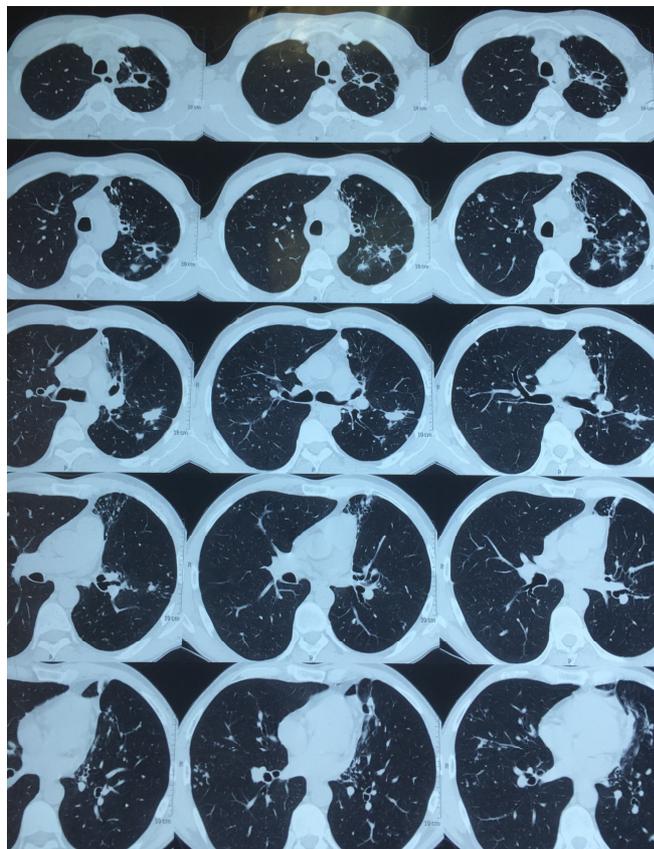


Рисунок 16 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного К. перед установкой эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм

При проведении фибробронхоскопии определяется двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 1 степени воспаления.

Спирография: Жизненная емкость легких в пределах вариантов нормы. Умеренное нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов.

Электрокардиография: Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 78 ударов в 1 мин. Признаки гипертрофии правого предсердия. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Умеренные изменения миокарда.

Общий анализ крови: Эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/л$, Гемоглобин – 160 г/л, СОЭ – 40 мм/ч, Лейкоциты – $5,6 \times 10^9/л$.

При бактериоскопии мазка мокроты обнаружены кислотоустойчивые микобактерии более 10 на одно поле зрения. В посевах мокроты на МБТ отмечается рост 1–20 КОЕ. Получены данные лекарственной устойчивости к H, R, S методом посева на плотные среды, методом ВАСТЕСМГИТ.

Уровень CD4+-лимфоцитов – 500 кл/мкл. Уровень ВН – $1,3 \times 10^5$ копий/мл.

Диагноз: Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе распада. МБТ (+). МЛУ (HRS). 1А группа ДУ. Туберкулёзный гонит. ВИЧ-инфекция, IVБ стадия, прогрессирование на фоне отсутствия АРВТ. Хронический вирусный гепатит «С».

Назначена специфическая химиотерапия с препаратами резервного ряда по IV режиму с учетом чувствительности возбудителя.

Учитывая рентгенологические данные, сохраняющееся бактериовыделение МЛУ МБТ, на комиссии по высокотехнологичной медицинской помощи Новосибирского НИИ туберкулеза было принято решение выполнить больному клапанную бронхоблокацию ЛВДБ.

Установка эндобронхиального клапана выполнена под общей анестезией, процедуру перенес хорошо, осложнений нет.

Далее больной продолжал противотуберкулезную терапию по IV режиму в диспансере по месту жительства в течение 12 месяцев, далее поступил во 2 терапевтическое отделение Новосибирского НИИ туберкулеза для удаления эндобронхиального клапана (продолжительность временной окклюзии 13 месяцев). Удаление эндобронхиального клапана из ЛВДБ выполнено под общей анестезией без технических трудностей. Проведено контрольное обследование (рисунок 17) – деструктивные изменения в левом легком не определялись. Бактериовыделение прекратилось через месяц после установки эндобронхиального клапана. Уровень CD4+-лимфоцитов – 460 кл/мкл.

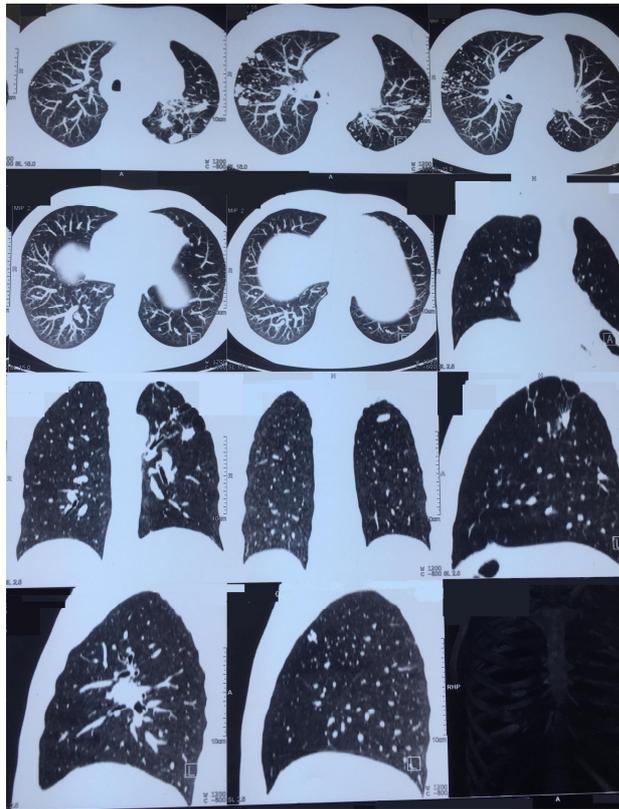


Рисунок 17 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного К. после удаления эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм

Итог. Клапанная бронхоблокация долевого бронха (ЛВДБ) выполнена пациенту с наличием распространённого туберкулёзного процесса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией IVБ стадии, с МЛУ МБТ, с наличием сопутствующей патологии (хронический вирусный гепатит «С»), у которого длительное консервативное лечение оказалось неэффективным. Достигнут полный клинический эффект – прекратилось бактериовыделение и ликвидированы деструктивные изменения. При этом уровень иммуносупрессии не изменился.

РЕЗЮМЕ

По условиям настоящего исследования 68 больным деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (основная группа), в комплексном лечении применен метод клапанной бронхоблокации: в 60 случаях эндобронхиальный клапан был установлен под общим обезболиванием, в 8 – под местной анестезией. В главе описаны методы установки эндобронхиальных

клапанов. Преимущественно блокировались долевые бронхи – у 51 (75,0 %) пациента. Осложнения после установки эндобронхиальных клапанов были редки и легко устранимы, у одного пациента произошла миграция эндобронхиального клапана в нижележащие бронхи. Рентгенологически через 1–3 суток после применения предлагаемого метода у 56 (82,3 %) пациентов наблюдались гиповентиляционные изменения в зоне клапанной бронхоблокации.

Глава иллюстрирована двумя клиническими примерами, демонстрирующими высокую эффективность предлагаемого метода клапанной бронхоблокации у больных инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза с наличием распада легочной ткани, с сохраняющимся бактериовыделением МЛУ МБТ и низкой приверженностью к лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В одном случае выполнена установка эндобронхиального клапана в правый В6, во втором – в ЛВДБ. В обоих случаях достигнута положительная динамика в виде прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

5.1 Функциональная динамика на фоне метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

При анализе результатов лечения изучена степень влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания. Спирография у анализируемых больных выполнялась трижды: до включения в исследование (I исследование ФВД); через 1 месяц после установки эндобронхиального клапана в основной группе и через 1–2 месяца после включения в исследование в группе сравнения (II исследование ФВД); через 1 месяц после удаления эндобронхиального клапана в основной группе или через 12–15 месяцев после включения в исследование в группе сравнения (III исследование ФВД).

Перед включением в исследование средние показания ЖЕЛ в основной группе составляли $(81,3 \pm 18,8)$ % должных величин, в группе сравнения этот показатель составлял $(81,8 \pm 18,0)$ % должных величин, различий не было ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни) (таблица 24). После установки эндобронхиального клапана в основной группе произошло снижение показателей ЖЕЛ на 2,5 % ($p > 0,05$, W), в группе сравнения через месяц после включения в исследование наблюдалось также снижение показателя на 0,6 % ($p > 0,05$, W). При этом показатели обеих групп были сопоставимы между собой ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После удаления эндобронхиального клапана показатель ЖЕЛ в основной группе составил $(83,4 \pm 17,2)$ % должных величин, что на 4,6 % выше, чем после установки ($p < 0,05$, W).

Таблица 24 – Динамика средних величин показателей внешнего дыхания у больных (в % к должным) сравниваемых групп

Функциональные показатели	Период исследования					
	I исследование ФВД		II исследование ФВД		III исследование ФВД	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ЖЕЛ	81,3 ± 16,8	81,8 ± 18,0	78,8 ± 18,3	81,1 ± 17,2	83,4 ± 17,2	76,7 ± 17,8
ОФВ ₁	72,8 ± 19,6	73,3 ± 19,2	69,9 ± 19,2	73,2 ± 19,0	75,1 ± 19,1	73,6 ± 19,1
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	78,3 ± 16,9	79,1 ± 17,1	77,8 ± 16,6	78,8 ± 17,0	80,9 ± 17,0	78,1 ± 16,6
ПОС	63,3 ± 23,8	65,8 ± 22,8	60,8 ± 21,6	65,1 ± 22,7	64,7 ± 22,0	64,5 ± 21,9
СОС ₂₅₋₇₅	61,7 ± 24,4	62,2 ± 24,9	59,2 ± 23,1	61,5 ± 24,3	63,1 ± 22,6	60,8 ± 22,8

Показатель ЖЕЛ в группе сравнения через 12–15 месяцев после включения в исследование составил (76,7 ± 17,8) % должных величин, что на 4,4 % ниже, чем на 1 месяце лечения ($p < 0,05$, W). На этом этапе показатели ЖЕЛ основной группы были на 6,7 % выше показателей в группе сравнения, различия статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). При сравнении показателей, полученных до включения в исследование и после проведенного лечения оказалось, что в основной группе показатель ЖЕЛ возрос на 2,1 % ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения – снизился на 5,1 % от исходного уровня ($p < 0,05$, W).

Уровень ОФВ₁ – основной показатель, используемый для оценки бронхиальной проходимости. До включения больных в исследование этот показатель в основной группе составлял (72,8 ± 19,6) % должных величин, в группе сравнения – (73,3 ± 19,2) % ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После установки эндобронхиального клапана отмечено снижение уровня ОФВ₁ в основной группе на 2,9 % ($p < 0,05$, W), в группе сравнения – на 0,1 % ($p > 0,05$, W). Таким образом, ОФВ₁ в основной группе стал на 3,3 % ниже, чем в группе сравнения ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни).

После удаления эндобронхиального клапана в основной группе и через 12–15 месяцев после включения в исследование в группе сравнения, при оценке бронхиальной проходимости выявлено, что уровень ОФВ₁ в основной группе стал

выше на 5,2 %, в сравнении с уровнем после установки эндобронхиального клапана ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения – на 0,4 % выше ($p > 0,05$, W). Уровень ОФВ₁ в группе сравнения был на 1,5 % выше, чем в основной ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). При сравнении полученного результата с исходным оказалось, что в основной группе уровень ОФВ₁ увеличился на 2,3 % ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения этот показатель стал выше на 0,3 % ($p > 0,05$, W).

Таким образом, лечение больных методом клапанной бронхоблокации приводит к незначительному снижению уровня ЖЕЛ и ОФВ₁ в основной группе, а после удаления эндобронхиального клапана – к восстановлению этих показателей до исходного уровня. В группе сравнения в результате традиционного лечения определено снижение показателей ЖЕЛ на 5,1 % и ОФВ₁ ниже исходного.

Проанализирована частота выявления нарушения ФВД через вышеуказанные временные промежутки (таблицы 25, 26 и 27). При оценке частоты нарушений ФВД в динамике у наблюдаемых больных были использованы обобщенные результаты объемных показателей: ЖЕЛ, ОВФ₁, и показателей бронхиальной проходимости: ОФВ₁, тест Тиффно, ПСВ. Используются следующие границы нормы и градации выраженности изменений показателей: для ЖЕЛ и ОФВ₁ – норма > 80 % должных величин; 79,9–60,0 % – умеренное снижение и 59,9–30,0 % – значительное снижение. Для теста Тиффно показатели схожи, но значительным нарушением считается при значении 59,9–40,0 % должных величин, ПСВ считаются нормальными, если составляют > 60 % должных величин, умеренно сниженными – при 59,9–40,0 %, значительно сниженными – 39,9–20,0 %.

До включения в исследование у большинства больных обеих групп объемные показатели (ФВД, ЖЕЛ) находились в пределах нормы, в основной – у 45 (66,2 %) человек, в группе сравнения – у 36 (63,2 %) пациентов ($p = 0,72$, χ^2) (таблица 25).

Значительное снижение этих показателей наблюдалось у 3 (4,4 %) и 2 (3,5 %) больных в наблюдаемых группах ($p = 0,99$, ТТФ). Показатели бронхиальной проходимости в обеих группах у большинства больных были также

в пределах нормы: в основной группе – у 39 (57,4 %) больных, в группе сравнения – у 33 (57,9 %) ($p = 0,95$, χ^2). Значительное снижение данных показателей наблюдалось у 4 (5,8 %) больных основной группы и у 5 (8,8 %) человек в группе сравнения ($p = 0,73$, ТТФ).

Через 1 месяц после установки эндобронхиального клапана в основной группе и через 1–2 месяца после включения в исследование в группе сравнения выполнено II исследование ФВД, отмечено уменьшение числа больных с объемными показателями в пределах нормальных значений от 45 до 39 (57,4 %) – в основной группе и от 36 до 35 (61,4 %) – в группе сравнения ($p=0,65$, χ^2) и увеличение доли больных с умеренно сниженными объемными показателями (таблица 26).

Таблица 25 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (I исследование ФВД) у больных сравниваемых групп

Показатели ФВД		I группа (n = 68)		II группа (n = 57)		p
		абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ОФВ ₁)	норма	45	66,2	36	63,2	0,72*
	умеренное снижение	20	29,4	19	33,3	0,64*
	значительное снижение	3	4,4	2	3,5	0,99**
Показатели bronхиальной проводимости (ОФВ ₁ , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	норма	39	57,4	33	57,9	0,95*
	умеренное снижение	25	36,8	19	33,3	0,69*
	значительное снижение	4	5,8	5	8,8	0,73**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.						

При оценке показателей бронхиальной проходимости установлено, что в основной группе через 1 месяц после установки эндобронхиального клапана число больных с нормальными показателями уменьшилось от 39 до 30 (44,1 %)

пациентов за счет увеличения доли больных с умеренно сниженными показателями. В группе сравнения доля больных с нормальными показателями незначительно увеличилась от 33 до 34 (59,7 %) человек ($p = 0,08$, χ^2).

Таблица 26 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (II исследование ФВД) у больных сравниваемых групп

Показатели ФВД		I группа (n = 68)		II группа (n = 57)		p
		абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ОФВ ₁)	норма	39	57,4	35	61,4	0,65*
	умеренное снижение	26	38,2	20	35,1	0,72*
	значительное снижение	3	4,4	2	3,5	0,99**
Показатели бронхиальной проводимости (ОФВ ₁ , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	норма	30	44,1	34	59,7	0,08*
	умеренное снижение	31	45,6	18	31,5	0,11*
	значительное снижение	7	10,1	5	8,8	0,99**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.						

Через 1 месяц после удаления эндобронхиального клапана в основной группе и через 12–15 месяцев после включения в исследование в группе сравнения проведено III исследование ФВД (таблица 27). В основной группе отмечено увеличение доли больных с объемными показателями в пределах нормы от 39 до 47 (69,1 %) человек. У пациентов группы сравнения, получавших традиционное лечение без применения метода клапанной бронхоблокации, через 1 год после включения в исследование отмечено снижение доли больных с объемными показателями в пределах нормы от 35 до 29 (50,8 %) ($p = 0,04$, χ^2). Число больных с умеренным снижением объемных показателей в первой группе уменьшилось от 26 до 17 (25,0 %) человек, в группе сравнения – увеличилось от 20 до 24 (42,1 %) ($p = 0,04$, χ^2). При оценке бронхиальной проходимости в

основной группе выявлено увеличение доли больных с показателями в пределах нормы от 30 до 41 (69,4 %) человека. В группе сравнения аналогичный показатель незначительно снизился от 34 до 32 (56,1 %) ($p = 0,64$, χ^2).

Таблица 27 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (III исследование ФВД) у больных сравниваемых групп

Показатели ФВД		I группа (n = 68)		II группа (n = 57)		p
		абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ОФВ ₁)	норма	47	69,1	29	50,8	0,04*
	умеренное снижение	17	25,0	24	42,1	0,04*
	значительное снижение	4	5,9	4	7,1	0,99**
Показатели бронхиальной проводимости (ОФВ ₁ , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	норма	41	60,2	32	56,1	0,64*
	умеренное снижение	22	32,4	19	33,3	0,91*
	значительное снижение	5	7,4	6	10,6	0,55**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.						

Таким образом, до включения в исследование группы больных были сопоставимы между собой по степени выраженности нарушений ФВД. После установки эндобронхиального клапана отмечено уменьшение доли больных с нормальными показателями и нарастание доли пациентов с умеренным снижением объемных показателей в сравниваемых группах. При оценке бронхиальной проходимости в этот период обнаружено значимое снижение доли больных с нормальными показателями и увеличение доли пациентов с умеренными нарушениями в основной группе. В группе сравнения в этот период значительных изменений ФВД не произошло. После удаления эндобронхиального клапана в основной группе выросла доля больных с показателями бронхиальной проходимости. В группе сравнения на этом этапе отмечено значительное

уменьшение доли больных с нормальными объемными показателями и незначительное – с нормальными показателями бронхиальной проходимости. Полученные результаты объясняются тем, что при длительном лечении больных туберкулезом легких вследствие распространенности воспалительного процесса происходит нарушение вентиляционной способности пораженной части легкого. Использование метода клапанной бронхоблокации за счет создания временного лечебного ателектаза пораженного участка легкого приводит к выключению из акта дыхания блокируемых сегментов и включению компенсаторных механизмов интактных отделов легкого.

5.2 Результаты применения клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Важнейшими критериями эффективности лечения деструктивного туберкулеза являются ликвидация полостных изменений и прекращение бактериовыделения. Перед включением в исследование у всех больных анализируемых групп сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение (положительные результаты мокроты методом люминесцентной микроскопии и/или методом посева).

Результаты комплексного лечения больных анализируемых групп оценивали на основании контрольного клинического, рентгенологического и микробиологического обследования через 12–15 месяцев после включения в исследование, у пациентов основной группы через 1 месяц после удаления эндобронхиального клапана.

В основной группе среди 68 больных через 12–15 месяцев после включения в исследование, после удаления эндобронхиального клапана у 51 (75,0 %) пациента применение метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении обеспечило прекращение бактериовыделения, причем у всех этих больных – в течение первых девяти месяцев после установки эндобронхиального клапана (таблица 28).

Таблица 28 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных сравнимых групп течение 12–15 месяцев после включения в исследование

Группы больных		Всего больных	Из них прекратило выделять МБТ				
			всего	в том числе в сроки (месяцы)			
				1–3	3–6	6–9	12–15
I	абс.ч.	68	51	8	23	20	0
	%	100,0	75,0	15,7	45,1	39,2	0
II	абс.ч.	57	24	1	10	10	3
	%	100,0	42,1	4,2	41,6	41,7	12,5
p*			0,0002*	0,26**	0,78*	0,84*	0,03**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.							

Во второй группе, где больным проводили традиционную химиотерапию, аналогичные показатели были статистически значимо ниже: абациллировано 24 (42,1 %) человека ($p = 0,0002$, χ^2), из них длительностью более 1 года – у 3 (12,5 %) пациентов ($p = 0,03$, ТТФ). Для сравнения продолжительности бактериовыделения у двух групп пациентов, проводилось построение кривых Каплана – Майера и с помощью критерия Гехана проводилось межгрупповое сравнение. Таким образом, отмечалась высокая вероятность продолжения бактериовыделения в группе сравнения ($p = 0,002$, критерий Гехана) (рисунок 18). Метод клапанной бронхоблокации позволил повысить шансы на достижение абациллирования (ОШ = 4,12; 95 % ДИ 1,93–8,82).

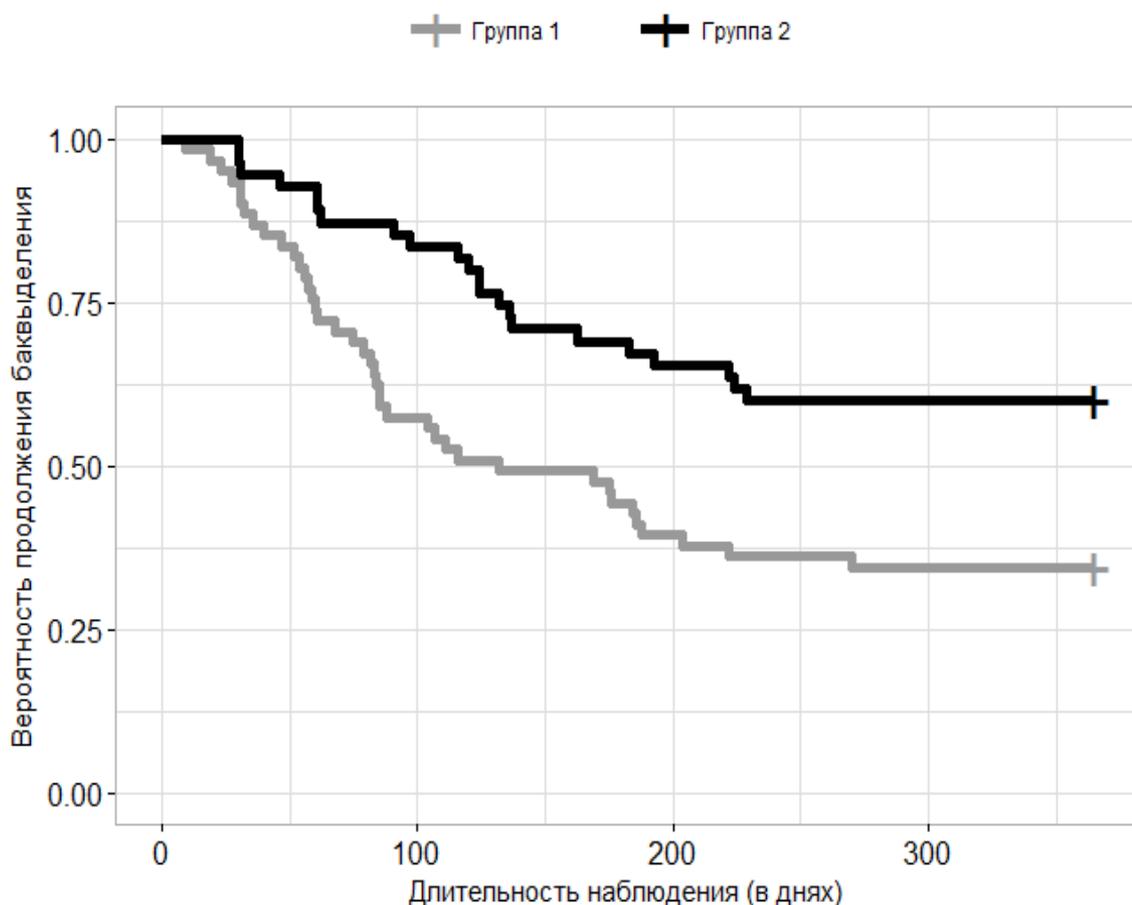


Рисунок 18 – Вероятность продолжения бактериовыделения
в сравниваемых группах

Благодаря созданию временного лечебного ателектаза с помощью метода клапанной бронхоблокации в течение 12–15 месяцев удалось добиться закрытия полостей распада в 38 (55,9 %) случаях в основной группе. Среди пациентов группы сравнения на фоне традиционного лечения деструктивные изменения ликвидированы только у 16 (28,1 %) больных ($p = 0,0004$, χ^2) (таблица 29). Таким образом, шансы достижения закрытия каверны при использовании метода клапанной бронхоблокации оказались более высокими (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,53–6,87).

Таблица 29 – Частота и сроки закрытия каверн в течение 12–15 месяцев после включения в исследование у больных сравниваемых групп

Группы больных		Всего больных	Из них наблюдалось закрытие каверн					
			всего	в том числе в сроки (месяцы)				
				1–3	3–6	6–9	9–12	12–15
I	абс.ч.	68	38	6	11	11	7	3
	%	100,0	55,9	15,8	28,9	28,9	18,5	7,9
II	абс.ч.	57	16	0	5	6	3	2
	%	100,0	28,1	0	31,3	37,5	18,8	12,4
p			0,0004*	0,16**	0,99**	0,54**	0,99**	0,63**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.								

У всех больных, у которых наблюдалось закрытие полостных изменений, было достигнуто прекращение бактериовыделения и результаты лечения были расценены как «значительное улучшение» (таблица 30). У 13 (19,1 %) пациентов первой и 8 (14,0 %) – второй группы в результате комплексного лечения были отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде олигобациллярности или прекращения бактериовыделения с уменьшением полостей в размерах ($p = 0,48$, ТТФ), эти пациенты отнесены к категории «улучшение». Несмотря на проводимое лечение, у 9 (13,2 %) и 20 (35,1 %) больных динамика отсутствовала («без изменений») – сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение ($p = 0,005$, ТТФ). «Ухудшение» констатировано в 8 (11,7 %) и 13 (22,8 %) случаях ($p = 0,15$, ТТФ), наблюдалось прогрессирование специфического процесса, из них у 1 и 2 больных в наблюдаемых группах наступил летальный исход.

Таблица 30 – Результаты комплексного лечения у больных сравнимых групп

Результат лечения	Группы больных				p
	1 группа		2 группа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Значительное улучшение	38	55,9	16	28,1	0,0004*
Улучшение	13	19,1	8	14,0	0,48**
Без изменений	9	13,2	20	35,1	0,005**
Ухудшение	7	10,3	11	19,3	0,20**
Летальный исход	1	1,4	2	3,5	0,59**
Всего	68	100	57	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Для анализа эффективности КББ в зависимости от уровня иммуносупрессии группы наблюдений были разбиты на подгруппы по уровню иммуносупрессии. В подгруппу А вошли больные с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл (10 и 9 человек). В подгруппу Б – больные с уровнем CD4+-лимфоцитов от 100 до 350 кл/мкл (50 и 36 человек). В подгруппу В – больные с уровнем CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл (8 и 12 человек).

В зависимости от степени иммуносупрессии по прекращению бактериовыделения больные распределились следующим образом: в подгруппе А с иммунным статусом менее 100 кл/мкл прекращение бактериовыделения в основной группе достигнуто у 5 пациентов (50,0 %), в группе сравнения – 3 (33,3 %) ($p = 0,65$, ТТФ). В подгруппе Б с уровнем CD4+-лимфоцитов от 100 до 350 кл/мкл 37 (74,0 %) больных прекратили выделять МБТ в основной группе, в группе сравнения – 12 (33,3 %) ($p=0,0001$, χ^2). В подгруппе В у всех больных (8 человек основной группы) метод клапанной бронхоблокации позволил достичь прекращения бактериовыделения. В группе сравнения абациллировано 9 (75,0 %) человек, ($p = 0,24$, ТТФ).

В зависимости от степени иммуносупрессии по закрытию полостей распада больные распределились следующим образом: в подгруппе А с уровнем

CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл закрытие полостей в основной группе достигнуто у 1 (10,0 %) пациента, в группе сравнения – у 2 (22,2 %) ($p = 0,58$, ТТФ). В подгруппе Б с иммунным статусом от 100 до 350 кл/мкл у 29 (58,0 %) больных закрылись полости в основной группе, в группе сравнения – 5 (13,9 %) ($p = 0,00004$, ТТФ). В подгруппе В у всех 8 больных (100 %) метод КББ позволил добиться закрытия деструкции, в группе сравнения аналогичный показатель достигнут у 9 (75,0 %) человек ($p = 0,24$, ТТФ).

Таким образом, получены значимые различия эффективности клапанной бронхоблокации по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада у больных с иммунным статусом от 100 до 350 кл/мкл.

5.3 Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Для выявления факторов, влияющих на эффективность метода клапанной бронхоблокации, основная группа была разделена на 2 подгруппы: в подгруппу 1А вошли пациенты ($n = 38$), у которых результаты комплексного лечения, включающего установку эндобронхиального клапана, были расценены как «значительное улучшение» и наблюдалось закрытие деструктивных изменений в легких, а остальные больные основной группы ($n = 30$), у которых не произошло закрытие полости распада, составили подгруппу 1Б. У 13 (43,3 %) пациентов подгруппы 1Б на фоне клапанной бронхоблокации отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде прекращения бактериовыделения и уменьшения полостей в размерах, у 9 (30,0 %) человек динамика отсутствовала – сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение, в 8 (26,7 %) случаях, несмотря на проводимое лечение, наблюдалось прогрессирование специфического процесса, из них в 1 случае наступил летальный исход.

Были проанализированы следующие критерии: продолжительность

заболевания ТОД, размеры и локализация деструктивных изменений в лёгких, наличие поликаверноза, данные о бактериовыделении, наличие ЛУ, приверженность к лечению ВИЧ-инфекции, иммунный статус, уровень блокируемого бронха.

Таблица 31 – Продолжительность заболевания туберкулезом у пациентов основной группы

Продолжительность заболевания	Группы наблюдения				p
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
От 6 до 12 месяцев	14	36,8	10	33,3	0,76*
От 1 года до 2 лет	13	34,2	7	23,3	0,42**
От 2 до 5 лет	8	21,1	12	40,0	0,11**
Более 5 лет	3	7,9	1	3,4	0,62**
Всего	38	100	30	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

При анализе влияния фактора продолжительности заболевания туберкулезом на закрытие деструктивных изменений после клапанной бронхоблокации не выявлено достоверных различий среди больных наблюдаемых подгрупп (таблица 31). Отмечена тенденция к сохранению деструктивных изменений после удаления эндобронхиального клапана у болеющих деструктивным туберкулезом легких от 2 до 5 лет – у 8 (21,1 %) пациентов полости были ликвидированы, у 12 (40,0 %) – нет ($p = 0,11$, ТТФ).

Расположение каверн в верхней доле оказалось благоприятным фактором, ассоциированным с большей вероятностью закрытия полостей распада (таблица 32): значительное большинство пациентов в подгруппе 1А имели верхнедолевые процессы – 31 (81,6 %), в подгруппе 1Б – 17 (56,7 %) ($p = 0,03$, χ^2). Таким образом, шансы ликвидации полости, благодаря использованию метода

клапанной бронхоблокации при верхнедолевой локализации туберкулезного процесса, были выше (ОШ = 3,39; 95 % ДИ 1,14–10,10).

Выявлена тенденция к сохранению полостных изменений на фоне предлагаемого метода лечения при нижнедолевом деструктивном процессе – в 4 (10,5 %) случаях наблюдалось закрытие полостей, в 9 (30,0 %) – их сохранение ($p = 0,06$, ТТФ).

Таблица 32– Распределение пациентов первой группы по расположению каверн

Локализация каверн в легких	Группы наблюдения				p
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
В пределах верхней доли	31	81,6	17	56,7	0,03*
В верхней доле и шестом сегменте	3	7,9	4	13,3	0,69**
В нижней доле	4	10,5	9	30,0	0,06**
Всего	38	100	30	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Оценивались размеры деструктивных изменений в основной группе, как наиболее вероятный фактор, влияющий на закрытие полостей распада в лёгких (таблица 33). В подгруппе 1А у половины больных ликвидированные полости распада были мелких размеров (до 2 см в диаметре) – у 19 (50,0 %) человек, в то время как в подгруппе 1Б наблюдалось 4 (13,4 %) пациента с незакрывшимися мелкими полостями ($p = 0,002$, ТТФ). Шансы закрытия деструктивных изменений размером до 2 см в диаметре были высокими (ОШ = 6,5; 95 % ДИ 1,90–22,24).

Крупные каверны наблюдались всего лишь у 6 (15,9 %) человек подгруппы 1А, в подгруппе 1Б таких пациентов было 13 (43,3 %), ($p = 0,02$, ТТФ). Шансы на сохранение полостей распада при размерах от 4 до 7 см после удаления эндобронхиального клапана были выше (ОШ = 4,08; 95 % ДИ 1,32–12,65).

Таблица 33 – Размеры деструктивных изменений у больных основной группы

Размеры полостей распада	Группы наблюдения				p
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Мелкие	19	50,0	4	13,4	0,002**
Средние	13	34,2	13	43,3	0,44*
Крупные	6	15,8	13	43,3	0,02**
Всего	38	100	30	100	—
Примечания:					
1. * – χ^2 Пирсона;					
2. ** – ТТФ.					

У всех больных со скудным бактериовыделением (1+) применение клапанной бронхоблокации позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада (таблица 34). Сохраняющиеся перед установкой эндобронхиального клапана умеренное (2+) или обильное бактериовыделение (3+) являлись факторами, отрицательно влияющими на эффективность предлагаемого метода. Так, при умеренном бактериовыделении в подгруппе 1А было 8 (21,0 %) пациентов, в подгруппе 1Б – у 16 (53,3 %) человек ($p = 0,01$, ТТФ), при обильном – 2 (5,4 %) и 14 (46,7 %) соответственно ($p = 0,0001$, ТТФ). Шансы на сохранение деструктивных изменений после удаления эндобронхиального клапана при умеренном (ОШ = 4,29; 95 % ДИ 1,49–12,37) и обильном бактериовыделении (ОШ = 15,75; 95 % ДИ 3,20–77,57) были высокими.

Таблица 34 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды наблюдаемых больных основной группы

КОЕ	Группы наблюдения				p
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
1+	28	73,6	0	0	0,0001
2+	8	21,0	16	53,3	0,01
3+	2	5,4	14	46,7	0,0001
Всего	38	100	30	100	—
Примечание: * – ТТФ.					

Отрицательным прогностическим фактором, влияющим на закрытие полостей распада, является наличие бактериовыделения с МЛУ возбудителя. Среди пациентов с выявленной МЛУ МБТ туберкулеза в подгруппе 1А наблюдалось 20 (55,6 %) человек, в подгруппе 1Б – 25 (86,2 %) ($p = 0,008$, χ^2). Наличие ШЛУ также оказалось неблагоприятным фактором эффективности клапанной бронхоблокации (таблица 35) – у 1 (2,9 %) такого больного достигнута ликвидация деструкции легочной ткани, у 6 (20,6 %) пациентов полостные изменения сохранялись ($p = 0,04$, ТТФ). Оказались высокими шансы не закрытия полостей распада после применения метода клапанной бронхоблокации при МЛУ (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,44–17,34) и ШЛУ (ОШ = 9,13; 95 % ДИ 1,03–80,89) возбудителя.

Таблица 35 – Наличие лекарственной устойчивости у наблюдаемых больных основной группы

Устойчивость МБТ		Группы наблюдения				p
		1А подгруппа		1Б подгруппа		
		абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Монорезистентность		7	19,4	1	3,6	0,07**
Полирезистентность		9	25,0	3	10,3	0,2**
МЛУ	без ШЛУ	19	52,7	19	65,5	0,3*
	ШЛУ	1	2,9	6	20,6	0,04**
Всего		36	100	29	100	—
Примечания: 1. * – χ^2 ; 2. ** – ТТФ.						

При оценке локализации эндобронхиального клапана не выявлено достоверных различий между подгруппами. Таким образом, долевая и сегментарная локализация клапана не повлияла на закрытие полостей деструкции в анализируемых подгруппах (таблица 36).

Таблица 36 – Локализация установленного эндобронхиального клапана у наблюдаемых больных основной группы

Локализация эндобронхиального клапана	Группы наблюдения				p*
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
ПВДБ	10	26,3	4	13,3	0,24
ЛВДБ	12	31,6	5	16,7	0,26
ПНДБ	2	5,3	5	16,7	0,23
ЛНДБ	4	10,5	2	6,7	0,69
Левые В1-2,3	5	13,2	5	16,7	0,74
Левые В1-2,3,В6	0	0	2	6,7	0,19
Правый В6	1	2,6	4	13,3	0,16

Продолжение таблицы 36

Локализация эндобронхиального клапана	Группы наблюдения				p*
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
ПВДБ и левый В1-2,3	4	10,5	3	10,0	0,99
Всего	38	100	30	100	—
Примечание: * – ТТФ.					

Состояние Т-клеточного иммунитета оказало значительное влияние на эффективность клапанной бронхоблокации. У всех больных основной группы с количеством CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл наблюдалось закрытие полости распада (таблица 37). После удаления эндобронхиального клапана в подгруппе 1А оказались 17 (44,7 %) пациентов с количеством CD4+-лимфоцитов от 250 до 350 кл/мкл, в подгруппе 1Б – 3 (10,0 %) ($p = 0,003$, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия полостей распада при состоянии Т-клеточного иммунитета более 250 кл/мкл (CD4+-лимфоциты) оказались высокими (ОШ = 17,31; 95 % ДИ 4,41–67,99).

Таблица 37 – Уровень иммуносупрессии у наблюдаемых больных основной группы

Количество CD4+-лимфоцитов	Группы больных				p
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
< 100 кл/мкл	1	2,7	9	30,0	< 0,01*
100–250 кл/мкл	12	31,6	18	60,0	
250–350 кл/мкл	17	44,7	3	10,0	
> 350 кл/мкл	8	21,0	0	0	
Всего	38	100	30	100	—
Примечания: * – двухсторонний тест Фишера для таблиц сопряженности, расчет значений p-величины проводился по методу Монте-Карло, число итераций – 1 млн.					

При более низком количестве CD4+-лимфоцитов в наблюдаемых подгруппах выявлена обратная тенденция. При уровне от 100 до 250 кл/мкл закрытие полостей распада достигнуто у 12 (31,6 %) пациентов, деструктивные изменения сохранялись у 18 (60,0 %) человек в анализируемых подгруппах ($p = 0,02$, χ^2). Уровень CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл наблюдался у 1 (2,7 %) с закрытием полости и у 9 (30,0 %) – с сохраняющимися деструктивными изменениями ($p = 0,004$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада на фоне клапанной бронхоблокации при уровне Т-клеточного иммунитета от 100 до 250 кл/мкл (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,20–8,84) и менее 100 кл/мкл (ОШ = 15,85; 95 % ДИ 1,88–134,01) были высокими.

На основании назначений врача-инфекциониста Центра «СПИД», АРВТ была показана 43 больным основной группы, но ввиду низкой приверженности к лечению из них 17 (39,5 %) пациентов отказались от назначенных препаратов. Остальные 26 (60,5 %) человек получали соответствующую терапию. В зависимости от эффективности клапанной бронхоблокации они распределились следующим образом (таблица 38): в наблюдаемых подгруппах 1А и 1Б получали АРВТ 22 (51,2 %) пациента и 4 (9,3 %) пациента соответственно ($p < 0,05$, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия полостей распада на фоне АРВТ при наличии показаний оказались высокими (ОШ = 41,25; 95 % ДИ 6,68–254,67).

Таблица 38 – Приверженность к АРВТ в подгруппах

Больные с показаниями к АРВТ	Группы наблюдения				p*
	1А подгруппа		1Б подгруппа		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Получали АРВТ	22	91,7	4	21,1	p < 0,0001
Отказались от АРВТ	2	8,3	15	78,9	
Всего с показанной АРВТ	24	100	19	100	—
Примечание: * – ТТФ.					

РЕЗЮМЕ

Таким образом, предлагаемый метод клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, оказался высокоэффективным методом, позволившим увеличить частоту прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада и сократить сроки достижения этих показателей.

При этом выявлено, что функция внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана изменялась незначительно, что выражалось в некотором снижении объемных показателей ФВД и показателей бронхиальной проходимости с последующим восстановлением этих показателей до исходного уровня после удаления клапана.

Метод клапанной бронхоблокации оказался наиболее эффективным у больных с верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса, с размером полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл, у приверженных к АРВТ при наличии показаний. Факторами, ассоциированными с сохранением деструктивных изменений на фоне клапанной бронхоблокации стали: наличие полостей распада размерами от 4 до 7 см; сохраняющееся умеренное и, особенно, обильное бактериовыделение; ШЛУ возбудителя; уровень иммунодефицита менее 250 кл/мкл, особенно менее 100 кл/мкл. При этом, необходимо отметить, что у 43,3 % пациентов подгруппы 1Б на фоне эндобронхиального клапана отмечены благоприятные изменения в виде прекращения бактериовыделения и уменьшения полостей в размерах, поэтому выявленные предикторы неэффективности предлагаемого метода необходимо трактовать как отрицательные прогностические факторы и рекомендовать использование клапанной бронхоблокации у всех больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на стабилизацию эпидемиологической ситуации с тенденцией к улучшению по туберкулезу в Российской Федерации, на фоне увеличения показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции отмечается рост количества больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции [48; 88].

Лечение данного контингента больных имеет сложности, обусловленные необходимостью приема большого количества лекарственных препаратов (5-6 противотуберкулезных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия [89], при этом имеют место социальная дезадаптация большинства больных, низкая приверженность к лечению, наличие МЛУ и ШЛУ возбудителя, сложности в доступности химиопрепаратов для проведения IV и V режимов химиотерапии [51; 60; 85; 107].

Низкая эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов подтверждается числом неблагоприятных исходов лечения (37–50 %), редко удается добиться закрытия полостей распада более чем у 60 % пациентов с деструктивными процессами [39; 79; 86].

Сложившаяся ситуация требует поиска новых методов, позволяющих повысить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Высокая эффективность метода клапанной бронхоблокации, заключающаяся в создании обратимого лечебного ателектаза пораженных сегментов легкого с наличием деструктивных изменений, успешно применяемого у больных туберкулезом легких в фазе распада [24; 30; 91; 109], послужила основой к разработке новой методики комплексного лечения сложного контингента больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Литературных данных об исследованиях, посвященных использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди отечественных и зарубежных

источников не было обнаружено. Кроме того, немногочисленные данные о динамике функциональных показателей на фоне использования эндобронхиального клапана и отсутствие публикаций об анализе причин неэффективности предлагаемого метода побудили к исследованию функционального ответа на установку и удаление клапана и выявлению факторов эффективности клапанной бронхоблокации.

Таким образом, больные туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым по характеру специфического процесса показана клапанная бронхоблокация представляют собой сложный контингент пациентов, характеризующийся неблагоприятным социальным портретом (нахождение в местах лишения свободы в анамнезе, безработные, употребляющие наркотические вещества, страдающие алкоголизмом), низкой приверженностью к приему АРВТ. У всех больных обеих групп проводимое лечение оказалось неэффективным, в легочной ткани сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение, выявляемое более чем у половины пациентов не только методом посева, но и люминесцентной микроскопией. Кроме того, более половины анализируемых больных выделяли МЛУ штаммы возбудителя, представляя высокую эпидемическую угрозу обществу. Поэтому, несомненно, разработка метода, позволяющего повысить эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией является актуальной и первостепенной задачей современной фтизиатрии. Достоверных различий клинических характеристик заболевания среди наблюдаемых пациентов в обеих группах выявлено не было.

Проведено открытое контролируемое рандомизированное проспективное исследование, в которое включено 125 больных. Больные методом случайных чисел были разделены на две группы. В состав I (основной) группы (n = 68 человек) вошли больные деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась противотуберкулёзная терапия с применением метода клапанной бронхоблокации. Во II группу (сравнения) (n = 57 человек) вошли пациенты с деструктивными формами туберкулёза

органов дыхания, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась традиционная противотуберкулёзная терапия без применения метода клапанной бронхоблокации.

Социальный портрет исследуемых пациентов оказался крайне неблагоприятным: 73,5 % больных основной и 64,9 % – группы сравнения были неработающими в трудоспособном возрасте ($p = 0,29$, χ^2), 29,4 % и 22,8 % имели в анамнезе или сохраняли наркопотребление (опиоидная зависимость) ($p = 0,40$, χ^2), у 14,7 % и 12,2 % наблюдался алкоголизм ($p = 0,44$, χ^2), 52,9 % и 44,1 % ранее находились в местах лишения свободы ($p = 0,97$, χ^2). Степень инвалидности на момент включения в исследование была установлена у 19,1 % больных первой и у 26,3 % – второй группы ($p = 0,33$, χ^2).

Более двух лет страдали ВИЧ-инфекцией 57,3 % пациентов первой группы и 42,1 % – второй ($p = 0,09$, χ^2). Средняя продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 28 [22...40] месяцев в основной группе и 26 [20...43] месяцев – в группе сравнения ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). Все больные анализируемых групп имели IVБ стадию ВИЧ-инфекции. В обеих группах преобладали пациенты с уровнем иммуносупрессии от 100 до 350 кл/мкл: 73,5 % и 63,2 % ($p = 0,21$, χ^2). На основании назначений врача-инфекциониста Центра «СПИД», АРВТ была показана 43 пациентам, но ввиду низкой приверженности к лечению получали АРВТ 26 человек (38,2 %) основной группы и 24 (42,1 %) пациента второй группы ($p = 0,66$, χ^2).

Более чем у половины пациентов обеих групп – 52,9 % и 61,4 % ($p = 0,34$, χ^2) туберкулез диагностирован в течение первых 12 месяцев до включения в исследование. Средняя продолжительность заболевания туберкулёзом в обеих группах составила 12–18 месяцев ($p = 0,32$, U-критерий Манна – Уитни).

К моменту поступления в клинику Новосибирского НИИ туберкулеза у большинства больных наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы туберкулеза – в 86,8 % случаях в основной и 91,2 % – группы сравнения ($p = 0,43$, χ^2). Фиброзно-кавернозный туберкулез был у 13,2 % и 8,7 % пациентов соответственно ($p = 0,57$, ТТФ). Полостные изменения располагались

преимущественно в пределах верхней доли легкого – в 70,6 % и 80,7 % случаев ($p = 0,19, \chi^2$). Двусторонняя локализация полостей распада наблюдалась у 13,2 % пациентов основной группы и у 12,3 % – группы сравнения ($p = 0,99$, ТТФ). Более чем у половины исследуемых пациентов обеих групп наблюдалось не более одной полости распада – у 52,9 % и у 63,1 % в анализируемых группах ($p = 0,25, \chi^2$). При этом, у большинства больных (72,1 % и 86,0 %) в анализируемых группах выявлялись деструкции размером менее 4 см в диаметре ($p = 0,06, \chi^2$). У значительного большинства пациентов обеих групп – 97,1 % и 96,5 % ($p = 0,86, \chi^2$) наличие деструктивного процесса в легких сопровождалось очаговым обсеменением, при этом у 58,8 % и 45,6 % ($p = 0,14, \chi^2$) очаговое обсеменение легочной ткани носило характер тотального.

Перед включением в исследование, несмотря на проводимую химиотерапию, у всех пациентов обеих групп наблюдения сохранялось бактериовыделение. С помощью люминесцентной микроскопии МБТ выявлялись у 57,3 % и 59,6 % пациентов ($p = 0,80, \chi^2$), среди них выявляли единичные КУМ или умеренное их количество – 74,4 % и 76,5 % ($p = 0,83, \chi^2$). Информативность культуральной диагностики оказалась 100 %, у большинства пациентов обеих групп отмечался скудный и умеренный рост МБТ – в 76,5 % и 80,7 % случаев ($p = 0,57, \chi^2$). Большинство пациентов обеих групп выделяли лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя туберкулеза – 95,6 % и 91,2 % ($p = 0,32, \chi^2$). Множественная лекарственная устойчивость выявлена в 69,2 % и 59,6 % случаев в наблюдаемых группах ($p = 0,28, \chi^2$). На основании результатов теста на лекарственную чувствительность проводился выбор режима химиотерапии. В связи с МЛУ и ШЛУ возбудителя в 55,8 % и 50,8 % случаев в анализируемых группах больные получали IV режим ($p = 0,57, \chi^2$), в 10,2 % и 3,5 % – V режим химиотерапии ($p = 0,18$, ТТФ).

Эндоскопически выявлены те или иные воспалительные изменения слизистой оболочки главных и/или крупных бронхов в 61,8 % и 52,6 % случаев ($p = 0,3, \chi^2$). Гнойный эндобронхит наблюдался у 19,0 % больных первой группы и у 10,0 % – второй группы ($p = 0,34$, ТТФ). У всех этих пациентов воспалительные

изменения в трахеобронхиальном дереве трактованы врачом-эндоскопистом, как специфическое поражение (инфильтративная форма туберкулёза бронхов).

Таким образом, больные туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, которым по характеру специфического процесса показана клапанная бронхоблокация, представляют собой сложный контингент пациентов, характеризующийся неблагоприятным социальным портретом (нахождение в местах лишения свободы в анамнезе, безработные, употребляющие наркотические вещества, страдающие алкоголизмом), низкой приверженностью к приему АРВТ, с наличием деструктивных изменений в легких и сохраняющимся бактериовыделением, в 69,2 % и 59,6 % случаев – МЛУ штаммами МБТ, с IVБ стадией ВИЧ-инфекции с различным уровнем иммуносупрессии.

По условиям настоящего исследования 68 больным деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в комплексном лечении применен метод клапанной бронхоблокации: в 60 случаях эндобронхиальный клапан был установлен под общим обезболиванием, в 8 – под местной анестезией. Преимущественно блокировались долевые бронхи – в 75,0 % случаев. Осложнение после установки эндобронхиального клапана были редки и легко устранимы – у одного больного наблюдали миграцию эндобронхиального клапана в нижележащие бронхи. Рентгенологически через 1–3 суток после применения КББ в 82,3 % случаев наблюдались гиповентиляционные изменения в зоне клапанной бронхоблокации.

При анализе результатов лечения изучена степень влияния клапанной бронхоблокации на ФВД. Спирография у анализируемых больных выполнялась трижды: до включения в исследование (I исследование ФВД); через 1 месяц после установки эндобронхиального клапана в основной группе и через 1–2 месяца после включения в исследование в группе сравнения (II исследование ФВД); через 1 месяц после удаления эндобронхиального клапана в основной группе или через 12–14 месяцев после включения в исследование в группе сравнения (III исследование ФВД).

На момент I исследования ФВД средние показания ЖЕЛ в основной группе

составляли $(81,3 \pm 18,8)$ % должных величин, в группе сравнения – $(81,8 \pm 18,0)$ % должных величин ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После II исследования ФВД произошло снижение показателей ЖЕЛ на 2,5 % ($p > 0,05$, W) в первой группе и на 0,6 % ($p > 0,05$, W) – во второй. Показатели обеих групп были сопоставимы между собой ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После III исследования ФВД показатель ЖЕЛ в основной группе составил $(83,4 \pm 17,2)$ % должных величин, увеличившись на 4,6 % после II обследования ($p < 0,05$, W), в группе сравнения – $(76,7 \pm 17,8)$ % должных величин, став на 4,4 % ниже ($p < 0,05$, W). На данном этапе показатели ЖЕЛ первой группы были на 6,7 % выше показателей в группе сравнения, различия статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). При сравнении показателей I и III исследований ФВД в основной группе показатель ЖЕЛ возрос на 2,1 % ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения – снизился на 5,1 % ($p < 0,05$, W).

После I исследования ФВД уровень ОФВ₁ в группах составлял $(72,8 \pm 19,6)$ % и $(73,3 \pm 19,2)$ % должных величин ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После II исследования ФВД отмечено снижение уровня ОФВ₁ в первой группе на 2,9 % ($p < 0,05$, W), во второй – на 0,1 % ($p > 0,05$, W). Таким образом, ОФВ₁ в основной группе стал на 3,3 % ниже, чем в группе сравнения ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). После III исследования ФВД уровень ОФВ₁ в основной группе стал выше на 5,2 % в сравнении с уровнем после II исследования ФВД ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения – на 0,4 % выше ($p > 0,05$, W). Уровень ОФВ₁ в группе сравнения был на 1,5 % выше, чем в основной ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). При сравнении результатов I и III исследований ФВД оказалось, что в основной группе уровень ОФВ₁ увеличился на 2,3 % ($p < 0,05$, W), а в группе сравнения этот показатель стал выше на 0,3 % ($p > 0,05$, W).

Таким образом, установка эндобронхиального клапана привела к незначительному снижению уровня ЖЕЛ и ОФВ₁, а его удаление – к восстановлению этих показателей до исходного уровня. В группе сравнения в результате традиционного лечения определено снижение ЖЕЛ на 5,1 % ниже

исходного и незначительное увеличение $ОФВ_1$.

При оценке частоты нарушений ФВД в динамике у наблюдаемых больных были использованы обобщенные результаты объемных показателей: ЖЕЛ, $ОФВ_1$, и показателей бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$, тест Тиффно, ПСВ. На момент I исследования ФВД у большинства больных обеих групп объемные показатели находились в пределах нормы – у 66,2 % и 63,2 % ($p = 0,72$, χ^2). Значительное снижение этих показателей наблюдалось у 4,4 % и 3,5 % больных в наблюдаемых группах ($p = 0,99$, ТТФ). Показатели бронхиальной проходимости в обеих группах у большинства больных были также в пределах нормы – у 57,4 % и 57,9 % ($p = 0,95$, χ^2). Значительное снижение данных показателей наблюдалось в 5,8 % и 8,8 % случаев ($p = 0,73$, ТТФ). После II исследования ФВД отмечено уменьшение числа больных с объемными показателями в пределах нормальных значений до 57,4 % в основной группе до 61,4 % – в группе сравнения ($p = 0,65$, χ^2) и увеличение доли больных с умеренно сниженными объемными показателями. При оценке показателей бронхиальной проходимости на этом этапе установлено, что число больных с нормальными показателями уменьшилось до 44,1 %, а в группе сравнения – незначительно увеличилась до 59,7 % ($p = 0,08$, χ^2). После III исследования ФВД в основной группе отмечено увеличение доли больных с объемными показателями в пределах нормы до 69,1 %, у пациентов группы сравнения отмечено снижение аналогичных показателей до 50,8 % ($p = 0,04$, χ^2). При оценке бронхиальной проходимости в основной группе выявлено увеличение доли больных до 69,4 %, в группе сравнения – снижение до 56,1 % ($p = 0,64$, χ^2).

Таким образом, после установки эндобронхиального клапана отмечено уменьшение доли больных с нормальными показателями и нарастание – с умеренным снижением объемных показателей. При оценке бронхиальной проходимости в этот период обнаружено значимое снижение доли больных с нормальными показателями и увеличение доли пациентов с умеренными нарушениями в основной группе. В группе сравнения в этот период значительных изменений ФВД не произошло. После удаления эндобронхиального клапана в основной группе выросла доля больных с нормальными объемными показателями

и показателями бронхиальной проходимости. В группе сравнения на этом этапе отмечено значительное уменьшение доли больных с нормальными объемными показателями и незначительное – с нормальными показателями бронхиальной проходимости.

Результаты комплексного лечения больных анализируемых групп оценивали на основании контрольного клинического, рентгенологического и микробиологического обследования через 12–15 месяцев после включения в исследование, у пациентов основной группы через 1 месяц после удаления эндобронхиального клапана.

В основной группе у 75,0 % больных применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении обеспечило прекращение бактериовыделения, причем у всех у них в течение первых девяти месяцев после установки эндобронхиального клапана. В группе сравнения было абациллировано 42,1 % пациентов ($p = 0,0002$, χ^2), из них длительностью более 1 года – в 12,5 % случаев ($p = 0,03$, ТТФ). Таким образом, отмечалась высокая вероятность продолжения бактериовыделения в группе сравнения ($p = 0,002$, критерий Гехана). Новая тактика комплексного лечения позволила повысить шансы на достижение абациллирования (ОШ = 4,12; 95 % ДИ 1,93–8,82).

Удалось добиться закрытия полостей распада в 55,9 % случаев в основной группе и в 28,1 % – в группе сравнения ($p = 0,0004$, χ^2). Шансы достижения закрытия каверны при использовании новой тактики комплексного лечения оказались более высокими (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,53–6,87).

У всех больных, у которых наблюдалось закрытие полостных изменений, было достигнуто прекращение бактериовыделения и результаты лечения были расценены как «значительное улучшение». У 19,1 % пациентов первой и 14,0 % – второй группы в результате комплексного лечения были отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде олигобациллярности или прекращения бактериовыделения с уменьшением полостей в размерах ($p = 0,48$, ТТФ), эти пациенты отнесены к категории «улучшение». Несмотря на проводимое лечение, у 13,2 % и 35,1 % больных динамика отсутствовала («без изменений») –

сохранялись деструктивные изменения и бактериовыделение ($p = 0,005$, ТТФ). «Ухудшение» констатировано в 11,7 % и 22,8 % случаев ($p = 0,15$, ТТФ), наблюдалось прогрессирование специфического процесса, из них у 1 и 2 больных в наблюдаемых группах наступил летальный исход.

В зависимости от уровня иммуносупрессии, получена статистически значимая разница в эффективности клапанной бронхоблокации по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада у больных с иммунным статусом от 100 до 350 кл/мкл.

Для выявления факторов, влияющих на эффективность новой тактики комплексного лечения, основная группа была разделена на 2 подгруппы: в подгруппу 1А вошли пациенты ($n = 38$), у которых результаты были расценены как «значительное улучшение» и наблюдалось закрытие деструктивных изменений в легких, а остальные больные основной группы ($n = 30$), у которых не произошло закрытие полости распада, составили подгруппу 1Б.

Расположение каверн в верхней доле оказалось благоприятным фактором, оказывающим влияние на закрытие полостей распада – значительное большинство (81,6 %) пациентов в подгруппе 1А имели верхнедолевые процессы, в подгруппе 1Б – 56,7 % ($p = 0,03$, χ^2). Шансы на ликвидацию полости, благодаря использованию метода клапанной бронхоблокации при верхнедолевой локализации туберкулезного процесса, были выше (ОШ = 3,39; 95 % ДИ 1,14–10,10).

Оценивались размеры деструктивных изменений в основной группе, как наиболее вероятный фактор, влияющий на закрытие полостей распада в лёгких. В подгруппе 1А у половины (50,0 %) больных ликвидированные полости распада были мелких размеров (до 2 см в диаметре), в то время как в подгруппе 1Б наблюдалось 13,4 % пациентов с не закрывшимися мелкими полостями ($p = 0,002$, двусторонний ТТФ). Шансы закрытия деструктивных изменений размером до 2 см в диаметре были высокими (ОШ = 6,5; 95 % ДИ 1,90–22,24). Крупные каверны наблюдались всего лишь в 15,9 % случаев подгруппы 1А, в подгруппе 1Б таких пациентов было 43,3 % ($p = 0,02$, ТТФ). Шансы на сохранение полостей распада при размерах от 4 до 7 см после удаления эндобронхиального клапана

были выше (ОШ = 4,08; 95 % ДИ 1,32–12,65).

У всех больных со скудным бактериовыделением применение клапанной бронхоблокации позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Сохраняющиеся перед установкой эндобронхиального клапана умеренное или обильное бактериовыделение являлись факторами, отрицательно влияющими на эффективность клапанной бронхоблокации. Так, при умеренном бактериовыделении в подгруппе 1А был 21,0 % пациентов, в подгруппе 1Б – 53,3 % ($p = 0,01$, ТТФ), при обильном – 5,4 % и 46,7 % соответственно ($p = 0,0001$, ТТФ). Шансы на сохранение деструктивных изменений после удаления эндобронхиального клапана при умеренном (ОШ = 4,29; 95 % ДИ 1,49–12,37) и обильном бактериовыделении (ОШ = 15,75; 95 % ДИ 3,20–77,57) были высокими.

Отрицательным прогностическим фактором, влияющим на закрытие полостей распада, является наличие бактериовыделения с МЛУ возбудителя, которая в подгруппе 1А наблюдалась у 55,6 % человек, в подгруппе 1Б – у 86,2 % ($p = 0,008$, χ^2). Наличие ШЛУ также оказалось неблагоприятным фактором эффективности клапанной бронхоблокации – в 2,9 % случаев достигнута ликвидация деструкции легочной ткани, у 20,6 % пациентов полостные изменения сохранялись ($p = 0,04$, ТТФ). Оказались высокими шансы не закрытия полостей распада после применения новой тактики комплексного лечения при МЛУ (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,44–17,34) и ШЛУ (ОШ = 9,13; 95 % ДИ 1,03–80,89) возбудителя.

Состояние Т-клеточного иммунитета оказало значительное влияние на эффективность клапанной бронхоблокации. У всех больных основной группы с количеством CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл наблюдалось закрытие полости распада. После удаления эндобронхиального клапана в подгруппе 1А оказалось 44,7 % пациентов с количеством CD4+-лимфоцитов от 250 до 350 кл/мкл, в подгруппе 1Б – 10,0 % ($p = 0,003$, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия полостей распада при состоянии Т-клеточного иммунитета более 250 кл/мкл (CD4+-лимфоциты) оказались высокими (ОШ = 17,31; 95 % ДИ 4,41–67,99).

При более низком количестве CD4+-лимфоцитов в наблюдаемых

подгруппах выявлена обратная тенденция. При уровне от 100 до 250 кл/мкл закрытие полостей распада достигнуто в 31,6 % случаев, деструктивные изменения сохранялись у 60,0 % наблюдаемых лиц в анализируемых подгруппах ($p = 0,02$, χ^2). Уровень CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл наблюдался в 2,7 % случаев с закрытием полости и 30,0 % – с сохраняющимися деструктивными изменениями ($p = 0,004$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада на фоне клапанной бронхоблокации при уровне иммунодефицита от 100 до 250 кл/мкл (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,20–8,84) и менее 100 кл/мкл (ОШ = 15,85; 95 % ДИ 1,88–134,01) были высокими.

В основной группе в связи с низкой приверженностью, 39,5 % пациентов отказались от АРВТ. Остальные (60,5 %) больные, которым была назначена инфекционистом схема лечения, получили соответствующую терапию. В наблюдаемых подгруппах 1А и 1Б пациенты получали АРВТ в 51,2 % и 9,3 % случаев соответственно ($p < 0,05$, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия полостей распада при применении клапанной бронхоблокации в зависимости от приема АРВТ при наличии показаний оказались высокими (ОШ = 41,25; 95 % ДИ 6,68–254,67).

Важно отметить, что, несмотря на сохраняющиеся деструктивные изменения, у 43,3 % пациентов подгруппы 1Б на фоне эндобронхиального клапана отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде прекращения бактериовыделения и уменьшения полостей в размерах, поэтому выявленные предикторы неэффективности предлагаемого комплексного лечения необходимо трактовать, как отрицательные прогностические факторы, и рекомендовать использование клапанной бронхоблокации у всех больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, применение КББ не сложно в исполнении, незначительно влияет на ФВД, повышает эффективность комплексного лечения за счет достижения прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у большего количества больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, представляющих собой сложный для излечения контингент, и

рекомендован такой категории пациентов независимо от уровня Т-клеточного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная новая тактика лечения больных туберкулезом легких, основанная на установке эндобронхиального клапана в комплексной индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, с целью достижения временного ателектаза кавернизированных сегментов или долей легкого, рекомендована больным деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с сохраняющимся на фоне противотуберкулезной терапии бактериовыделением независимо от уровня иммуносупрессии.

2. Установка и удаление эндобронхиального клапана возможна как при общем обезболивании, так и под местной анестезией, не сложна в исполнении и выполнима в условиях эндоскопического кабинета.

3. При применении метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось увеличение частоты (ОШ = 4,12; 95 % ДИ 1,93–8,82) и сроков ($p = 0,002$, критерий Гехана) прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,53–6,87). Эффективность новой тактики комплексного лечения выше у пациентов, получавших АРВТ, по сравнению с не получавшими ($p < 0,0001$, ТТФ).

4. Клапанная бронхоблокация наиболее эффективна у больных с верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса (ОШ = 3,39; 95 % ДИ 1,14–10,10), с размером полостей распада до 2 см в диаметре (ОШ = 6,5; 95 % ДИ 1,90–22,24), со скудным бактериовыделением (100 % эффективность), с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл (ОШ = 17,31; 95 % ДИ 4,41–67,99), у приверженных АРВТ (ОШ = 41,25; 95 % ДИ 6,68–254,67).

5. Функция внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана характеризуется незначительным снижением объемных показателей ФВД и показателей бронхиальной проходимости, а при его удалении – восстановлением этих показателей до исходного уровня.

6. Отрицательными прогностическими факторами достижения закрытия деструктивных изменений на фоне клапанной бронхоблокации у пациентов с ВИЧ-инфекцией стали: наличие полостей размерами от 4 до 7 см (ОШ = 4,08; 95 % ДИ 1,32–12,65), сохраняющееся умеренное (ОШ = 4,29; 95 % ДИ 1,49–12,37) и, особенно, обильное бактериовыделение (ОШ = 15,75; 95 % ДИ 3,20–77,57), МЛУ (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,44–17,34) и ШЛУ (ОШ = 9,13; 95 % ДИ 1,03–80,89) возбудителя, уровень CD4+ от 100 до 250 кл/мкл (ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,20–8,84) и менее 100 кл/мкл (ОШ = 15,85; 95 % ДИ 1,88–134,01).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный метод лечения больных туберкулезом легких, основанный на установке эндобронхиального клапана в комплексной терапии, с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом, рекомендован больным деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией с сохраняющимися на фоне противотуберкулезной терапии деструктивными изменениями и бактериовыделением независимо от уровня иммуносупрессии.

2. Установка и удаление эндобронхиального клапана возможна как при общем обезболивании, так и под местной анестезией, не сложна в исполнении и выполнима в условиях эндоскопического кабинета.

3. При наличии каверн в верхней доле легкого клапан устанавливается в верхнедолевой бронх. Если полостные изменения локализованы и в шестом сегменте, дополнительно блокируется шестой сегментарный бронх клапаном соответствующего размера.

4. Клапанная бронхоблакация наиболее эффективна в первые два года заболевания туберкулезом легких, поэтому рекомендуется к применению в возможно более ранние сроки.

5. Рекомендовано среди пациентов, готовящихся к клапанной бронхоблокации, проводить мероприятия, направленные на повышение приверженности к антиретровирусной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ-инфекция	инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка (уровень РНК ВИЧ в плазме крови)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
КОЕ	колониобразующая единица
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛВДБ	левый верхнедолевой бронх
ЛМС	метод микроскопии с окраской люминесцентными красителями
ЛНДБ	левый нижнедолевой бронх
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НИИ	научно-исследовательский институт
ОФВ ₁	объема форсированного выдоха за 1с
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	тест Тиффно-отношение объема форсированного выдоха за 1 с к жизненной ёмкости легких
ОШ	отношение шансов
ПВДБ	правый верхнедолевой бронх
ПНДБ	правый нижнедолевой бронх
ПОС	пиковая скорость форсированного выдоха
ПТП	противотуберкулезные препараты
РФ	Российская Федерация
СОС ₂₅₋₇₅	средняя скорость форсированного выдоха на уровне 25–75 % функциональной ЖЕЛ
ТБ/ВИЧ	наличие активного туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией
ТТФ	двусторонний точный тест Фишера
ФВД	функция внешнего дыхания

ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное учреждение
Центр «СПИД»	Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
Н	изониазид
PAS	аминосалициловая кислота
R	рифампицин
S	стрептомицин
S6	шестой сегмент лёгкого
W	критерий Вилкоксона
АРВТ	антиретровирусная терапия
В1-2, 3, 6, 9	сегментарные бронхи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминев, Х. К. Возможности хирургического лечения больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза / Х. К. Аминев, З. Р. Гарифуллин // Туберкулез сегодня : материалы VII Всероссийского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 268.
2. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / Т. Н. Ермак [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2010. – № 3. – С. 19–22.
3. Баласанянц, Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Г. С. Баласанянц // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49–54.
4. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фам ; пер. с англ. – 2012. – М. : Р. Валент, 2012. – С. 528.
5. Бойцов, В. Н. Хирургическая тактика и результаты лечения при профузных лёгочных кровотечениях / В. Н. Бойцов, А. А. Рунович, Г. Л. Грядасов // Грудная хирургия. – 1981. – № 4. – С. 53–36.
6. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / под ред. В. В. Покровского. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 112.
7. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 40 [Электронный ресурс] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2015. – С. 56. – режим доступа : <http://hivrussia.org/stat/bulletin.shtml#40>
8. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных пациентов / Д. В. Алказ [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 11–15.
9. Влияние эффективного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области / Б. Я. Казенный [и др.] // МедАльянс. – 2013. – № 3. – С. 53–61.

10. ВОЗ, Европейское региональное бюро. Совместный пресс-релиз Копенгаген и Стокгольм, 2017 г. [Электронный ресурс]. – URL : https://clck.yandex.ru/redirect/nWO_r1F33

11. Воробьева, О. А. Множественная лекарственная устойчивость у больных туберкулезом на отдельных территориях Иркутской области / О. А. Воробьева, Е. Ю. Зоркальцева // Современные проблемы фтизиатрии : сборник научных трудов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2016. – С. 36–41.

12. Воробьева, О. А. Особенности биологических свойств МБТ, распространенных на территории Иркутской области / О. А. Воробьева, Е. Ю. Зоркальцева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра – 2016. – № 6. – С. 157–160.

13. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы // Энциклопедия по ВИЧ и гепатитам, 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://spidolog.ru/w/index.php5?title=Воспалительный_синдром_восстановления_и_ммунной_системы&oldid=6751

14. Временная окклюзия бронхов при лёгочных кровотечениях / Э. И. Альтман [и др.] // Грудная хирургия. – 1987. – № 2. – С. 63–64.

15. Временная эндобронхиальная окклюзия при хирургических заболеваниях лёгких / А. П. Доценко [и др.] // Грудная хирургия. – 1988. – № 6. – С. 59–62.

16. Вторичные заболевания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И. Ю. Бабаева [и др.] // Эпидемиология и инфекц.б-ни. – 2008. – № 3. – С. 42–46.

17. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 17–23.

18. Гедымин, Л. Е. Морфологические аспекты заживления туберкулеза при использовании в комплексном лечении эндобронхиального клапана / Л. Е. Гедымин, О. В. Ловачева, Ю. В. Туровцева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 100–101.

19. Григорьев, Е. Г. Острый абсцесс и гангрена легкого / Е. Г. Григорьев // *Consilium medicum*. – 2003. – Том 05. – № 10. – С. 581–590.
20. Демальдинов, Д. А. Применение клапанной бронхоблокации в терапии деструктивных форм туберкулеза / Д. А. Демальдинов // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 4. – С. 123–124.
21. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин [и др.] // *Туберкулёз и болезни лёгких*. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12.
22. Елькина, И. А. Эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса / И. А. Елькина, Т. В. Пьянзова // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – № 96 (5). – С. 52–53.
23. Канестри, В. Г. Влияние туберкулёза и хронических вирусных гепатитов на проведение высоко-активной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Г. Канестри, А. В. Кравченко, З. К. Суворова // *Эпидемиология и инфекц. Б-ни*. – 2008. – № 3. – С. 46–50.
24. Клапанная бронхоблокация в лечении больных с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / А. В. Левин [и др.] // *Пробл. туб.* – 2007. – № 4. – С. 13–16.
25. Клапанная бронхоблокация в лечении туберкулеза у больных с резекцией легкого / О. В. Ловачева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2015. – № 6. – С. 89–90.
26. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей всех специальностей / В. В. Покровский [и др.] – М. : ГОУ ВУНМЦ, 1999. – 92 с.
27. Колпакова, Т. А. Медико-социальные факторы неблагополучия больных с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в Новосибирской области и г. Новосибирске / Т. А. Колпакова, Е. Ю. Пушкарёва // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – № 95 (12). – С. 35–38.
28. Корецкая, Н. М. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в

сочетании с ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, И. А. Большакова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Том 95, № 2. – С 16–20.

29. Кравченко. А. В. Особенности антиретровирусной терапии при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита / А. В. Кравченко, Н. Ю. Ганкина, В. Г. Канестри // Фарматека. – 2008. – № 19. – С. 10–17.

30. Краснов, Д. В. Остеопластическая торакопластика, дополненная установкой эндобронхиального клапана, в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : автореф. дис. ... док-ра мед. наук : 14.01.17, 14.01.16 / Краснов Денис Владимирович ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2011. – 46 с.

31. Левин, А. В. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких (пособие для врачей) / А. В. Левин, Е. А. Цеймах, П. Е. Зимонин. – Барнаул, 2008. – 24 с.

32. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, гепатитом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева [и др.] // Пробл. туб. – 2008. – № 12. – С. 18–22.

33. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области / И. Ф. Копылова [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – № 94 (7). – С. 25–29.

34. Личность пациента туберкулёз/ВИЧ / А. В. Мордык [и др.] // Дальневосточный Медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 50–53.

35. Ловачева, О. В. Эндобронхиальный клапан в лечении деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / О. В. Ловачева, И. Ю. Шумская, Ю. В. Туровцева // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 28–29.

36. Лукомской, Г. И. Бронхопульмонология / под ред. Г. И. Лукомского. – М., 1982. – 352 с.

37. Любаева. Е. В. Качество жизни и индивидуальные психологические особенности личности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом / Е. В. Любаева, С. Н. Ениколопов, А. В. Кравченко // Эпидемиология и инфекц.

Б-ни. – 2008. – № 3. – С. 38–42.

38. Медико-демографические показатели Российской Федерации, 2009 год. Статистические материалы. – М., 2010.

39. Мордык, А. В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, С. В. Ситникова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 51–55.

40. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22 (22). – С. 92–97.

41. Морозова, Т. И. Проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе / Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 124–125.

42. Нарышкина, С. Л. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Сибирском федеральном округе в 2010–2012 гг. / С. Л. Нарышкина, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 50–55.

43. Нечаева, О. Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и Гигиена. – 2013. – № 4 (24). – С. 7–12.

44. Нечаева, О. Б. ВИЧ-инфекция и ее влияние на развитие эпидемического процесса при туберкулезе / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. – 2015. – № 3 (21). – С. 5–10.

45. Нечаева, О. Б. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 70–71.

46. Нечаева, О. Б. Миграция населения и ее влияние на эпидемическую ситуацию по инфекционным социально-значимым заболеваниям / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. – 2016. – № 2 (18). – С. 13–26.

47. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [Электронный ресурс] / О. Б. Нечаева, Н. В. Эйсмонт // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – С. 1–9. – режим доступа : <https://cyberleninka.ru/article/v/epidemicheskaya-situatsiya-po-tuberkulezu-i-vich-infektsii-v-rossiyskoj-federatsii>
48. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (3). – С. 13–19.
49. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О. Б. Нечаева / Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13–19.
50. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.) – ВОЗ, Копенгаген, 2012. – 91 с.
51. Организация лечения больных с сочетанной патологией ВИЧ / Туберкулез в Томской области / М. Н. Добкина [и др.] // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 78.
52. Орлов, А. В. Хирургические вмешательства больным туберкулезом легких с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Возможности и их эффективность в условиях специализированного стационара Московской области / А. В. Орлов, В. И. Новохатько // Актуал. пробл. и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ : материалы I Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб., 2012. – С. 271–272.
53. Основные показатели по туберкулезу по РФ за 2016 г. [Электронный ресурс]. – ФГБУ «ЦНИИОИЗ Минздрава РФ [офиц. сайт] – URL : <http://www.mednet.ru/ru/czentrmonitoringa-tuberkulozhtml> (15/03/2017)
54. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Н, 2010. – 82 с.
55. Особенности лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Е. И. Кильдюшева [и др.]

// Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – № 1 (14). – С. 22–30.

56. Особенности течения и эффективность лечения больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 23–27.

57. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014–2015 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Л. А. Габбасова [и др.] : под ред. С. А. Стерликова – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2016 – 89 с.

58. Официальная статистика по ВИЧ в России за 2017–2018 годы [Электронный ресурс]. – режим доступа: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html>

59. Пантелеев, А. М. Безопасность хирургических методов лечения туберкулеза органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, Т. С. Басек, О. В. Никулина // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 18–20.

60. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16 / Пантелеев Александр Михайлович ; СЗГМУ им. И. И. Мечникова. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 45.

61. Пантелеев, А. М. Проблемы диагностики и лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у больных ВИЧ-инфекцией (лекция) / А. М. Пантелеев // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 74–77.

62. Первый опыт применения клапанной бронхоблокации при деструктивном и осложненном туберкулезе легких / Е. А. Шиткова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 237.

63. Подгаева, В. А. Результаты интегральной оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу на Урале в 2013–2014 гг. / В. А. Подгаева, Д. Н. Голубев, П. А. Шулев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 149–150.

64. Подходы к усовершенствованию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией и критерии ее оценки / О. П. Фролова [и др.] // Вестник

Российского Государственного Медицинского Университета. – 2016. – № 1. – С. 79–82.

65. Подымова, А. С. Результаты химиопрофилактики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области / А. С. Подымова, В. В. Жуков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Том 8, № 3. – С. 101–107.

66. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», с изм. на 29 октября 2009 г. – М., 2003. – 347 с.

67. Приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006г №166 "Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией". – М., 2006.

68. Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области / О. В. Новожилова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 55–58.

69. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В. В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6 (приложение). – 28 с.

70. Результаты лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [Электронный ресурс] / В. В. Пунга [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 12.

71. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева. – Л. : Медицина, 1980. – 375 с.

72. Свистунов. Б. Д. Эндоскопические методы блокады бронхов в лечении больных туберкулезом / Б. Д. Свистунов, М. В. Синицын // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 151–152.

73. Скворцов, Д. А. Остеопластическая торакопластика из минидоступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозном туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.01.17, 14.01.16 / Скворцов Дмитрий

Анатольевич ; ННИИТ. – Новосибирск, 2016. – 22 с.

74. Склюев, С. В. Особенности тканевых реакций после лечения методом клапанной бронхоблокации по данным патоморфологического исследования резекционного материала / С. В. Склюев, А. В. Левин, Е. А. Цеймах // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 28–31.

75. Склюев, С. В. Оценка безопасности применения эндобронхиального клапана у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада с неудачей в лечении / С. В. Склюев, Т. И. Петренко, Е. П. Мышкова // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 22–25.

76. Склюев, С. В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких / С. В. Склюев, Д. В. Краснов // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 49–52.

77. Склюев, С. В. Эффективность установки эндобронхиального клапана при комплексной терапии больных неэффективно леченым деструктивным инфильтративным туберкулезом лёгких / С. В. Склюев, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 7. – С. 011–015.

78. Скопин, М. С. Хирургическая тактика при туберкулезе кишечника у больных ВИЧ-инфекцией / М. С. Скопин, О. Н. Зубань, М. Н. Решетников // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 131.

79. Социально-возрастной статус, клиническая картина, эффективность лечения и диспансерное наблюдение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / В. Ю. Мишин [и др.] // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 15–23.

80. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Сеницын [и др.] // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 18–25.

81. Туберкулез в пенитенциарной системе как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса / А. Н. Зарбуев [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2014. – 235 с.

82. Туберкулез в Российской Федерации 2011 год. – Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2014. – 280 с.
83. Туберкулез в Российской Федерации 2011/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире – М., 2015. – С. 309
84. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.) / Т. В. Алексеева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Том 95, № 8. – С. 12–17.
85. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении / А. В. Мордык [и др.] // Омский научный вестник. – 2015. – № 2 (144). – С. 23–26.
86. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре / Т. В. Зырянова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 66–67.
87. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 196–223.
88. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (9). – С. 8–18.
89. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – 28 с.
90. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – С. 28.
91. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений / О. В. Ловачева [и др.]. – М., 2015. – 24 с.
92. Функциональный ответ на установку эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом легких / Л. А. Попова [и др.] // Туберкулез

и болезни легких. – 2016. – № 94 (9). – С. 30–38.

93. Хазова, Е. Ю. Анализ факторов, определяющих смертность больных туберкулезом, сочетанном с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Хазова // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. – 2012. – V. 2. – P. 76.

94. Хазова, Е. Ю. Сложности диагностики и лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / Е. Ю. Хазова, Н. А. Иванова // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 813.

95. Характер и частота патологических изменений при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией / Г. В. Кобелева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – № 96 (5). – С. 55–56.

96. Характеристика больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленных по скринингу четырех клинических симптомов / О. Е. Микова [и др.] // *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2015. – № 6. – С. 99–100.

97. Хирургическое лечение туберкулеза легких у ВИЧ-позитивных больных в условиях пенитенциарной системы: особенности пред- и послеоперационного ведения / Н. М. Корецкая [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 12. – С. 53–56.

98. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Сеницын [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – № 96 (7). – С. 18–24.

99. Хоффман, Кристиан Лечение ВИЧ-инфекции / Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокшто. – М.: Р.Валент, 2011. – 736 с.

100. Цыбикова, Э. Б. Использование метода матричного анализа для оценки потребности в оказании хирургической помощи впервые выявленным больным туберкулезом легких с деструкцией легочной ткани в субъектах Российской Федерации [Электронный ресурс] / Э. Б. Цыбикова // *Соц. аспекты здоровья населения*. – 2014. – № 1. – URL : http://vestnik.mednet.ru/content/view/546/30/lang,ru_RU.CP1251/

101. Цыбикова, Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004–2013 годы) / Э. Б. Цыбикова // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2015. – Т. 43, № 3. – С. 14.

102. Шелкова, Е. С. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / Е. С. Шелкова, В. В. Романенко // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 6. – С. 34–42.
103. Шилова, М. В. Итоги оказания противотуберкулёзной помощи населению России в 2003 г. / М. В. Шилова // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005 – № 6. – С. 3–10.
104. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2014 г. : монография / М. В. Шилова. – М. : изд-во «Перо», 2015. – 240 с.
105. Шилова, М. В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулёзной помощи населению в начальный период ее улучшения / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2016. – № 2 (18). – С. 5–12.
106. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в российской федерации / А. Э. Эргешов [и др.] // Наука, новые технологии и инновации. – 2017. – № 8. – С. 11–15.
107. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на [и др.] // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 15–21.
108. Юрин, О. Г. Европейские и Американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции / О. Г. Юрин, О. С. Ефремова. – Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 67–72.
109. Яичников, В. П. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25, 14.01.16 / Яичников Вячеслав Павлович ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2011. – 21 с.
110. Abolhoda, A. Thoracic surgical spectrum of HIV infection / A. Abolhoda, S. M. Keller // Semin. Respir. Infect. – 1999. – Vol. 14. – № 4. – P. 359–365.
111. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India [Electronic resource] / P. Isaakidis [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9 (10). – URL :

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110461>

112. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV / K. P. Cain [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 707–716.

113. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: A systematic review and metaanalysis / A. B. Suthar [et al.] // *PLOS Medicine.* – 2012. – № 9 (7). – P. e1001

114. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International AIDS Society-USA panel / M. A. Thompson [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – № 4. – P. 387–402.

115. Benton, T. Treatment Considerations for Psychiatric Syndromes Associated with HIV Infection / T. Benton, J. Blume, B. Dubé // *HIV Therapy.* – 2010. – № 4 (2). – P. 231–245.

116. Bronchial Prostheses / G. I. Snell [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1073–1080.

117. Bronchoscopic Lung Volume Reduction for End-Stage Emphysema*Report on the First 98 Patients / I. Y. P. Wan [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 518–526.

118. Bronchoscopic Lung-Volume Reduction With One-Way Valves in Patients With Heterogenous Emphysema / F. Venuta [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 411–416.

119. Buman, W. J. Treatment of HIV related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy / W. J. Buman, B. E. Jones // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 7–12.

120. Chronic lung disease and HIV–infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low–incidence setting / A. C. Petit [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 906–911.

121. Cohort or tuberculosis research by the Indo-US Medical Partners hip (CTRIUMPH): protocol or a multicentric prospective observational study / A. Gupte [et al.] // *DMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. e010542.

122. Colebunders, R. A review of the diagnosis and treatment of smear–negative

pulmonary tuberculosis / R. Colebunders, I. Bastian // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 97–107.

123. Comparison of screening strategies to improve the diagnosis of latent tuberculosis infection in the HIV-positive population: a cohort study / K. M. Pollock [et al.] // *BMJ open.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. e000762.

124. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis / N. Gopalan [et al.] // *AIDS Res. Therap.* – 2016. – Vol. 13. – P. 34.

125. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV infected patients with drug-resistant TB / M. Pandie [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – P. 1037–1040.

126. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema / A. P. C. Yim [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1564–1573.

127. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study / K. Dheda [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1798–1807.

128. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV- infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration / J. I. Johnson [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 11. – P. 1032–1040.

129. Effect of Bronchoscopic Lung Volume Reduction on Dynamic Hyperinflation and Exercise in Emphysema / N. S. Hopkinson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 453–460.

130. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain. Grupo de Trabajo del PMIT-2 / M. D. Ruiz-Navarro [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 363–370.

131. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain, Grupo de Trabajo del PMIT – 2 / M. D. Ruiz-Navarro [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 363–370.

132. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant

tuberculosis / A. Levin [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – T. 20. – № 11. – C. 1539–1545.

133. Epidemiology, diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence country: a four year retrospective study in an Australian Tertiary Infectious Diseases Unit / S. Pollett [et al.] // PloS One. – 2016. – № 3. – e0149372.

134. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa / N. R. Gandhi [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368, № 9547. – P. 1575–1580.

135. Fann, J. I. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak / J. I. Fann, G. J. Berry, T. A. Burdon // Respir Med. – 2006. – Vol. 100, № 8. – P. 1402–1406.

136. Ferguson, J. S. Closure of a Bronchopleural Fistula Using Bronchoscopic Placement of an Endobronchial Valve Designed for the Treatment of Emphysema / J. S. Ferguson, K. Sprenger, T. Van Natta // Chest. – 2006. – Vol. 129. – P. 479–481.

137. Global Tuberculosis Report 2014 / World Health Organization. – Geneva, 2014. – 118 p.

138. Global tuberculosis report 2014 [Electronic resource]. – 154 p. – URL : <http://www.who.int/iris/handle/10665/137094>

139. Global Tuberculosis Report. – 2016, WHO/HTM/TB/ 2016.13

140. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Electronic resource] // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) March 27, 2012. – URL : <http://AIDSinfo.nih.gov>

141. Harries, A. D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa / A. D. Harries, R. Zachariah, S. D. Lawn // Int. J. Tub. Lung Disease. – 2008. – № 12. – P. 39–43.

142. Horsburgh, C. R. Optimizing MDR-TB clinical trials: insights from the first global MDR-TB Clinical Trials Landscape Meeting / C. R. Horsburgh, I. D. Rusen, C. D. Mitnick // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – № 20 (12). – P. 1–3.

143. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and

recurrent pulmonary tuberculosis in African patients / J. Murray [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 3. – P. 733–740.

144. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper [et al.] // *AIDS Research and Therapy.* – 2015. – Vol. 12. – P. 35–46.

145. Innovative Approaches to Lung Volume Reduction for Emphysema / M. Brenner [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 238–248.

146. Lawn, S. D. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis / S. D. Lawn, G. Churchyard // *Current opinion in HIV and AIDS.* – 2009. – № 4. – P. 325–333.

147. Long term follow up of HIV– infected patients with tuberculosis treated with 6-month intermittent short course chemotherapy / S. Swaminathan [et al.] // *Natl. Med. J. India.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 3–8.

148. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania / J. Seni [et al.] // *Tanzan. J. Health Res.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 115–120.

149. Maxfield, R. A. New and Emerging Minimally Invasive Techniques for Lung Volume Reduction / R. A. Maxfield // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 777–783.

150. Mitchell, K. M. Endobronchial Valves for Treatment of Bronchopleural Fistula / K. M. Mitchell, T. M. Boley, S. R. Hazelrigg // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1129–1131.

151. Mouroux, J. B. Surgical management of thoracic manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients: indications and results / J. Mouroux, M. Riquet, B. Padovani // *British J. Surgery.* – 1995. – Vol. 82. – № 1. – P. 39–43.

152. Occlusion of a broncho-cutaneous fistula with endobronchial one-way valves / G. I. Snell [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2005. – Vol. 80, № 5. – P. 1930–1932.

153. Outcome of HIV – associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy / K. Dheda [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190, № 9. – P. 1670–1676.

154. Predictors of multidrug– and extensively drug–resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community [Electronic resource] / J. R. Andrews [et al.] // *PLoS*

ONE. – 2010. – № 5 (12). – URL :
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015735>

155. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration / C. Whallen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153, № 6. – P. 1977–1981.

156. Prevalence of human immunodeficiencyvirus infection in patients with pulmonary tuberculosis at National Chest Hospital in Jamaica / P. E. Akpaka [et al.] // *Rev. Panam. Salud.Publica.* – 2006.– Vol. 19, № 1. – P. 38–43.

157. Prevalence ofnationallytreatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patientsin Brazzaville, Republic of Congo / L. S. Linguissi [et al.] // *bMc Res.Notes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 578.

158. Prolonged survival of an HIV-infected patient with multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection treated with surgical resection / A. Ramos [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – №. 6. – P. 53–55.

159. Pulmonary resection for lung cancer in HIV-positive patients with low (< 200 lymphocytes/mm³) CD4(+) count / F. Massera [et al.] // *Lung Cancer.* – 2000. – Vol. 29. – № 2. – P. 147–149.

160. Pulmonary resection for *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection / L. Lang-Lazdunski [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – №. 6. – P. 1877–1882.

161. Rafinski, R. Uber die Behandlung smoglichkeitdes Spontan pneumothorax von Kindernmiteiner zeitweiligen Plombierung des sogenannten Drainage bronchus / R. Rafinski // *Praxis Pneumologie.* – 1965. – Vol. 19, № 12. – P. 736–746.

162. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain if *Mycobacterium tuberculosis* / W. Burnan [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 1061–1067.

163. Risk factors for drug-resistant tuberculosis / M. Gomes [et al.] // *Journal of Tuberculosis Research.* – 2014. – № 2. – P. 111–118.

164. Silva, D. R. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in

hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study / D. R. Silva, A. M. Müller, P. de T. Roth Dalcin // *BMC Infectious Diseases*. – 2012. – № 12. – P. 57.

165. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Hattian patients with and without HIV infection / R. E. Chaisson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154, № 4. – P. 1034–1038.

166. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1–121.

167. The value of initial cavitations to predict re-treatment with pulmonary tuberculosis / Q. Huang [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2016. – Vol. 21. – P. 20–26.

168. Thoracoplasty for tuberculosis in the twenty-first century / D. Krasnov [et al.] // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2017. – T. 27. – № 2. – C. 99–111.

169. Treatment of drugresistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis / N. Ndjeka [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19. – P. 979–985.

170. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brasil / M. Maruza [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 394–403.

171. Two- year follow – up of persons with HIV-1- and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa / S. Kassim [et al.] // *AIDS*. – 1995. – Vol. 9, № 10. – P. 1185–1191.

172. Two-year follow-up of person with HIV- 1- and HIV-2- associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa / S. Kassim [et al.] // *AIDS*. – 1995. –Vol. 9. – P. 1185–1191.

173. Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa / S. D. Lawn [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 7. – P. 99.

174. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals / S. Jones [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis*

and Lung Disease. – 2007. – Vol. 11, № 11. – P. 1190–1195.

175. WHO / Global tuberculosis report 2015 [Electronic resource]. – URL : [http://www.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua = 1](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1)

176. WHO Mortality Database [Electronic resource]. – Режим доступа : www.who.int/healthinfo/morttables

177. WHO's TB database [Electronic resource]. – URL : <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>

178. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus / P. Monkongdee [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903–908.

179. 2 cases of pulmonary excision in patients with acquired immunodeficiency syndrome. What is the role of surgery in AIDS / J. F. Velly [et al.] // *Ann Chir.* – 1989. – Vol. 43. – № 2. – P. 142–146.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Конструкция и схематическое изображение установки эндобронхиального клапана, разработанного в Emphasys Medical, Inc., Redwood City. С. 38
2. Рисунок 2 – Конструкция и схематическое изображение установки эндобронхиального клапана, разработанного в Spyratation, Inc., Redmond. С. 38
3. Рисунок 3 – Внешний вид эндобронхиальных клапанов. С. 39
4. Рисунок 4 – Схема устройства эндобронхиального клапана. С. 40
5. Рисунок 5 – Эндобронхиальный клапан устанавливается на головку бронхофиброскопа. С. 40
6. Рисунок 6 – Принцип работы эндобронхиального клапана. С. 41
7. Рисунок 7 – Дизайн исследования эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. С. 50
8. Рисунок 8.1 и 8.2 – Методика установки клапана на бронхофиброскоп. С. 72
9. Рисунок 9.1 и 9.2 – Установка эндобронхиального клапана (эндофотография). С. 73
10. Рисунок 10 – Эндобронхиальный клапан проводится к месту установки. С. 73
11. Рисунок 11 – Установленный эндобронхиальный клапан (эндофотография). С. 74
12. Рисунок 12 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного Б до установки эндобронхиального клапана. С. 80
13. Рисунок 13 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного Б. перед установкой эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм. С. 80
14. Рисунок 14 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

	больного Б. после удаления эндобронхиального клапана.	С. 82
15.	Рисунок 15 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного Б. после удаления эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм.	С. 82
16.	Рисунок 16 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного К. перед установкой эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм.	С. 84
17.	Рисунок 17 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томограмма легких больного К. после удаления эндобронхиального клапана. Толщина среза 5 мм.	С. 86
18.	Рисунок 18 – Вероятность продолжения бактериовыделения в сравниваемых группах.	С. 96
19.	Таблица 1 – Распределение больных сравниваемых групп по полу	С. 55
20.	Таблица 2 – Распределение больных сравниваемых групп по возрасту.	С. 56
21.	Таблица 3 – Продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией от выявления заболевания до включения в исследование.	С. 56
22.	Таблица 4 – Уровень иммуносупрессии у больных сравниваемых групп.	С. 57
23.	Таблица 5 – Продолжительность заболевания туберкулёзом в обеих группах на момент включения в исследование.	С. 58
24.	Таблица 6 – Продолжительность заболевания туберкулёзом у больных сравниваемых групп на момент включения в исследование.	С. 58
25.	Таблица 7 – Наблюдаемые симптомы интоксикации у больных сравниваемых групп.	С. 59
26.	Таблица 8 – Наблюдаемые локальные симптомы у больных сравниваемых групп.	С. 60
27.	Таблица 9 – Клинические формы при выявлении заболевания у больных сравниваемых групп.	С. 60

28. Таблица 10 – Распределение больных сравниваемых групп по расположению каверн. С. 61
29. Таблица 11 – Распределение больных сравниваемых групп по расположению каверн в легких. С. 62
30. Таблица 12 – Распределение больных сравниваемых групп по количеству выявленных каверн. С. 62
31. Таблица 13 – Распределение больных сравниваемых групп по размерам каверн. С. 63
32. Таблица 14 – Наличие очагов отсева у больных сравниваемых групп С. 64
33. Таблица 15 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии у больных сравниваемых групп. С. 65
34. Таблица 16 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных сравниваемых групп. С. 66
35. Таблица 17 – Частота лекарственной устойчивости МБТ у больных сравниваемых групп. С. 66
36. Таблица 18 – Режимы противотуберкулезной химиотерапии у больных сравниваемых групп. С. 67
37. Таблица 19 – Характер и частота поражения трахеобронхиального дерева у больных сравниваемых групп. С. 68
38. Таблица 20 – Средние величины показателей внешнего дыхания анализируемых больных в % к должным у больных сравниваемых групп. С. 69
39. Таблица 21 – Распределение больных сравниваемых групп по значениям ЖЕЛ. С. 69
40. Таблица 22 – Распределение больных сравниваемых групп по выраженности дыхательной недостаточности. С. 70
41. Таблица 23 – Сопутствующая патология у больных сравниваемых групп. С. 70

42. Таблица 24 – Динамика средних величин показателей внешнего дыхания анализируемых больных (в % к должным) у больных сравниваемых групп. С. 89
43. Таблица 25 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (I обследование) у больных сравниваемых групп. С. 91
44. Таблица 26 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (II обследование) у больных сравниваемых групп. С. 92
45. Таблица 27 – Частота выявления нарушений ФВД в динамике (III обследование) у больных сравниваемых групп. С. 93
46. Таблица 28 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных сравниваемых групп в течение 12–15 месяцев после включения в исследование. С. 95
47. Таблица 29 – Частота и сроки закрытия каверн в течение 12–15 месяцев после включения в исследование у больных сравниваемых групп. С. 97
48. Таблица 30 – Результаты комплексного лечения больных сравниваемых групп. С. 98
49. Таблица 31 – Продолжительность заболевания туберкулёзом у пациентов основной группы. С. 100
50. Таблица 32 – Распределение пациентов первой группы по расположению каверн. С. 101
51. Таблица 33 – Размеры деструктивных изменений у больных основной группы, в зависимости от закрытия полостей. С. 102
52. Таблица 34 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных основной группы. . . . С. 103
53. Таблица 35 – Наличие лекарственной устойчивости у больных основной группы. С. 104
54. Таблица 36 – Локализация эндобронхиального клапана у больных основной группы. С. 104
55. Таблица 37 – Уровень иммуносупрессии у больных основной

группы.	С. 105
56. Таблица 38 – Приверженность к противотуберкулёзной терапии в подгруппах.	С. 106