

На правах рукописи

Петрова Яна Константиновна

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

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Краснов Денис Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии)

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

(Кемеровский государственный медицинский университет, профессор кафедры фтизиатрии)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://ngmu.ru/dissertation/444>)

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В настоящее время на фоне наметившейся стабилизации эпидемиологической ситуации 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 (Васильева И. А., Борисов С. Е., 2017; Нечаева О. Б., 2017; Нарышкина С. Л., 2014; Цыбикова Э. Б., 2015). В 2011 году частота случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составляла 7,8 %, а в 2016 – уже 17,2 %. При этом показатель распространенности случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, составил 13,1 и 18,5 на 100 тыс. населения соответственно. По данным разных авторов, частота выявления возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ТБ/ВИЧ варьирует от 42,7 до 88,1 % (Зими́на В. Н., 2013; Зырянова Т. В., Поддубная Л. В., 2015). Наличие ЛУ МБТ у больных ТБ/ВИЧ является наиболее значимым негативным фактором при прогнозировании эффективности лечения и определении выживаемости (Пантелеев А. М., 2012).

У пациентов с ТБ/ВИЧ ЛУ МБТ достигает чрезвычайно высокого уровня – от 38,5 до 76,1-82,1 % (Хазова Е. Ю., 2014).

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 (Мордык А. В., 2014; Мишин В. Ю., 2016; Елькина И. А., Пьянзова Т. В., 2018). В связи 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, ведущий к снижению частоты бактериовыделения у них. Это диктует необходимость научного поиска возможностей повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Высокая эффективность метода КББ, успешно применяемого у больных деструктивным туберкулезом легких (Левин А. В., 2007; Ловачева О. В., 2015;

Краснов Д. В., 2011; Склюев С. В., 2012), 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 КББ 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 туберкулезом 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, характеризующиеся 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, несложна 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 клапанной бронхоблокации характеризуется наличием деструктивных изменений в легочной ткани, сохраняющимся бактериовыделением и МЛУ 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 размерами полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+Т-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+Т-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. Статистическую обработку данных проводили по стандартным методикам и использованием программного обеспечения MicrosoftExcel, 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 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-практических конференциях молодых ученых, посвященных Дню Российской науки (Новосибирск, 2014, 2016), на

конкурсе научно-исследовательских, прикладных и организационных проектов молодых ученых, практиков и студентов «Туберкулез-минус: молодежные инновации XXI века» (Москва, 2014), на 3-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014), European Respiratory Society International Congress 2016 (London, United Kingdom, 2016) (на международном Европейском респираторном конгрессе 2016 года), на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез в XXI веке: Новые задачи и современные решения» (Москва, 2017), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017), на 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 Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (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 (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 Новосибирского государственного медицинского университета. Разработанная тактика лечения больных внедрена в клиническую практику работы ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России, ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в

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

Объем и структура диссертации. 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, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы исследования. Автор являлся лечащим врачом у большинства пациентов, вошедших в исследование, у остальных принимал непосредственное участие в обследовании и лечении. Автором самостоятельно собраны все первичные данные по проведенному исследованию, выполнена статистическая обработка, проанализированы полученные результаты. Опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза. Объектом исследования были больные деструктивным туберкулезом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Тактика комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, включала в себя химиотерапию 4–6 противотуберкулезными препаратами с учетом лекарственной чувствительности МБТ, антиретровирусную терапию и КББ 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, на основании клинико-рентгенологических и лабораторных исследований как 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: возраст от 18 до 70 лет, пол – оба пола, наличие у больных сочетания деструктивной формы туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции, наличие у больных фиброзно-кавернозной, инфильтративной и диссеминированной формы заболевания, одышка 0–2 степени (классификация по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale), 0–II степень дыхательной недостаточности (классификация по степени тяжести), пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия.

Критерии невключения: наличие рентгенологически подтверждённых туберкулем, двусторонний тотальный фиброзно-кавернозный туберкулёз (разрушенные лёгкие), полостные изменения в легких размерами более 7 см (гигантские каверны), казеозная пневмония (деструктивная форма), беременность или лактация, язвенно-некротическая форма туберкулёза бронхов, экспираторный стеноз бронхов и их аномалии, препятствующие установке эндобронхиального клапана на усмотрение исследователя, 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, выраженный иммунодефицит (пациенты с низким уровнем количеством 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 КББ.

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 КББ.

Дизайн исследования (рис. 1).

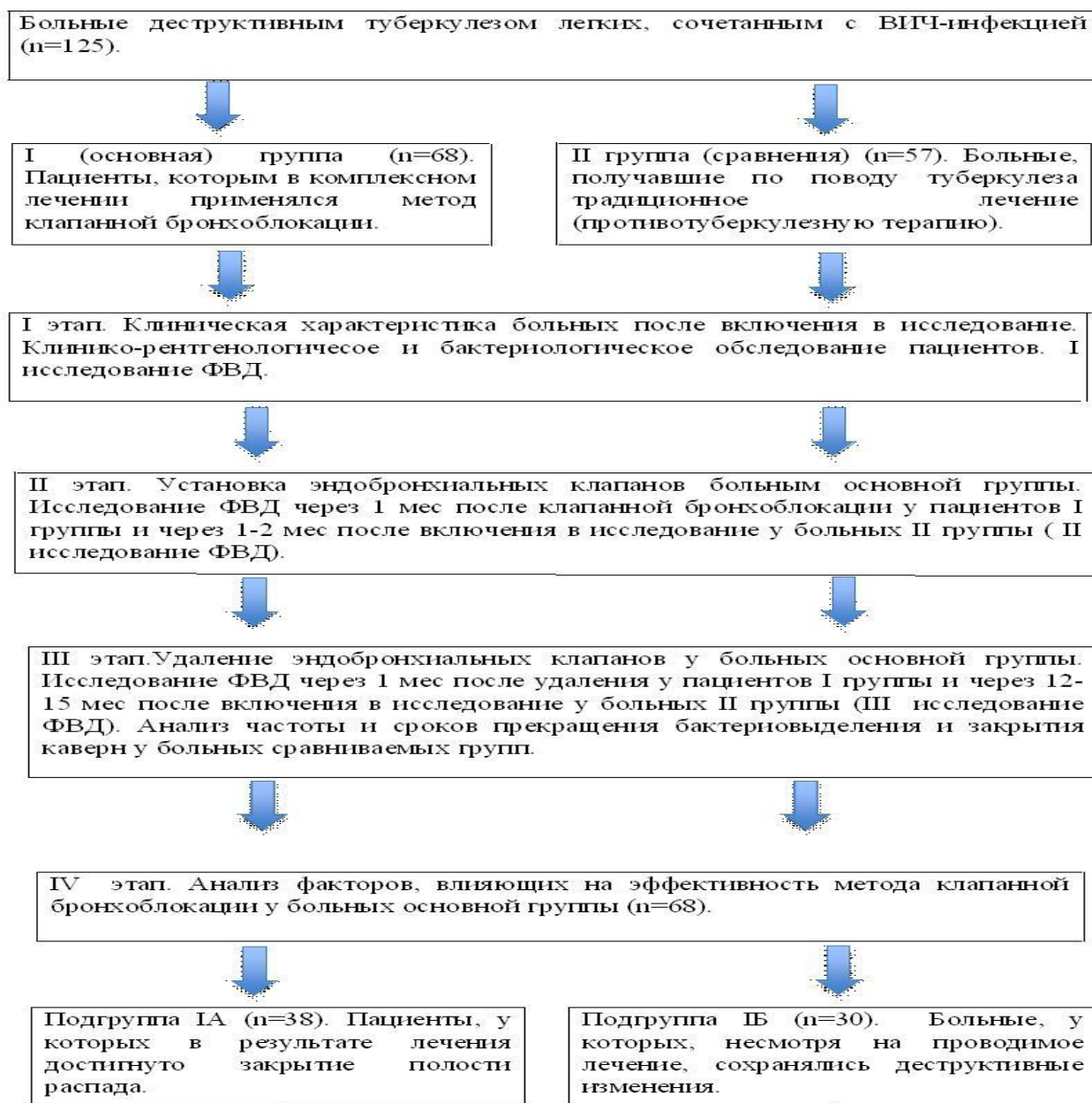


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 (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 выполняли молекулярно-генетические методы – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия), картриджная технология GeneXpertMBT/RIF для определения ЛУ к рифампицину.

В дальнейшем ЛУ 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 бактериологическое исследование 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 вентиляционной функции легких включало спирометрию с определением ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ% (тест Тиффно), ПОС, СОС₂₅₋₇₅. ЭКГ 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 ИФА и метода иммуноблоттинга. Для определения стадии ВИЧ-инфекции использовалась Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции.

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.

По условиям настоящего исследования всем пациентам основной группы по поводу деструктивного туберкулеза выполняли КББ бронхов кавернизированных сегментов легких.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 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%) пациентов 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 ($p = 0,19$, χ^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 ($p = 0,25$, χ^2). При этом, у большинства больных (72,1 % и 86,0 %) в анализируемых группах выявлялись деструкции размером менее 4 см в диаметре ($p = 0,06$, χ^2). У значительного большинства пациентов обеих групп – 97,1 % и 96,5 % ($p = 0,86$, χ^2) наличие деструктивного процесса в легких сопровождалось очаговым обсеменением, при этом у 58,8 % и 45,6 % ($p = 0,14$, χ^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 ($p = 0,80$, χ^2), среди них выявляли единичные КУМ или умеренное их количество – 74,4 % и 76,5 % ($p = 0,83$, χ^2). Информативность культуральной диагностики оказалась 100 %, у большинства пациентов обеих групп отмечался скудный и умеренный рост МБТ – в 76,5 % и 80,7 % случаев ($p = 0,57$, χ^2). Большинство пациентов обеих групп выделяли ЛУ штаммы возбудителя туберкулеза – 95,6 % и 91,2 % ($p = 0,32$, χ^2). Множественная лекарственная устойчивость выявлена в 69,2 % и 59,6 % случаев в наблюдаемых группах ($p = 0,28$, χ^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 ($p = 0,57$, χ^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 ($p = 0,3$, χ^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).

При проведении КББ преимущественно блокировали долевыми бронхами – 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 наблюдали гиповентиляционные изменения в зоне

клапанной бронхоблокации.

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 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 ОФВ₁.

При оценке частоты нарушений ФВД в динамике у наблюдаемых больных были использованы обобщенные результаты объемных показателей (ЖЕЛ, ОФВ₁) и показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁, 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 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 КББ 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 КББ.

В основной группе у 75,0 % больных применение КББ 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 % случаях ($p = 0,15$, ТТФ), наблюдалось прогрессирование специфического процесса, из них у 1 и 2 больных в наблюдаемых группах наступил летальный исход.

В зависимости от уровня иммуносупрессии получена значимая разница в эффективности КББ 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 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 % 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 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. Сохраняющееся перед установкой эндобронхиального клапана умеренное или обильное бактериовыделение явились факторами, отрицательно влияющими на эффективность клапанной бронхоблокации. Так, при умеренном бактериовыделении в подгруппе 1А было 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 незакрытия 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 КББ. 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 КББ 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 ($p = 0,0001$, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия полостей распада при применении КББ 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 КББ у всех больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, применение КББ несложно 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. Клиническое течение туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым показана клапанная бронхоблокация, характеризуется 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 стадией ВИЧ-инфекции с различным уровнем иммуносупрессии.

2. 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).

3. 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).

4. 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.

5. 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. 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, несложна в исполнении и выполняема 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 бронхоблокация 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 АРВТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Остеопластическая торакопластика с применением эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д. В. Краснов [и др.; в том числе **Я. К. Каменская**] // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2011. – № 2. – С. 52–57.

2. Непосредственная эффективность остеопластической торакопластики, дополненной клапанной бронхоблокацией в лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д. В. Краснов [и др.; в том числе **Я. К. Каменская**] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2011. – Т. 88, № 4. – С. 218–219.

3. Петрова, Я. К. Предварительные результаты лечения деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией с применением метода клапанной бронхоблокации / Я. К. Петрова, Д. В. Краснов, С. В. Склюев // **Туберкулез и болезни легких.** – 2014. – № 9. – С. 55–56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-9-55-56>

4. Применение метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией / **Я. К. Петрова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 5. – С. 142.

5. Оценка эффективности комплексного лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом с применением клапанной бронхоблокации / О. Ю. Аскалонова [и др.; в том числе **Я. К. Петрова**] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 16–17.

6. Применение клапанной бронхоблокации и остеопластических торакопластик в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / П. Е. Зимонин [и др.; в том числе **Я. К. Петрова**] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 65–66.

7. Возможности использования клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева / С. В. Склюев [и др.; в том числе **Я. К. Петрова**] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2015. – № 6. – С. 139–140.

8. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / **Я. К. Петрова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 67–72.

9. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в

комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Краснов [и др.; в том числе Я. К. Петрова] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Том 96, № 8. – С. 25–31.

10. Остеопластическая торакопластика, дополненная бронхоблокацией в лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д. В. Краснов [и др.; в том числе **Я. К. Каменская**] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 125–126.

11. Петрова, Я. К. Применение метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивного туберкулёз лёгких у больных с ВИЧ-инфекцией./ **Я. К. Петрова**, Д. В. Краснов, С. В. Склюев // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 113–114.

12. Оценка эффективности комплексного лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом с применением клапанной бронхоблокации / Е. А. Цеймах [и др.; в том числе **Я. К. Петрова**] // 25-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов конгресса. – Москва, 2015. – С. 224.

13. Endobronchial valve in complex treatment of patient with destructive pulmonary TB/HIV co-infection / D. Krasnov [et all., among then **Ya. Petrova**] // European Respiratory Journal. – 2016. – Т. 48, № 60. – С. 775.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФВД	– функция внешнего дыхания
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ОФВ ₁	– объема форсированного выдоха за 1с
ОФВ ₁ /ЖЕЛ% тест	– отношение объема форсированного выдоха за 1 с к жизненной ёмкости легких
Тиффно	– пиковая скорость форсированного выдоха
ПОС	– средняя скорость форсированного выдоха на уровне 25-75% функциональной ЖЕЛ
СОС ₂₅₋₇₅	
КББ	– клапанная бронхоблокация
ТТФ	– двусторонний точный тест Фишера
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
ЛУ	– лекарственная устойчивость
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
АРВТ	– антиретровирусная терапия
ОШ	– отношение шансов
ДИ	– доверительный интервал
МБТ	– микобактерии туберкулеза
ТБ/ВИЧ	– наличие активного туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией
W	– критерий Вилкоксона