

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Фадеев Павел Александрович

**КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ
ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ
ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Краснов Денис Владимирович

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Современное состояние по туберкулезу в России и мире.....	15
1.2 Проблема низкой приверженности к лечению у больных туберкулезом. .	18
1.3 Возможности клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких.....	28
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ. (МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).....	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Методы исследования.....	47
2.3 Общая и клиническая характеристика исследуемых больных.....	50
ГЛАВА 3 ВОЗМОЖНОСТИ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ.....	64
3.1 Метод установки эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии.....	64
3.2 Метод удаления эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии.....	68
3.3 Характеристика выполненных клапанных бронхоблокаций у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.	69
3.4 Клинический пример применения клапанной бронхоблокации у больного деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению.....	71
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ	

ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ.	76
4.1 Эффективность клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада.	76
4.2 Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению.	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	90
ВЫВОДЫ.	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	112
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в последние годы, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация относится к странам с высоким бременем данного заболевания [19]. В данных условиях особое эпидемиологическое значение приобретает проблема низкой приверженности к лечению, так как нерегулярный бесконтрольный прием противотуберкулезных препаратов обуславливает неудачи в лечении. По разным причинам не принимают назначенные препараты 10–15 % пациентов, которым показана химиотерапия [4, 48, 94]. Среди таких больных значительная часть является массивным бактериовыделителем, выделяющим в окружающую среду устойчивые к специфическим химиотерапевтическим препаратам микобактерии туберкулеза, что еще более усугубляет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу.

Наличие сопутствующей патологии (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и прочие заболевания) требует приема еще большего количества препаратов, среди которых возникают лекарственные взаимодействия, что обуславливает частые токсические лекарственные осложнения. Среди таких групп пациентов в 70 % случаев формируется отрицательное отношение к лечению в стационаре и приему противотуберкулезных препаратов [28, 36, 47, 88].

Согласно форме № 8-ТБ, в Забайкальском крае в 2019 году 36 (7,7 %) пациентов, зарегистрированных в прошлом году, по разным причинам прервали курс химиотерапии, в 2018 году таких пациентов было 29 (5,6 %), в 2017 году – 50 (8,3 %). Данные лица внесли свой отрицательный вклад в статистические показатели исходов лечения впервые выявленных больных [56].

Таким образом, несмотря на снижение количества пациентов с активным туберкулезом, в стране сохраняется ряд нерешенных проблем, приводящих к утяжелению контингента больных. Одной из них является проблема низкой

приверженности к лечению, больные данной категории представляют собой очень сложный как в медицинском и эпидемиологическом, так и социальном аспекте контингент. Несомненно, назрела необходимость научного поиска возможностей излечения таких пациентов, решение данной задачи является актуальной для современной фтизиатрии.

Степень разработанности темы диссертации

Основой к разработке новой методики лечения больных деструктивным туберкулезом легких, уклоняющихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезной химиотерапии, послужила высокая эффективность метода клапанной бронхоблокации. Данный метод успешно зарекомендовал себя во фтизиатрической практике [31, 33, 67, 84, 92, 107]. В связи с письменным отказом пациентов от нахождения в стационаре, этот метод применялся с использованием местной анестезии с обязательным последующим рентгенологическим контролем по месту жительства, так как больные выписывались из стационара после установки эндобронхиального клапана в сроки от нескольких часов до 2-3 дней за самовольный уход.

Петрова Я. К. (2018) определила факторы, влияющие на эффективность клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. По данным автора, метод наиболее эффективен 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, у приверженных к приему антиретровирусных препаратов. Отрицательными прогностическими факторами эффективности метода являются: размеры полостей распада от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение, множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, уровень иммунодефицита с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 250 кл/мкл. Все пациенты, вошедшие в исследование, были привержены к противотуберкулезной терапии [67]. В настоящем исследовании представилось актуальным изучить

факторы, влияющие на эффективность клапанной бронхоблокации у пациентов с низкой приверженностью к лечению.

Литературных данных о применении метода клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом, уклоняющихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезной химиотерапии, выявлении факторов, влияющих на эффективность метода у данной категории пациентов, а также об использовании метода в амбулаторных условиях среди отечественных и зарубежных источников не было найдено.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к пребыванию в стационаре и приему противотуберкулезных препаратов путем применения метода клапанной бронхоблокации.

Задачи исследования:

1. Разработать тактику немедикаментозного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, уклоняющихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезных препаратов, основанную на клапанной бронхоблокации, выполняемой под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента.

2. Изучить клинические особенности течения деструктивного туберкулеза у больных с низкой приверженностью к лечению, которым показана установка эндобронхиального клапана.

3. Оценить эффективность клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом лёгких с низкой приверженностью к лечению на основе анализа прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

4. Определить факторы, влияющие на эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулезе легких у больных с низкой приверженностью к лечению.

Научная новизна

1. Впервые разработан, научно обоснован и внедрен в практическую работу ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» и ряда противотуберкулезных учреждений страны метод лечения больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре, основанный на установке эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента.

2. Доказано, что применение нового метода повышает эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к нахождению в стационаре, увеличивая частоту и скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада даже на фоне нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов.

3. Впервые установлено, что факторами, благоприятно влияющими на эффективность клапанной бронхоблокации у данной категории пациентов, являются: длительность заболевания туберкулезом не более двух лет, верхнедолевая локализация деструктивного процесса, размеры полостей распада до 2 см в диаметре, скудное бактериовыделение, количество CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл при наличии сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, факт возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения.

4. Впервые выявлены отрицательные прогностические факторы достижения закрытия деструктивных изменений на фоне клапанной бронхоблокации у больных с низкой приверженностью к лечению: длительность заболевания туберкулезом более двух лет, нижнедолевая локализация деструктивных изменений, наличие полостей размерами от 4 до 6 см, обильное бактериовыделение, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, алкогольная зависимость, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, уровень CD4+ менее 100 кл/мкл, полный отказ от приема

противотуберкулезных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно обоснованная тактика лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, путем создания временного лечебного обратимого ателектаза клапанной бронхоблокацией, выполняемой под местной анестезией с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента, позволяет добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у большего числа пациентов в более ранние сроки, несмотря на нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов и отказ от стационарного лечения.

Клапанная бронхоблокация рекомендована всем больным деструктивным туберкулезом, отказывающимся от приема противотуберкулезных препаратов или принимающих их не регулярно и не имеющих противопоказаний к установке эндобронхиального клапана.

Среди данной категории пациентов наиболее эффективна клапанная бронхоблокация у больных с верхнедолевой локализацией деструктивных изменений, размерами полостей распада до 2 см в диаметре, длительностью заболевания туберкулезом не более двух лет, со скудным бактериовыделением, количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл при наличии сочетанной ВИЧ-инфекции, с возобновлением приема противотуберкулезных препаратов на фоне периодических отрывов от лечения.

Клапанная бронхоблокация малоэффективна у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению при длительности заболевания туберкулезом более двух лет, нижнедолевой локализацией каверн, их размерами от 4 до 6 см, обильном бактериовыделении, наличии ШЛУ возбудителя, алкогольной зависимости, сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, уровне CD4+ менее 100 кл/мкл при сочетанной ВИЧ-инфекции, полном отказе от приема противотуберкулезных препаратов.

Предлагаемая методика клапанной бронхоблокации под местной анестезией

в амбулаторных условиях доступна к применению в противотуберкулезном учреждении, располагающим эндоскопическим кабинетом, не сложна в техническом исполнении и может быть широко использована во фтизиатрической практике. Методика требует периодического контроля состояния пациента по месту жительства.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач выполнено открытое рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, представленных в двух группах наблюдений. Пациентам основной группы применялся метод клапанной бронхоблокации, больным группы сравнения – не применялся. В результате исследования предложена новая эффективная лечебная тактика, основанная на установке эндобронхиального клапана под местной анестезией с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. В связи с отказом больных от нахождения в стационаре, установка эндобронхиального клапана возможна под местной анестезией в амбулаторных условиях.

2. Клиническое течение туберкулеза легких у пациентов, не приверженных к лечению, с наличием показаний к установке эндобронхиального клапана характеризуется наличием деструктивных изменений в легочной ткани, сохраняющимся массивным бактериовыделением, в подавляющем большинстве случаев – множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью штаммами микобактерий туберкулеза (в 93,5 % случаев), в большинстве страдающих алкоголизмом (72,7 %), в ряде случаев – наркоманией (43,9 %), наличием вирусных гепатитов (В, С, В + С) (62,1 %) и ВИЧ-инфекции (24,2 %) у части больных с полным отказом от

антиретровирусной терапии.

3. Предложенная новая тактика лечения больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре, позволяет добиться прекращения бактериовыделения и ликвидации деструктивных изменений у большего количества пациентов в более ранние сроки.

4. Клапанная бронхоблокация оказалась наиболее эффективна при длительности заболевания туберкулезом не более двух лет, расположении деструктивных изменений в верхней доле легкого, с размерами полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл при наличии сочетанной ВИЧ-инфекции, с возобновлением приема противотуберкулезных препаратов на фоне периодических отрывов от лечения. Отрицательные прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации: продолжительность заболевания туберкулезом более двух лет, нижнедолевая локализация каверн, размеры полостей от 4 до 6 см, обильное бактериовыделение, наличие широкой лекарственной устойчивости возбудителя, алкогольная зависимость, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, уровень CD4+ менее 100 кл/мкл при сочетанной ВИЧ-инфекции, полный отказ от приема противотуберкулезных препаратов.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 129 больных деструктивным туберкулезом легких, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах амбулаторных больных, представленные на проверку первичной документации. Диагноз инфильтративного, диссеминированного, кавернозного, фиброзно-кавернозного туберкулеза установлен на основании анамнеза и клинико-рентгенологического обследования. Оценка эффективности клапанной бронхоблокации подтверждена статистическим анализом. Статистическую обработку результатов исследования

проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. При этом определяли такие статистические показатели, как среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, U-критерия Манна – Уитни. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера (ТТФ) для получения значения достигнутого уровня значимости p. Для определения шансов вычисляли отношения шансов (ОШ), их 95 % доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2016); 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); юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвящённой 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019); European Respiratory Society International Congress, 2019 (Madrid, Spain, 2019) (международном Европейском респираторном конгрессе 2019 года); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Россия на пути ликвидации туберкулеза: реалии и перспективы» (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Россия как лидер в борьбе с туберкулезом: новые подходы и технологии» (Москва, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний»

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у детей и взрослых», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1 (2015-2020).

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, её выводы и рекомендации используются в учебном процессе кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Разработанная тактика лечения больных внедрена в клиническую практику работы ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Чита), ГБУЗ «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1», ГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (г. Грозный), ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (г. Якутск), КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г. Д. Дугаровой» (г. Улан-Удэ).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней

доктора и кандидата наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 132 источниками, из которых 23 – в зарубежной печати. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 32 таблиц и 13 рисунков.

Личное участие автора

Автором лично запланированы, организованы и проведены исследования, сформированы цели и задачи, определены объем и методы исследования. Всем больным, вошедшим в исследование, автор производил установку эндобронхиальных клапанов и их удаление, принимал непосредственное участие в обследовании и лечении у всех пациентов.

Автор самостоятельно собрал все первичные данные по проведенному исследованию, выполнил статистическую обработку, проанализировал полученные результаты. Опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам по совместным исследованиям – сотрудникам ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», всем фтизиатрам Забайкальского края. Особую благодарность автор выражает научному руководителю – доктору медицинских наук Денису Владимировичу Краснову, а также коллегам, работающим в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: доктору медицинских наук, профессору Владимиру Александровичу Краснову, доктору медицинских наук Татьяне Игоревне Петренко, кандидату медицинских наук Склюеву Сергею Валерьевичу.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное состояние ситуации по туберкулезу в России и мире

В России в течение последнего десятилетия наблюдается ежегодное снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу (заболеваемость, распространенность и смертность). Достижение столь внушительных успехов во многом обусловлено тем, что в стране последовательно реализуются федеральные программы по борьбе с туберкулезом. В ведомственной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» (2019) утверждены целевые показатели выполнения программы по улучшению эпидемической обстановки по туберкулезу и снижению к 2025 г. заболеваемости туберкулезом ниже 35,0 случаев на 100 тыс. населения [53].

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу во многом определяется уровнем мероприятий, направленных прежде всего на раннее и своевременное выявление, снижение и предотвращение распространения заболевания туберкулезом среди населения. В последние годы произошла реорганизация системы оказания противотуберкулезной помощи населению, появились и внедрились в работу фтизиатрической службы новые подходы к выявлению, лечению и диспансерному наблюдению больных. Благодаря этому достигнуто некоторое снижение распространенности туберкулеза и, тем самым, достигнуто улучшение эпидемиологической обстановки в стране. Организационные мероприятия начались в России еще в конце 90-х годов XX века и последовательно продолжаются. В настоящее время правительство Российской Федерации уделяет большое внимание проблеме туберкулеза в стране. Снижение заболеваемости, распространенности и смертности населения от туберкулеза является приоритетной задачей всего комплекса реализуемых мероприятий, в

результате проведения которых значительно сократились сроки и повысилась эффективность лечения как впервые выявленных больных, так и пациентов с рецидивами туберкулеза, были сформированы новые группы диспансерных больных [21].

По данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации показатели по туберкулезу в России за последние 10 лет (с 2010 по 2019 г.) заметно уменьшились: заболеваемость – с 77,2 до 41,2, распространенность – со 177,5 до 86,3, смертность – с 15,3 до 5,1 на 100 тыс. населения. По прогнозам, в ближайшие десять лет заболеваемость туберкулезом уменьшится еще в два раза [49].

При снижении показателя «смертность от туберкулеза» растет показатель «летальность пациентов с туберкулезом от всех причин»: 2012 г. – 11,6 %; 2018 г. – 13,3 %. Параллельно с 2012 по 2018 г. несколько уменьшился показатель «соотношение клинически излеченных и умерших от всех причин»: 2012 г. – 3,00; 2018 г. – 2,81. Показатель «распространенность туберкулеза» уменьшается не столько вследствие излечения, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции.

На общем фоне снижения заболеваемости туберкулез остается проблемой здравоохранения России, требующей надзора и контроля, прежде всего в ряде субъектов РФ с высокой заболеваемостью туберкулезом, а также в регионах с большим числом больных в абсолютном выражении [50, 56].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. во всем мире расчетное число заболевших туберкулезом около 10 млн человек и этот параметр в последнее время остается на сравнительно стабильном уровне. Бремя заболевания варьируется в огромных пределах в зависимости от страны, от менее пяти до более 500 новых случаев на 100 тыс. населения в год, а глобальное среднее значение составляет примерно 130. Всемирная организация

здравоохранения назвала в 2018 году туберкулез самым смертоносным инфекционным заболеванием и призвала принять срочные меры для противодействия ему [132].

Количество умерших в 2018 г. от туберкулеза среди ВИЧ-отрицательных пациентов оценивается на уровне 1,2 млн человек, что на 27 % меньше показателя 2000 г. (1,7 млн человек), а среди пациентов с сочетанной инфекцией туберкулеза и ВИЧ умерло еще 251 тыс. человек, что на 60 % меньше показателя 2000 г. (620 тыс. человек).

Серьезной угрозой здоровью населения в мире по-прежнему является лекарственно-устойчивый туберкулез. В 2018 г. туберкулезом, устойчивым к рифампицину, заболело примерно 0,5 млн человек (из которых 78% – с МЛУ). Наибольшая доля глобального бремени пришлась на три страны: Индию (27 %), Китай (14 %) и Российскую Федерацию (9 %). Доля случаев заболевания туберкулезом с МЛУ или устойчивостью к рифампицину во всем мире составила 3,4 % среди новых случаев и 18 % среди ранее пролеченных случаев и была наиболее высока (свыше 50 % среди ранее пролеченных случаев) в странах бывшего Советского Союза [119].

Российская Федерация продолжает оставаться одной из стран с наиболее высоким «бременем туберкулеза», заболеваемость туберкулезом в 2018 г. составила 44,8 случаев на 100 тыс. населения при среднемноголетнем показателе 64,4 на 100 тыс. населения, смертность – 5,8 на 100 тыс. населения. На общем фоне снижения заболеваемости туберкулез в России остается проблемой здравоохранения, требующей постоянного внимания, надзора и контроля [19, 22, 50, 51, 115].

В Дальневосточном, Сибирском и Уральском федеральных округах продолжает регистрироваться наиболее высокая заболеваемость активным туберкулезом: 80,9, 75,9 и 61,6 на 100 тыс. населения соответственно [51]. Таким образом, в данных округах представляется наиболее актуальным проведение комплекса мероприятий, направленных на снижение основных эпидемиологических показателей до среднероссийских.

Развитие эпидемического процесса по туберкулезу в Забайкальском крае имеет свои особенности, обусловленные географическими, социально-экономическими, демографическими и другими условиями региона. Несмотря на то, что в последние годы в крае наметилась тенденция к снижению заболеваемости активным туберкулезом, заболевание сохраняет за собой статус одной из социально значимых для края инфекций.

Динамика показателей заболеваемости туберкулезом населения Дальневосточного федерального округа существенно отличается от среднероссийских в сторону увеличения. При этом территориальный показатель заболеваемости туберкулезом населения Забайкальского края, согласно форме № 33, в 2019 году составил 45,3 на 100 тыс. населения (484 человека), что ниже среднего по Дальнему Востоку (57,1 на 100 тыс. населения), но выше среднероссийского показателя (34,0 на 100 тыс. населения) [56].

Согласно форме № 33, распространенность туберкулеза в 2019 году в крае составила 114,8 на 100 тыс. населения (1 223 пациента), что также ниже среднеокружного (157,8 на 100 тыс. населения), но превышает среднероссийский показатель (86,4 на 100 тыс. населения). Распространенность туберкулеза с МЛУ в Забайкалье является самой низкой в округе – 16,4 на 100 тыс. населения в 2019 году, что ниже среднего показателя в округе и стране (36,4 и 21,4 на 100 тыс. населения соответственно). Однако, показатель медленно увеличивается с каждым годом: в 2017 году он составил 14,9 на 100 тыс. населения, в 2018 – 16,0 [56].

Высокий показатель распространенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, свидетельствует о накоплении в крае сложной категории больных – 25,8 на 100 тыс. населения. Данный показатель выше как среднеокружного, так и среднероссийского (12,8 и 19,7 на 100 тыс. населения соответственно) [56].

Состояние эпидемиологической ситуации по туберкулезу в крае с высокой достоверной вероятностью может быть оценено по показателю смертности от него. В 2017 году показатель смертности населения от туберкулеза составил

7,6 на 100 тыс. населения, в 2018 – 7,1, в 2019 – 5,9. Средний показатель смертности от туберкулеза по Дальнему Востоку в 2019 году составил 10,7 на 100 тыс. населения, среднероссийский – 5,2 на 100 тыс. населения [56].

Таким образом, на фоне стабилизации эпидемиологической ситуации в Российской Федерации, отмечаются значительные успехи фтизиатрической службы Забайкальского края по снижению основных показателей по туберкулезу. Однако, ситуация по нарастанию МЛУ и недостаточной эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий приводит к сохранению резервуара инфекции среди населения. Проблема сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, увеличение миграционных процессов среди населения края и других регионов страны также определяют напряженную обстановку по туберкулезу в регионе.

1.2 Проблема низкой приверженности к лечению у больных туберкулезом

Эффективность лечения больных туберкулезом зависит от сроков выявления заболевания, своевременности начала курса химиотерапии, правильности его назначения, лекарственной чувствительности возбудителя, наличия сопутствующей патологии, состояния иммунных механизмов защиты и устойчивости физиологических функций органов и систем, социально-бытовых жизненных условий пациента, отношения к лечебному процессу, часто негативного вследствие нарушения интеллекта и деградации личности, вследствие злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, отсутствия устойчивой мотивации к лечению и способности к самоконтролю в процессе химиотерапии [6, 65, 73].

Недостаточная приверженность больных к лечению является актуальной проблемой, разрушающей успех лечения. Она является причиной несоблюдения больными режима лечения, выражающегося в нерегулярном приеме противотуберкулезных препаратов или самовольном прекращении терапии.

Нерегулярный прием химиопрепаратов является основной причиной низкой эффективности лечения больных туберкулезом [62, 73, 74].

После выявления туберкулеза больные сталкиваются с множеством проблем, влияющих на мотивацию к лечению. Заболевание меняет восприятие настоящего, перспективу будущего, представляет утрату потери трудоспособности и здоровья, угрозу смерти, что, в свою очередь, приводит к переоценке личностных ценностей и мотиваций [6, 80].

В 70–80-х годах прошлого столетия появились публикации, в которых было отмечено значительное увеличение числа больных туберкулезом, самовольно прекративших лечение. По данным разных авторов, среди впервые выявленных больных не менее 5 % по различным причинам отказывались от стационарного этапа лечения и около 20 % пациентов с активным туберкулезом завершили стационарный этап лечения в самом начале химиотерапии, выписываясь за различные нарушения режима [80]. В Краснодарском крае в 1984 году было проведено анкетирование 1 500 больных туберкулезом. Регулярный контролируемый прием противотуберкулезных препаратов в начале основного курса лечения отмечен у 89,2 % пациентов, у 9,5 % – прием препаратов был нерегулярным, не принимали противотуберкулезные препараты по различным причинам 1,3 % больных. Через 6 месяцев регулярный и контролируемый прием химиопрепаратов отмечен уже у 78,6 %, нерегулярный – у 18,9 % и совсем не принимали назначенные препараты 2,5 % больных. При объяснении причин нарушения режима химиотерапии 325 человек не считали себя больными туберкулезом, 25,7 % – опасались побочных действий противотуберкулезных препаратов, 7,1 % – прерывали прием противотуберкулезных препаратов по советам других пациентов, 1,4 % – по рекомендациям родственников и знакомых [21, 100].

Доля пациентов, досрочно прервавших химиотерапию, в разных территориях Российской Федерации составляет от 20 % до 53 % среди впервые выявленных больных [73, 103].

В Забайкальском крае в 2019 году 36 (7,7 %) пациентов,

зарегистрированных в предыдущем году, по разным причинам прервали курс химиотерапии (форма №8-ТБ), в 2018 году таких пациентов было 29 (5,6 %), в 2017 году – 50 (8,3 %). Подобная тенденция прослеживается и в других территориях Сибири и Дальнего Востока [56].

Э. В. Бородулина и Е. А. Бородулина (2018) определили медико-социальные характеристики больных впервые выявленным туберкулезом в Самарской области, среди которых 64,5 % составили неработающие пациенты, из них подавляющее большинство (83,7 %) составили лица трудоспособного возраста. Среди выявленных при профилактическом осмотре безработные пациенты составляли 58,7 %, тогда как среди выявленных при обращении за медицинской помощью доля безработных была выше 75 %. Туберкулез у лиц без определенного места жительства, которые составили 2,9%, был во всех случаях выявлен при обращении за медицинской помощью. Больные туберкулезом среди неработающего населения в большинстве случаев выявляются на этапе обращения за помощью с клиническими проявлениями заболевания. Данная категория пациентов относится к неорганизованному населению, зачастую нигде не наблюдающемуся и не проходившему обследование в течение многих лет. Среди больных туберкулезом, выявленных при обращении, злоупотребление алкоголем встречалось в 4,5 раза чаще, потребление наркотиков – в 2 раза чаще. Наиболее подвержены вредным привычкам пациенты в возрасте 35–55 лет, то есть трудоспособное, экономически активное население [41].

Иванова О. Г., Мордык А. В. и соавт. (2014), изучая предикторы неблагоприятных исходов инфильтративного туберкулеза легких у больных, получавших лечение в Омском клиническом противотуберкулезном диспансере, выявили наличие корреляционных связей средней силы между переменными «прекращение бактериовыделения», «приверженность к лечению» и «исход заболевания», что подтверждает значимость комплаентности как фактора, определяющего результаты лечения и прогноз в отношении возможного выздоровления для каждого пациента. Наиболее слабую приверженность к выполнению врачебных рекомендаций демонстрировали пациенты с

неблагоприятными исходами, что сочеталось с более частыми отрывами от лечения, большей продолжительностью отрывов, высокой частотой эпизодов нарушения внутрибольничного режима, злоупотребления алкоголем. Как правило, низкую приверженность к лечению демонстрировали пациенты с выраженной социальной дезадаптацией, не имеющие семьи, работы, устойчивых социальных связей [69].

Одной из проблем фтизиатрии является необходимость длительного, часто стационарного, лечения противотуберкулезными специфическими препаратами. Данная проблема в современных условиях приобретает социальную значимость, т. к. исключение больных из профессиональной и общественной деятельности неизбежно приводит к снижению социального статуса. Преждевременное прекращение лечения и перерывы в приеме препаратов в 74 % случаев являются причиной прогрессирования заболевания, а также повышают риск рецидива туберкулеза. При этом, среди пациентов с высокой приверженностью к лечению прекращение бактериовыделения отмечено у 94,6 %, закрытие полостей распада – у 92,6 % [3, 4].

Нерегулярный прием лекарственных препаратов и досрочное прекращение лечения больными туберкулезом возникает как следствие ряда причин, в первую очередь, психологических и социальных [32, 62, 73, 98].

На отношение больного туберкулезом к лечению существенно влияют личностные особенности пациента, т. к. длительное лечение сопровождается нарушениями эмоционально-волевой сферы. Помимо соматического недомогания у больных появляются жалобы невротического характера на тревожность, апатию, навязчивые мысли, тяжесть на душе, тоску, вспыльчивость, плаксивость, обидчивость, страхи, приводящие к снижению мотивации, дисциплины и эффективности лечения [73, 74].

По мнению многих авторов, причинами нарушения внутрибольничного режима являются длительность стационарного этапа и наступающее после применения противотуберкулезных препаратов у многих пациентов улучшение общего самочувствия, которое воспринимается некоторыми больными как сигнал

к прекращению лечения и нецелесообразности дальнейшей госпитализации. Неоднократно и длительное время прерывавшие лечение лица перестают считать себя больными, не испытывают страха перед туберкулезом ввиду того, что их самочувствие продолжительное время остается относительно удовлетворительным, и, тем самым, они не видят необходимости в продолжении лечения [40, 62, 73, 80].

Наиболее частыми социальными факторами риска уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, одиночество (бездомные, проживающие одни), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), освободившиеся из мест лишения свободы. Медицинские факторы риска: наличие бактериовыделения при регистрации больного и факт лечения в фазе продолжения химиотерапии. Мужчины и женщины прерывают лечение с одинаковой частотой – 5,6 % и 4,0 % соответственно. Среди мужчин чаще прерывают лечение лица в возрасте от 31 до 50 лет. У больных с низкой эффективностью лечения имеет место сочетание трех и более факторов [3, 40, 73]. Среди больных с низкой приверженностью к лечению чаще отмечаются позднее выявление, распространенный процесс, обильное бактериовыделение, множественные полости распада, МЛУ возбудителя [40, 73].

Большую долю самовольно прервавших лечение и уклоняющихся от обследования и наблюдения больных с хроническим длительным туберкулезным анамнезом, со стойким бактериовыделением составляют лица с социальной дезадаптацией [3]. Особую группу больных, не приверженных к лечению, составляют больные туберкулезом, прибывшие из мест лишения свободы. Из них 2/3 после освобождения не обращаются за медицинской помощью в противотуберкулезные учреждения по месту жительства [75, 78]. При этом пациенты данной категории, как правило, не работают и злоупотребляют алкоголем. Особую группу лиц, прерывающих противотуберкулезную терапию, составляют лица с психическими заболеваниями [74].

По мнению большинства авторов, именно у больных, отрицательно

настроенных к лечебным мероприятиям, проходящих несколько неполноценных курсов химиотерапии, чаще формируется лекарственная устойчивость возбудителя [6, 73, 96, 98]. Из-за отсутствия эффекта химиотерапии больные длительно остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий. Чем больше таких пациентов, тем шире резервуар туберкулезной инфекции и выше риск ее распространения среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя [6, 73, 98, 103]. Ханин А. Л. и соавт. (2011) считают, что отрывы и перерывы в лечении являются главными факторами риска расширения спектра лекарственной устойчивости. У больных, принявших менее 50 % доз в основную фазу, амплификация произошла в 20,6 % случаев, от 60 % до 70 % доз – в 12,5 %. У пациентов, принявших более 70 % показанных доз, расширение спектра лекарственной устойчивости возникло у 8,3 % [98].

Зарубежные авторы придают также большое значение изучению групп риска по прерыванию лечения. По мнению Jasmer R. M. (2008), среди лиц, прервавших лечение, преобладают лица, страдающие алкоголизмом, наркоманией, лица БОМЖ, ранее пребывавшие в местах лишения свободы. Проблема незавершенного лечения больных туберкулезом стоит в США также остро [122]. В Великобритании был произведен анализ результатов лечения 97 % случаев туберкулеза, зарегистрированных с 1941 по 1995 г. В группу риска с низкой мотивацией к лечению были отнесены лица, ранее бывшие в местах лишения свободы и лица БОМЖ. Среди больных, которые самовольно покинули стационар, были лица, страдающие наркоманией, и БОМЖ. По мнению Sberbaro J. (2004), определить точные характеристики, позволяющие отличать пациентов приверженных к лечению, от склонных к прерыванию лечения, остается сложной задачей. В результате проведенных исследований установлено, что такие характеристики пациентов, как возраст, пол, этническая или расовая принадлежность, основы культуры и религиозные убеждения, семейное положение, социально-экономический статус, уровень образования не позволяют

идентифицировать в будущем приверженных и не приверженных к лечению [128].

Среди факторов, способствующих возникновению МЛУ и ШЛУ, на первом месте стоит низкая эффективность амбулаторного этапа лечения, которое осуществляется преимущественно без контроля приема противотуберкулезных препаратов со стороны медицинских работников, а также недисциплинированность и несознательность больных, по разным поводам уклоняющихся от систематического приема медикаментов [42].

Установлено, что пациенты с наличием ШЛУ возбудителя являются наиболее тяжелыми в социальном плане, отмечены более длительные сроки заболевания и предшествующего лечения (до выявления лекарственной устойчивости), низкая приверженность к лечению, отсутствие социальной поддержки, более частое наличие вредных привычек. Эти факторы усугубляют прогноз заболевания и снижают эффективность проводимой терапии. В медицинском плане данная группа больных также требует более интенсивного и правильно подобранного специфического лечения, однако набор эффективных препаратов для больных туберкулезом с ШЛУ в настоящее время крайне мал [93].

По данным Лапшиной И. С. и соавт. (2020), в когорте из 107 больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя, зарегистрированных в 2017 году на лечение по IV-V режимам химиотерапии, 10 (9,3 %) пациентов были взяты после прерывания предыдущего курса химиотерапии. У этой группы больных были получен самый низкий показатель эффективности лечения (40 %) [91].

Анализируя причины смерти больных туберкулезом в стационаре за 2017–2018 годы, сотрудники кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета обнаружили, что наиболее часто к прогрессированию туберкулеза с летальным исходом приводит уклонение больных от лечения – в 40,4 % среди ВИЧ-инфицированных и в 25 % пациентов без ВИЧ-инфекции [30].

Начиная с 1999 года, в Российской Федерации внедрены несколько

пилотных программ поддержки больных туберкулезом, организованных региональными противотуберкулезными службами, социальными службами, Региональными отделениями Российского Красного Креста [6, 73]. Оказание социальной, материальной и психологической поддержки из числа наиболее уязвимых и обездоленных групп пациентов для повышения эффективности их лечения позволило снизить количество отрывов от лечения в 1,5–2,0 раза и повысить эффективность лечения с 59 % до 73 % [12, 98].

Маркелов Ю. М. и Лесонен А. С. (2020), внедрив в Республике Карелия в 2013 году оказание социальной поддержки с использованием продуктовых наборов стоимостью 1 тыс. рублей на амбулаторном этапе для новых случаев с МЛУ, отметили снижение количества отрывов от лечения с 36,8 % в 2012 до 17,6 % в 2014 году и повышение эффективности химиотерапии с 28,9 % до 58 % [39].

Результаты работы программы «Спутник» в Томской области показали, что ориентированный на пациента подход в состоянии изменить связь между злоупотреблением алкоголя, наркотиками, социальной дезадаптацией и уклонением от лечения больных. Компоненты этого подхода включают изменение лечебного процесса: пациент и его жизненные проблемы и приоритеты становятся в центре работы единой команды, которая непрерывно сопровождает больного в ходе химиотерапии и решает его медицинские и социальные проблемы [11, 55].

В Кемеровской области, наряду с выдачей продуктовых наборов и денежных пособий, помощью по восстановлению документов и оформлению пенсионных пособий, применяется принудительное привлечение больных в судебном порядке в случае отказа от лечения, что позволило снизить долю таких пациентов с 30 % до 10 % [87]. В Пятигорском противотуберкулезном диспансере эффективность принудительного лечения впервые выявленных больных составила 70 % [15].

Однако, меры по принудительному лечению на практике имеют существенные трудности. Сроки вынесения судебного решения после подачи

искового заявления составляют до 6 месяцев. Фактически обеспечить выполнение статьи 10 Федерального закона № 77-ФЗ невозможно в связи с несовершенством нормативной базы, заключающимся в отсутствии подзаконных актов и реальных мер наказания за неисполнение решения суда. Отсутствие в противотуберкулезных учреждениях соответствующей структуры не позволяет в полной мере исполнить судебное решение о принудительном лечении [3, 73].

В мире во многих странах для повышения мотивации к лечению применялась в качестве поощрения выдача денег, сигарет, проездных билетов, одежды, продуктов питания. Если пациенты не хотят обследоваться на туберкулез и лечиться, то для повышения приемственности к лечению к ним могут быть применены меры принуждения и заключения, как, например, в США. Однако морально-нравственные аспекты принудительного лечения зачастую неприемлемы [100, 116].

Существенное влияние на эффективность лечения туберкулеза оказывает уровень санитарно-гигиенических знаний населения. Так, ничего не знали о туберкулезе до установления им диагноза около 40 % больных, имели небогатые знания о туберкулезе из книг, санбюллетеней, средств массовой информации 60 % пациентов, узнали о туберкулезе от общения с родственниками, коллегами и знакомыми 36 %, и только 29 % – непосредственно имеют представление о заболевании от медицинских работников [1, 29].

Длительное лечение больных в стационаре в основном связано с организационными сложностями, а не медицинскими показаниями – отсутствие дневных стационаров и условий для организации амбулаторного контролируемого лечения [3, 73]. Лечение малых форм без бактериовыделения в дневном стационаре повышает приверженность больных к лечению, т. к. у человека сохраняется возможность вести привычный образ жизни [105]. В Свердловской области с целью совершенствования стационарозамещающих технологий осуществляется работа дневных стационаров при поликлиниках противотуберкулезных диспансеров, где организован контролируемый прием противотуберкулезных препаратов и социальная поддержка больных в виде

одноразового питания – завтрака [106].

В Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере совместно с благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья» реализован проект «Пациент-ориентированное сопровождение», направленный на ориентированную на пациента модель оказания помощи больным туберкулезом, у которых оказались не эффективными другие мероприятия. Персоналом диспансера осуществляется полностью контролируемое лечение в удобном месте и в удобное время для больного. Ежедневно производится выдача продуктовых наборов, оказывается наркологическая и психологическая поддержка. В результате реализации проекта абациллирование было достигнуто у 89,7 % пациентов [35].

Положительный опыт по использованию видео-контролируемого лечения свидетельствует о высокой эффективности метода в отношении снижения нагрузки на работников первичного звена и самого больного, это также способствует снижению стигмы и дискриминации в отношении пациентов и повышению приверженности к лечению. В Белоруссии в пилотном районе в 2016 году за 9 месяцев число пациентов, получающих видео-контролируемое лечение, увеличилось с 10 до 231, в настоящее время использование метода расширяется во всех регионах страны, эффективность составляет 97 % [131]. В Кыргызстане в 2018 году в проект по использованию видео-контролируемого лечения было включено 48 пациентов, в течение курса химиотерапии 95,6 % больных проявляло высокую приверженность, все пациенты удовлетворены методом видео-контролируемого лечения и считают его эффективным инструментом. В процессе пилотирования были выявлены дополнительные категории пациентов, рекомендованные для видео-контролируемого лечения для повышения приверженности к лечению: больные туберкулезом учащиеся учебных заведений, пациенты временно занятые надомной трудовой деятельностью, больные, принимающие новые препараты (деламанид); пациенты, неудовлетворительно переносящие химиопрепараты, требующие отдельный прием, пациенты – многодетные матери, ухаживающие за

маленькими детьми и беременные женщины.

По мнению многих авторов, несмотря на несомненную востребованность, оказание больным туберкулезом как социальной, так и психологической помощи носит очень ограниченный характер, что отрицательно сказывается на результатах лечебно-реабилитационного процесса в целом. Вопросы оказания социальной и психологической помощи во фтизиатрии должны учитываться при разработке национальных рекомендаций по туберкулезу [7, 29, 45, 57, 90].

Таким образом, несмотря на проводимую работу в стране и мире, направленную на повышение мотивации к лечению среди больных туберкулезом, проблема низкой приверженности к химиотерапии и стационарному этапу лечения у части пациентов остается нерешенной. На фоне нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов или полного отказа от лечения специфический процесс в легких прогрессирует, формируются множественные каверны, объединяющиеся в крупные и гигантские, длительно сохраняется бактериовыделение с нарастанием лекарственной устойчивости. Именно нерегулярно лечащиеся лица формируют контингент больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и представляют эпидемическую угрозу обществу.

Поэтому поиск возможных подходов к немедикаментозному лечению данной сложной категории пациентов является актуальной задачей современной фтизиатрии.

1.3 Возможности клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких

Впервые временная окклюзия бронхов предложена при лечении пиопневмоторакса в 1965 году польским бронхологом R. Rafinski, в качестве obtуратора использовалась масляная эмульсия [102, 127]. В России первые публикации о применении временной окклюзии бронхов принадлежат Гераськину В. И. (1974), метод также применялся при пиопневмотораксе, использовался крупнопористый поролон [38, 102]. При лечении легочных

кровотечений данный метод также входит в алгоритм основных мероприятий, основан на установке поролонового обтуратора при помощи ригидной бронхоскопии в бронх, дренирующий источник кровотечения, при этом диаметр поролонового обтуратора должен в 3 раза превышать диаметр бронха [5, 8, 9, 101]. Это временные меры, направленные на устранение жизнеугрожающего состояния и стабилизацию больного для подготовки его к хирургическому лечению [2, 104]. Эффективность временной окклюзии бронха по данным различных авторов достигает 80 %, при этом поролон не может находиться в бронхиальном дереве более 14 дней [34, 54, 64, 112]. Несмотря на эффективность применения поролонового обтуратора, возникают осложнения в виде гнойного эндобронхита и деструкции в ателектазированном участке легкого в 57,1 % наблюдений [34, 71], поэтому для остановки легочного кровотечения предложен ЭК, эффективность применения которого составляет более 90 % [20, 33], который также оказывает положительный лечебный эффект на туберкулезный процесс, по причине которого чаще возникают легочные кровотечения [34, 79, 95]. КББ является малоинвазивным, немедикаментозным методом остановки легочного кровотечения [33, 34, 121]. Принципиальным отличием КББ является сочетание механической обтурации с гиповентиляцией (ателектазом) заблокированного участка легкого и сохранением дренажной функции заблокированного бронха, что уменьшает риск развития гнойных осложнений [33, 34, 71].



Рисунок 1 – Схематическое изображение эндобронхиального клапана – зонтика Olympus IBV Spiration® Valve Systems, разработанного в Spiration, Inc., Redmond, USA



а)

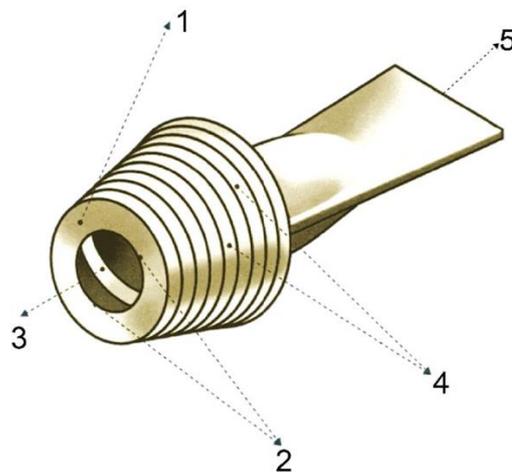
б)

Примечание: а) функция установленного эндобронхиального клапана (схема); б) конструкция

Рисунок 2 – Конструкция и схематическое изображение функции эндобронхиального клапана Zephyr® Endobronchial Valve System, разработанного в Pulmonx Corporation, Redwood City, USA



Рисунок 3 – Внешний вид эндобронхиальных клапанов «Медланг» различных размеров



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 «Медланг»



Рисунок 5 – Эндобронхиальный клапан установлен на головку фибробронхоскопа

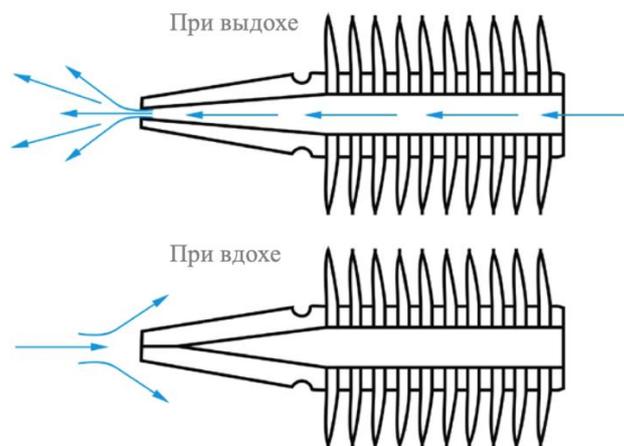


Рисунок 6 – Схема и принцип работы эндобронхиального клапана



Рисунок 7 – Схематическое изображение эндобронхиального клапана «Медланг», установленного в бронх

В зарубежной литературе имеются сведения о применении эндобронхиальных клапанов двух конструкций с сохранением дренажной функции заблокированного бронха, используемых в пульмонологии с целью редукции объема легкого при легочной эмфиземе и в торакальной хирургии при длительной утечке воздуха по дренажу после резекции легкого (рисунки 1 и 2) [110, 111, 113, 114, 117, 120, 123, 124, 126].

В настоящее время в медицинских учреждениях Российской Федерации и ряде клиник стран ближнего зарубежья используется ЭК производства компании «Медланг» (Россия, Барнаул) (рисунок 3). Клапан разработан д-ром мед. наук, профессором А. В. Левиным, методика его установки, показания к использованию клапанной бронхоблокации, сроки и длительность установки ЭК. Метод КББ позволяет создать лечебную гиповентиляцию в участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции [33, 95, 118].

Клапан изготовлен из индифферентной для организма человека резиновой смеси 52-336/4 (санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.ФЦ.29.251.Т.000486.12.02. от 16.12.2002) и представляет собой полый цилиндр. Внутреннее отверстие ЭК с одной стороны имеет ровную круглую форму с перемычкой для фиксации щипцами бронхоскопа, с другой – выполнено

в форме спадающегося 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 (рисунок 4). Установка клапана производится как ригидным бронхоскопом, так и бронхофиброскопом (рисунки 5 и 7) [33].

Выбор размера клапана зависит от диаметра дренирующего бронха, куда он планируется к установке (долевой, сегментарный, субсегментарный бронх), должен превышать диаметр просвета бронха в 1,2–1,5 раза. Клапан позволяет отходить из очага поражения воздуху, мокроте, бронхиальному содержимому 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 (рисунки 6 и 7) [33].

Метод КББ около 20 лет успешно используется в лечении заболеваний легких и их осложнений в пульмонологии, фтизиатрии, торакальной хирургии [24, 33, 46, 60, 86, 89, 95, 118, 125]. Данная технология высоко эффективна в лечении деструктивных форм туберкулеза легких, заключается в создании временной лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха, сообщающегося с полостью деструкции [33, 118]. Разработчиками метода представлены результаты комплексного лечения 63 больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, которым устанавливали ЭК. На фоне полноценной химиотерапии с учетом чувствительности возбудителя была достигнута положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации и полостей распада в объеме или закрытия полостей распада у 90,5 % больных. Прекращение бактериовыделения достигнуто через 6 месяцев после инсталляции клапана в 96,8 % случаев (в течение первых 3 месяцев – в 92,1 % случаев) [33].

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 [13]. Шиткова Е. А. и соавт. (2011), используя клапан у 40 пациентов с осложненным туберкулезом легких, достигла полного клинического эффекта у 77 % больных [63].

Склюев С. В. (2013) определил, что использование КББ повышает шансы на клиническое излечение в 3,4 раза и снижает риски развития обострений в 3,9 раза у больных инфильтративным туберкулезом легких [84]. По данным автора, при инсталляции ЭК осложнения возникали в 14,3 % случаев, но были не тяжелыми, не ухудшали состояние больного и купировались проведением симптоматической терапии в течение нескольких дней. После удаления клапана у большинства пациентов развивался рубцовый стеноз стенки бронха различной степени выраженности [82].

Ловачева О. В. и соавт. (2011, 2015), используя в комплексном лечении 65 больных лекарственно-устойчивым фиброзно-кавернозным туберкулезом методику КББ, добились закрытия полостей распада у 60 % пациентов и смогли подготовить к хирургическому лечению 18,5 % человек [37]. Благодаря установке ЭК 15 больным, ранее перенесшим хирургическое лечение с пострезекционными обострениями и рецидивами с формированием деструктивного процесса, в комплексном лечении удалось закрыть полости распада в 58,8 % случаев и абациллировать всех пациентов [25].

Сотрудники Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан (г. Алматы) (2020) провели ретроспективное исследование результатов лечения у 60 больных туберкулезом с ШЛУ. В комплексном лечении 30 больным был применен метод КББ, остальным пациентам лечение проводилось только противотуберкулезными препаратами. Установлено что при использовании КББ в комплексном лечении больных туберкулезом легких с ШЛУ в 30 % случаев достигнуто закрытие каверн и в 36,6 % случаях уменьшение полостей в размерах, в группе пациентов, которым ЭК не устанавливали, полости ликвидированы только в 6,7 % случаев, уменьшились в 23,3 %. Прекращение бактериовыделения на фоне КББ достигнуто в 83 % случаев, лечение только

противотуберкулезными препаратами обеспечило абациллирование только у 33 % пациентов. По мнению авторов, КББ является эффективным и безопасным немедикаментозным методом в комплексном лечении пациентов туберкулезом легких с ШЛУ [17].

В Государственном бюджетном учреждении Республики Саха (Якутия) Научно-практический центр «Фтизиатрия» (2018) КББ применена у 102 больных туберкулезом легких, из которых в 79,4 % случаев имелась МЛУ/ШЛУ возбудителя. В комплексном лечении благодаря установке ЭК в 81,3 % случаев отмечалась положительная динамика в виде закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения. У 17,7 % пациентов желаемый эффект не был достигнут, в том числе у 2 (2,0 %) больных отмечалась отрицательная динамика: у одного в виде увеличения размеров полости, у второго – образования абсцесса в заблокированном бронхе [108].

Изменению функции внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана посвящено несколько работ разных авторов [14, 67, 83, 97].

Попова Л. В. и соавт. (2016) среди 47 больных туберкулезом легких через 1,0–1,5 мес. после КББ не выявили существенных изменений вентиляционной функции легких в 62,2 % и газообменной функции – в 43,2 % случаев. У остальных пациентов снижение вентиляционной способности легких за счет обструкции крупных бронхов, рестриктивных изменений и легочного газообмена проявлялось снижением $ОФВ_1$ у 18,9 % пациентов, ПОС – у 20,3 %, ЖЕЛ – у 22,9 % и PaO_2 – у 32,4 %. Содержание углекислоты в крови снижалось у 27,0 % больных. Наблюдалось улучшение газообменной и вентиляционной функции: ЖЕЛ у 14,9 % больных, PaO_2 – у 24,3 % и SaO_2 – 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 приводило к увеличению ЖЕЛ (у 8,3 и 21,6 % пациентов), чаще снижался $ОФВ_1$ (у 41,7 и 13,5 %), чаще снижались ЖЕЛ, ПОС, PaO_2 и SaO_2 . При малой распространенности туберкулезного процесса случаи ухудшения

вентиляционной способности легких после установки ЭК встречались чаще, чем при распространенном туберкулезе, при котором отмечены случаи улучшения вентиляционной функции [97].

Склюев С. В. (2013), проводя оценку влияния КББ на функцию внешнего дыхания, 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 КББ приводит к выключению из акта дыхания пораженного участка легкого и включению компенсаторных механизмов интактных участков легкого [83].

Петрова Я. К. (2018), анализируя функцию внешнего дыхания в ответ на установку ЭК у больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, отметила незначительное снижение объемных показателей и показателей бронхиальной проходимости после инсталляции ЭК, а при его удалении – восстановление этих показателей до исходного уровня [67].

Кирюхина Л. Д. и соавт. (2020), исследуя функцию внешнего дыхания у 78 больных деструктивным туберкулезом легких до и после установки ЭК, пришли к заключению, что наиболее частым вариантом вентиляционных нарушений у пациентов с хроническим деструктивным туберкулезом легких, нуждающихся в КББ, был обструктивный (63 % случаев), реже встречался рестриктивный (6 %) и смешанный (9 %) варианты. Снижение легочного газообмена выявлено у абсолютного большинства обследованных (86 %), включая пациентов без значимого изменения легочных объемов и показателей проходимости дыхательных путей. На фоне эндобронхиальной окклюзии как на ранних, так и на более поздних сроках нахождения блокирующего вентиляцию клапана, происходит снижение проходимости дыхательных путей (снижение $ОФВ_1$ до 0,3 л, повышение общего бронхиального сопротивления на 25 %), снижение ЖЕЛ (до 0,2 л). Снижение диффузионной способности легких на фоне КББ выявлено только у 28,6 % обследованных, у большинства (71,4 %) существенного изменения состояния легочного газообмена не произошло, или

наблюдалось повышение диффузионной способности легких, что может быть связано с компенсаторным выравниванием вентиляционно-перфузионных отношений в не пораженных участках легких [14].

По мнению Краснова Д. В. (2011), эндобронхиальная окклюзия при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе как самостоятельный метод малоэффективна и было предложено сочетать КББ с коллапсохирургическими вмешательствами. В комплексном лечении таких пациентов разработан метод остеопластической торакопластики в сочетании с установкой ЭК. Анализ результатов лечения 291 больного с распространенным прогрессирующим деструктивным туберкулезным процессом в легких, которым была выполнена остеопластическая торакопластика показал, что создание временной лечебной гиповентиляции и ателектаза коллабированных сегментов легких с помощью инсталляции ЭК после операции усиливает эффективность комплексного лечения и позволяет добиться закрытия фиброзных каверн в 72,8 % случаев и прекращения бактериовыделения у 73,0 % пациентов [31]. В дальнейшем, сама операция остеопластической торакопластики была усовершенствована, в настоящее время она выполняется из малоинвазивного минидоступа с отсутствием косметического дефекта грудной клетки. Эффективность данной операции, сочетаемой с КББ, возросла до 83,2 % по закрытию полостей распада и до 80,4 % по прекращению бактериовыделения [58, 130]. Комбинировать коллапсохирургические вмешательства и КББ предпочитают и другие авторы [27, 61, 76].

Использование КББ после операции экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом применили хирурги Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (2019) у 2 из 12 оперированных пациентов, что позволило достичь 100 % эффективности коллапсохирургического вмешательства [72, 85, 109]. Сотрудники института рекомендуют индивидуализированный персонифицированный подход к лечению деструктивного туберкулеза у детей, в т. ч. с сопутствующим сахарным диабетом, с использованием в комплексном лечении хирургических методов и клапанной

бронхоблокации [66, 99].

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 полостей распада после использования и удаления ЭК, метод КББ позволяет снизить число случаев с активной фазой туберкулезного специфического воспаления в зоне резекции в 4 раза. Получены данные о том, что клапанная бронхоблокация не вызывает аллергических реакций в легочной ткани и хронического бронхита [81].

Гедымин Л. Е. и соавт. (2011) исследовали резецированные участки легких у 11 пациентов, оперированных после использования метода КББ и удаления ЭК. Применение эндобронхиальной окклюзии позволило успешно подготовить к операции данных больных, добившись значительного уменьшения полостей распада, ранее все эти пациенты считались неоперабельными. Выраженная клеточная реакция в легких, плевре и лимфатических узлах приводила к заживлению специфических изменений, причем на фоне КББ эти реакции наблюдались в более сжатые сроки, по сравнению с заживлением на фоне только химиотерапии [10].

Егоров Е. А. и соавт. (2019) проанализировали результаты лечения 162 больных деструктивным туберкулезом с ШЛУ с применением КББ в комплексном лечении у 87 пациентов и без применения КББ у 76 больных. Показатель «закрытие полостей распада через 8 месяцев лечения» в группе с применением КББ составил 66,7 %, в группе без КББ – 42,1 %. Включение метода КББ в комплекс лечения приводит к удорожанию восьмимесячного курса лечения на 30 400 рублей (2,1 %), но, за счет повышения эффективности, метод является экономически выгодным методом интенсификации лечения больных с ШЛУ [16].

В исследовании Петровой Я. К. (2018) изучена эффективность КББ на фоне интенсивной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у 68 больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, –

заживление полостей распада составило 55,9 %, частота прекращения бактериовыделения – 75,0 %, в сравнении с 24,6 % и 42,1 % при традиционных методах лечения. Автором проведен анализ факторов эффективности КББ, изучены причины сохранения полостных изменений при использовании метода. Метод КББ оказался статистически значимо более эффективным у пациентов с верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса, с размером полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл, у пациентов, приверженных к АРВТ, при наличии показаний. Факторами, статистически значимо влияющими на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ, стали: наличие полостей размерами от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и особенно обильное бактериовыделение, наличие ШЛУ возбудителя, уровень иммунодефицита менее 250 кл/мкл, особенно менее 100 кл/мкл [67, 92, 107, 125].

Сотрудниками Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера (2021) проанализированы отдаленные результаты применения КББ в комплексном лечении 42 больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с распространенностью не более одной доли легкого. У 55 аналогичных пациентов установка ЭК не проводилась. Кроме противотуберкулезной химиотерапии, при лечении всех больных использовался искусственный пневмоперитонеум. Отдаленные результаты лечения в сроки от полутора до трех лет были прослежены у 83 пациентов: у 38 из группы с эндобронхиальной окклюзией и у 45 из группы без использования КББ. Благодаря применению инсталляции ЭК клиническое излечение достигнуто у 66,7 % пациентов. В группе без применения КББ – только в 29,1 % случаев. Летальный исход от туберкулеза зарегистрирован в 4,8 % случаев в группе с КББ и в 18,1 % – без использования КББ [59].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, метод КББ хорошо известен отечественным фтизиатрам, пульмонологам и торакальным хирургам, в литературе присутствует большое количество публикаций и клинических примеров успешного применения ЭК при заболеваниях органов дыхания [23, 26, 27, 43, 44, 60, 70, 89, 95].

В доступных отечественных и иностранных литературных источниках сведений о применении КББ у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению не было обнаружено. Щадящая методика КББ открывает новые возможности для достижения лечебного эффекта у крайне сложной категории не приверженных к приему химиотерапии и нахождению в стационаре больных. Описанный метод представляется весьма перспективным для разработки наиболее оптимального лечебного подхода к таким пациентам, что и явилось поводом для диссертационного исследования.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ (МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

2.1 Дизайн исследования

Проведено открытое контролируемое проспективное одноцентровое когортное клиническое исследование, в котором выделено две сопоставимые по клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания группы больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и к пребыванию в стационаре. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, протокол № 38 от 07.06.2018.

Все пациенты, вошедшие в исследование, проживали на территории Забайкальского края и, несмотря на медицинские показания, подписали письменный отказ от стационарного этапа лечения. Большинству пациентов была рекомендована госпитализация в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», части больных – специализированная и высокотехнологическая медицинская помощь в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (лечение во фтизиатрических отделениях института, хирургическое лечение, КББ). Все исследуемые больные категорически отказались от предложенного лечения. Таким образом, пациенты, вошедшие в исследование, находились на фтизиатрическом диспансерном учете в районах Забайкальского края.

Дата начала исследования – январь 2015 года. Дата окончания исследования – январь 2020 года.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст от 18 до 70 лет;
- 2) пол – оба пола;
- 3) наличие у больного инфильтративного, диссеминированного

туберкулеза в фазе распада, кавернозного или фиброзно-кавернозного туберкулеза легких;

4) наличие зарегистрированных отрывов от лечения и отказов от пребывания в стационаре;

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 невключения:

1) гигантские каверны в легких (деструкции размерами более 7 см);
 2) тотальный фиброзно-кавернозный туберкулез (одно- и двусторонний);
 3) туберкулемы легкого, в том числе в фазе распада (при отсутствии отдельно расположенных полостей с показаниями к клапанной бронхоблокации);

4) казеозная пневмония (деструктивная форма);
 5) беременность или лактация;
 6) язвенно-некротическая форма туберкулеза бронхов;
 7) экспираторный стеноз бронхов;
 8) аномалии бронхов, препятствующие установке эндобронхиального клапана;

9) 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 легочно-сердечная недостаточность с явлениями декомпенсации;

10) выраженный иммунодефицит у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов ≤ 50 клеток/мкл; наличие СПИД-индикаторных заболеваний).

В настоящее исследование вошли 205 больных деструктивным туберкулезом легких, состоявших на диспансерном учете, с учетом вышеперечисленных критериев после полного клинико-рентгенологического

обследования, из исследования выбыли 76 человек, остальные 129 пациентов, методом случайных чисел были разделены на две группы:

В первую группу (основная – I, n = 66) вошли больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, самовольно прервавшие стационарный этап лечения, которым применялся метод КББ.

Во вторую группу (сравнения – II, n = 63) включены больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, самовольно прервавшие стационарный этап лечения, у которых не применялся метод КББ.

Тактика комплексного лечения вошедших в исследование больных включала в себя назначение противотуберкулезной химиотерапии несколькими препаратами с учетом лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951, лечение сопутствующей патологии и КББ бронхов кавернизированных сегментов легких с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом, у больных основной группы. При этом, несмотря на врачебные назначения, больные отрывались от лечения в следующих вариантах:

- 1) сразу полностью отказывались от приема назначенных препаратов, несмотря на убедительные беседы с фтизиатром;
- 2) периодически прерывали лечение в сроки от 2 до 6 месяцев;
- 3) начинали принимать препараты в течение 1–3 месяцев и затем прекращали прием препаратов.

Все больные, вошедшие в исследование, были приглашены в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Чита), где им было проведено полное клинико-рентгенологическое и бактериологическое обследование и предложено стационарное лечение. Часть пациентов сразу отказались от госпитализации, другие больные начали стационарное лечение, но прервали его по разным причинам в сроки от 1 до 3 месяцев.

Эффективность результатов комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких оценивали в основной группе после удаления эндобронхиального клапана, в группе сравнения – через 12 месяцев от момента включения в исследование.

Оцениваемые результаты клинического исследования: клинические и лабораторные параметры больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению в группах с выполненной клапанной бронхоблокацией и без применения данного метода по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада в лёгких.

Использовали оценку результатов лечения на основании клинико-рентгенологических и лабораторных исследований, общепринятую во многих фтизиатрических исследованиях [31, 58, 67]: значительное улучшение, улучшение, ухудшение и летальный исход:

- 1) «значительное улучшение» – стойкое прекращение бактериовыделения и ликвидация деструктивных изменений;
- 2) «улучшение» – нормализация общего состояния больного, устранение явлений интоксикации, прекращение бактериовыделения или сохраняющаяся олигобациллярность, полное или частичное рассасывание очагов диссеминации и перифокального воспаления, уменьшение размера каверн;
- 3) «ухудшение» – прогрессирование процесса у пациентов, несмотря на проводимое лечение, в ряде случаев приводящее к «летальному исходу».



Рисунок 8 – Схема исследования

Социально-демографические характеристики включали в себя пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), страховой анамнез (данные о занятости, нетрудоспособность, отсутствие или наличие группы инвалидности).

Клинические – наличие сопутствующих заболеваний, данные

по течению туберкулеза легких, включающие анамнез заболевания, клинические симптомы заболевания, динамику рентгенологической картины и бактериовыделения, лекарственную чувствительность возбудителя, состояние трахеобронхиального дерева, определение и оценку динамики нарушений ФВД.

Настоящее исследование состоит из четырех этапов, представленных в схеме (рисунок 8). На четвертом этапе проведено ретроспективное исследование по выявлению факторов, оказывающих влияние на эффективность метода КББ. Для этого пациенты основной группы были разделены на две подгруппы – 1А и 1Б в зависимости от полученного результата – закрытия или сохранения полостей распада на фоне КББ.

2.2 Методы исследования

Всем больным, вошедшим в исследование, проводили углубленное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Чита), а при необходимости применяли и дополнительные методы обследования. После отказа от стационарного лечения, сельские больные наблюдались амбулаторно фтизиатрами тубкабинетов в районах Забайкальского края, жители Читы – в амбулаторно-поликлиническом отделении фтизиопульмонологического центра.

Рентгеновское обследование проводилось на стационарных цифровых рентгеновских аппаратах (МТЛ «Электрон», Россия) и передвижных портативных цифровых рентгеновских аппаратах («АРА 110/160», Россия) при обследовании во фтизиопульмонологическом центре, после проведения процедуры КББ для контроля расположения эндобронхиального клапана и наличия лечебного

ателектаза блокированных сегмента или доли легкого, после удаления ЭК. Выполнялась обзорная рентгенография и томография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. С целью рентгенологического контроля за динамикой обзорная рентгенография выполнялась один раз в два месяца. После отказа от стационарного лечения при нахождении больных в районах Забайкальского края использовалось рентгенологическое оборудование центральных районных больниц.

Компьютерно-томографическое исследование выполнялось на спиральных компьютерных томографах «General Electric BRIGTHSPEED» (16 срезов).

Фибробронхоскопия выполнялась с диагностической целью для установления наличия и степени воспаления слизистой бронхов, выявления их специфического поражения и бактериологического исследования промывных вод бронхов на неспецифическую флору с определением ее чувствительности к антибиотикам, а также при установке ЭК под местной анестезией. Использовались гибкие бронхоскопы фирмы «Olympus» диаметром 5,2 мм, видеостойка Pentax с тремя гибкими видеобронхоскопами диаметром 5,2 мм.

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

Постановку тестов лекарственной чувствительности проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена к минимальным и критическим концентрациям и на жидких питательных средах на автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960. При необходимости применяли молекулярно-генетические технологии – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с использованием системы АмплиТуб-РВ-Скрин (ЗАО

«Синтол», Россия), картриджная технология GeneXpert MTB/RIF для определения лекарственной устойчивости к рифампицину.

В дальнейшем лекарственную устойчивость определяли в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 через 2 месяца, при сохраняющемся бактериовыделении – дополнительно через 5 месяцев от начала лечения.

Исследование ФВД проводилось на спирографе «Спиролаб» (Италия) комплексом методов, включающих спирографию, регистрацию кривой поток-объем форсированного выдоха. Spiroграфические показатели оценивали по отношению к границам нормальных значений (в процентах к расчетной должной величине) (по Л. Л. Шику и Н. Н. Канаеву, 1980) [77].

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

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 микобактерий туберкулеза с обязательным применением препаратов резервного ряда (амикацин, капреомицин, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК), фторхинолоны, линезолид, бедаквилин) у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. При этом определяли такие статистические показатели, как среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, U-критерия Манна – Уитни. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера (ТТФ) для получения значения достигнутого уровня значимости p. Для

определения шансов вычисляли ОШ, их 95% доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3 Общая и клиническая характеристика исследуемых больных

Среди больных, включенных в настоящее исследование, преобладали пациенты в возрасте от 20 до 40 лет: 48 (72,7 %) человек в основной группе и 44 (69,8 %) – в группе сравнения ($p = 0,72$, χ^2) (таблица 1). Средний возраст больных первой группы составил ($32,2 \pm 2,9$) года, второй группы – ($34,2 \pm 2,6$) года ($p > 0,05$, U). В основной группе мужчин было 43 (65,2 %), в группе сравнения 40 (63,5 %) ($p = 0,85$, χ^2) (таблица 1), городских жителей – 26 (39,4 %) и 22 (34,9 %) соответственно ($p = 0,60$, χ^2). Контакт с больными туберкулезом легких до заболевания установлен у 31 (47,0 %) пациента первой группы и у 25 (39,6 %) – второй группы ($p = 0,40$, χ^2). Группа инвалидности на момент включения в исследование была установлена у 10 (15,2 %) и 8 (12,7 %) больных в наблюдаемых группах ($p = 0,80$, ТТФ).

У большинства больных в наблюдаемых группах на момент включения в исследование туберкулез легких выявлен в ближайшие два года. В течение первого года наблюдали 38 (57,6 %) больных первой группы и 37 (58,7 %) – второй группы ($p = 0,90$, χ^2), от одного года до двух лет – 14 (21,2 %) и 21 (33,3 %) пациентов наблюдаемых групп ($p = 0,12$, χ^2) (таблица 1). Средняя продолжительность заболевания составила ($1,18 \pm 0,19$) года в основной группе и ($1,25 \pm 0,11$) года – в группе сравнения ($p > 0,05$, U).

К моменту включения в исследование у большинства больных наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы туберкулеза – в 58 (87,9 %) случаях в основной и 54 (85,7 %) – группы сравнения (таблица 3). Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез был диагностирован у 8 (12,1 %) больных первой и 9 (14,3 %) – второй группы ($p = 0,80$, ТТФ).

Таблица 1 – Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Пол, возраст	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Мужчины	43	65,2	40	63,5	0,85*
Женщины	23	34,8	23	36,5	0,85*
18–19 лет	3	4,6	2	3,2	0,99**
20–29 лет	25	37,8	23	36,5	0,87*
30–39 лет	23	34,8	21	33,3	0,86*
40–49 лет	10	15,2	11	17,5	0,72*
50–59 лет	3	4,6	4	6,3	0,71**
60 и более	2	3,0	2	3,2	0,99**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 2 – Продолжительность заболевания туберкулезом легких у исследуемых больных на момент включения в исследование

Продолжительность заболевания	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
До 12 месяцев	38	57,6	37	58,7	0,90*
От 1 года до 2 лет	14	21,2	21	33,3	0,12*
От 2 до 3 лет	7	10,6	4	6,4	0,53**
Свыше 3 лет	7	10,6	1	1,6	0,06**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 3 – Клинические формы у наблюдаемых больных туберкулезом легких перед включением в исследование

Клиническая форма туберкулеза	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Инфильтративная	38	57,6	32	50,8	0,44*
Диссеминированная	20	30,3	22	34,9	0,58*
Кавернозная	5	7,6	7	11,1	0,55**
Фиброзно-кавернозная	3	4,5	2	3,2	0,99**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 4 – Расположение полостей распада в легких у наблюдаемых больных туберкулезом легких

Локализация полостей распада в легких	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Верхняя доля	32	48,5	35	55,6	0,42*
Верхняя доля и шестой сегмент	21	31,8	19	30,2	0,84*
Нижняя доля	13	19,7	9	14,2	0,49**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Двустороннее субтотальное обсеменение легких наблюдалось у 58 (87,9 %) больных первой группы и у 55 (87,3 %) – второй группы ($p = 0,99$, ТТФ). Деструктивный процесс был локализован в пределах верхней доли у 32 (48,5 %) и 35 (55,6 %) пациентов в наблюдаемых группах ($p = 0,42$, χ^2). В остальных случаях отмечали поражение верхней доли и шестого сегмента или нижней доли легкого (таблица 4).

Размеры каверн в легких у наблюдаемых пациентов варьировались от

мелких до крупных, при наличии более чем одной полости распада регистрировался размер наиболее крупной. В 52 (78,8 %) случаях в основной группе и 50 (79,4 %) случаях в группе сравнения определялись полости мелких и средних размеров (таблица 5). Крупные каверны наблюдались у 14 (21,2 %) больных первой и 13 (20,7 %) – второй группы ($p = 0,94$, χ^2). Пациенты с гигантскими (более 6 см) полостями распада исключались из исследования в связи с бесперспективностью метода КББ.

Таблица 5 – Распределение больных сравниваемых групп по размерам деструктивных изменений в легких

Размер полостей распада в диаметре	Группы наблюдения				p*
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
До 2 см (мелкие)	31	47,0	28	44,4	0,77
От 2 до 4 см (средние)	21	31,8	22	34,9	0,71
От 4 до 6 см (крупные)	14	21,2	13	20,7	0,94
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Двустороннее расположение деструктивных изменений в легких наблюдали в основной группе в 12 (18,2 %) случаях, в группе сравнения – в 14 (22,2 %) случаях ($p = 0,57$, χ^2) (таблица 6).

Более, чем у половины исследуемых пациентов обеих групп наблюдалось поликавернозное поражение – у 41 (62,1 %) в основной группе и у 43 (68,3 %) – в группе сравнения ($p = 0,47$, χ^2) (таблица 7).

Перед включением в исследование бактериовыделение выявлялось в большинстве случаев в наблюдаемых группах – в 62 (93,9 %) в основной группе и в 58 (92,1 %) – в группе сравнения ($p = 0,74$, ТТФ). При этом выявить МБТ с помощью люминесцентной микроскопии удалось у 46 (69,7 %) больных первой и 44 (69,8 %) – второй группы ($p = 0,98$, χ^2). Выявление МБТ методом прямой бактериоскопии у 2/3 пациентов в наблюдаемых группах свидетельствует о высокой эпидемической опасности контингента больных деструктивным

туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.

Таблица 6 – Распределение больных сравниваемых групп по стороне расположения полостей распада в легких

Сторона расположения полостных изменений	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Правое легкое	29	43,9	27	42,9	0,90*
Левое легкое	25	37,9	22	34,9	0,73*
Двустороннее деструктивное поражение	12	18,2	14	22,2	0,57*
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Таблица 7 – Распределение больных сравниваемых групп по количеству выявленных полостей распада в легких

Количество деструкций	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Одна	25	37,9	20	31,7	0,47*
Две	31	47,0	32	50,8	0,67*
Три и более	10	15,1	11	17,5	0,72*
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Достоверных различий по массивности бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах не выявлено. У 21 (45,7 %) пациента в основной группе и у 17 (38,6 %) – группы сравнения методом люминисцентной микроскопии выявлялось более 10 КУМ в 1 поле зрения ($p = 0,50$, χ^2) (таблица 8). Методом посева на плотные среды у 42 (67,7 %) пациентов в первой и у 41 (70,7 %) – во второй группе определяли обильное бактериовыделение (рост более 100 КОЕ) (таблица 9). Вышеперечисленное свидетельствует о тяжести процесса у наблюдаемых больных деструктивным туберкулезом легких ($p = 0,73$, χ^2).

Таблица 8 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии у больных сравниваемых групп

Нагруженность мазков КУМ	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 46)		2 группа (n = 44)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
1+ (10-99 КУМ в 100 полях зрения)	8	17,3	11	25,0	0,44**
2+ (1-10 КУМ в 1 поле зрения)	17	37,0	16	36,4	0,95*
3+ (более 10 КУМ в 1 поле зрения)	21	45,7	17	38,6	0,50*
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 9 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам метода посева на плотные среды у больных сравниваемых групп

Колониеобразующие единицы	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 62)		2 группа (n = 58)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
1+ (1-20 КОЕ)	6	17,3	8	25,0	0,57**
2+ (21-100 КОЕ)	14	37,0	9	36,4	0,36**
3+ (более 100 КОЕ)	42	67,7	41	70,7	0,73*
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Значительное большинство бактериовыделителей выделяли лекарственно-устойчивые штаммы МБТ – 59 (95,2 %) больных основной группы и 57 (98,3 %) группы сравнения ($p = 0,99$, ТТФ), при этом у большинства выявляли рост штаммов МБТ с МЛУ и ШЛУ – у 58 (93,5 %) больных первой и 56 (96,6 %) – второй группы ($p = 0,99$, ТТФ) (таблица 10).

Всем наблюдаемым пациентам назначали противотуберкулезную химиотерапию, большинству – по IV и V режиму с учетом спектра лекарственной устойчивости, согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951.

Несмотря на назначения и показания к стационарному лечению, все больные, вошедшие в настоящее исследование, по разным причинам отказались или прервали прием противотуберкулезных препаратов и написали письменный отказ от госпитализации.

Таблица 10 – Частота лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких с бактериовыделением в наблюдаемых группах

Вид лекарственной резистентности МБТ	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 62)		2 группа (n = 58)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Чувствительность	3	4,8	1	1,7	0,62**
Монорезистентность	0	0,0	0	0,0	—
Полирезистентность	1	1,6	1	1,7	0,99**
МЛУ (без ШЛУ)	39	62,9	35	60,3	0,69*
ШЛУ	19	30,7	21	36,3	0,56*
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Далее все пациенты наблюдались амбулаторно у фтизиатра по месту жительства. Периодически прерывали лечение в сроки от 2 до 6 месяцев и вновь возобновляли специфическую химиотерапию 19 (28,8 %) больных первой и 16 (25,4 %) – второй группы ($p = 0,67$, χ^2). Принимали препараты в течение 1–3 месяцев и затем прекращали 35 (53,0 %) и 32 (50,8 %) пациента в наблюдаемых группах ($p = 0,80$, χ^2). Полностью отказались от приема назначенных препаратов, несмотря на убедительные беседы с фтизиатром 12 (18,2 %) больных основной группы и 15 (23,8 %) – группы сравнения ($p = 0,43$, χ^2). Таким образом, большинство наблюдаемых пациентов, так или иначе, принимали противотуберкулезные препараты – либо периодически с перерывами, либо начинали прием и прекращали (таблица 11).

Таблица 11 – Варианты отрывов от лечения у наблюдаемых больных туберкулезом легких

Отрывы от лечения	Группы наблюдения				p*
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Периодические отрывы с возобновлением приема ПТП	19	28,8	16	25,4	0,67
Прием ПТП в течение нескольких месяцев с последующим отрывом	35	53,0	32	50,8	0,80
Отказ от приема ПТП	12	18,2	15	23,8	0,43
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Наиболее часто выявляли следующую сопутствующую патологию у пациентов в наблюдаемых группах: никотиновую зависимость – в 62 (93,9 %) и 60 (95,2 %) случаях ($p = 0,99$, ТТФ), алкогольную зависимость – в 48 (72,7 %) и 50 (79,4 %) случаях ($p = 0,34$, χ^2), опиоидную зависимость – в 29 (43,9 %) и 26 (41,2 %) ($p = 0,76$, χ^2), ВИЧ-инфекцию (IVБ стадия) – в 16 (24,2 %) и 11 (17,5 %) ($p = 0,34$, χ^2), вирусные гепатиты (В, С, В + С) – в 41 (62,1 %) и 43 (68,2 %) случаях ($p = 0,47$, χ^2), ХОБЛ – в 29 (43,9 %) и 30 (47,6 %) случаях ($p = 0,68$, χ^2). Все больные с сопутствующей туберкулезу ВИЧ-инфекцией не были привержены к приему антиретровирусной терапии. Существенных различий в частоте заболеваний, сопутствующих деструктивному туберкулезу легких, у больных исследуемых групп не было отмечено (таблица 12).

Таблица 12 – Сопутствующая патология у наблюдаемых больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению

Сопутствующая патология	Группы наблюдения				P
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Никотиновая зависимость (курильщики)	62	93,9	60	95,2	0,99**
Алкогольная зависимость	48	72,7	50	79,4	0,34*
Опиоидная зависимость	29	43,9	26	41,2	0,76*
ВИЧ-инфекция	16	24,2	11	17,5	0,34*
Вирусные гепатиты (В, С, В + С)	41	62,1	43	68,2	0,47*
ХОБЛ	29	43,9	30	47,6	0,68*
Сахарный диабет	8	4,5	9	3,2	0,80**
Артериальная гипертензия	11	16,7	10	15,9	0,90*
Ишемическая болезнь сердца	4	6,1	3	4,8	0,99**
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	14	21,2	11	17,5	0,59*
Три и более сопутствующих заболевания	40	60,6	36	57,1	0,69*
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Более, чем у половины пациентов – у 40 (60,6 %) и 36 (57,1 %) наблюдался отягощенный коморбидный статус (3 и более сопутствующих заболевания) ($p = 0,69$, χ^2). Несмотря на то, что большинство наблюдаемых больных при составлении письменного отказа от стационарного лечения указали личные и семейные обстоятельства, основной мотивационной причиной к принятию данного решения послужила необходимость ежедневного употребления алкоголя и (или) наркотических препаратов. Каждый пациент, вошедший в настоящее исследование, страдал алкогольной или наркотической зависимостью, а в 11 (16,7 %) случаях в основной группе и 13 (20,6 %) – в группе сравнения отмечалась одновременно и алкогольная, и наркотическая зависимость ($p = 0,56$, χ^2).

Подавляющее большинство больных обеих групп были курильщиками сигарет, что явилось одним из факторов развития ХОБЛ у 29 (43,9 %) и 30 (47,6 %) пациентов ($p = 0,68, \chi^2$).

Таблица 13 – Наблюдаемые симптомы у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению

Симптомы, характерные для деструктивного туберкулеза легких	Группы наблюдения				p*
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Снижение массы тела	29	43,9	31	49,2	0,55
Повышение температуры тела	33	50,0	36	57,1	0,42
Слабость	17	25,8	12	19,0	0,36
Кашель сухой	10	15,2	13	20,6	0,42
Кашель продуктивный	27	40,9	28	44,4	0,69
Боль в грудной клетке	12	18,2	14	22,2	0,57
Симптомы отсутствовали	25	37,9	24	38,1	0,98
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Наиболее характерными симптомами у больных деструктивным туберкулезом легких являются: снижение массы тела, повышение температуры тела, слабость, кашель сухой или продуктивный и боль в грудной клетке. Среди пациентов с низкой приверженностью к лечению, вошедших в исследование, симптомы, характерные для деструктивного туберкулеза легких, наблюдались в 41 (62,1 %) случае в первой и в 39 (61,9 %) – во второй группе ($p = 0,98, \chi^2$) (таблица 13). Существенных различий в частоте наблюдаемых симптомов у больных исследуемых групп не было отмечено. При этом одновременно пять клинических симптомов заболевания на фоне нерегулярного лечения или полного его отсутствия наблюдались более, чем у половины пациентов обеих групп – у 36 (54,5 %) больных первой и 32 (50,8 %) – второй группы ($p = 0,67, \chi^2$).

У 54 (81,8 %) больных первой группы и 47 (74,6 %) – второй группы были выявлены отклонения от нормальных показателей в гемограмме ($p = 0,32, \chi^2$).

Существенных различий в частоте отклонений картины крови у наблюдаемых групп пациентов не было отмечено (таблица 14).

Таблица 14 – Наблюдаемые отклонения показателей в гемограмме у наблюдаемых больных

Отклонения от нормальных показателей в гемограмме	Группы наблюдения				p*
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Снижение гемоглобина	16	24,2	11	17,4	0,34
Лейкоцитоз $10,0 \times 10^9/\text{л}$ и более	27	40,9	28	44,4	0,69
Увеличение палочкоядерных нейтрофилов	32	48,5	34	54,0	0,53
Увеличение СОЭ от 15 до 30 мм/час	19	28,8	16	25,4	0,67
Увеличение СОЭ более 30 мм/час	35	53,0	31	49,2	0,67
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Спирографическое исследование проведено у всех пациентов обеих групп. Результаты спирометрических показателей оценивались путем сравнения с должными величинами функции внешнего дыхания, принятыми Европейским респираторным обществом: нормальные значения ЖЕЛ и ОФВ₁ – 80 % должных величин; ОФВ₁/ЖЕЛ % – 70 %, ПОС и СОС₂₅₋₇₅ – 60 % [129]. Средние величины вышеперечисленных показателей соответствовали в обеих группах нормальным, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$, U-критерий Манна – Уитни) (таблица 15).

Таблица 15 – Средние величины показателей внешнего дыхания в % к должным величинам у больных сравниваемых групп

Показатели функции внешнего дыхания	Группы наблюдения		p*
	1 группа (n = 66)	2 группа (n = 63)	
ЖЕЛ	82,1 ± 18,5	81,9 ± 17,8	> 0,05
ОФВ ₁	72,2 ± 19,1	72,8 ± 19,6	
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	78,8 ± 16,3	79,3 ± 16,9	
ПОС	64,5 ± 22,4	65,4 ± 21,8	
СОС ₂₅₋₇₅	62,3 ± 23,9	62,8 ± 22,4	
Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни.			

В основной группе у 36 (54,6 %) больных и в группе сравнения – у 37 (58,7 %) наблюдались значения ЖЕЛ выше 80% должных величин ($p = 0,63, \chi^2$) (таблица 16). Статистически значимых различий по значениям ЖЕЛ среди пациентов наблюдаемых групп не выявлено.

Таблица 16 – Распределение больных в сравниваемых группах по значениям ЖЕЛ

Значения ЖЕЛ	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Нормальные значения (80% и выше к должным величинам)	36	54,6	37	58,7	0,63*
В пределах 70–79 %	15	22,7	15	23,9	0,89*
В пределах 60–69 %	9	13,6	6	9,5	0,79**
Ниже 60 %	6	9,1	5	7,9	0,99**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Клинические проявления (одышка, цианоз, частота сердечных сокращений в покое) вместе с показателями ФВД легли в основу определения степени тяжести хронической дыхательной недостаточности у наблюдаемых пациентов. У

большинства больных анализируемых групп отмечалось отсутствие дыхательной недостаточности – у 57 (83,8 %) человек и 46 (80,7 %) человек группы сравнения ($p = 0,64$, χ^2) (таблица 17). Статистически значимых различий по степени дыхательной недостаточности среди пациентов наблюдаемых групп не выявлено.

Таблица 17 – Степень хронической дыхательной недостаточности у наблюдаемых больных

Степень дыхательной недостаточности	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Отсутствует	48	72,7	50	79,4	0,39*
I степень	14	21,2	11	17,4	0,59*
II степень	4	6,1	2	3,2	0,68**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Таблица 18 – Характер и частота изменений трахеобронхиального дерева, выявляемых при помощи фибробронхоскопии

Характер и частота изменений	Группы наблюдения				p*
	1 группа (n = 39)		2 группа (n = 28)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Атрофический эндобронхит	27	69,2	17	60,7	0,47
Катаральный эндобронхит	12	30,8	11	39,3	
Примечание: * – χ^2 Пирсона.					

Эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева проведено всем больным основной группы, выполнялась диагностическая фибробронхоскопия непосредственно перед установкой эндобронхиального клапана как первый этап процедуры. В группе сравнения диагностическую фибробронхоскопию удалось выполнить 45 (71,4 %) пациентам, остальные отказались от предложенного обследования. Изменения слизистой оболочки

бронхов выявлены в 39 (59,1 %) и 28 (62,2 %) случаях в наблюдаемых группах ($p = 0,74$, χ^2). Статистически значимых различий в характере и частоте изменений трахеобронхиального дерева, выявляемых эндоскопически, среди пациентов наблюдаемых групп не выявлено (таблица 18). Эндоскопическая картина специфического поражения бронхиального дерева – инфильтративная форма туберкулеза бронхов выявлялась в 23 (34,8 %) случаях в основной группе и в 18 (40,0 %) – в группе сравнения ($p = 0,58$, χ^2). Противопоказаний к установке ЭК не было выявлено ни в одном случае.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в обеих группах наблюдались пациенты с деструктивным туберкулезом легких с социальной дезадаптацией в связи с хроническим алкоголизмом и/или наркоманией. У большинства больных обеих групп сохранялось бактериовыделение, у большинства бактериовыделителей определялась МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Во всех случаях были выявлены показания к применению метода КББ. Анализируемые группы сопоставимы по полу, возрасту, клиническому диагнозу перед включением в исследование, продолжительности заболевания, распространенности изменений в легких, симптомам заболевания, расположению, количеству и размерам полостей распада, бактериовыделению, лекарственной чувствительности, показателям функции внешнего дыхания, эндоскопической картине, сопутствующей патологии.

ГЛАВА 3 ВОЗМОЖНОСТИ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ

3.1 Метод установки эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии

Согласно цели и задачам настоящего исследования всем больным основной группы производилась КББ, ЭК устанавливали в бронхи кавернизированных сегментов или долей легких с целью достижения временного ателектаза отделов легкого, пораженных деструктивным процессом.

В лечении пациентов использовался ЭК производства ООО «Медланг», разработанный д.м.н. профессором Левиным А. В. При назначении КББ руководствовались существующими показаниями и противопоказаниями, изложенными в Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений [95].

Установка клапана в бронх во всех случаях производилась под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии в условиях эндоскопического кабинета ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр». Все инсталляции ЭК больным, вошедшим в настоящее исследование, выполнены лично автором, врачом-эндоскопистом Фадеевым П. А.

Для определения показаний к КББ проводили полное клинико-рентгенологическое обследование, включающее электрокардиографию, спирографию, фибробронхоскопию, обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции, МСКТ органов грудной клетки.

После установки ЭК выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки в день установки или на следующие сутки. После выписки из стационара рекомендовали провести рентгенологический контроль (обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции, МСКТ органов

грудной клетки) через 1 месяц и 3 месяца с последующей консультацией фтизиатра

Благодаря сохраненному сознанию у пациента, после установки эндобронхиального клапана в блокируемый бронх, представилось возможным попросить больного покашлять и, под фиброоптическим контролем, убедиться в надежной фиксации клапана. Выбор именно этой методики был продиктован социальными и психологическими особенностями пациентов в связи с ожиданием ранней выписки из стационара за самовольный уход на амбулаторный этап лечения или полного отказа от стационарного лечения после клапанной бронхоблокации и уходом через четыре - шесть часов после выполнения эндоскопического пособия. Сложившаяся ситуация продиктовала необходимость разработки более надежного способа установки эндобронхиального клапана с исключением риска миграции на амбулаторном этапе в условиях отсутствия возможности выполнения фибробронхоскопии по месту жительства. Этим методом выбора установки клапана стала фибробронхоскопия под местной анестезией.

С целью премедикации и подавления выработки слюны, бронхиального секрета за 20–30 мин до процедуры больному внутримышечно вводили 1–2 мл 1 %-ного раствора димедрола и 1,0 мл 0,1 %-ного раствора атропина сульфата. При возникновении у пациента психологического дискомфорта в премедикацию дополнительно включали внутримышечную инъекцию 2 %-ного раствора промедола в объеме 1,0 мл. Процедуру производили в положении больного лежа на спине. Анестезию ротоглотки осуществляли 10 %-ным раствором лидокаина. Бронхоскоп вводили через рот с применением ротоблокатора. При продвижении фибробронхоскопа по дыхательным путям последовательно орошали 2 %-ным раствором лидокаина голосовые связки, трахею, шпору трахеи, каждый главный бронх обоих легких и планируемый для установки клапана бронх. На данном этапе необходимо не допустить, чтобы общая доза лидокаина не превысила токсическую дозу – 400 мг. После осмотра оценивали диаметр устья блокируемого бронха при помощи эндоскопической линейки. 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 (мокрота, слюна) аспирировали через фибробронхоскоп. Далее фибробронхоскоп извлекали и на дистальный его конец надевали клапан необходимого размера (рисунок 9).



Рисунок 9 – Фиксация эндобронхиального клапана на тубус фибробронхоскопа

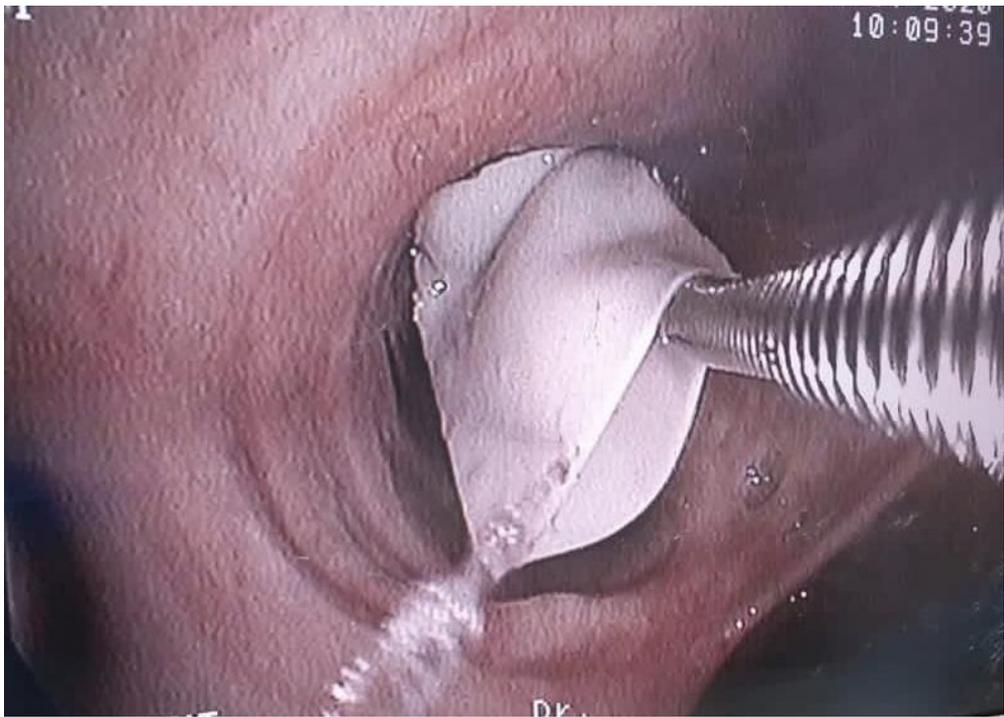


Рисунок 10 – Установка эндобронхиального клапана в блокируемый бронх при помощи фибробронхоскопии (эндофотография)



Рисунок 11 – Установленный эндобронхиальный клапан (эндофотография)

Далее фибробронхоскоп с установленным клапаном проводили через верхние дыхательные пути в полость ротоглотки. Эндоскопист просил больного глубоко вдохнуть и в момент раскрытия голосовой щели проводил дистальный конец фибробронхоскопа с установленным на нём клапаном в трахею и в блокируемый бронх (рисунок 10). Затем, удерживая клапан в бронхе, эндоскопист под оптическим контролем извлекал фибробронхоскоп из клапана. Далее эндоскопист просил больного покашлять для оценки надежности крепления клапана в бронхе и его функции (рисунок 11).

При несоответствии размера эндобронхиального клапана размеру блокируемого бронха возможна миграция клапана в процессе установки, особенно при активизации пациента (покашливании). В таком случае клапан извлекали и повторяли установку клапана большего диаметра.

3.2 Метод удаления эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии

Удаление клапана проводили с помощью фибробронхоскопии под местной анестезией с использованием эндоскопических инструментов (биопсийные щипцы или полипэктомическая петля). При удалении биопсийными щипцами 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 клапан. При возникновении технических сложностей при фиксации петли к основанию лепестка из-за нарастания воспалительных грануляций, удаление производили путем фиксации петли за корпус эндобронхиального клапана.

3.3 Характеристика выполненных клапанных бронхоблокаций у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению

При локализации полостей в верхней доле легкого ЭК устанавливался в верхнедолевые бронхи, при локализации в шестом сегменте – в сегментарный бронх шестого сегмента. При локализации деструктивных изменений в различных долях одного легкого и необходимости инсталляции двух клапанов, оба клапана устанавливались одновременно. При двустороннем деструктивном туберкулезе легких КББ выполнялась последовательно, сначала с одной стороны, затем с другой. Всего больным основной группы было инсталлировано 94 клапана (таблица 19).

Таблица 19 – Локализация и количество установленных эндобронхиальных клапанов у больных основной группы

Локализация установленного ЭК	Основная группа (n = 66)		
	абс. чис.	%	Количество установленных ЭК
Правый верхнедолевой бронх	12	18,2	12
Левый верхнедолевой бронх	11	16,7	11
Правый нижнедолевой бронх	3	4,5	3
Левый нижнедолевой бронх	4	6,1	4
Левый верхнезональный бронх	2	3,1	2
Левый верхнезональный бронх и В6	14	21,2	28
Левый В6	3	4,5	3
Правый верхнедолевой бронх и правый В6	7	10,6	14
Правый В6	3	4,5	3
Правый верхнедолевой бронх и левый верхнезональный бронх	7	10,6	14
Всего	66	100	94

Осложнений КББ во время и после процедуры не наблюдалось. У трех пациентов во время инсталляции ЭК врачом-эндоскопистом зафиксирована миграция клапана из-за неверно подобранного размера, ЭК удаляли и переустанавливали другой клапан большего диаметра. Метод КББ под местной анестезией позволил проверить надежность установки ЭК путем просьбы покашлять пациента во время процедуры, что дало возможность убедиться в том, что клапан установлен правильно. Благодаря этому, откашливания и миграции клапана после его установки не наблюдалось ни у одного больного вплоть до удаления.

Среди пациентов основной группы 8 (12,1 %) больных покинули стационар через четыре-шесть часов после установки ЭК, отказавшись от стационарного этапа. Несмотря на многочисленные беседы о необходимости стационарного лечения и приема противотуберкулезных препаратов, все эти пациенты отказались от химиотерапии, но их удалось убедить выполнить КББ. Далее пациенты выбыли по месту жительства, получив памятку и рекомендации по приему противотуберкулезных препаратов, однако, вернувшись домой, продолжили злоупотреблять алкоголем и категорически избегать химиотерапии.

Остальные 58 (87,9 %) пациентов остались на лечении в стационаре, больным было выполнено контрольное рентгенологическое обследование после КББ, при интенсивном кашле пациентам назначались кодеинсодержащие препараты.

После КББ у 18 (27,3 %) больных возникал кашель, который купировался во всех случаях назначением противокашлевых средств (терпинкод, коделак).

Контрольную обзорную рентгенографию органов грудной клетки выполнили после установки ЭК 58 пациентам, оставшимся на стационарном лечении. Гиповентиляционные изменения вследствие КББ наблюдались у 39 (59,1 %) пациентов, в остальных случаях отмечалось формирование ателектаза.

Четверо из оставшихся в стационаре больных в течение одной-двух недель написали письменный отказ и выписались по месту жительства, где полностью прекратили прием противотуберкулезных препаратов. Остальные 54 пациента

также оформили самовольный уход в более длительные сроки – от одного до трех месяцев после установки ЭК, при этом по месту жительства данные больные либо прекращали химиотерапию (35 человек), либо прерывали и вновь возобновляли лечение (19 человек). Таким образом, у большинства больных туберкулезом в основной группе в разные сроки единственным методом лечения была КББ.

Всем пациентам выдавалась памятка, предписывающая по прибытию по месту жительства обратиться к фтизиатру для наблюдения, рентгенологического контроля и лечения противотуберкулезными препаратами. Сотрудники амбулаторно-поликлинического отделения фтизиопульмонологического центра контролировали явку пациентов к районным фтизиатрам и делали записи в амбулаторных картах. При неявке пациента фтизиатры осуществляли визит на дом.

За период наблюдения на амбулаторном этапе по причине неуклонного прогрессирования специфического процесса на фоне полного отказа от лечения, несмотря на проводимое лечение, летальные исходы возникли у четырех пациентов основной группы. Остальные 62 пациента были направлены в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», где проводилось удаление ЭК и полное клинико-рентгенологическое обследование. Длительность временной окклюзии составила в среднем 420 дней и колебалась в сроки от 11 до 15 мес.

3.4 Клинический пример применения клапанной бронхоблокации у больного деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению

Для иллюстрации эффективности КББ у больного двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом верхних долей обоих легких с ШЛУ возбудителя и низкой приверженностью к лечению представляется следующее клиническое наблюдение.

Больной П., 37 лет, житель Забайкальского края. Впервые туберкулез

легких выявлен при профилактическом осмотре в 2015 г. От стационарного лечения в туберкулезном отделении ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» категорически отказался.

Наблюдался и лечился у фтизиатра по месту жительства амбулаторно с диагнозом «Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ (+)». Чувствительность МБТ к препаратам 1-го ряда была сохранена, лечение назначено по I режиму химиотерапии. Принимал препараты нерегулярно, отрывы от лечения длились полгода и более, постоянно злоупотреблял алкоголем. В марте 2018 г. при очередном клинкорентгенологическом обследовании выявлено формирование фиброзных каверн в верхних долях обоих легких с обсеменением нижележащих долей. Имело место обильное бактериовыделение, получены данные о лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, капреомицину и фторхинолонам. На заседании центральной врачебной комиссии в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» утвержден диагноз «Фиброзно-кавернозный туберкулез верхних долей обоих легких в фазе обсеменения. МБТ (+). ШЛУ». Предложено лечение по V режиму в стационарных условиях и, в связи с наличием каверн в верхних долях обоих легких, выполнение КББ ПВДБ и ЛВДБ. Пациент от стационарного лечения отказался, а на установку эндобронхиального клапана дал согласие.

19.03.2018 госпитализирован в стационарное туберкулезное отделение ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр». При поступлении предъявлял жалобы на периодический малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), слабость, снижение массы тела. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание с обеих сторон, справа – с жестким оттенком. Температура тела нормальная. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 18 в 1 мин, частота сердечных сокращений 68 в 1 мин.

Рентгенологически (МСКТ органов грудной клетки) перед установкой клапана (рисунок 12) в верхних отделах обоих легких определялись полости с

четкими неровными контурами, фиброз и множественные сливные очаги. В нижних отделах обоих легких определялись разнокалиберные очаги во всех отделах.

20.03.2018 во время фибробронхоскопии под местной анестезией выполнена КББ ПВДБ. 22.03.2018 аналогично выполнена КББ ЛВДБ. Осложнений после установки эндобронхиального клапана не возникало.

23.03.2018 пациент отказался от дальнейшего лечения в стационаре и был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства. Перед выпиской проведено рентгенологическое обследование и выявлены признаки лечебного коллапса верхних долей обоих легких.

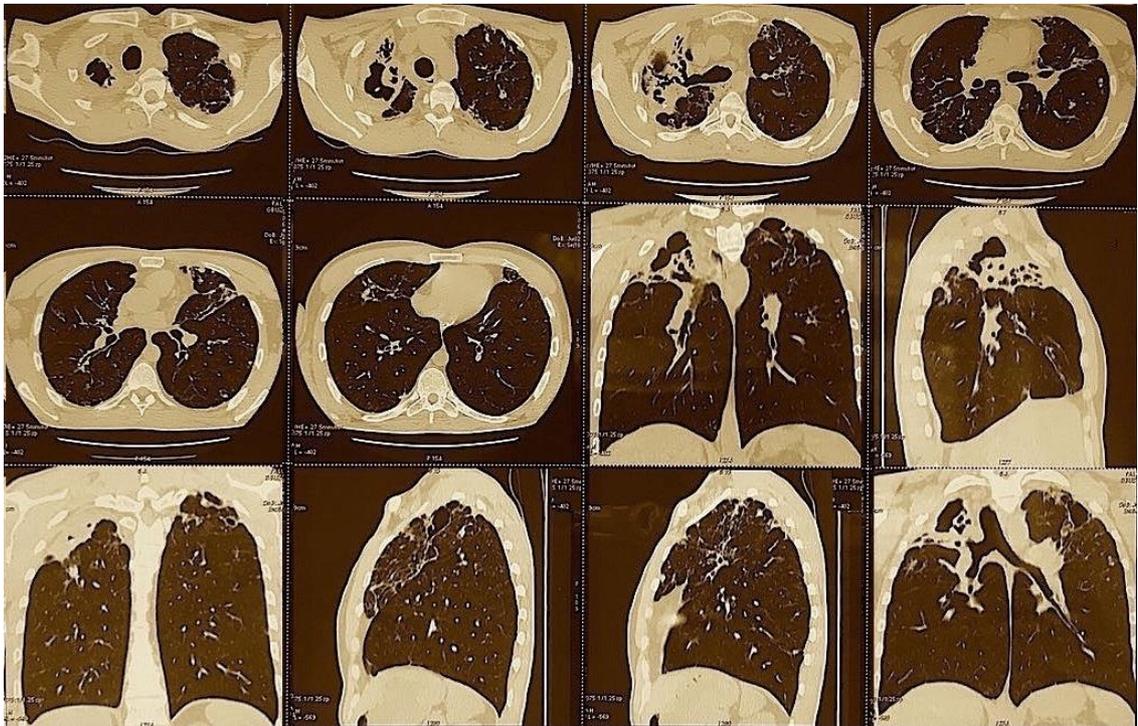


Рисунок 12 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента П. перед установкой эндобронхиального клапана

По прибытии по месту жительства пациент обратился к фтизиатру в туберкулезный кабинет. Начато лечение по рекомендованному V режиму. Через 6 недель зарегистрирован отрыв от лечения, пациент злоупотреблял алкоголем, на прием к фтизиатру не являлся в течение 7 мес. В октябре 2018 г. фтизиатр

осуществил очередной визит на дом к больному, во время которого врачу удалось мотивировать пациента продолжить прием химиопрепаратов. Больной возобновил визиты в туберкулезный кабинет, где проводился контролируемый прием химиопрепаратов и выдавался продуктовый паек.

Отмечена положительная динамика процесса в виде прекращения бактериовыделения. 04.02.2019 направлен в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», где были удалены оба клапана одновременно при помощи фибробронхоскопии с использованием местной анестезии. На следующий день после манипуляции выполнена контрольная МСКТ органов грудной клетки (рисунок 13), отмечено закрытие полости распада в верхней доле правого легкого, деструкция в верхней доле левого легкого приняла вид санированной каверны (уменьшение в размерах, тонкие стенки, отсутствие бактериовыделения).



Рисунок 13 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента П. после завершения клапанной бронхоблокации через 10,5 мес.

В дальнейшем больной продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства. На заседании врачебной комиссии зафиксировано закрытие каверны в правом легком и излечение каверны в левом легком.

Таким образом, КББ позволила добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в условиях нерегулярного многомесячного отказа от приема химиопрепаратов, злоупотребления алкоголем у больного двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом с ШЛУ возбудителя.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ

4.1 Эффективность клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада

Во фтизиатрии прекращение бактериовыделения (абациллирование) и ликвидация полостей распада считаются важными критериями эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких. Согласно критериям включения в исследование, у всех больных наблюдаемых групп определялись полостные изменения в легочной ткани. Бактериовыделение (положительные результаты мокроты методом люминесцентной микроскопии и/или методом посева) наблюдалось в большинстве (120 (93,0 %) случаев в наблюдаемых группах.

Эффективность результатов КББ на фоне низкой приверженности к лечению у больных, вошедших в настоящее исследование, оценивали на основании контрольного клинического, рентгенологического и микробиологического обследования в основной группе после удаления эндобронхиального клапана. Пациентам, которым установку ЭК не выполняли (группа сравнения), контрольное обследование проводили через 12–15 месяцев от момента включения в исследование.

Для проведения контрольного обследования больные основной группы через 12 месяцев после КББ приглашались в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», где им выполнялось полное клиничко-рентгенологическое обследование и удаление ЭК. Часть пациентов группы сравнения удавалось направить на обследование во фтизиопульмонологический центр, остальные больные обследованы фтизиатрами по месту жительства в районах Забайкальского края. Больным второй группы проводили полное клиничко-рентгенологическое обследование, включающее

МСКТ органов грудной клетки для оценки динамики деструктивного процесса в легких. Микробиологическое исследование мокроты проводили всем пациентам обеих групп согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951.

Применение метода КББ при отказе от стационарного этапа лечения и при нерегулярном приеме химиопрепаратов через 12–15 месяцев после установки ЭК и его удаления обеспечило абацеллирование среди 66 пациентов у 42 (67,7 %) больных в течение первых девяти месяцев после инсталляции ЭК (таблица 20).

Таблица 20 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных через 12–15 месяцев после инсталляции эндобронхиального клапана

Группы больных		Всего больных	Из них абацеллировано				
			всего	в том числе в сроки (мес.)			
				1–3	4–6	7–9	10–15
1 группа	абс. чис.	62	42	6	20	16	0
	%	100,0	67,7	14,3	47,6	38,1	0,0
2 группа	абс. чис.	58	14	1	5	6	2
	%	100,0	24,1	7,1	35,7	42,9	14,3
p			< 0,001*	0,67**	0,54**	0,76**	0,06**
Примечания:							
1. * – χ^2 Пирсона;							
2. ** – ТТФ.							

Среди больных, которым не применялась КББ и которые лечились нерегулярно, прекращение бактериовыделения было достигнуто лишь в 14 (24,1 %) случаях ($p < 0,001$, χ^2), из них длительностью более 1 года – у 2 (14,3 %) пациентов ($p = 0,06$, ТТФ). Метод КББ позволил повысить шансы на достижение абацеллирования (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 2,96–14,74).

Благодаря созданию временного лечебного ателектаза, достигаемого путем инсталляции ЭК и его удаления через 12–15 месяцев удалось добиться ликвидации деструктивных изменений у 40 (60,6 %) пациентов (основная группа) на фоне низкой приверженности к лечению (таблица 21). В группе сравнения

деструктивные изменения ликвидированы только у 12 (19,0 %) больных ($p < 0,001, \chi^2$), что объясняется нерегулярным приемом химиотерапии или полным отказом от нее. Таким образом, шансы достижения закрытия каверны при использовании метода КББ у больных деструктивным туберкулезом легких в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов и асоциального поведения (злоупотребление алкоголем, наркомания) оказались более высокими (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 2,94–14,55).

Таблица 21 – Частота и сроки закрытия каверн у больных через 12–15 месяцев после инсталляции эндобронхиального клапана

Группы больных		Всего больных	Из них с ликвидацией деструктивных изменений				
			всего	в том числе в сроки (мес.)			
				1–3	4–6	7–9	10–15
1 группа	абс. чис.	66	40	7	11	12	10
	%	100,0	60,6	17,5	27,5	30,0	25,0
2 группа	абс. чис.	63	12	1	3	5	3
	%	100,0	19,0	8,3	25,0	41,7	25,0
p			< 0,001*	0,66**	0,99**	0,49**	0,99**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.							

У всех больных наблюдаемых групп, у которых наблюдалась ликвидация каверн, было достигнуто прекращение бактериовыделения, либо его не было на момент включения в исследование, результаты лечения у этих пациентов были расценены как «значительное улучшение» (таблица 22).

У 3 (4,5 %) пациентов основной группы и 2 (3,2 %) – группы сравнения были отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде сохранения олигобациллярности (у одного больного первой группы) или прекращения бактериовыделения с уменьшением полостей в размерах ($p = 0,99$, ТТФ), эти случаи отнесены к категории «улучшение».

Таблица 22 – Результаты лечения больных в наблюдаемых группах через 12–15 месяцев после включения в исследование

Результат лечения	Группы наблюдения				p
	1 группа (n = 66)		2 группа (n = 63)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Значительное улучшение	40	60,6	12	19,0	< 0,001*
Улучшение	3	4,5	2	3,2	0,99*
Ухудшение	19	28,8	37	58,8	0,001*
Летальный исход	4	6,1	12	19,0	0,03**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

У 23 (34,8 %) и 49 (77,8 %) пациентов на фоне низкой приверженности к лечению наблюдалось «ухудшение» – прогрессирование специфического процесса ($p < 0,001$, χ^2), приведшее к летальному исходу у 4 (6,1 %) и 12 (19,0 %) больных в наблюдаемых группах ($p = 0,03$, ТТФ).

Необходимо отметить, что сам факт установки ЭК и необходимость больному периодически являться на прием к фтизиатру для обследования и многократные убеждения врачей о необходимости приема противотуберкулезных препаратов побудил 15 (22,7 %) пациентов возобновить прием противотуберкулезных препаратов. Создание временного лечебного ателектаза при помощи КББ и возобновление полноценной химиотерапии позволило добиться в основной группе более высоких результатов, чем в группе сравнения. Полученные данные о результатах лечения больных наблюдаемых групп, свидетельствуют о том, что метод КББ в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов и асоциального поведения (злоупотребление алкоголем, наркомания) позволяет существенно повысить шансы достижения «значительного улучшения» (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 2,94–14,55). У больных без применения метода КББ выше шансы закономерного прогрессирования специфического процесса («ухудшение») на фоне нерегулярного лечения, вплоть до полного отказа от

химиотерапии (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 3,00–14,28) и летального исхода (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 1,11–11,99).

4.2 Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению

Для выявления факторов, влияющих на эффективность КББ, в зависимости от результатов лечения наблюдаемые пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: 1А подгруппу составили пациенты (n = 40), у которых наблюдалось закрытие полостных изменений в легких, 1Б подгруппу – больные (n = 26), у которых установкой ЭК деструктивные изменения ликвидировать не удалось.

У 3 (11,5 %) пациентов подгруппы 1Б на фоне установки ЭК отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде уменьшения полостей в размерах и абациллирования в двух случаях и снижения интенсивности бактериовыделения до олигобациллярности у одного больного, у остальных 23 (88,5 %) пациентов наблюдалось прогрессирование специфического процесса на фоне низкой приверженности к химиотерапии, приведшее к летальному исходу в 4 случаях из них.

Для определения прогностических факторов эффективности метода КББ у наблюдаемых больных были проанализированы следующие критерии: продолжительность заболевания туберкулезом, размеры и локализация деструктивных изменений в легких, наличие множественных каверн, данные о бактериовыделении и наличии лекарственной устойчивости, уровень блокируемого бронха, степень отрыва от лечения (периодический, неполный, полный). У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией (16 пациентов) между группами исследован уровень Т-клеточного иммунитета.

Таблица 23 – Продолжительность заболевания туберкулезом легких у больных сравнимых подгрупп

Продолжительность заболевания	Подгруппы основной группы				p
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
От 6 до 12 мес.	27	67,5	11	42,3	0,04*
От 1 года до 2 лет	12	30,0	2	7,7	0,04**
От 2 до 3 лет	1	2,5	6	23,1	0,01**
Свыше 3 лет	0	0,0	7	26,9	< 0,001**

Примечания:
 1. * – χ^2 Пирсона;
 2. ** – ТТФ.

Таблица 24 – Распределение пациентов наблюдаемых подгрупп по расположению каверн

Локализация каверн в легких	Подгруппы основной группы				p
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
В пределах верхней доли	26	65,0	6	23,1	0,001**
В верхней доле и шестом сегменте	10	25,0	11	42,3	0,14*
В нижней доле	4	10,0	9	34,6	0,02**

Примечания:
 1. * – χ^2 Пирсона;
 2. ** – ТТФ.

При анализе влияния фактора продолжительности заболевания туберкулезом на закрытие деструктивных изменений после КББ были выявлены статистически значимые различия в наблюдаемых группах (таблица 23). При длительности болезни менее двух лет полости закрывались чаще – в 1А подгруппе в 39 (97,5 %) случаях, чем сохранялись – в 1Б подгруппе в 13 (50,0 %) случаях. Шансы ликвидации полостей распада благодаря установке

клапана повышались у пациентов, заболевших туберкулезом не позже двух лет (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 4,64–327,74). При хронически текущем деструктивном процессе продолжительностью более двух лет после удаления ЭК деструктивные изменения чаще сохранялись – в 1Б подгруппе у 13 (50,0 %) больных, чем закрывались – в 1А подгруппе в 1 (2,5 %) случае ($p < 0,001$, ТТФ). Шансы сохранения каверн на фоне КББ оказались выше (ОШ = 13,0; 95 % ДИ 4,64–327,74).

Локализация каверн также оказала на влияние на закрытие деструктивных изменений при установке ЭК (таблица 24), каверны чаще закрывались при их верхнедолевом расположении – 26 (65,0 %) случаев в 1А подгруппе против 6 (23,1 %) в 1Б подгруппе ($p = 0,001$, ТТФ). Шансы ликвидации полостей распада при расположении в верхней доле легкого были высокими (ОШ = 4,33; 95 % ДИ 2,02–18,97).

Нижнедолевая локализация полостей распада оказалась отрицательным прогностическим фактором сохранения каверн при использовании метода КББ – в подгруппе 1Б оказалось 9 (34,6 %) таких пациентов, в подгруппе 1А – 4 (10,0 %) ($p = 0,02$, ТТФ). При расположении деструктивных изменений в нижней доле легкого шансы их незакрытия на фоне установки ЭК были выше (ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,28–17,69).

Оценивали размеры деструктивных изменений в подгруппах как наиболее вероятный фактор, влияющий на закрытие полостей распада в легких (таблица 25). В 1А подгруппе более чем у половины больных зажившие полости распада были небольших размеров (до 2 см в диаметре) – у 23 (57,5 %) пациентов, в 1Б подгруппе – в 8 (30,8 %) случаях полости такого размера не закрылись на фоне КББ ($p = 0,04$, ТТФ). Шансы закрытия деструктивных изменений размером до 2 см в диаметре были высокими (ОШ = 2,88; 95% ДИ 1,07–8,63).

Таблица 25 – Размеры деструктивных изменений у больных наблюдаемых подгрупп

Размеры полостей распада	Подгруппы основной группы				p*
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
До 2 см (мелкие)	23	57,5	8	30,8	0,04
От 2 до 4 см (средние)	13	32,5	8	30,8	0,99
От 4 до 6 см (крупные)	4	10,0	10	38,4	0,01
Примечание: ** – ТТФ.					

Крупные каверны наблюдались только у 4 (10,0 %) больных 1А подгруппы, в 1Б подгруппе таких пациентов было 10 (38,4 %) ($p = 0,01$, ТТФ). Шансы на сохранение полостей распада размером 4–6 см после удаления ЭК были выше (ОШ = 2,50; 95% ДИ 1,53–20,65).

У всех 6 больных со скудным бактериовыделением (метод посева 1+) применение КББ позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада ($p = 0,04$, ТТФ) (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных наблюдаемых подгрупп

Колониеобразующие единицы	Подгруппы основной группы				p*
	1А подгруппа (n = 36)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
1+ (1-20 КОЕ)	6	16,7	0	0	—
2+ (21-100 КОЕ)	10	27,7	4	15,4	0,11
3+ (более 100 КОЕ)	20	55,6	22	84,6	0,03
Примечание: * – ТТФ.					

Таблица 27 – Частота лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких с бактериовыделением в наблюдаемых подгруппах

Вид лекарственной резистентности МБТ	Подгруппы основной группы				p
	1А подгруппа (n = 36)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Чувствительность	2	5,6	1	3,8	0,99**
Полирезистентность	1	2,8	0	0,0	—
МЛУ (без ШЛУ)	26	72,2	13	50,0	0,11*
ШЛУ	7	19,4	12	46,2	0,03**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

Сохраняющееся перед установкой ЭК обильное бактериовыделение (3+) явилось фактором, отрицательно влияющим на эффективность КББ: в подгруппе 1А оказались 20 (55,6 %) пациентов, в подгруппе 1Б – 22 (84,6 %) ($p = 0,03$, ТТФ). Шансы на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ при обильном бактериовыделении были высокими (ОШ = 1,10; 95% ДИ 1,26–15,39).

Отрицательным прогностическим фактором, влияющим на закрытие полостей распада, является наличие бактериовыделения с МЛУ и ШЛУ возбудителя. В 1А подгруппе больных с МЛУ МБТ было 26 (72,2 %), во 1Б подгруппе – 13 (50,0 %) ($p = 0,11$, ТТФ). Среди наблюдаемых пациентов наличие ШЛУ возбудителя туберкулеза оказалось неблагоприятным фактором эффективности КББ (таблица 27), деструктивные изменения были ликвидированы (1А подгруппа) у 7 (19,4 %) больных, полости сохранялись (1Б подгруппа) у 12 (46,2 %) пациентов с ШЛУ ($p = 0,03$, ТТФ). У больных туберкулезом с ШЛУ МБТ шансы сохранения деструктивных изменений при использовании КББ оказались высокими (ОШ = 1,71; 95% ДИ 1,15–10,99).

Таблица 28 – Локализация установленного эндобронхиального клапана у наблюдаемых больных

Локализация установленного ЭК	Подгруппы основной группы				p*
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Правый верхнедолевой бронх	10	25,0	2	7,7	0,11
Левый верхнедолевой бронх	9	22,5	2	7,7	0,18
Правый нижнедолевой бронх	1	2,5	2	7,7	0,56
Левый нижнедолевой бронх	1	2,5	3	11,5	0,29
Левый верхнезональный бронх	2	5,0	0	0,0	—
Левый верхнезональный бронх и В6	7	17,5	7	26,9	0,38
Левый В6	1	2,5	2	7,7	0,56
Правый верхнедолевой бронх и правый В6	3	7,5	4	15,4	0,42
Правый В6	1	2,5	2	7,7	0,56
Правый верхнедолевой бронх и левый верхнезональный бронх	5	12,5	2	7,7	0,69
Примечание: ** – ТТФ.					

При оценке влияния на эффективность КББ локализации установленного ЭК в блокируемых бронхах не выявлены статистически значимые различия, что не оказывало влияние на закрытие полостей распада в наблюдаемых группах (таблица 28).

Оказалось больше в подгруппе 1Б больных с сопутствующей алкогольной зависимостью – 25 (62,5 %) и 23 (88,4 %) ($p = 0,03$, ТТФ) и с сопутствующей ХОБЛ – 8 (20,0 %) и 21 (80,8 %) ($p = 0,03$, ТТФ) (таблица 29). Таким образом, шансы не закрытия каверн при использовании КББ у больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению при наличии алкоголизма (ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,18–17,97) и сопутствующей ХОБЛ (ОШ = 2,6; 95 % ДИ 4,84–58,38) были высокими.

Таблица 29 – Сопутствующая патология у больных наблюдаемых подгрупп

Сопутствующая патология	Подгруппы основной группы				p
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Никотиновая зависимость (курильщики)	38	95,0	24	92,3	0,99**
Алкогольная зависимость	25	62,5	23	88,4	0,03**
Опиоидная зависимость	14	35,0	15	57,7	0,07*
ВИЧ-инфекция	9	22,5	7	26,9	0,77**
Вирусные гепатиты (В, С, В + С)	21	52,5	20	76,9	0,07**
ХОБЛ	8	20,0	21	80,8	0,001**
Сахарный диабет	4	10,0	4	15,4	0,70**
Артериальная гипертензия	6	15,0	5	19,2	0,74**
Ишемическая болезнь сердца	2	5,0	2	7,7	0,64**
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	9	22,5	5	19,2	0,99**
Три и более сопутствующих заболевания	22	55,0	18	69,2	0,31**
Примечания:					
1. * – χ^2 Пирсона;					
2. ** – ТТФ.					

Закрытие полости распада наблюдалось у всех пяти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл (таблица 30). В 1А подгруппе оказались 3 (33,3 %) пациента с количеством CD4+-лимфоцитов от 100 до 350 кл/мкл, а в подгруппе 1Б – 2 (28,6 %) (p = 0,99, ТТФ). Таким образом, шансы закрытия каверн оказались высокими у ВИЧ-инфицированных больных при состоянии Т-клеточного иммунитета с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл (ОШ = 7,0; 95 % ДИ 1,50–293,27).

Таблица 30 – Уровень иммуносупрессии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в сравниваемых подгруппах

Количество CD4+-лимфоцитов	Подгруппы основной группы				p*
	1А подгруппа (n = 9)		1Б подгруппа (n = 7)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
< 100 кл/мкл	1	11,1	5	71,4	0,03
100 - 250 кл/мкл	1	11,1	1	14,3	0,99
250 - 350 кл/мкл	2	22,2	1	14,3	0,99
> 350 кл/мкл	5	55,6	0	0,0	—
Примечание: * – ТТФ.					

При уровне CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл в наблюдаемых подгруппах выявлена обратная тенденция, деструктивные изменения сохранялись у 5 (71,4 %) больных (1Б подгруппа), закрытие полостей распада достигнуто лишь у 1 (11,1 %) пациента (1А подгруппа) ($p = 0,03$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада на фоне КББ при уровне Т-клеточного иммунитета менее 100 кл/мкл (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,42–282,46) были высокими.

Прием противотуберкулезных препаратов и отрывы от лечения оказали значительное влияние на эффективность КББ (таблица 31). Среди больных, периодически принимавших показанные схемы химиотерапии с последующими отрывами, закрытие полостей распада (1А группа) достигнуто у 16 (40,0 %) пациентов, полости не закрылись (1Б группа) только у 3 (11,5 %) человек ($p = 0,01$, χ^2). Таким образом, шансы ликвидации деструктивных изменений при применении метода КББ у больных, хоть и периодически, но принимавших химиопрепараты, оказались высокими (ОШ = 5,33; 95 % ДИ 1,31–19,90).

Таблица 31 – Отрывы от лечения у больных туберкулезом легких наблюдаемых подгрупп

Отрывы от лечения	Подгруппы основной группы				p
	1А подгруппа (n = 40)		1Б подгруппа (n = 26)		
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	
Периодические отрывы с возобновлением приема ПТП	16	40,0	3	11,5	0,01**
Прием ПТП в течение нескольких месяцев с последующим отрывом	23	57,5	12	46,2	0,37*
Отказ от приема ПТП	1	2,5	11	42,3	< 0,001**
Примечания: 1. * – χ^2 Пирсона; 2. ** – ТТФ.					

У больных, прервавших курс химиотерапии, но получавших препараты в течение нескольких месяцев, статистическая разница между подгруппами отсутствует. Однако, более, чем у половины таких пациентов полости распада удалось ликвидировать, поэтому метод КББ настоятельно рекомендован к применению и при таком отрыве от лечения.

Полный отказ от приема химиопрепаратов обусловил низкую эффективность КББ – в 1Б подгруппе в 11 (42,3 %) случаях полости не закрылись, наблюдалось неуклонное прогрессирование процесса, приведшее к летальному исходу у четырех человек. У данной категории злостно уклоняющихся от лечения лиц установка ЭК была использована как «метод отчаяния», хотя у 1 (2,5 %) пациента в 1А подгруппе удалось ликвидировать деструктивные изменения ($p < 0,001$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада при полном отказе от химиотерапии были высокими (ОШ = 11,0; 95% ДИ 3,39–241,15).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, предлагаемый метод КББ в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, оказался высокоэффективным методом, увеличившим частоту прекращения

бактериовыделения и закрытия полостей распада, несмотря на нерегулярный прием химиопрепаратов или полный отказ от них. Факт установки ЭК, необходимость периодически проходить обследование и появляться у фтизиатра, убедительные беседы врачей с больным о необходимости приема противотуберкулезных препаратов позволили у 22,7 % пациентов основной группы возобновить химиотерапию. Таким образом, применение ЭК позволило добиться «значительного улучшения» в 60,6 % случаев, что оказалось значительно выше, аналогичный показатель у больных, которым не применялся метод КББ (19,0 %).

Метод КББ оказался наиболее эффективным у больных, болеющих туберкулезом легких не более двух лет, с верхнедолевой локализацией деструктивного процесса, с мелкими размерами полостей распада (до 2 см в диаметре), со скудным бактериовыделением (1-20 КОЕ), с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, факт возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения.

Факторами, ассоциированными с сохранением деструктивных изменений на фоне КББ стали: хронически текущий деструктивный процесс в легких более двух лет, нижнедолевая локализация полостей распада, крупные размеры каверн (от 4 до 6 см), сохраняющееся обильное бактериовыделение, ШЛУ возбудителя, наличие алкогольной зависимости, сопутствующая ХОБЛ, уровень иммунодефицита менее 100 кл/мкл при сочетанной ВИЧ-инфекции, полный отказ от химиотерапии.

При этом, учитывая общую эффективность КББ у вошедших в исследование больных, а также факт достижения благоприятных изменений на фоне применения ЭК в виде прекращения бактериовыделения и уменьшения полостей в размерах в 11,5 % случаях в подгруппе 1Б, необходимо трактовать выявленные предикторы неэффективности предлагаемого метода как отрицательные прогностические факторы и рекомендовать использование метода КББ у всех больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российская Федерация относится к странам с высоким бременем туберкулеза, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей [18]. В данных условиях особое эпидемиологическое значение приобретает проблема низкой приверженности к лечению, так как нерегулярный бесконтрольный прием противотуберкулезных препаратов обуславливает неудачи в лечении. По разным причинам не принимают назначенные препараты 10–15 % пациентов, которым показана химиотерапия [4, 48, 94]. Среди таких больных большинство – массивные бактериовыделители, выделяющие устойчивые к противотуберкулезным препаратам микобактерии туберкулеза, что еще более усугубляет эпидемиологическую ситуацию по заболеванию.

Наличие сопутствующей патологии (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и прочие заболевания) требует приема еще большего количества препаратов, среди которых возникают лекарственные взаимодействия, что обуславливает частые токсические лекарственные осложнения. Среди таких групп пациентов в 70 % случаев формируется отрицательное отношение к лечению в стационаре и приему противотуберкулезных препаратов [28, 36, 47, 88].

В Забайкальском крае в 2019 году 36 (7,7 %) пациентов, зарегистрированных в предыдущем году, по разным причинам прервали курс химиотерапии (форма №8-ТБ), в 2018 году таких пациентов было 29 (5,6 %). Данные лица внесли свой отрицательный вклад в статистические показатели исходов лечения впервые выявленных больных. Подобная тенденция прослеживается и в других территориях Сибири и Дальнего Востока [56].

Таким образом, несмотря на снижение количества пациентов с активным туберкулезом, в стране сохраняется ряд нерешенных проблем, приводящих к утяжелению контингента больных. Одной из них является проблема низкой приверженности к лечению, больные данной категории представляют собой очень сложный как в медицинском и эпидемиологическом, так и социальном аспекте контингент. Несомненно, назрела необходимость активизировать научный поиск

возможностей излечения таких пациентов, решение данной задачи является актуальной для современной фтизиатрии.

Основой к разработке новой методики лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, послужила высокая эффективность метода КББ, успешно зарекомендовавшего себя во фтизиатрической практике [31, 33, 67, 84, 92, 107]. Литературных данных о применении метода КББ у больных туберкулезом, уклоняющихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезной химиотерапии, выявлении факторов, влияющих на эффективность метода у данной категории пациентов, а также об использовании метода в амбулаторных условиях среди отечественных и зарубежных источников не обнаружено.

Цель настоящего исследования – повышение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к пребыванию в стационаре и приему противотуберкулезных препаратов путем применения метода КББ.

Проведено открытое рандомизированное контролируемое интервенционное проспективное клиническое исследование, в которое вошли 205 пациентов, состоявших на диспансерном учете в Забайкальском крае в период с 2015 по 2020 год. Согласно критериям не включения в исследование по разным причинам были исключены 76 человек. Таким образом, в настоящее исследование включены 129 больных. Все вошедшие в исследование больные, несмотря на медицинские показания, подписали письменный отказ от стационарного этапа лечения.

Тактика комплексного лечения вошедших в исследование больных включала в себя назначение противотуберкулезной химиотерапии несколькими препаратами с учетом лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, лечение сопутствующей патологии и КББ бронхов кавернизированных сегментов легких с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом, у больных основной группы. При этом, несмотря на врачебные назначения, больные отрывались от лечения в следующих вариантах: сразу полностью отказывались от приема назначенных препаратов,

несмотря на убедительные беседы с фтизиатром; периодически прерывали лечение в сроки от 2 до 6 месяцев; начинали принимать препараты в течение 1–3 месяцев и затем прекращали прием препаратов.

Все больные, вошедшие в исследование, были приглашены в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Чита), где им было проведено полное клинико-рентгенологическое и бактериологическое обследование и предложено стационарное лечение. Часть пациентов сразу отказались от госпитализации, другие больные начали стационарное лечение, но прервали его по разным причинам в сроки от 1 до 3 месяцев.

Методом случайных чисел было выделено две сопоставимые по клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания группы больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и к пребыванию в стационаре. В первую группу (основная, $n = 66$) вошли больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, самовольно прервавшие стационарный этап лечения, и которым применялся метод КББ. Во вторую группу (сравнения, $n = 63$) включены больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, самовольно прервавшие стационарный этап лечения, у которых не применялся метод КББ.

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.

Оцениваемые результаты клинического исследования: клинические и лабораторные параметры больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению в группах с выполненной КББ и без применения данного метода по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада в лёгких.

Использовали оценку результатов лечения на основании

клинико-рентгенологических и лабораторных исследований: «значительное улучшение» – стойкое прекращение бактериовыделения и ликвидация деструктивных изменений, «улучшение» – нормализация общего состояния больного, устранение явлений интоксикации, прекращение бактериовыделения или сохраняющаяся олигобациллярность, полное или частичное рассасывание очагов диссеминации и перифокального воспаления, уменьшение размера каверн, «ухудшение» - прогрессирование процесса у пациентов, несмотря на проводимое лечение, в ряде случаев приводящее к «летальному исходу».

Среди больных, включенных в настоящее исследование, преобладали пациенты в возрасте от 20 до 40 лет: 72,7 % человек в основной группе и 69,8 % – в группе сравнения ($p = 0,72$, χ^2). Средний возраст больных первой группы составил $32,2 \pm 2,9$ года, второй группы – $34,2 \pm 2,6$ года ($p > 0,05$, U). В основной группе мужчин было 65,2 %, в группе сравнения 63,5 % ($p = 0,85$, χ^2), городских жителей – 39,4 % и 34,9 % соответственно ($p = 0,60$, χ^2). Контакт с больными туберкулезом легких до заболевания установлен в 47,0 % случаев в первой группе и в 39,6 % – во второй группе ($p = 0,40$, χ^2). Группа инвалидности на момент включения в исследование была установлена у 15,2 % и 12,7 % больных ($p = 0,80$, ТТФ).

У большинства больных в наблюдаемых группах на момент включения в исследование туберкулез легких выявлен в ближайшие два года. В течение первого года наблюдали 57,6 % больных первой и 58,7 % – второй группы ($p = 0,90$, χ^2), от одного года до двух лет – 21,2 % и 33,3 % пациентов наблюдаемых групп ($p = 0,12$, χ^2). Средняя продолжительность заболевания составила ($1,18 \pm 0,19$) года в основной группе и ($1,25 \pm 0,11$) года – в группе сравнения ($p > 0,05$, U).

К моменту включения в исследование у большинства больных наблюдались инфильтративная – в 57,6 % случаях в основной и 50,8 % – группы сравнения ($p = 0,44$, χ^2) и диссеминированная формы туберкулеза – у 30,3 % пациентов в первой и у 34,9 % во второй группе ($p = 0,58$, χ^2). Кавернозный туберкулез был диагностирован у 7,6 % и 11,1 % больных ($p = 0,55$, ТТФ), фиброзно-кавернозный

– в 4,5 % и 3,2 % случаях ($p = 0,99$, ТТФ) в наблюдаемых группах соответственно. Двустороннее субтотальное обсеменение легких наблюдалось у 87,9 % больных первой и у 87,3 % – второй группы ($p = 0,99$, ТТФ). Полостные изменения локализовались в пределах верхней доли у 48,5 % и 55,6 % пациентов в наблюдаемых группах ($p = 0,42$, χ^2), в верхней доле и шестом сегменте в 31,8 % случаев в первой и в 30,2 % – во второй группе ($p = 0,84$, χ^2), нижнедолевая локализация – у 19,7 % и 14,2 % больных ($p = 0,49$, ТТФ) в наблюдаемых группах соответственно.

В 47,0 % случаев в основной группе и 44,4 % – в группе сравнения определялись мелкие (до 2 см) деструкции ($p = 0,77$, χ^2). Средние (от 2 до 4 см) полости распада наблюдались у 31,8 % больных первой и 34,9 % – второй группы ($p = 0,71$, χ^2). Крупные каверны (от 4 до 6 см) выявлены у 21,2 % и 20,7 % пациентов ($p = 0,94$, χ^2) в наблюдаемых группах соответственно. Поликавернозное поражение наблюдалось у 62,1 % пациентов в основной группе и у 68,3 % – в группе сравнения ($p = 0,47$, χ^2). Двустороннее расположение деструктивных изменений в легких наблюдали в основной группе в 18,2 % случаев, в группе сравнения – в 22,2 % ($p = 0,57$, χ^2).

Перед включением в исследование бактериовыделение выявлялось в большинстве случаев в наблюдаемых группах – в 93,9 % в основной группе и в 92,1 % – в группе сравнения ($p = 0,74$, ТТФ). При этом выявить МБТ с помощью люминесцентной микроскопии удалось у 69,7 % больных первой и 69,8 % – второй группы ($p = 0,98$, χ^2), при этом у 45,7 % пациентов основной и у 38,6 % – группы сравнения методом люминесцентной микроскопии выявлялось более 10 КУМ в 1 поле зрения ($p = 0,50$, χ^2). Методом посева на плотные среды у 67,7 % пациентов в первой и у 70,7 % – во второй группе определяли обильное бактериовыделение (рост более 100 КОЕ) ($p = 0,73$, χ^2). Выявление МБТ методом прямой бактериоскопии у 2/3 пациентов в наблюдаемых группах и массивность бактериовыделения свидетельствует о тяжести процесса и высокой эпидемической опасности у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, вошедших в исследование.

Значительное большинство бактериовыделителей выделяли лекарственно-устойчивые штаммы МБТ – 95,2 % больных основной группы и 98,3 % группы сравнения ($p = 0,99$, ТТФ), при этом у большинства выявляли рост штаммов МБТ с МЛУ и ШЛУ – у 93,5 % больных первой и 96,6 % – второй группы ($p = 0,99$, ТТФ). С учетом теста на лекарственную чувствительность всем наблюдаемым пациентам назначали противотуберкулезную химиотерапию, большинству – по IV и V режиму. Несмотря на назначения и показания к стационарному лечению, все больные по разным причинам отказались или прервали прием противотуберкулезных препаратов и написали письменный отказ от госпитализации. Далее все пациенты наблюдались амбулаторно у фтизиатра по месту жительства. Периодически прерывали лечение в сроки от 2 до 6 месяцев и вновь возобновляли специфическую химиотерапию 28,8 % больных первой и 25,4 % – второй группы ($p = 0,67$, χ^2). Принимали препараты в течение 1–3 месяцев и затем прекращали 53,0 % и 50,8 % пациентов в наблюдаемых группах ($p = 0,80$, χ^2). Полностью отказались от приема назначенных препаратов, несмотря на убедительные беседы с фтизиатром 18,2 % больных основной группы и 23,8 % – группы сравнения ($p = 0,43$, χ^2).

Наиболее часто выявляли следующую сопутствующую патологию у пациентов в наблюдаемых группах: никотиновую зависимость – в 93,9 % и 95,2 % случаев ($p = 0,99$, ТТФ), алкогольную зависимость – в 72,7 % и 79,4 % случаев ($p = 0,34$, χ^2), опиоидную зависимость – в 43,9 % и 41,2 % ($p = 0,76$, χ^2), ВИЧ-инфекцию (IVБ стадия) – в 24,2 % и 17,5 % ($p = 0,34$, χ^2), вирусные гепатиты (В, С, В + С) – в 62,1 % и 68,2 % случаев ($p = 0,47$, χ^2), ХОБЛ – в 43,9 % и 47,6 % случаях ($p = 0,68$, χ^2). Все больные с сопутствующей туберкулезу ВИЧ-инфекцией не были привержены к приему антиретровирусной терапии. Отягощенный коморбидный статус (3 и более сопутствующих заболевания) наблюдался у 60,6 % и 57,1 % пациентов ($p = 0,69$, χ^2). Несмотря на то, что большинство наблюдаемых больных при составлении письменного отказа от стационарного лечения указали личные и семейные обстоятельства, основной мотивационной причиной к принятию данного решения послужила необходимость ежедневного

употребления алкоголя и (или) наркотических препаратов. Каждый пациент, вошедший в настоящее исследование, страдал алкогольной или наркотической зависимостью, при этом в 16,7 % случаев в основной группе и 20,6 % – в группе сравнения отмечалась одновременно и алкогольная, и наркотическая зависимость ($p = 0,56, \chi^2$).

Диагностическая фибробронхоскопия выполнена всем больным основной группы и 71,4 % группы сравнения, остальные отказались от предложенного обследования. Изменения слизистой оболочки бронхов выявлены в 59,1 % и 62,2 % случаев в наблюдаемых группах ($p = 0,74, \chi^2$, специфическое поражение бронхиального дерева в 34,8 % и 40,0 %, $p = 0,58, \chi^2$), при этом противопоказаний к установке ЭК не было выявлено ни у одного пациента.

Таким образом, больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, которым по характеру специфического процесса показана КББ, представляют собой сложный контингент пациентов, употребляющих наркотические вещества, страдающих алкоголизмом, отказывающиеся от АРВТ при сочетанной ВИЧ-инфекции, с наличием деструктивных изменений в легких и у большинства с сохраняющимся массивным бактериовыделением, в 93,5 % и 96,6 % случаев – МЛУ и ШЛУ штаммами МБТ.

Всем больным первой группы производилась установка ЭК в бронхи кавернизированных сегментов или долей легких, использовались клапаны производства ООО «Медланг». Установка ЭК в бронх во всех случаях производилась под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии в условиях эндоскопического кабинета ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр». Благодаря сохраненному сознанию у пациента, после установки ЭК представилось возможным попросить больного покашлять и убедиться в надежной фиксации клапана. Выбор этой методики был продиктован социальными и психологическими особенностями пациентов в связи с предполагаемой ранней выписки из стационара за самовольный уход на амбулаторный этап лечения или полного отказа от лечения после КББ и уходом

через несколько часов после выполнения эндоскопического пособия.

Осложнений КББ во время и после процедуры не наблюдалось. У трех пациентов во время инсталляции ЭК врачом-эндоскопистом зафиксирована миграция клапана из-за неверно подобранного размера, ЭК удаляли и переустанавливали другой клапан большего диаметра.

Среди пациентов основной группы 12,1 % больных покинули стационар через четыре-шесть часов после установки ЭК, отказавшись от стационарного этапа. Остальные 87,9 % больных остались на лечение в стационаре, при интенсивном кашле, возникавшем в 27,3 % случаях, назначались кодеинсодержащие противокашлевые препараты.

Четверо из оставшихся в стационаре больных в течение одной-двух недель написали письменный отказ и выписались по месту жительства, где полностью прекратили прием противотуберкулезных препаратов. Остальные 54 пациента также оформили самовольный уход в более длительные сроки – от 1 до 3 месяцев после установки ЭК, по месту жительства 35 больных прекратили химиотерапию, 19 пациентов прерывали и вновь возобновляли лечение. Таким образом, у большинства больных в основной группе в разные сроки единственным методом лечения была КББ.

Всем пациентам выдавалась памятка, предписывающая по прибытию по месту жительства обратиться к фтизиатру для наблюдения, рентгенологического контроля и лечения. При неявке пациента фтизиатры осуществляли визит на дом. Длительность временной окклюзии составила в среднем 420 дней и колебалась в сроки от 11 до 15 мес. Для проведения контрольного обследования больные основной группы через 12 месяцев после КББ приглашались в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», где им выполнялось полное клинико-рентгенологическое обследование и удаление ЭК. Часть пациентов контрольной группы удавалось направить на обследование в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», остальные больные обследованы по месту жительства.

Применение метода КББ при отказе от стационарного этапа лечения и при

нерегулярном приеме химиопрепаратов позволило через 12–15 месяцев после установки ЭК и его удаления обеспечить абациллирование в первой группе у 67,7 % больных в течение первых девяти месяцев после инсталляции ЭК. Среди больных второй группы прекращение бактериовыделения было достигнуто лишь в 24,1 % случаев ($p < 0,001$, χ^2), из них длительностью более одного года – у 14,3 % пациентов ($p = 0,06$, ТТФ). Шансы на достижение абациллирования при применении КББ оказались высокими (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 2,96–14,74).

Благодаря созданию временного лечебного ателектаза удалось добиться ликвидации каверн у 60,6 % больных основной группы. В группе сравнения деструктивные изменения были ликвидированы только у 19,0 % пациентов ($p < 0,001$, χ^2), что объясняется нерегулярным приемом химиотерапии или полным отказом от нее. Таким образом, шансы достижения закрытия каверны при использовании метода КББ у больных деструктивным туберкулезом легких в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов и асоциального поведения (злоупотребление алкоголем, наркомания) оказались более высокими (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 2,94–14,55).

У всех больных наблюдаемых групп, у которых наблюдалась ликвидация каверн и прекращение бактериовыделения, либо его не было на момент включения в исследование, результаты лечения были расценены как «значительное улучшение». У 4,5 % пациентов первой и 3,2 % – второй группы были отмечены благоприятные изменения в динамике туберкулезного процесса в виде сохранения олигобациллярности (у 1 больного основной группы) или прекращения бактериовыделения с уменьшением полостей в размерах ($p = 0,99$, ТТФ), эти случаи отнесены к категории «улучшение». В 34,8 % и 77,8 % случаев на фоне низкой приверженности к лечению наблюдалось «ухудшение» – прогрессирование специфического процесса ($p < 0,001$, χ^2), приведшее к летальному исходу у 6,1 % и 19,0 % больных ($p = 0,03$, ТТФ).

Необходимо отметить, что сам факт установки ЭК и необходимость больному периодически являться на прием к фтизиатру для обследования и многократные убеждения врачей о необходимости приема противотуберкулезных

препаратов побудил 22,7 % пациентов возобновить прием противотуберкулезных препаратов. Создание временного лечебного ателектаза при помощи КББ и возобновление полноценной химиотерапии позволило добиться в основной группе более высоких результатов, чем в группе сравнения. Полученные данные о результатах лечения больных наблюдаемых групп свидетельствуют о том, что метод КББ в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов и асоциального поведения (злоупотребление алкоголем, наркомания) позволяет существенно повысить шансы достижения «значительного улучшения» (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 2,94–14,55). У больных без применения метода КББ выше шансы закономерного прогрессирования специфического процесса («ухудшение») на фоне нерегулярного лечения, вплоть до полного отказа от химиотерапии (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 3,00 – 14,28) и летального исхода (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 1,11–11,99).

Для выявления факторов, влияющих на эффективность КББ, в зависимости от результатов лечения наблюдаемые пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: 1А подгруппу составили пациенты (n = 40), у которых наблюдалось закрытие полостных изменений в легких, 1Б подгруппу – больные (n = 26), у которых установкой ЭК деструктивные изменения ликвидировать не удалось.

При длительности болезни менее двух лет полости закрывались чаще – в 1А подгруппе в 97,5 % случаев, чем сохранялись – в 1Б подгруппе в 50,0 % случаев ($p < 0,001$, ТТФ). Шансы ликвидации полостей распада благодаря установке клапана повышались у пациентов, заболевших туберкулезом не позже двух лет (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 4,64–327,74). При хронически текущем деструктивном процессе продолжительностью более двух лет после удаления ЭК деструктивные изменения чаще сохранялись – в 1Б подгруппе у 50,0 %, чем закрывались – в 1А подгруппе в 2,5 % случаев. Шансы сохранения каверн на фоне КББ оказались выше (ОШ = 13,0; 95 % ДИ 4,64–327,74).

Каверны чаще закрывались при их верхнедолевом расположении в легком – в 65,0 % случаев в 1А подгруппе против 23,1 % в 1Б подгруппе ($p = 0,001$, ТТФ).

Шансы ликвидации полостей распада при расположении в верхней доле были высокими (ОШ = 4,33; 95 % ДИ 2,02–18,97). Нижнедолевая локализация полостей распада оказалась отрицательным прогностическим фактором сохранения каверн при использовании метода КББ – в подгруппе 1Б оказалось 34,6 % таких пациентов, в подгруппе 1А – 10,0 % ($p = 0,02$, ТТФ). При расположении деструктивных изменений в нижней доле легкого шансы их незакрытия на фоне установки ЭК были выше (ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,28–17,69).

Размеры деструктивных изменений оказались фактором, влияющим на закрытие полостей распада в легких. В 1А подгруппе более чем у половины больных зажившие полости распада были небольших размеров (до 2 см в диаметре) – у 57,5 % пациентов, во 1Б подгруппе – у 30,8 % больных с полостями такого размера они не закрылись на фоне КББ ($p = 0,04$, ТТФ). Шансы закрытия деструктивных изменений размером до 2 см в диаметре были высокими (ОШ = 2,88; 95 % ДИ 1,07–8,63). Крупные каверны наблюдались в 10,0 % случаев в 1А подгруппе, во 1Б подгруппе таких пациентов было 38,4 % ($p = 0,01$, ТТФ). Шансы на сохранение полостей распада размером 4–6 см после удаления ЭК были выше (ОШ = 2,50; 95 % ДИ 1,53–20,65).

У всех 6 больных со скудным бактериовыделением (метод посева 1+) применение КББ позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн (100 % эффективность). Сохраняющееся обильное бактериовыделение (3+) явилось фактором, отрицательно влияющим на эффективность комплексного лечения: в подгруппе 1А оказались 55,6 % пациентов, в подгруппе 1Б – 84,6 % ($p = 0,03$, ТТФ). Шансы на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ при обильном бактериовыделении были высокими (ОШ = 1,10; 95 % ДИ 1,26–15,39).

Отрицательным прогностическим фактором, влияющим на закрытие полостей распада, является наличие бактериовыделения с МЛУ и ШЛУ возбудителя. В 1А подгруппе больных с МЛУ МБТ было 72,2 %, в 1Б подгруппе – 50,0 % ($p = 0,11$, ТТФ). Среди наблюдаемых пациентов наличие ШЛУ возбудителя туберкулеза оказалось неблагоприятным фактором эффективности

КББ, деструктивные изменения были ликвидированы (1А подгруппа) у 19,4 % пациентов, полости сохранялись (1Б подгруппа) у 46,2 % пациентов с ШЛУ ($p = 0,03$, ТТФ). У больных туберкулезом с ШЛУ МБТ шансы сохранения деструктивных изменений при использовании КББ оказались высокими (ОШ = 1,71; 95 % ДИ 1,15–10,99).

Оказалось больше в подгруппе 1Б больных с сопутствующей алкогольной зависимостью – 62,5 % и 88,4 % ($p = 0,03$, ТТФ) и с сопутствующей ХОБЛ – 20,0 % и 80,8 % ($p = 0,03$, ТТФ). Шансы не закрытия каверн при использовании КББ у больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению при наличии алкоголизма (ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,18–17,97) и сопутствующей ХОБЛ (ОШ = 2,6; 95 % ДИ 4,84–58,38) были высокими.

У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией (16 пациентов) между подгруппами исследован уровень Т-клеточного иммунитета. Закрытие полости распада наблюдалось у всех пяти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4+-лимфоцитов более 350 кл/мкл (100 % эффективность). В 1А подгруппе оказались 33,3 % пациентов с количеством CD4+-лимфоцитов от 100 до 350 кл/мкл, а в подгруппе 1Б – 28,6 % ($p = 0,99$, ТТФ). Шансы закрытия каверн оказались высокими при состоянии Т-клеточного иммунитета с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл (ОШ = 7,0; 95 % ДИ 1,50–293,27).

При уровне CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл в наблюдаемых подгруппах выявлена обратная тенденция, деструктивные изменения сохранялись в 71,4 % случаев в 1Б подгруппе, закрытие полостей распада в 1А подгруппе достигнуто лишь в 11,1 % случаев ($p = 0,03$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада на фоне КББ при уровне Т-клеточного иммунитета менее 100 кл/мкл (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,42–282,46) были высокими.

Прием противотуберкулезных препаратов и отрывы от лечения оказали значительное влияние на эффективность КББ. Среди больных, периодически принимавших показанные схемы химиотерапии с последующими отрывами, закрытие полостей распада достигнуто у 40,0 % пациентов в 1А группе, полости

не закрылись только у 3 (11,5 %) человек в 1Б группе ($p = 0,01$, χ^2). Таким образом, шансы закрытия каверн при применении метода КББ у больных, хоть и периодически, но принимавших химиопрепараты, оказались высокими (ОШ = 5,33; 95 % ДИ 1,31– 19,90). У больных, прервавших курс химиотерапии, но получавших препараты в течение нескольких месяцев, статистическая разница между подгруппами отсутствует. Однако, более, чем у половины таких пациентов полости распада удалось ликвидировать, поэтому метод КББ настоятельно рекомендован к применению и при таком отрыве от лечения.

Полный отказ от приема химиопрепаратов обусловил низкую эффективность КББ – в 1Б подгруппе в 42,3 % случаев полости не закрылись, наблюдалось неуклонное прогрессирование процесса, приведшее к летальному исходу у четырех человек. У данной категории злостно уклоняющихся от лечения лиц установка ЭК была использована как «метод отчаяния», хотя в 2,5 % таких случаев в 1А подгруппе удалось ликвидировать деструктивные изменения ($p < 0,001$, ТТФ). Шансы сохранения полостей распада при полном отказе от химиотерапии были высокими (ОШ = 11,0; 95 % ДИ 3,39– 241,15).

Таким образом, метод КББ в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, оказался высокоэффективным методом, увеличившим частоту прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, несмотря на нерегулярный прием химиопрепаратов или полный отказ от них. Установка ЭК позволила добиться «значительного улучшения» в 60,6 % случаев, что оказалось значительно выше, аналогичный показатель у больных, которым не применялся метод КББ составил 19,0 %.

Установка ЭК оказалась наиболее эффективной у пациентов, болеющих туберкулезом легких не более двух лет, с верхнедолевой локализацией деструктивного процесса, с мелкими размерами полостей распада (до 2 см в диаметре), со скудным бактериовыделением (1–20 КОЕ), с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, факт возобновления приема химиотерапии на фоне

периодических отрывов от лечения.

Факторами, ассоциированными с сохранением деструктивных изменений на фоне КББ стали: хронически текущий деструктивный процесс в легких более двух лет, нижнедолевая локализация полостей распада, крупные размеры каверн (от 4 до 6 см), сохраняющееся обильное бактериовыделение, ШЛУ возбудителя, алкогольная зависимость, сопутствующая ХОБЛ, уровень иммунодефицита менее 100 кл/мкл при сочетанной ВИЧ-инфекции, полный отказ от химиотерапии.

Таблица 32 – Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных, вошедших в настоящее исследование и больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (Петрова Я. К., 2018) [67]

Полученные данные в исследованиях	Больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению (n = 66), вошедшие в настоящее исследование	Больные деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (n = 68) (Петрова Я.К., 2018)
Эффективность клапанной бронхоблокации		
Прекращение бактериовыделения	67,7 %	75,0 %
Закрытие полостей распада	60,6 %	55,9 %
Факторы эффективности КББ	Шансы ликвидации полостей распада	
Длительность заболевания менее двух лет	ОШ = 3,0; 95 % ДИ 4,64–327,74	По данному фактору не выявлены достоверные различия
Верхнедолевая локализация каверн	ОШ = 4,33; 95 % ДИ 2,02–18,97	ОШ = 3,39; 95 % ДИ 1,14–10,10
Мелкие размеры каверн	ОШ = 2,88; 95 % ДИ 1,07–8,63	ОШ = 6,5; 95 % ДИ 1,90–22,24
Умеренное бактериовыделение	Наблюдалось в 100 % случаев	Наблюдалось в 100 % случаев
CD4+-лимфоциты более 250 кл/мкл при ВИЧ-и.	ОШ = 7,0; 95 % ДИ 1,50–293,27	ОШ = 17,31; 95 % ДИ 4,41–67,99

Продолжение таблицы 32

Приверженность к АРВТ при ВИЧ-и.	Все больные с ВИЧ-и. не привержены к АРВТ	ОШ = 41,25; 95 % ДИ 6,68–254,67
Периодические отрывы от химиотерапии с последующим возобновлением	ОШ = 5,33; 95 % ДИ 1,31–19,90	Нет данных
Факторы неэффективности КББ	Шансы сохранения полостей распада	
При длительности заболевания более двух лет	ОШ = 13,0; 95 % ДИ 4,64–327,74	По данному фактору не выявлены достоверные различия
Нижнедолевая локализация каверн	ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,28–17,69	По данному фактору не выявлены достоверные различия
Крупные размеры каверн	ОШ = 2,50; 95 % ДИ 1,53–20,65	ОШ = 4,08; 95 % ДИ 1,32–12,65
Умеренное бактериовыделение	По данному фактору не выявлены достоверные различия	ОШ = 4,29; 95 % ДИ 1,49–12,37
Обильное бактериовыделение	ОШ = 1,10; 95 % ДИ 1,26–15,39	ОШ = 15,75; 95 % ДИ 3,20–77,57
МЛУ возбудителя	По данному фактору не выявлены достоверные различия	ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,44–17,34
ШЛУ возбудителя	ОШ = 1,71; 95 % ДИ 1,15–10,99	ОШ = 9,13; 95 % ДИ 1,03–80,89
Сопутствующая алкогольная зависимость	ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,18–17,97	Нет данных
Сопутствующая ХОБЛ	ОШ = 2,6; 95 % ДИ 4,84–58,38	Нет данных
Количество CD4+-лимфоцитов от 100 до 250 кл/мкл	По данному фактору не выявлены достоверные различия	ОШ = 3,25; 95 % ДИ 1,20–8,84

Окончание таблицы 32

Количество CD4+-лимфоцитов менее 100 кл/мкл	ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,42–282,46	ОШ = 15,85; 95 % ДИ 1,88–134,01
Полный отказ от приема химиотерапии	ОШ = 11,0; 95 % ДИ 3,39–241,15	Нет данных

Петрова Я. К. (2018) определила факторы, влияющие на эффективность КББ у больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. По данным автора, метод наиболее эффективен 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, у приверженных к приему антиретровирусных препаратов. Автором определены отрицательные прогностическими факторами эффективности КББ: размеры полостей распада от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение, множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, уровень иммунодефицита с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 250 кл/мкл [67, 92, 107, 125]. В настоящем исследовании представилось актуальным сравнить полученные данные – факторы, влияющие на эффективность КББ у пациентов с низкой приверженностью к лечению с результатами исследования Петровой Я. К. (2018).

В вышеупомянутом исследовании Петровой Я. К. метод КББ применен в комплексном лечении 68 больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Благодаря установке ЭК прекращение бактериовыделения было достигнуто у 75 % больных, закрытие полостей распада – у 55,9 %, что коррелирует с данными, полученными в настоящем исследовании (таблица 32). В обоих исследованиях полученные прогностические факторы эффективности одинаково соотносятся к предикторам закрытия или сохранения полостей распада на фоне использования клапанной бронхоблокации. В настоящем исследовании у больных с низкой приверженностью к лечению определены предикторы эффективности КББ по длительности заболевания туберкулезом, по сопутствующей алкогольной зависимости и сопутствующей

ХОБЛ, по типу отрывов от лечения (периодические отрывы, полный отказ). По фактору «МЛУ возбудителя» не выявлены достоверные различия, т. к. большинство больных, вошедших в основную группу, были с МЛУ (93,5 %).

При этом, учитывая общую эффективность КББ у вошедших в исследование больных, а также факт достижения благоприятных изменений на фоне применения ЭК в виде прекращения бактериовыделения и уменьшения полостей в размерах в 11,5 % случаях в подгруппе 1Б, необходимо трактовать выявленные предикторы неэффективности предлагаемого метода как отрицательные прогностические факторы и рекомендовать использование метода КББ у всех больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная новая тактика лечения больных деструктивным туберкулезом легких, основанная на установке эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента, показана больным деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре.

2. Больные деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, которым по характеру специфического процесса показана клапанная бронхоблокация, представляют собой сложный контингент пациентов, употребляющих наркотические вещества (43,9 %), являющихся курильщиками сигарет (93,9 %), страдающих алкоголизмом (72,7 %), хронической обструктивной болезнью легких (43,9 %), ВИЧ-инфекцией (24,2 %), вирусными гепатитами (В, С, В + С) (62,1 %), с сохраняющимся бактериовыделением (93,9 %), множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью штаммами микобактерий туберкулеза (93,5 %).

3. Применение метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению позволило добиться прекращения бактериовыделения в 67,7 %, закрытия полостей распада в 60,6 % случаев, возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения в 22,7 % случаев, что, в свою очередь, обеспечило более высокую эффективность предложенной новой методики лечения сложной категории больных, чем у пациентов, которым клапан не устанавливали – аналогичные показатели составили 24,1 % и 19,0 % ($p < 0,001$, χ^2).

4. Метод клапанной бронхоблокации наиболее эффективен у больных с низкой приверженностью к лечению при длительности заболевания туберкулезом не более двух лет (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 4,64–327,74), с верхнедолевой

локализацией деструктивного процесса (ОШ = 4,33; 95 % ДИ 2,02–18,97), с размерами полостей распада до 2 см в диаметре (ОШ = 2,88; 95 % ДИ 1,07–8,63), со скудным бактериовыделением (100 % эффективность), с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ОШ = 7,0; 95 % ДИ 1,50–293,27), факт возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения (ОШ = 5,33; 95 % ДИ 1,31–19,90).

5. Отрицательными прогностическими факторами достижения закрытия каверн на фоне клапанной бронхоблокации у больных с низкой приверженностью к лечению стали: длительность заболевания туберкулезом более двух лет (ОШ = 13,0; 95 % ДИ 4,64–327,74), нижнедолевая локализация деструктивных изменений (ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,28–17,69), наличие полостей размерами от 4 до 6 см (ОШ = 2,50; 95 % ДИ 1,53–20,65), сохраняющееся обильное бактериовыделение (ОШ = 1,10; 95 % ДИ 1,26–15,39), ШЛУ возбудителя (ОШ = 1,71; 95 % ДИ 1,15– 10,99), алкогольная зависимость (ОШ = 4,6; 95 % ДИ 1,18– 17,97), сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ = 2,6; 95 % ДИ 4,84– 58,38), уровень CD4+ менее 100 кл/мкл (ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,42– 282,46), полный отказ от приема противотуберкулезных препаратов (ОШ = 11,0; 95 % ДИ 3,39– 241,15).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный метод лечения больных туберкулезом легких, основанный на установке эндобронхиального клапана с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом, рекомендован больным деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре.

2. Установка и удаление эндобронхиального клапана возможна под местной анестезией и рекомендована к применению в связи с отказом больного от приема противотуберкулезных препаратов.

3. Перед инсталляцией клапана обязательным является проведение обследования, включающего электрокардиографию, спирографию, мультисрезовую спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, обзорную рентгенографию органов грудной клетки.

4. Клапанная бронхоблокация рекомендуется к применению в возможно более ранние сроки, в первые годы заболевания.

5. После инсталляции эндобронхиального клапана в бронх под фиброоптическим контролем необходимо попросить больного покашлять, чтобы убедиться в надежности установки клапана и, при необходимости, переустановить клапан большего типоразмера.

6. При прибытии больного по месту жительства необходимо провести рентгенологический контроль сразу, через 1 месяц и через 3 месяца.

7. Необходимо среди пациентов, уклоняющихся от лечения, проводить мероприятия, направленные на повышение приверженности к приему показанных схем химиотерапии (убедительные беседы, контролируемое лечение, продуктовые пайки).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРВТ	Антиретровирусная терапия
БОМЖ	Без определенного места жительства
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУ	Государственное бюджетное учреждение
ГБУЗ	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГУЗ	Государственное учреждение здравоохранения
ДИ	Доверительный интервал
ЖЕЛ	Жизненная ёмкость легких
КББ	Клапанная бронхоблокация
КГБУЗ	Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
КОЕ	Колониеобразующая единица
ЛВДБ	Левый верхнедолевой бронх
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МСКТ	Мультисрезовая спиральная компьютерная томография
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОШ	Отношение шансов
ПАСК	Парааминосалициловая кислота
ПВДБ	Правый верхнедолевой 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
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
США	Соединенные Штаты Америки
ТТФ	Двусторонний точный тест Фишера

ФВД	Функция внешнего дыхания
ФГБОУ	Федеральное государственное бюджетное образовательное
ВО	учреждение высшего образования
ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное учреждение
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
ШЛУ	Широкая лекарственная устойчивость
ЭК	Эндобронхиальный клапан
CD4+	Мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig.
U	U-критерия Манна – Уитни
χ^2	Хи-квадрат Пирсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирон, М. Г. Секционное заседание 8 съезда фтизиатров «Образование и просвещение в области туберкулеза» / М. Г. Бирон // Проблемы туберкулеза и легких. – 2008. – № 2. – С. 3–9.
2. Бисенков, Л. Н. Неотложная хирургия груди / Л. Н. Бисенков, Н. В. Бебия, А. Н. Бельских ; под ред. Л. Н. Бисенкова [и др.]. – СПб. : Logos, 1995. – 309 с.
3. Богородская, Е. М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению / Е. М. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 3–10.
4. Богородская, Е. М. Отказ от лечения – основная причина низкой эффективности лечения больных туберкулезом / Е. М. Богородская, С. А. Стерликов, С. Е. Борисов; гл. ред. М.И. Перельман // Организация лечения больных туберкулезом : материалы Всерос. совещания гл. врачей и рук. орг.-метод. отд. противотуберкулез. учреждений РФ, 1-2 июля 2008 г. – Москва : НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, ООО «Рос. о-во фтизиатров», 2008. – С. 45–50.
5. Бойцов, В. Н. Хирургическая тактика и результаты лечения при профузных легочных кровотечениях / В. Н. Бойцов, А. А. Рунович, Г. Л. Грядасов // Грудная хирургия. – 1981. – № 4. – С. 53–36.
6. Васильева, И. А. Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / И. А. Васильева, Н. В. Кузьмина, Н. В. Мусатова. – Сургут : Изд. «Таймер», 2011. – 136 с.
7. Возможности оптимизации психологического состояния больных туберкулезом легких в процессе индивидуальной психологической коррекции / В. В. Стрельцов, Г. В. Баранова, Н. Н. Сиресина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 31–37.
8. Временная окклюзия бронхов при лёгочных кровотечениях / Э. И. Альтман, В. А. Попов, В. У. Шейкин [и др.] // Грудная хирургия. – 1987. – № 2. – С. 63–64.

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

10. 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.

11. Голубчиков, П. Н. Применение программы «Спутник» для привлечения наименее приверженных пациентов к лечению / П. Н. Голубчиков, Д. В. Таран, А. В. Соловьева // Туберкулез и болезни легких (Спецвыпуск). – 2014. – № 1. – С. 59–70.

12. Даминов, Э. А. Социальная поддержка больных туберкулезом легких / Э. А. Даминов, Р. К. Агафарова, Г. Ш. Мингазова // Туберкулез и болезни легких (Материалы IX съезда фтизиатров России). – 2011. – № 4. – С. 118.

13. Демальдинов, Д. А. Применение клапанной бронхоблокации в терапии деструктивных форм туберкулеза / Д. А. Демальдинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 123–124.

14. Динамика вентиляционной функции и диффузионной способности легких у больных деструктивными формами туберкулеза легких на фоне эндоскопической клапанной бронхоблокации / Л. Д. Кирюхина, И. А. Табанакова, О. С. Володич [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – № 4. – С. 80–87.

15. Дружинин, И. А. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких / И. А. Дружинин, Л. С. Каспарова, Н. В. Ясинецкая // Туберкулез и болезни легких (материалы IX съезда фтизиатров России). – 2011. – № 4. – С. 224.

16. Егоров, Е. А. Клинико-экономический анализ применения метода клапанной бронхоблокации для лечения больных деструктивным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью / Е. А. Егоров, Г. Е. Залетаева, Е. И. Кильдюшева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 11. – С. 61.

17. Еримбетов, К. Д. Клапанная бронхоблокация в лечении больных

туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью / К. Д. Еримбетов, Б. У. Бектурсинов, А. Л. Егизеков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 265–268.

18. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 9–21.

19. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 19–31.

20. Зимонин, П. Е. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных с легочными кровотечениями : специальность 14.00.27 «Хирургия», 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зимонин Павел Евгеньевич ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2006. – 19 с. : ил. – Библиогр.: с.16–19. – Место защиты: Алтайский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

21. Исторические аспекты приверженности к лечению больных туберкулезом / Н. Е. Хорошилова, А. В. Лушникова, В. А. Николаев, О. С. Мартышова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 15.

22. Карпущенко, В. Г. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире и России на современном этапе / В. Г. Карпущенко // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 3. – С. 8–12.

23. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростка / Е. С. Овсянкина, О. В. Ловачева, Л. В. Панова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 43–46.

24. Клапанная бронхоблокация в лечении больных острой эмпиемой

плевры с бронхоплевральными сообщениями / М. Д. Романов, В. И. Давыдкин, Е. М. Киреева [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16, № 1-2. – С. 75–76.

25. Клапанная бронхоблокация в лечении туберкулеза у больных с резекцией легкого / О. В. Ловачева, И. Ю. Шумская, Т. Р. Багдасарян [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 89–90.

26. Клинический случай излечения больного деструктивным диссеминированным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации / М. С. Ждакаев, О. В. Ловачева, И. В. Перминова, В. В. Рейхардт. // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 74–78.

27. Коллапсохирургия и клапанная блокация бронхов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: непосредственные и отдаленные результаты / Е. В. Медоваров, А. В. Павлунин, Н. И. Панченко [и др.] // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 119–126.

28. Колпакова, Т. А. Некоторые аспекты полиморбидности и полипрагмазии у больных туберкулезом и сахарным диабетом / Т. А. Колпакова // Медицинский альянс. – 2015. – № 2. – С. 42–46.

29. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов) / С. А. Юдин, О. Н. Барканова, А. С. Борзенко, В. В. Деларю // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 4. – С. 7–10.

30. Копылова, И. Ф. Медико-социальные характеристики умерших в 2017–2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области) / И. Ф. Копылова, Г. В. Кобелева, М. В. Примкулова // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 2. – С. 15–19.

31. Краснов, Д. В. Остеопластическая торакопластика, дополненная установкой эндобронхиального клапана, в комплексном лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : специальность 14.01.17 «Хирургия», 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Краснов Денис Владимирович ; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

– Новосибирск, 2011. – 46 с. : ил. – Библиогр. с. 39–45. – Место защиты: Алтайский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

32. Лебедева, О. Н. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких / О. Н. Лебедева // Проблемы туберкулеза и легких. – 2006. – № 12. – С. 13–16.

33. 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.

34. Легочное кровотечение: Эндоскопическая диагностика и лечение / А. М. Гасанов, Ш. Н. Даниелян, А. В. Миронов [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 2. – С. 43–47.

35. Леликова, В. Д. Социальная поддержка в лечении больных МЛУ туберкулезом / В. Д. Леликова, С. В. Корниенко, И. В. Иконина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 212.

36. Личность пациента туберкулез/ВИЧ / А. В. Мордык, Т. Ю. Удалова, С. В. Ситникова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 50–53.

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

38. Лукомский, Г. И. Бронхопульмонология / под ред. Г. И. Лукомского. – М., 1982. – 352 с.

39. Маркелов, Ю. М. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Ю. М. Маркелов, А. С. Лесонен // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 9. – С. 50–54.

40. Матвеева, Н. Ю. Проблемы приверженности к лечению в клинике туберкулеза / Н. Ю. Матвеева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 75.

41. Медико-социальная характеристика впервые выявленных пациентов с туберкулезом / Э. В. Бородулина, Е. А. Бородулина, Е. П. Гладунова, Е. С. Вдоушкина // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 41–46.
42. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара / Т. А. Колпакова, А. А. Татарина, А. В. Мальцев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2005. – № 3.
43. Методы сочетанной коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / С. Н. Скорняков, Е. И. Кильдюшева, Г. Е. Залетаева [и др.] // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 118–119.
44. Миниинвазивные технологии в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной травмой с доминирующей травмой груди / Е. А. Цеймах, А. В. Бондаренко, А. А. Меньшиков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №7. – С. 47–55.
45. Мордовкина, М. А. Психологическое сопровождение фтизиатрических пациентов / М. А. Мордовкина, С. А. Юдин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-8. – С. 1532–1535.
46. Мышкова, Е. П. Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. П. Мышкова, С. В. Склюев // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 18. – С. 1296–1299.
47. Нарышкина, С. Л. Приверженность к лечению больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) / С. Л. Нарышкина, Л. В. Хромова, С. А. Кадышев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 5. – С. 70.
48. Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы / Б. И. Гельцер, К. И. Шахгельдян, Е. Б. Кривелевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 12. – С. 28–34.
49. Нечаева, О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной

службы России в период COVID-19 / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 12. – С. 7–19.

50. Нечаева, О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7–17. DOI: org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.

51. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

52. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Забайкальском крае в 2018 году : доклад. – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Забайкальскому краю, 2019. – 249 с.

53. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: приказ Минздрава России от 5 апреля 2019 г. № 199. – Текст : электронный // Интернет-портал. – URL: <https://base.garant.ru/72227892/>

54. Овчинников, А. А. Диагностические и лечебные возможности современной бронхоскопии / А. А. Овчинников // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 12. – С. 515–522.

55. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник» / Д. В. Таран, И. Е. Гельманова, А. В. Соловьева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 21–27.

56. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова [и др.]. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2020. – 112 с.

57. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара) /

В. В. Стрельцов, Н. В. Золотова, Г. Б. Баранова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 22–27.

58. Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Д. В. Краснов, Д. А. Скворцов, В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 42–46.

59. Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации / О. Ю. Аскалонова, Е. А. Цеймах, А. В. Левин, П. Е. Зимонин // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – № 2. – С. 29–33.

60. Оценка эффективности «ранней» клапанной бронхоблокации при осложнениях после торакоскопических операций у пациентов с буллезной эмфиземой легких / Е. А. Дробязгин, Ю. В. Чикинев [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 4. – С. 15–19.

61. Панченко, Н. И. Верхнезадняя экстраплевральная торакопластика, дополненная клапанной бронхоблокацией в лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза легких / Н. И. Панченко, М. Н. Мельникова // Медицинские этюды. Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов. – Нижний Новгород, 2018. – С. 179–180.

62. Паролина, Л. Е. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Л. Е. Паролина, О. Н. Баринбойм, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 100–101.

63. Первый опыт применения клапанной бронхоблокации при деструктивном и осложненном туберкулезе легких / Е. А. Шиткова, А. В. Павлунин, С. Н. Трифонов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 237.

64. Перельман, М. И. Легочное кровотечение / М. И. Перельман // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 88–90.

65. Перельман, М. И. Фтизиатрия : учебник / М. И. Перельман,

И. В. Богадельникова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2013. – 446 с.

66. Персонафицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 55–63.

67. Петрова, Я. К. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрова Яна Константиновна ; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – Новосибирск, 2018. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

68. Предварительные результаты пилотирования видео-контролируемого лечения для пациентов с туберкулезом в Кыргызской Республике / А. С. Кадыров, Б. Б. Мырзалиев, М. Б. Ахматов, М. И. Сулайманова // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2019. – № 1. – С. 68–72.

69. Прединдикторы неблагоприятного течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких / О. Г. Иванова, А. В. Мордык, Т. Л. Батищева, С. Н. Руднева // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 19–23.

70. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении осложненных форм туберкулеза легких / Д. С. Мирошниченко, О. А. Серых, А. В. Подчос [и др.] // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 39–42.

71. Применение клапанной бронхоблокации у больных с легочным кровотечением при распространенном туберкулезе / А. В. Левин, Е. А. Цеймах, О. Н. Ананко [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 3. – С. 39–43.

72. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О. В. Ловачева, М. А. Багиров, Т. Р. Багдасарян [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 60–67.

73. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению / А. В. Белостоцкий, Т. Ч. Касаева, Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4–9.

74. Пьянзова, Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких / Т. В. Пьянзова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 216–217.

75. Результаты лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации / С. А. Стерликов, Л. И. Русакова, С. Б. Пономарев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 10. – С. 5–12.

76. Результаты хирургического лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением костно-мышечной пластики и клапанной бронхоблокации / О. В. Боровиков, А. Ю. Сурдул, Е. В. Павлова, В. Ю. Тарутин // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 12. – С. 62–63.

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

78. Русских, О. Е. Интеграция фтизиатрических служб в пенитенциарной и гражданской системах здравоохранения : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Русских Олег Евгеньевич ; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2008. – 37 с. : ил. – Библиогр.: с.35–37. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Текст : непосредственный.

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

80. Свистунова, В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом / В. А. Свистунова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 415.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

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

85. Случай двусторонней экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом и клапанной бронхоблокации у пациента с распространенным лекарственно устойчивым фиброзно-кавернозным туберкулезом оперированного легкого / Е. В. Красникова, Л. А. Попова, В. К. Алиев [и др.] // Новости хирургии. – 2019. – № 4. – С. 461–468.

86. Случай успешного лечения больного с отрывом левого купола диафрагмы от грудной стенки / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, А. В. Бондаренко [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 548–552.

87. Смердин, С. В. Опыт работы по предупреждению преждевременного прекращения лечения больными туберкулезом в Кемеровской области / С. В. Смердин // Проблемы туберкулеза и легких. – 2008. – № 3. – С. 11–13.

88. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции / М. В. Сеницын, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. –

№ 5. – С. 18–25.

89. Степанова, Ю. Н. Клапанная бронхоблокация – метод лечения деструктивных форм туберкулеза легких / Ю. Н. Степанова, Е. Е. Байке ; под ред. Н. В. Ларёвой // VI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник материалов съезда, 22–23 марта 2018 г. – Чита, 2018. – С. 108–109.

90. Трифонова, Н. Ю. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких / Н. Ю. Трифонова, Л. Е. Кузьмишин // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2006. – № 1. – С. 53–54.

91. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / И. С. Лапшина, Б. У. Салихов, Т. В. Мякишева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 10. – С. 28–32.

92. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Краснов, Я. К. Петрова, С. В. Склюев, Е. П. Мышкова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – №8. – С. 25–30.

93. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Е. Н. Беляева, И. В. Чернохаева, Н. В. Сапожникова [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 51–56.

94. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа / В. А. Краснов В. М. Чернышёв, О. В. Стрельченко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 8–14.

95. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений / О. В. Ловачева, Е. А. Цеймах, И. Ю. Шумская [и др.]. – М., 2015. – 24 с.

96. Фтизиопульмонология : учебник / В. Ю. Мишин, Ю. Г. Григорьев, А. В. Митронин [и др.]. – М., 2010. – 504 с.

97. Функциональный ответ на установку эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом легких / Л. А. Попова, Е. А. Шергина, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 9. – С. 30–38.

98. Ханин, А. Л. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири / А. Л. Ханин, С. А. Долгих, И. Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 1. – С. 425.

99. Хирургия и клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростков с сахарным диабетом / А. Ю. Хитева, М. А. Багиров, И. В. Сивокозов [и др.] ; под ред. А. В. Асеева // Актуальные проблемы туберкулеза : сборник материалов VIII Межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом, 15 марта 2019 г. – Тверь, 2019. – С. 147–148.

100. Хорошилова, Н. Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в крупном аграрно-индустриальном центре / Н. Е. Хорошилова, О. В. Великая, А. В. Лушникова // Системный анализ в биомедицинских системах. – 2013. – № 1. – С. 197–199.

101. Хронические нагноительные заболевания легких, осложненные кровотечением / В. И. Стручков, Л. М. Недвецкая, О. А. Долина, Ю. В. Бирюков. – М. : Медицина, 1985. – 256 с.

102. Чернеховская Н. Е. Современные технологии в эндоскопии / Н. Е. Чернеховская. – М. : Российская медицинская академия последипломного образования, 2004. – 136 с.

103. Шилова, М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 года / М. В. Шилова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

104. Шулутко, А. М. Эндоскопическая торакальная хирургия / А. М. Шулутко. – М. : Медицина, 2006. – 390 с.

105. Шурыгин, А. А. Оценка эффективности работы дневного противотуберкулезного стационара / А. А. Шурыгин, Е. В. Матасова, Е. А. Степанова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 57.

106. Эйсмонт, Н. В. К обоснованию повышения эффективности

стационарозамещающих технологий во фтизиатрии // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 73–74.

107. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Я. К. Петрова, Д. В. Краснов, С. В. Склюев, Т. В. Зырянова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 8. – С. 67–72.

108. Эффективность применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания / А. С. Делахов, А. Ф. Кравченко, Е. С. Павлова, А. Н. Тарасова // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: «Медицинские науки». – 2018. – № 3 (12). – С. 22–28.

109. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови / Е. В. Красникова, М. А. Багиров, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 3. – С. 16–25.

110. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM) / S. V. Kemp, D-J. Slebos, A. Kirk [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196. – P. 1535–1543. DOI: 10.1164/rccm.201707-1327OC.

111. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE) / G. J. Criner, R. Sue, S. Wright [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2018. – Vol. 198. – P. 1151–1164. DOI: 10.1164/rccm.201803-0590OC.

112. Bobrowitz, I. D. Comparison of medical v surgical treatment of major hemoptysis / I. D. Bobrowitz, S. Ramakrishna, Y-S. Shim // Arch. Intern. Med. – 1983. – Vol. 143. – № 7. – P. 1343–1346. PMID: 6870407.

113. Bronchoscopic management of prolonged air leak / D. E. Wood, R. J. Cerfolio, X. Gonzalez, S. C. Springmeyer // Clin Chest Med. – 2010. – Vol. 31. – P. 127–133. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.10.002.

114. Cerfolio, R. J. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study / R. J. Cerfolio, A. S. Bryant // *Ann Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 86. – P. 396–401. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.016.

115. Characterization of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates circulating in Siberia / M. A. Dymova, A. G. Cherednichenko, O. I. Alkhovik [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2014. – № 14. – P. 478. DOI: 10.1186/1471-2334-14-478.

116. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh / A. M. Chowdhury, S. Chowdhury, M. N. Islam [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 350. – P. 157–157. – DOI: 10.1016/S0140-6736(96)11311-8.

117. Effectiveness of the Zephyr® endobronchial valves (EBV®) in patients with severe emphysema: clinical outcomes from LIBERATE, a multicenter RCT [abstract] / G. J. Criner, S. Wright, R. Sue [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – P. A7752.

118. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis / A. Levin, S. Sklyuev, I. Felker [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2016. – T. 20. – № 11. – С. 1539–1545. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0033>.

119. *Global Tuberculosis Report 2018* / World Health Organization. – Geneva, 2019. – 283 p.

120. Guerreiro Cardoso, Paulo F. Endoscopic Lung Volume Reduction for Emphysema / Paulo F. Guerreiro Cardoso. – DOI: 10.5772/25382. – Текст : электронный // *Topics in Thoracic Surgery.* – 2012. – P. 345–362. – URL: <https://www.intechopen.com/books/topics-in-thoracic-surgery/endoscopic-lung-volume-reduction-for-emphysema> (дата обращения 24 января 2011).

121. Jean-Baptiste, E. Management of hemoptysis in the emergency department / E. Jean-Baptiste // *Hospital Physician.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 53–59.

122. Leferbvre, N. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data / N. Leferbvre, D. Falzon // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31.

– № 6. – P. 1256–1260. DOI: 10.1183/09031936.00131107.

123. Mahajan, A. K. Isolation of persistent leaks and placement of intrabronchial valves / A. K. Mahajan, D. C. Doering, D. K. Hogarth // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 145. – P. 626–630. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.003.

124. Maxfield, R. A. New and Emerging Minimally Invasive Techniques for Lung Volume Reduction / R. A. Maxfield // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 777–783. DOI: 10.1378/chest.125.2.777.

125. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis / D. Krasnov, S. V. Skluev, Y. K. Petrova [et al.] // *Thoracic Surgery Clinics.* – 2019. – T. 29, № 1. – C. 47–58. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.005.

126. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy / A. J. Stolz, J. Schutzner, R. Lischke [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2005. – Vol. 27. – P. 334–336. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.11.004.

127. Rafinski, R. Uber die Behandlung smoglichkeitdes Spontan pneumothorax von Kindernmiteiner zeitweiligen Plombierung des sogenannten Drainage bronchus / R. Rafinski // *Praxis Pneumologie.* – 1965. – Vol. 19, № 2. – P. 736–746.

128. Sberbaro, J. How Frequently Do Patients Stop Taking Treatment Prematurely? In: *Toman's Tuberculosis Case Finding, Treatment and Monitoring, Questions and Answer* / J. Sberbaro. – 2nd edition. – Geneva, 2004. – P. 181–182.

129. 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.

130. Thoracoplasty for tuberculosis in the twenty-first century / D. Krasnov, V. Krasnov, D. Skvortsov, I. Felker [et al.] // *Thoracic Surgery Clinics.* – 2017. – T. 27, № 2. – C. 99–111. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.003.

131. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience / H. Sinkou, H. Hurevich, V. Rusovich [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49 (3). – P. 1602049. – DOI: org/10.1183/13993003.02049-2016.

132. World Health Organization's 2018 Global TB Report «WHO calls for

urgent action to end TB. First-ever United Nations High-Level Meeting on TB» : [сайт]. – URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (дата обращения 18 сентября 2018). – Текст : электронный.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Схематическое изображение эндобронхиального клапана – зонтика Olympus IBV Spiration® ValveSystems, разработанного в Spiration, Inc., Redmond, USA С. 30
2. Рисунок 2 – Конструкция и схематическое изображение функции эндобронхиального клапана Zephyr® EndobronchialValveSystem, разработанного в PulmonxCorporation, RedwoodCity, USA. С. 30
3. Рисунок 3 – Внешний вид эндобронхиальных клапанов «Медланг» различных размеров С. 31
4. Рисунок 4 – Схема устройства эндобронхиального клапана «Медланг». С. 31
5. Рисунок 5 – Эндобронхиальный клапан установлен наголовку фибробронхоскопа. С. 32
6. Рисунок 6 – Схема и принцип работы эндобронхиального клапана. . С. 32
7. Рисунок 7 – Схематическое изображение эндобронхиального клапана «Медланг», установленного в бронх. С. 33
8. Рисунок 8 – Схема исследования. С. 46
9. Рисунок 9 – Фиксация эндобронхиального клапана на тубус фибробронхоскопа. С. 66
10. Рисунок 10 – Установка эндобронхиального клапана в блокируемый бронх при помощи фибробронхоскопии (эндофотография). С. 67
11. Рисунок 11 – Установленный эндобронхиальный клапан (эндофотография). С. 67
12. Рисунок 12 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента П. перед установкой эндобронхиального клапана. С. 73
13. Рисунок 13 – Мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента П. после завершения

	клапанной бронхоблокации через 10,5 мес.	С. 74
14.	Таблица 1 – Распределение исследуемых больных по полу и возрасту.	С. 51
15.	Таблица 2 – Продолжительность заболевания туберкулезом легких у исследуемых больных на момент включения в исследование.	С. 51
16.	Таблица 3 – Клинические формы у наблюдаемых больных туберкулезом легких перед включением в исследование.	С. 52
17.	Таблица 4 – Расположение полостей распада в легких у наблюдаемых больных туберкулезом легких.	С. 52
18.	Таблица 5 – Распределение больных сравниваемых групп по размерам деструктивных изменений в легких.	С. 53
19.	Таблица 6 – Распределение больных сравниваемых групп по стороне расположения полостей распада в легких.	С. 54
20.	Таблица 7 – Распределение больных сравниваемых групп по количеству выявленных полостей распада в легких.	С. 54
21.	Таблица 8 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам прямой бактериоскопии у больных сравниваемых групп	С. 55
22.	Таблица 9 – Характеристика массивности бактериовыделения по результатам метода посева на плотные среды у больных сравниваемых групп	С. 55
23.	Таблица 10 – Частота лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких с бактериовыделением в наблюдаемых группах.	С. 56
24.	Таблица 11 – Варианты отрывов от лечения у наблюдаемых больных туберкулезом легких.	С. 57
25.	Таблица 12 – Сопутствующая патология у наблюдаемых больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.	С. 58
26.	Таблица 13 – Наблюдаемые симптомы у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.	С. 59

27. Таблица 14 – Наблюдаемые отклонения показателей в гемограмме у наблюдаемых больных. С. 60
28. Таблица 15 – Средние величины показателей внешнего дыхания в % к должным величинам у больных сравниваемых групп. С. 61
29. Таблица 16 – Распределение больных в сравниваемых группах по значению ЖЕЛ. С. 61
30. Таблица 17 – Степень хронической дыхательной недостаточности у наблюдаемых больных. С. 62
31. Таблица 18 – Характер и частота изменений трахеобронхиального дерева, выявляемых при помощи фибробронхоскопии. С. 62
32. Таблица 19 – Локализация и количество установленных эндобронхиальных клапанов у больных основной группы. С. 69
33. Таблица 20 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных через 12-15 месяцев после инсталляции эндобронхиального клапана. С. 77
34. Таблица 21 – Частота и сроки закрытия каверн у больных через 12–15 месяцев после инсталляции эндобронхиального клапана. С. 78
35. Таблица 22 – Результаты лечения больных в наблюдаемых группах через 12–15 месяцев после включения в исследование. С. 79
36. Таблица 23 – Продолжительность заболевания туберкулезом легких у больных сравниваемых подгрупп. С. 81
37. Таблица 24 – Распределение пациентов наблюдаемых подгрупп по расположению каверн. С. 81
38. Таблица 25 – Размеры деструктивных изменений у больных наблюдаемых подгрупп. С. 83
39. Таблица 26 – Характеристика массивности бактериовыделения методом посева на плотные среды у больных наблюдаемых подгрупп. С. 83
40. Таблица 27 – Частота лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких с бактериовыделением в наблюдаемых

	подгруппах.	С. 84
41.	Таблица 28 – Локализация установленного эндобронхиального клапана у наблюдаемых больных.	С. 85
42.	Таблица 29 – Сопутствующая патология у больных наблюдаемых подгрупп.	С. 86
43.	Таблица 30 – Уровень иммуносупрессии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в сравниваемых подгруппах.	С. 87
44.	Таблица 31 – Отрывы от лечения у больных туберкулезом легких наблюдаемых подгрупп.	С. 88
45.	Таблица 32 – Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных, вошедших в настоящее исследование и больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (Петрова Я. К., 2018).	С. 103