

На правах рукописи

Фадеев Павел Александрович

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

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Краснов Денис Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Синицын Михаил Валерьевич

(Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора по научной и организационно-методической работе)

доктор медицинских наук, доцент

Пьянзова Татьяна Владимировна

(Кемеровский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://ngmu.ru/dissertation/494>)

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Васильева И. А., 2017]. 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 [Богородская Е. М., 2008; Краснов В. А., 2012; Гельцер Б. И., 2017]. 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 [Нарышкина С. Л., 2011; Колпакова Т. А., 2015; Синицын М. В., 2016; Мордык А. В., 2016].

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 %) [Ревякина О. В., 2020].

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 аспектах 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 [Левин А. В., 2008; Краснов Д. В., 2011, 2018; Склюев С. В., 2013; Петрова Я. К., 2017, 2018]. 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 [Петрова Я. К., 2018]. 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, о 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 исследования

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.

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. 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, с 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 доступна к применению в противотуберкулезном учреждении, располагающим эндоскопическим кабинетом, несложна 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 с использованием местной анестезии и фибробронхоскопии 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 (р) 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), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики» (Иркутск, 2018), на юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвящённой 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019), на European Respiratory Society International Congress, 2019 (Madrid, Spain, 2019) (Международном Европейском респираторном конгрессе 2019 года), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Россия на пути ликвидации туберкулеза: реалии и перспективы» (Москва, 2019), на 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-

A15-115120910171-1 (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, включенных 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 диссертации. 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.

Личный вклад 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, протокол № 38 от 07.06.2018. 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 ПТП и к пребыванию в стационаре. Дата начала исследования – январь 2015 года. Дата окончания исследования – январь 2020 года. Настоящее исследование состоит из четырех этапов, представленных в схеме (рисунок 1).

В настоящее исследование вошли 205 больных деструктивным туберкулезом легких, далее с учетом критериев невключения из исследования выбыли 76 человек, остальные 129 пациентов, методом случайных чисел были разделены на две группы. В I группу вошли 66 больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению, самовольно прервавшие стационарный этап лечения, которым применялся метод КББ, во II группу включены 63 аналогичных пациента, у которых не применялся метод КББ. На 4 этапе проведено ретроспективное исследование по выявлению факторов, оказывающих влияние на эффективность метода КББ, пациенты I группы были разделены на две подгруппы – 1А (40 больных) и 1Б (26 больных) в зависимости от полученного результата – закрытия или сохранения каверн.

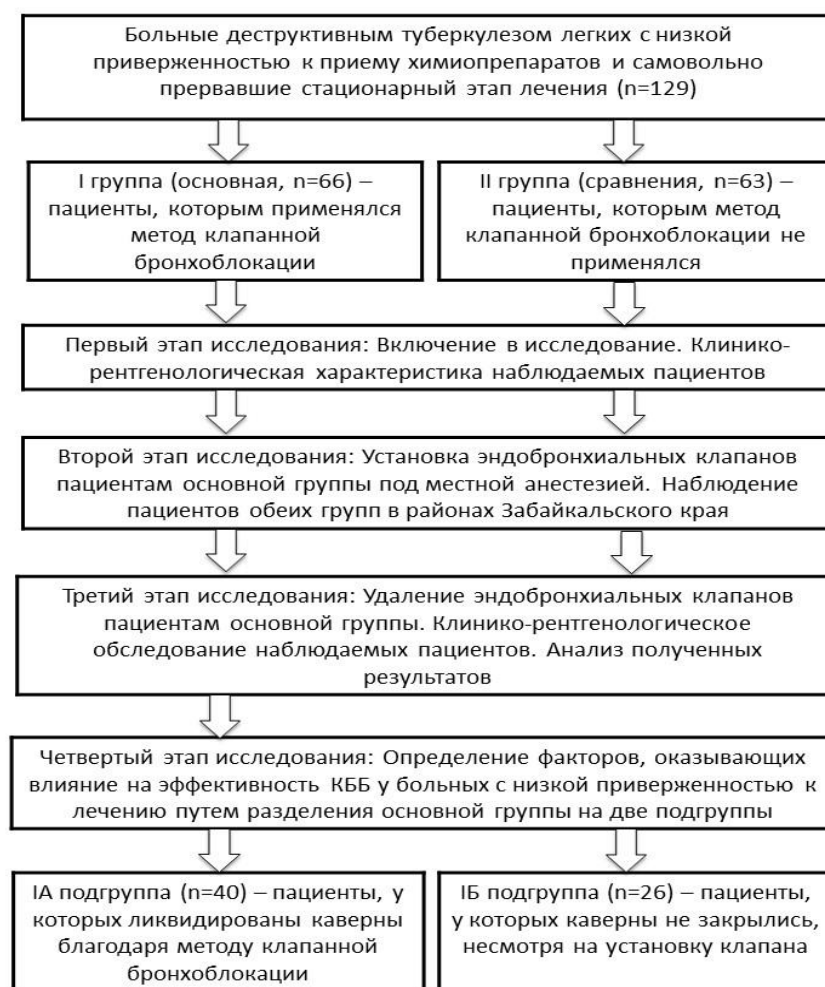


Рисунок 1 – Схема исследования

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 70 лет, пол – оба пола, наличие у больного инфильтративного, диссеминированного туберкулеза в фазе распада, кавернозного или фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, наличие зарегистрированных отрывов от лечения и отказов от пребывания в стационаре, одышка 0–2 степени (классификация по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale), 0–II степень дыхательной недостаточности (классификация по степени тяжести), пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия.

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

бронхоблокации), казеозная пневмония (деструктивная форма), беременность или лактация, язвенно-некротическая форма туберкулеза бронхов, экспираторный стеноз бронхов, аномалии бронхов, препятствующие установке эндобронхиального клапана, 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, выраженный иммунодефицит у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов ≤ 50 клеток/мкл; наличие СПИД-индикаторных заболеваний).

Методика лечения больных туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему ПТП включала в себя установку ЭК в бронхи сегментов или долей легких, пораженных деструктивным процессом, с целью достижения временного ателектаза. Использовался ЭК производства ООО «Медланг», разработанный д-ром мед. наук профессором А. В. Левиным, руководствовались существующими показаниями и противопоказаниями, изложенными в Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода КББ в лечении туберкулеза легких и его осложнений.

Перед выполнением КББ проводили полное клинико-рентгенологическое обследование больных, 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.

Установка клапана в бронх во всех случаях производилась с использованием местной анестезии при помощи фибробронхоскопии. Благодаря сохраненному сознанию у пациента, после установки ЭК 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.

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

Под «значительным улучшением» понимали стойкое прекращение бактериовыделения и ликвидацию каверн. К «улучшению» относили больных с нормализацией общего состояния, устранением явлений интоксикации, прекращением бактериовыделения или сохраняющейся олигобациллярностью, полным или частичным рассасыванием очагов диссеминации и перифокального воспаления, уменьшением размеров каверн. «Ухудшение» определяли как прогрессирование процесса, в ряде случаев приводящее к «летальному исходу».

Статистическую обработку проводили по стандартным методикам с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0, определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, U . Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали ТТФ. Для определения шансов вычисляли ОШ, их 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Преобладали пациенты в возрасте от 20 до 40 лет: 72,7 % человек в I и 69,8 % – во II группе ($p = 0,72$; χ^2). Средний возраст в I группе составил $(32,2 \pm 2,9)$ года, во II – $(34,2 \pm 2,6)$ года ($p > 0,05$; U). Мужчин было 65,2 % и 63,5 % ($p = 0,85$; χ^2), городских жителей – 39,4 % и 34,9 % ($p = 0,60$; χ^2). Контакт с больными туберкулезом до заболевания установлен в 47,0 % случаев в I и в 39,6 % – во II группе ($p = 0,40$; χ^2). Группа инвалидности была у 15,2 % и 12,7 % больных ($p = 0,80$; ТТФ). В течение 1 года наблюдали 57,6 % больных I и 58,7 % – II группы ($p = 0,90$; χ^2), от 1 года до 2 лет – 21,2 % и 33,3 % пациентов ($p = 0,12$; χ^2). Средняя продолжительность заболевания $(1,18 \pm 0,19)$ года в I и $(1,25 \pm 0,11)$ года – во II группе ($p > 0,05$; U). Инфильтративная форма наблюдалась в 57,6 % и 50,8 % случаев ($p = 0,44$; χ^2), диссеминированная – в 30,3 % и 34,9 % ($p = 0,58$; χ^2), кавернозная – у 7,6 % и 11,1 % больных ($p = 0,55$; ТТФ), фиброзно-кавернозная – в 4,5 % и 3,2 % случаях ($p = 0,99$; ТТФ). Двустороннее субтотальное обсеменение легких наблюдалось у 87,9 % больных I и у 87,3 % – II группы ($p = 0,99$; ТТФ). Находились каверны в пределах верхней доли у 48,5 % и 55,6 % пациентов в группах ($p = 0,42$; χ^2), в верхней доле и шестом сегменте у 31,8 % и 30,2 % ($p = 0,84$; χ^2), нижнедолевая локализация – у 19,7 % и 14,2 % ($p = 0,49$; ТТФ). В 47,0 % случаев в I и 44,4 % – во II группе определялись мелкие (до 2 см) деструкции ($p = 0,77$; χ^2), средние (от 2 до 4 см) – у 31,8 % и 34,9 % ($p = 0,71$; χ^2), крупные каверны (от 4 до 6 см) – у 21,2 % и 20,7 % пациентов ($p = 0,94$; χ^2). Поликавернозное поражение наблюдалось у 62,1 % пациентов в I и у 68,3 % – во II группе ($p = 0,47$; χ^2),

двустороннее расположение каверн – в 18,2 % и 22,2 % случаев ($p = 0,57$; χ^2).

Бактериовыделение выявлялось в 93,9 % в I и в 92,1 % – во II группе ($p = 0,74$; ТТФ), с помощью люминесцентной микроскопии – у 69,7 % и 69,8 % больных ($p = 0,98$; χ^2), при этом у 45,7 % пациентов I и у 38,6 % – II группы выявлялось более 10 КУМ в 1 поле зрения ($p = 0,50$; χ^2). Методом посева на плотные среды у 67,7 % пациентов в I и у 70,7 % – во II группе определяли обильное бактериовыделение (рост более 100 КОЕ) ($p = 0,73$; χ^2). Выявляли рост штаммов МБТ с МЛУ и ШЛУ – у 93,5 % больных I и 96,6 % – II группы ($p = 0,99$; ТТФ). Несмотря на показания, все больные по разным причинам отказались или прервали прием ПТП. Периодически прерывали и возобновляли лечение 28,8 % больных I и 25,4 % – II группы ($p = 0,67$; χ^2), принимали ПТП и прекращали 53,0 % и 50,8 % пациентов ($p = 0,80$; χ^2), полностью отказались от приема ПТП 18,2 % больных I группы и 23,8 % – II группы ($p = 0,43$; χ^2).

Выявляли сопутствующую патологию: 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.

Изменения слизистой оболочки бронхов при фибробронхоскопии выявлены в 59,1 % и 62,2 % случаев ($p = 0,74$; χ^2), инфильтративная форма туберкулеза бронхов – в 23 (34,8 %) случаях в I и в 18 (40,0 %) – во II группе ($p = 0,58$; χ^2). Противопоказаний к установке ЭК не было.

Всего 66 больным I группы были установлены 94 ЭК. Осложнений КББ не наблюдалось. У трех пациентов во время процедуры при покашливании пациента зафиксирована миграция клапана из-за неверно подобранного размера, его удаляли и переустанавливали другой клапан большего диаметра.

Применение метода КББ позволило через 12–15 месяцев после установки

ЭК и его удаления обеспечить абациллирование в I группе у 67,7 % больных в течение первых 9 месяцев после инсталляции ЭК (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 2,96–14,74). Среди больных II группы прекращение бактериовыделения достигнуто лишь в 24,1 % случаев ($p < 0,001$; χ^2), из них длительностью более 1 года – у 14,3 % пациентов ($p = 0,06$; ТТФ). В I группе каверны закрылись в 60,6 % (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 2,94–14,55), во II – только в 19,0 % случаев ($p < 0,001$; χ^2).

У всех больных наблюдаемых групп, у которых наблюдалась ликвидация каверн и прекращение бактериовыделения, результаты лечения были расценены как «значительное улучшение». У 4,5 % пациентов I и 3,2 % – II группы было отмечено «улучшение» – уменьшение полостей в размерах ($p = 0,99$; ТТФ). В 34,8 % и 77,8 % случаев 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: проведение КББ побудило 22,7 % пациентов возобновить прием ПТП.

Определены прогностические факторы эффективности и неэффективности КББ у наблюдаемых пациентов (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у наблюдаемых больных

Прогностические факторы ликвидации каверн на фоне КББ	Подгруппы I группы		р, шансы сохранения полостей распада
	1А (n = 40), %	1Б (n = 26), %	
Длительность заболевания менее 2 лет	97,5	50,0	$p < 0,001$; ТТФ ОШ = 3,0; 95 % ДИ 4,64–327,74
Верхнедолевая локализация каверн	65,0	23,1	$p = 0,001$; ТТФ ОШ = 4,33; 95 % ДИ 2,02–18,97
Мелкие размеры каверн	57,5	30,8	$p = 0,04$; ТТФ ОШ = 2,88; 95 % ДИ 1,07–8,63
Умеренное бактериовыделение	100	0	Наблюдалось в 100 % случаев
CD4+ более 250 кл/мкл при ВИЧ-инфекции	77,8	14,3	$p = 0,02$; ТТФ ОШ = 7,0; 95 % ДИ 1,50–293,27
Периодические отрывы от химиотерапии	40,0	11,5	$p = 0,01$; χ^2 ОШ = 5,33; 95 % ДИ 1,31–19,90

Таблица 2 – Прогностические факторы неэффективности клапанной бронхоблокации у наблюдаемых больных

Прогностические факторы сохранения каверн на фоне КББ	Подгруппы I группы		p, шансы сохранения полостей распада
	1А (n = 40), %	1Б (n = 26), %	
Длительность заболевания более 2 лет	2,5	50,0	ОШ = 13,0; 95 % ДИ 4,64–327,74
Нижнедолевая локализация каверн	10,0	34,6	p = 0,02; ТТФ ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,28–17,69
Крупные размеры каверн	10,0	38,4	p = 0,01; ТТФ ОШ = 2,50; 95 % ДИ 1,53–20,65
Обильное бактериовыделение	55,6	84,6	p = 0,03; ТТФ ОШ = 1,10; 95% ДИ 1,26 - 15,39
ШЛУ возбудителя	19,4	46,2	p = 0,03; ТТФ ОШ = 1,71; 95 % ДИ 1,15–10,99
Алкогольная зависимость	62,5	88,4	p = 0,03; ТТФ ОШ = 4,6; 95% ДИ 1,18 - 17,97
Сопутствующая ХОБЛ	20,0	80,8	p = 0,03; ТТФ ОШ = 2,6; 95 % ДИ 4,84–58,38
Количество CD4+ менее 100 кл/мкл	11,1	71,4	p = 0,03; ТТФ ОШ = 5,0; 95 % ДИ 1,42–282,46
Полный отказ от приема химиотерапии	2,5	42,3	p < 0,001; ТТФ ОШ = 11,0; 95 % ДИ 3,39–241,15

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фадеев, П. А.** Клапанная бронхоблокация у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению / **П. А. Фадеев, Д. В. Краснов** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – № 5. – С. 80.
2. Клапанная бронхоблокация в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и пребыванию в стационаре / **П. А. Фадеев, Д. В. Краснов, С. В. Склюев** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – № 12. – С. 46–53.
3. Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких с низкой мотивацией к лечению / **П. А. Фадеев, Д. В. Краснов, В. А. Краснов** [и др.] // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2021. – № 1. – С. 46–50.
4. Эффективность применения клапанной бронхоблокации в Забайкалье / **А. С. Праскова, П. А. Фадеев, Л. А. Филонова, Е. Е. Байке** // **Забайкальский медицинский журнал**. – 2015. – № 2. – С. 69.
5. Байке, Е. Е, Опыт применения метода клапанной бронхоблокации в Забайкальском крае / **Е. Е. Байке, П. А. Фадеев** // 1-й съезд терапевтов Забайкальского края : тезисы докладов. – Чита, 2013. – С. 189–190.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КББ	– клапанная бронхоблокация
ЭК	– эндобронхиальный клапан
ПТП	– противотуберкулезные препараты
ТТФ	– двусторонний точный тест Фишера
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
ШЛУ	– широкая лекарственная устойчивость
МСКТ	– мультисрезовая спиральная компьютерная томография
ОШ	– отношение шансов
ДИ	– доверительный интервал
МБТ	– микобактерии туберкулеза
U	– U-критерий Манна – Уитни