

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТУБЕРКУЛЕЗА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Склюев Сергей Валерьевич

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ
ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук, доцент

Краснов Денис Владимирович

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	18
1.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации.	18
1.2 Эпидемиология туберкулеза бронхов.	20
1.3 Влияние возрастнo-половых факторов на течение туберкулеза бронхов ..	23
1.4 Клинические особенности пациентов с поражением трахеобронхиального дерева при туберкулезе легких.	25
1.5 Патогенез туберкулеза бронхов.	28
1.6 Диагностика туберкулеза бронхов.	33
1.7 Классификация туберкулеза бронхов.	39
1.8 Лечение туберкулеза бронхов.	42
1.9 Резюме.	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
2.1 Дизайн исследования.	44
2.2 Методы обследования.	54
2.3 Варианты лечения пациентов.	60
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.	63
3.1 Общая характеристика больных.	63
3.2 Характеристика бактериовыделения.	65
3.3 Характеристика туберкулезного процесса.	68
3.4 Клиническая характеристика больных.	73
3.5 Резюме.	80
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛОКАЛЬНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА.	82
4.1 Эндоскопическая диагностика.	82

4.2 Иммунологическая диагностика.	93
4.3 Рентгенологическая диагностика.	96
4.4 Резюме.	108
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.	110
5.1 Резюме.	146
ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.	148
6.1 Общие сведения.	148
6.2 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после резекционных вмешательств и пневмонэктомий. Оценка эффективности предлагаемого алгоритма ведения пациентов.	156
6.3 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после коллапсохирургических вмешательств.	179
6.4 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов методом клапанной бронхоблокации.	195
6.5 Резюме.	208
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	211
ВЫВОДЫ.	224
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	227
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	230
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	232
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	252
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) Алгоритм действия врача при наличии у пациента локальных воспалительных изменений бронхиального дерева.	265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Туберкулез (ТБ) в настоящее время остается опасной инфекцией, широко распространенной в мире [136]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез входит в десятку заболеваний, являющихся основными причинами смерти в мире. По оценкам ВОЗ в 2023 году число регистрируемых случаев заболевания туберкулезом в мире впервые с 1995 года (от начала глобального мониторинга ВОЗ) достигло 8,2 млн человек [136]. За последнее десятилетие Россия демонстрирует высокие темпы снижения заболеваемости и смертности от ТБ: число заболевших за период с 2000 по 2019 год снизилось более чем в 2 раза, умерших – более чем в 4 раза, что является результатом приоритетного отношения государства к данной проблеме [9, 20]. Однако, несмотря на значительное улучшение эпидемической ситуации, сохраняется большое число пациентов, сложных для излечения, что во многом обусловлено широкой распространенностью больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам, а также с сочетанной ВИЧ-инфекцией [4, 9]. При этом во всем мире, в том числе и в России, ежегодно регистрируется рост количества бактериовыделителей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а эффективность лечения когорты 2021 года составляет не более 68 % и 54 % соответственно [87; 136].

С 2020 года отмечают утяжеление клинических форм туберкулеза и повышение эпидемической опасности больных. С 2020 по 2021 год прекратилось снижение заболеваемости туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты (прирост показателя – 1,8 %); выросла доля таких пациентов среди больных туберкулезом легких (с 34,0 % до 36,0 %), увеличилась доля впервые выявленных больных с деструкцией легочной ткани с 42,4 % до 45,5 % и доля пациентов с впервые выявленным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (2020 г. – 1,5 %; 2021 г. – 1,7 %) [9].

Рост числа больных с ЛУ ТБ приводит к существенным ограничениям в

выборе препаратов для формирования схем противотуберкулезного лечения. Во всем мире активно ведется поиск и внедрение новых этиотропных веществ для лечения туберкулеза с множественной ЛУ / широкой ЛУ (МЛУ/ШЛУ ТБ) в связи с низкой эффективностью результатов терапии [23, 68, 83]. Так, в когорте 2021 года в мире эффективный исход терапии МЛУ ТБ отмечен у 68,4 % пациентов, неудача – у 4,4 %, отрыв от лечения – у 14,3 %, умерло 12,9 % от зарегистрированных на лечение; в России эти показатели составили 54,1 %, 11,4 %, 18,5 %, 16 % соответственно [136].

При сохранении у значительного числа пациентов распространенных, деструктивных изменений в легких и бактериовыделения на фоне низкой эффективности противотуберкулезной терапии все большее значение приобретают хирургические методы лечения – резекционные и коллапсохирургические [13, 46, 49]. Вопросы, связанные с оценкой прогноза течения заболевания при выборе тактики, объемов и сроков хирургического вмешательства, являются актуальными на сегодняшний день. Неблагоприятные исходы хирургического лечения связаны с длительностью течения заболевания, наличием бактериовыделения, большим объемом хирургического вмешательства вследствие распространенности процесса. Одним из факторов, определяющих риск развития тяжелых бронхоплевральных осложнений после резекций легкого и пневмонэктомий, по мнению ряда авторов, является наличие специфического поражения трахеобронхиального дерева [113].

Частота обнаружения специфического воспаления при морфологическом исследовании стенки бронха варьируется от 30 до 84–92 % [46, 144]. Общеизвестно, что специфический характер поражения бронхов свидетельствует о неблагоприятном течении туберкулеза легких и предполагает проведение более интенсивной терапии, что значительно продлевает сроки терапевтического этапа лечения [37; 81]. Из-за такого подхода к ведению данных пациентов сроки радикального хирургического лечения сдвигаются, возникают противопоказания к операции.

Кроме того, сложности в интерпретации эндоскопической картины

воспалительных изменений трахеобронхиального дерева приводят к трудностям принятия оптимального решения в выборе приоритетного лечения – терапевтического или хирургического.

Таким образом, специфическое поражение трахеобронхиального дерева при туберкулезе легких представляет собой значимую нерешенную проблему фтизиатрии и хирургии и в настоящее время требует оценки эффективности методов диагностики, а также пересмотра действующих принципов терапевтического и хирургического лечения у данной категории больных.

Степень разработанности темы диссертации

В последние годы внедрены и совершенствовались методы диагностики туберкулеза органов дыхания – иммунологические тесты, микробиологические и патоморфологические лабораторные методы, мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), но в специальной научной литературе не представлена оценка их чувствительности и специфичности у больных с туберкулезным поражением трахеобронхиального дерева.

Локальные воспалительные изменения стенки бронха, выявляемые при диагностической бронхоскопии у больных туберкулезом легких, имеют множество морфологических вариантов воспаления при гистологическом исследовании [63, 106], что вносит значительные трудности в диагностику эндобронхиального туберкулеза и в определение дальнейшей лечебной тактики ведения пациента. Сущестующее мнение, что специфическое воспаление бронхов указывает на неблагоприятное течение туберкулеза легких и требует проведения более длительного терапевтического этапа лечения, сформировалось до широкого внедрения усовершенствованных ускоренных тестов определения лекарственной чувствительности возбудителя и появления актуальных стандартных режимов химиотерапии, содержащих современные противотуберкулезные препараты, широко применяемые для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ только в последние 10 лет. Использование разных классификаций

воспалительных изменений бронхов при описании врачами эндоскопистами картины трахеобронхиального дерева, неоднозначная трактовка этих описаний лечащими врачами фтизиатрами затрудняют выбор приоритетной тактики комплексного персонализированного лечения. Так, наличие активного специфического поражения бронхов считают противопоказанием к резекционной легочной хирургии [37, 81], что приводит к увеличению продолжительности терапевтического этапа или заставляет хирургов совсем отказаться от резекции в пользу коллапсохирургического пособия [56, 63].

Имеющиеся данные отечественной и зарубежной литературы не позволяют сделать окончательное заключение о возможном прогнозе исхода заболевания, об оптимальных сроках проведения хирургического лечения. Не существует разработанного алгоритма ведения таких пациентов для фтизиатрической практики. В связи с этим возникла потребность в систематизации применения комплекса терапевтических, хирургических и эндоскопических методик в диагностике и лечении больных туберкулезом легких со специфическим поражением трахеобронхиального дерева.

Цель исследования

Совершенствование комплексного лечения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии на основе разработанной системы дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхах.
2. Оценить чувствительность и специфичность диагностических методов исследования, используемых во фтизиатрической практике, выявить особенности диагностики туберкулеза бронхов.
3. Проанализировать закономерности клинической картины и

результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева на терапевтическом этапе.

4. Установить эффективность комплексного лечения локальных воспалительных изменений бронхов у больных туберкулезом легких, включающего различные дополнительные методы доставки этиотропных препаратов.

5. Изучить эффективность резекционной хирургии в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева с учетом разработанного алгоритма их ведения.

6. Оценить эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхов с учетом разработанного алгоритма их ведения.

7. Оценить особенности клинической картины и результаты комплексного лечения, включающего коллапсохирургическое вмешательство, у больных туберкулезом легких со специфическим поражением бронхов.

Научная новизна

1. Впервые установлено, что больные туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в трахеобронхиальном дереве представляют сложный для клинического ведения и прогноза контингент с тяжелым течением заболевания с выраженной интоксикацией, клиническими и лабораторными проявлениями воспаления (87 %); с бактериовыделением (96 %), до 2/3 (64 %) случаев – с широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ/ШЛУ) возбудителя, с распространенным двухсторонним (75,5 %) деструктивным процессом (94 %), с нежелательными реакциями на противотуберкулезные препараты (ПТП) (57,3 %), с длительным течением заболевания (756 ± 153) дней), частыми сопутствующими хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)/вторичным хроническим бронхитом (69,9 %), сахарным диабетом (11,9 %).

2. У больных с впервые выявленным туберкулезом легких и с

хроническим течением заболевания с наличием распада и бактериовыделения диагностированы воспалительные изменения в бронхах преимущественно катарального и гнойного характера со средней и выраженной степенью активности. Массивность бактериовыделения имеет прямую зависимость от степени воспалительных изменений бронхов.

3. Впервые показано, что у больных туберкулезом легких и бронхов заболевание протекает в 1,9 раза чаще на фоне высокой сенсибилизации к микобактериям, что подтверждают гиперергические и выраженные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный.

4. Впервые установлена значимость современных рентгенологических методов высокого разрешения в диагностике локальных воспалительных изменений бронхов, чувствительность мультисрезовой спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки составляет 25 %, специфичность – 51 %, виртуальной бронхоскопии – 31 % и 100 % соответственно.

5. Патоморфологическое исследование операционного материала после резекции легкого доказывает специфический характер воспалительных изменений слизистой бронхов. Впервые показано, что это проявляется в 100 %-м совпадении патоморфологического заключения о туберкулезе бронхов в биоптатах при бронхоскопии и в тканях после резекции, а также в 47 %-й верификации туберкулеза бронхов только из операционного материала в случаях не подтвержденного специфического воспаления бронхов по данным бронхоскопии.

6. Впервые при туберкулезе легких с бактериовыделением случаи ЛВИБ без подтвержденной патоморфологической верификации предложено трактовать как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» и при планировании хирургического вмешательства учитывать степень активности воспалительных изменений стенки бронха.

7. Впервые доказано, что наличие локальных воспалительных изменений бронхиального дерева I и II степени активности при проведении полноценной современной противотуберкулезной терапии не снижает эффективность хирургического лечения и не влияет на частоту и структуру

развития послеоперационных осложнений. Частота развития разных видов осложнений после хирургического лечения зависит от степени активности туберкулезного процесса в целом. Определено, что методом выбора инвазивного вмешательства при наличии воспалительных изменений бронхиального дерева III степени активности является клапанная бронхоблокация.

8. Сроки купирования локальных воспалительных изменений бронхов зависят от полноценно проведенного режима химиотерапии, от оптимального формирования схемы лечения, соответствующей лекарственной чувствительности возбудителя. Впервые установлено, что включение в схему лечения больных туберкулезом легких с ЛВИБ дополнительных методов локальной региональной терапии не приводит к значимому уменьшению сроков ликвидации воспалительных изменений бронха и показано при отсутствии возможности сформировать полноценную схему противотуберкулезной терапии.

9. Разработана и внедрена система дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий в отношении больных ТБ легких с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева:

- позволяющая оптимизировать тактику ведения пациента с показаниями к хирургическому резекционному лечению, коллапсохирургическому лечению, клапанной бронхоблокации;
- способствующая своевременному оперативному лечению таких пациентов;
- сокращающая продолжительность общего курса лечения без увеличения количества осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и научно обоснована система дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий для совершенствования лечения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева. Выявлены патоморфологические особенности и систематизированы диагностически значимые критерии локальных воспалительных заболеваний

бронхиального дерева при туберкулезе легких. Оценены результаты различных вариантов лечения пациентов с ЛВИБ. На основе этого создан алгоритм ведения больных туберкулезом легких с ЛВИБ с возможностью оптимизации диагностической и лечебной тактики в отношении пациентов с показаниями к хирургическому этапу с учетом индивидуальных особенностей их заболевания. У больных туберкулезом легких доказана возможность проведения оперативного лечения на фоне сохраняющихся ЛВИБ минимальной и умеренной степени активности, отмечены высокая эффективность резекционного и коллапсохирургического лечения и отсутствие ранних и поздних осложнений после операции в случаях применения современных схем химиотерапии с учетом спектра лекарственной устойчивости возбудителя. При наличии воспалительных изменений бронха III степени в качестве альтернативного дополнительного метода лечения предложена клапанная бронхоблокация, эффективность которой в 2 раза выше при установке клапана в долевой бронх, чем в сегментарный. Разработанный персонализированный подход к ведению пациента с ЛВИБ позволяет отказаться от традиционной рекомендации не проводить дополнительные хирургические методы лечения, в том числе резекционное вмешательство, до полного восстановления слизистой бронхов.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач выполнено ретроспективно-проспективное когортное исследование. Всего в исследование было включено 957 больных, находящихся на лечении в условиях клиники ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ). В исследовании участвовали две группы. Основная группа больных (I группа), у которых во время проведения диагностической трахеобронхоскопии были выявлены локальные воспалительные изменения бронхиального дерева, – 461 пациент. Группа сравнения (II группа) – больные без локальных воспалительных заболеваний трахеобронхиального дерева, – 496 пациентов. Предметом исследования явились оценка преимуществ и недостатков

современных клинико-лабораторных, бронхологических, иммунодиагностических, рентгенологических, патоморфологических методов исследования в диагностике локальных воспалительных изменений бронхов, а также сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных различными формами туберкулеза легких со специфическим воспалительным поражением трахеобронхиального дерева с применением современных схем химиотерапии, различных дополнительных локальных методов доставки этиотропных препаратов, хирургических методов и клапанной бронхоблокации. Гипотеза исследования: современные достижения фтизиатрии (бактериологические, молекулярно-генетические, иммунологические тесты, рентгенологические, бронхологические и хирургические методы для патоморфологической верификации диагноза, а также совершенствование классификации лекарственно устойчивого ТБ и широкое внедрение новых противотуберкулезных препаратов в терапевтические схемы и режимы лечения МЛУ и ШЛУ ТБ, использование резекционных, коллапсохирургических пособий и клапанной бронхоблокации) позволят разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева, являющимися проявлением специфического легочного процесса и, тем самым, повысить эффективность комплексного лечения.

Использованы методы эмпирического исследования в виде наблюдения, описания, измерения, сравнения, специальные методы исследования — анамнестические, клинические, лабораторные, иммунологические, инструментальные, с оценкой непосредственных и отдаленных результатов различных методов лечения. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, протокол №23/1 от 04.08.2015 г. Статистическую обработку результатов исследования и создание первичной базы данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS Advanced Statistics компании IBM Corp. (США), при создании первичной базы данных использовали

редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel корпорации Microsoft (США). Использовали методы описательной статистики, корреляционный анализ, непараметрические методы, анализ таблиц сопряженности, анализ исхода. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве чаще имеют сопутствующую патологию (хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет), выраженные клиничко-лабораторные проявления интоксикации, воспалительных реакций, распространенный деструктивный легочный туберкулез с наличием бактериовыделения с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также нежелательные реакции на противотуберкулезную терапию и большую продолжительность заболевания в сравнении с пациентами, у которых отсутствуют воспалительные изменения в бронхах.

2. В настоящее время эндоскопия и патоморфологическое исследование остаются «золотым стандартом», позволяющим выявить локальные воспалительные изменения бронхиального дерева и подтвердить туберкулез бронха. Чувствительность метода мультисрезовой спиральной компьютерной томографии с виртуальной бронхоскопией по сравнению с эндоскопическим методом не превышает 31 %, что не позволяет его использовать для диагностики локальных воспалительных изменений бронхов. Чувствительность эндобронхиальной биопсии в сравнении с патоморфологическим исследованием из резекционного материала легкого – 47 %, а специфичность – 100 %.

3. Разработана система дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий для оптимального ведения больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями бронхов, позволяющая достичь излечения туберкулеза бронха у 80,1 % пациентов на терапевтическом этапе, добиться высокой эффективности резекционных, коллапсохирургических пособий и клапанной бронхоблокации, сопоставимой с таковой у пациентов без изменений

в бронхах. Обоснована и доказана необходимость использования дополнительных методов терапии локальных воспалительных изменений бронхов при комплексном лечении.

4. Наличие локальных воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве является проявлением специфического туберкулезного поражения бронхов, при отсутствии патоморфологической верификации диагноз следует трактовать как «вероятный туберкулез бронхов».

Степень достоверности

Достоверность результатов, полученных при проведении исследования, определяется большим объемом материала (957 наблюдений), адекватным планированием дизайна исследования, четким формулированием критериев включения и исключения из исследования, применением принципов доказательной медицины, применением регламентированных современными клиническими рекомендациями методов обследования и лечения пациентов, а также соответствием статистических методов обработки данных поставленным задачам. Отдаленные результаты оценены в срок от 2 лет и более после оценки непосредственных результатов лечения.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции с международным участием «Исследования и инновации в современной фтизиатрии» (Новосибирск, 2021); 11-м ежегодном конгрессе «Национальной ассоциации фтизиатров» (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийской конференции с международным участием «Исследования и инновации во фтизиатрии: комплексное лечение, место хирургии» (Новосибирск, 2023); научно-практической конференции ФКУЗ МСЧ-24 ФСИН России, посвященной вопросам эпидемиологии, диагностики, лечения туберкулеза (Красноярск, 2023); 12-м съезде фтизиатров России (Грозный, 2023); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции посвященной

100-летию образования БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» «Актуальные вопросы туберкулеза» (Омск, 2023); межрегиональной научно-практической конференции «Фтизиатрия Прибайкалья: традиции и инновации» (Иркутск, 2023); юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Фтизиатрия в XXI веке: взгляд в будущее» (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа апробирована на Ученом совете ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России по теме: «Выявление основных закономерностей течения и трендов туберкулезного эпидемического процесса и коинфекции ВИЧ-туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, ранжирование рисков, прогноз и определение ключевых мишеней для эпидемиологических интервенций, разработка и клинические исследования эффективных инновационных методов, направленных на профилактику, раннюю диагностику и персонифицированное лечение у лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и у больных с активными формами туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе, отягощенных ВИЧ-инфекцией и другой патологией», номер государственной регистрации 121033100202-5.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, ее выводы, рекомендации, разработанная модель ведения пациента внедрены в клиническую практику работы ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск; ГБУЗ Республики Тыва «Противотуберкулезный диспансер», г. Кызыл; БУЗОО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск; КУЗ РА «Противотуберкулезный диспансер», г. Горно-Алтайск; ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт

туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 9 статей в журналах категории К1 и 6 публикаций в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 11 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 271 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 186 источниками, из которых 98 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 74 таблиц и 65 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично сформулировал цели и задачи исследования, разработал дизайн исследования, проанализировал отечественные и иностранные источники и написал обзор литературы, принимал прямое участие в обследовании и лечении всех больных, вошедших в исследование, принимал участие в заседаниях врачебной комиссии по определению тактики ведения и лечения наблюдаемых пациентов. Автор самостоятельно собрал все первичные данные по проведенному исследованию, выполнил статистическую обработку, проанализировал полученные результаты, описал 4 клинических примера, демонстрирующих

эффективность предлагаемой тактики лечения. Опубликованные научные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам по совместным исследованиям – сотрудникам ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России.

Особую благодарность автор выражает научным консультантам – доктору медицинских наук, доценту Татьяне Игоревне Петренко и доктору медицинских наук, доценту Денису Владимировичу Краснову.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации

Туберкулез является важной медико-социальной проблемой в силу высокого уровня распространенности и неблагоприятных исходов его клинического течения. Представляя серьезную угрозу для здоровья человека, он также играет большую роль в формировании высокого социального бремени. В некоторых публикациях исследователи отмечают, что, благодаря стараниям мирового сообщества, в третьем тысячелетии достигнуты определенные успехи в борьбе с туберкулезом [9, 20, 39, 40, 75, 76, 87]. Многими авторами отмечено, что основные эпидемиологические показатели по туберкулезу за последние 11 лет имели тенденцию к снижению. Однако в последнем отчете ВОЗ отмечен рост регистрируемой заболеваемости туберкулезом в мире в 2022 и 2023 годах до 7,5 млн и 8,2 млн случаев по сравнению с 6,4 млн в 2021 году, причем такие высокие цифры заболеваемости туберкулезом отмечаются впервые с начала глобального мониторинга с 1995 года [136].

В России показатели заболеваемости туберкулезом с 2009 по 2019 год уменьшились с 82,6 до 41,2 на 100 тыс. населения (на 50,1 %), показатели распространенности – с 185,1 до 86,4 на 100 тыс. населения (на 53,3 %). При анализе динамики показателей смертности от туберкулеза было выявлено снижение показателей с 17,9 на 100 тыс. населения до 5,2 на 100 тыс. населения (на 70,9 %) [4]. Показатель заболеваемости всего населения за период 2020–2021 гг. снизился на 4,0 %, постоянного населения – на 3,4 % [9].

Улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в настоящее время достигнуто совместными усилиями многочисленных структур и подразделений, а также благодаря реализации комплекса мероприятий федеральной и региональной программ здравоохранения, разработке федеральных клинических

рекомендаций по борьбе с туберкулезом, внедрению новых диагностических методов, повышению информированности населения, работе врачей-фтизиатров в очагах и т. д.

Россия достигла промежуточных результатов Стратегии по ликвидации туберкулеза 2020 года [53], а также уровня заболеваемости туберкулезом, соответствующего позднесоветскому времени. Расчетное число смертей от туберкулеза в 2015–2020 гг. снизилось как минимум на 58,7 % [87]. Число умерших от туберкулеза постоянных жителей на 100 000 населения составило в 2015 г. 7,4; в 2016 г. – 6,3; в 2017 г. – 5,4; в 2018 г. – 4,8; в 2019 г. – 3,7; в 2020 г. – 3,5. В период с 2020 по 2021 год показатель снизился на 7,0 % [9]. Абсолютное число заболевших туберкулезом (новые случаи и рецидивы) снизилось на 32,5 % в 2015–2020 гг. К I–III кварталам 2020 года показатели первичного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) увеличились до 33,7 %. Рост заболеваемости МЛУ-ТБ свидетельствует о необходимости расширения внедрения инновационных противотуберкулезных препаратов и пересмотра схем профилактики латентной туберкулезной инфекции [87, 107]. Однако, данные показатели не отменяют того факта, что на отдельных территориях страны напряженность эпидемического процесса анализируемой инфекции имеет существенные различия. Наиболее неблагоприятная эпидемическая обстановка регистрируется в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, которые являются самыми крупными по своей площади в составе Российской Федерации и характеризуются различными природно-климатическими условиями, социально-экономической ситуацией и неравномерной плотностью населения, что, в свою очередь, обуславливает выраженные различия напряженности эпидемического процесса туберкулеза на территории отдельных административных образований [15, 76].

1.2 Эпидемиология туберкулеза бронхов

Туберкулез бронхов – это особая форма туберкулеза, которую нелегко распознать, она часто опасна своими последствиями и потенциально является источником распространения инфекции в обществе. Определение понятия «туберкулез бронха» не находит единого мнения. Одни авторы считают, что это – «туберкулезная инфекция трахеобронхиального дерева с микробиологическими и гистопатологическими признаками» [66, 96, 131, 151, 154], другие – «осложнение прогрессирующего первичного туберкулеза» [74], третьи – «особая форма туберкулеза легких» [1]. Следует подчеркнуть, что наличие признаков и симптомов с различной вариабельностью позволяет классифицировать туберкулез бронхов либо как отдельную, редко встречающуюся внелегочную форму туберкулеза, либо как осложнение туберкулеза легких. При туберкулезе бронхов нередко наблюдают задержку в постановке диагноза с нередко тяжелыми последствиями [111]. Состояние трахеобронхиального дерева во многом определяет характер, распространенность туберкулезного процесса в легком, выбор как терапевтического, так и хирургического лечения больных, а также результаты излечения больного [73, 111]. Сложность ранней диагностики туберкулеза бронхов обусловлена особенностями клинического течения заболевания [157]. Нередко специфическое поражение бронхов протекает бессимптомно, или симптоматика не отличается от затяжного или рецидивирующего неспецифического бронхита, пневмонии или бронхиальной астмы. Симптомы интоксикации, такие как повышение температуры, слабость, снижение массы тела, которые вынуждают пациента обратиться к врачу, выражены слабо, нередко отсутствуют в связи с малым объемом поражения. Основная жалоба у больных – кашель разной степени выраженности – маскируется имеющимися хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Более выраженные симптомы, такие как боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье, отмечаются лишь при длительном течении заболевания и появлении осложнений. Трудности в интерпретации выявленных локальных

изменений бронхов оставляют эту проблему во фтизиатрии актуальной [61, 62, 109]. Многие авторы отмечают рост частоты туберкулеза бронхов [46, 61, 85]. У пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов, соответствующими зоне поражения в легком, более чем в 2 раза чаще выявляются микобактерии туберкулеза (МБТ) методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов без воспаления в бронхах. Более выраженная степень воспаления в слизистой бронхов сопровождается и более высокой частотой выявления бактериовыделения. У пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и туберкулемами при диагностировании ЛВИБ в два раза чаще, чем у пациентов без локальных изменений, в стенке бронха диагностируется туберкулезное воспаление, несмотря на лечение и регрессию активных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева. При нарастании интенсивности ЛВИБ увеличивается и частота выявления специфического воспаления в биоптатах [64, 102]. У части больных диагноз устанавливается поздно, при развитии различных осложнений. Ранняя и своевременная диагностика туберкулеза бронхов обусловлена эпидемиологической опасностью пациентов, а также нужна для благополучного исхода заболевания с минимизацией фиброзирования.

Рентгенография легких при изолированном туберкулезе бронхов, не осложненном стенозом бронхиального дерева и наличием очагов обсеменения в легком, не выявляет ЛВИБ. Одним из главных методов в диагностике поражений бронхиального дерева остается бронхоскопия [24, 133]. Она помогает выявить морфологические проявления воспаления дыхательных путей (например, катаральные, инфильтративные, зернистые или язвенные поражения), что дает важную информацию для определения формы туберкулеза. Более того, это удобный метод получения биопсийного материала для патологоанатомического исследования [120, 166]. В частности, для туберкулеза, прогрессирующего до стадии инфильтрации бронхиальной стенки, когда бактериовыделение не обнаруживается, только визуальные эндоскопические признаки хронического воспаления и мелкобугристых изменений слизистой пораженного бронха могут подтвердить диагноз туберкулеза [120].

Согласно имеющимся данным, туберкулез бронхов встречается у 10–50 % пациентов с ТБ легких [24, 128, 149, 151, 154]. Как правило, поражение бронхов является осложнением легочных форм ТБ и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, чаще выявляется у детей и лиц молодого возраста. В исследовании Чанга (2000) средний возраст пациентов составлял 39,6 лет. По данным Chun-Mei Hu (2013) у 41,7–43,0 % пациентов детского возраста с активным легочным ТБ был туберкулез бронхов [105]. Среди пожилых пациентов с туберкулезом у 15 % выявлен туберкулез бронхов [24]. В 1965 году R. M. Rose и соавт. описали редкие случаи туберкулеза бронхов как самостоятельной, изолированной формы ТБ органов дыхания [165]. Жингель И. П. (2000) указывает на 15,8 % случаев, когда туберкулез бронхов является единственным проявлением туберкулеза органов дыхания [19]. В настоящее время, с внедрением в широкую врачебную практику МСКТ органов грудной клетки (ОГК), описаний таких случаев не встречается в специальной литературе.

Из-за неспецифичности проявлений, малосимптомного начала и отсутствия изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки в ряде случаев диагноз туберкулеза бронхов ставится с опозданием. Этому способствуют несколько факторов. Во-первых, не яркое начало заболевания с неспецифическими симптомами затрудняет постановку диагноза, особенно на ранних стадиях [180]. Наличие у врача настороженности в плане выявления ТБ, подтвержденной рентгенологическими и бронхоскопическими данными, является ключевым фактором для его ранней диагностики [19, 139].

Во-вторых, выявление туберкулезного поражения бронхов основывается на данных о патологических изменениях в тканях дыхательных путей при бронхоскопии или патоморфологически при биопсии бронха или при исследовании резецированного участка легкого. Даже если изменения выявляются на обзорной рентгенограмме ОГК, это, как правило, не несет информации о ТБ поражении дыхательных путей и приводит к диагнозу туберкулеза легочной локализации. Для ранней диагностики туберкулеза бронхов требуется особый диагностический подход [94, 145].

Pathak, V и соавт. (2016) указывают на редкость случаев, когда удается выявить туберкулез слизистой оболочки бронхов в ранней и неосложненной фазе. Течение эндобронхиального туберкулеза сильно варьирует, как и исход заболевания, от полного исчезновения клинических проявлений до фиброзной обструкции дыхательных путей. Стеноз бронхов в первые 4–6 месяцев возникает у 68 % пациентов, и около 90 % пациентов имеют стеноз бронхов разной степени выраженности в поздние периоды заболевания [154].

1.3 Влияние возрастно-половых факторов на течение туберкулеза бронхов

Наиболее уязвимыми группами по заболеваемости эндобронхиальным туберкулезом являются дети, молодые женщины и лица пожилого возраста [104]. По данным исследований туберкулез бронхов у женщин связан с длительным прямым воздействием МБТ на эпителий трахеобронхиального дерева, поскольку женщины реже откашливают мокроту по социокультурным причинам, а также имеют более узкий просвет бронхов по сравнению с мужчинами. Также возможными причинами, по которым молодые женщины чаще болеют туберкулезом бронхов, могут быть иммунный ответ и эндокринный статус пациенток. Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) принадлежат к подмножеству CD4⁺ Т-клеток, которое отличается от подмножеств Th1 и Th2. Клетки Th17 обладают эффективными провоспалительными функциями за счет продукции цитокинов интерлейкина (IL) -17A и IL-17F. Исследования показали, что клетки Th-17 являются основными продуцирующими IL-17 клетками и участвуют в защитном иммунитете против микобактерий туберкулеза. IL-6 играет важную роль в регулировании баланса между продуцирующими IL-17 Th17-клетками и регуляторными Т-клетками. Контроль активности IL-6 способен подавлять дифференцировку Th17 и снижать уровень IL-17. Было высказано предположение, что IL-6 модулируется эстрогенами. У женщин в постменопаузе была отмечена отрицательная связь между уровнями IL-6 и эстрадиолом в плазме,

и, по сравнению с таковыми у женщин в пременопаузе, уровни IL-6 были значительно выше. Это может быть возможной причиной того, что молодые женщины более восприимчивы к туберкулезу бронхов. Однако для подтверждения этой гипотезы требуются дополнительные клинические исследования.

У детей причиной туберкулезного поражения бронхов часто является туберкулезное поражение лимфатических узлов средостения, которое из-за воспалительных изменений проникает в стенку бронхов до слизистой оболочки, что приводит к их изъязвлению, а иногда – и к прямому вытеснению казеозного материала из лимфатических узлов в просвет трахеобронхиального дерева (ТБД). Авторами описаны клинические случаи туберкулеза бронхов у детей 6, 9, 12 месяцев [105, 117]. Однако частота эндобронхиального туберкулеза у детей недостаточно исследована, что связано с относительно редким выполнением бронхоскопии у детей с туберкулезом легких. В 2012 году корейскими учеными был проведен ретроспективный обзор карт пациентов в возрасте до 18 лет, у которых эндобронхиальный туберкулез был диагностирован с помощью бронхоскопии [185]. Результаты показали, что из 101 больного туберкулезом легких у 16 больных был эндобронхиальный туберкулез. Средний возраст при постановке диагноза составлял 11,2 года (диапазон от 5 месяцев до 16,1 года). Туберкулиновая кожная проба была положительной в 9 случаях (56,2 %), 6 больных (37,5 %) имели в анамнезе бытовой контакт с туберкулезом. У больных туберкулезом бронхов на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки преимущественно были ограниченные поражения. По данным бронхоскопии наиболее часто встречалась свищевая форма туберкулеза бронхов (43,8 %). У 9 из 16 больных эндобронхиальный туберкулез прогрессировал до появления бронхиальной обструкции, 4 больным была выполнена пневмонэктомия или лобэктомия. Инфильтративная и опухолевидная формы поражения бронхов имеют тенденцию прогрессировать до эндобронхиальной обструкции по сравнению со свищевой формой туберкулеза бронхов. Проведенное исследование показало, что частота поражений бронхов у детей с туберкулезом легких

составила 15,8 %. Раннее выявление и эффективное лечение эндобронхиального туберкулеза важны для уменьшения вторичных осложнений, таких как бронхиальная обструкция.

Ведущая роль в патогенезе туберкулеза бронхов у лиц пожилого и старческого возраста принадлежит обострению старого туберкулезного процесса во внутригрудных лимфатических узлах. Такие возрастные факторы как морфофункциональная перестройка дыхательной системы, сосудов, снижение иммунологической реактивности организма, нарушение обмена белков, жиров, углеводов, минералов, а также сопутствующие заболевания, психотравмы приводят к реактивации процесса в неактивных остаточных очагах после перенесенного в прошлом первичного туберкулезного комплекса или туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. При этом у лиц пожилого возраста, в отличие от детей, не отмечается значительного увеличения лимфатических узлов. В связи с этим заболевание долго остается нераспознанным [24, 94, 145, 170, 174]. В Соединенных Штатах Америки туберкулез у пожилых людей почти всегда представляет собой реактивацию туберкулезной инфекции, и почти всегда поражает верхние доли легких и имеет ретикулонодулярный или полостной характер [90, 184].

В группу риска по заболеванию туберкулезом бронхов входят пациенты с ВИЧ-инфекцией, антракофиброзом, пневмокониозом, аспиргиллезом дыхательных путей [24, 92, 96, 142, 146, 162].

1.4 Клинические особенности пациентов с поражением трахеобронхиального дерева при туберкулезе легких

Туберкулез бронхов продолжает оставаться клинической проблемой, особенно в эндемичных регионах, поскольку может имитировать различные легочные заболевания, такие как бронхогенная карцинома, пневмония, инородные тела дыхательных путей, бронхиальная астма [131, 168, 179]. Клиническое течение эндобронхиального туберкулеза довольно вариабельно из-за

взаимодействия организма с микобактерий, иммунным ответом хозяина и ответом на лечение противотуберкулезными препаратами (ПТП). Любое изменение этих трех факторов может привести к разным клиническим проявлениям.

Эндоbronхиальный туберкулез клинически можно разделить на активный процесс (наличие по результатам бронхоскопии казеозных масс, язв или грануляционной ткани, а также полученные гистологические данные о казеозном некрозе или положительные результаты биактериологического исследования) и фиброзный процесс (фиброз, видимый при бронхоскопии, или подтвержденный биопсией рубцующийся туберкулез бронха), который часто оказывается МБТ негативным.

По данным Pathak V. (2016), туберкулезное поражение левого бронха встречается чаще, чем правого бронха или трахеи. Предполагается, что левый главный бронх анатомически сдавлен дугой аорты, а левые средостенные лимфатические узлы имеют тенденцию инфицироваться раньше, чем правые, что приводит к повышенной уязвимости левого главного бронха к эндоbronхиальной инфекции [154]. Однако, Wen Ting, Pyng Lee (2017) отмечают, что чаще всего поражаются правый главный бронх, правый верхнедолевой бронх и реже – правый средний долевой бронх. Это подтверждают и другие авторы [96, 162, 178, 179].

Клинические проявления туберкулеза бронхов неспецифичны, могут имитировать другие заболевания органов дыхания [143]. Согласно литературным данным, наиболее часто встречающимся симптомом является кашель. Боль в грудной клетке, мокрота с прожилками крови, общая слабость, одышка и лихорадка могут являться симптомами туберкулеза бронхов. Длительная продолжительность этих симптомов у пациентов с туберкулезом легких, является основным признаком сопутствующего туберкулеза бронхов. В процентном соотношении такие симптомы как анорексия, общая слабость и потеря веса обычно отмечаются более чем у 50 % пациентов. Кашель присутствует у 70–80 % пациентов. Кашель может быть сухим или с бронхореей, особенно если туберкулез бронхов является частью фиброзно-кавернозного туберкулеза. Кровохарканье может возникнуть у 15–40 % пациентов, обычно оно

незначительное, но описаны случаи и массивного кровохарканья. Боль в грудной клетке различной интенсивности может присутствовать у 15–25 % пациентов [131, 153, 170]. У детей описаны симптомы ночной потливости, отхождения гнойной мокроты, стеснения в груди и хрипы [105, 117]. Иногда при туберкулезе бронхов сопутствующим является плевральный выпот [158].

При физикальном обследовании пациентов с эндобронхиальным туберкулезом в некоторых случаях могут быть локализованные сухие хрипы или свистящие сухие хрипы, которые бывают и при бронхиальной астме. В запущенных случаях пациенты вместе с мокротой могут откашливать фрагменты бронхиального хряща [24, 89, 91, 128, 141, 178].

Авторы подчеркивают, что клиницисты должны быть внимательными в отношении пациентов с такими симптомами, несмотря на отрицательные результаты микроскопии мокроты [177].

Наличие эндобронхиального поражения бронхов значительно ограничивает выбор хирургической тактики лечения пациента [11, 21, 80, 85, 106]. Часть авторов (О. Н. Отс, 2009; М. И. Перельман, 2011) считают, что риск послеоперационных осложнений обусловлен не фактом наличия лекарственной устойчивости возбудителя, а длительностью течения заболевания, распространенностью и осложнениями туберкулезного процесса, ослаблением иммунитета, сопутствующими заболеваниями, плохой переносимостью лекарственных препаратов, большим объемом операции [46, 49]. Хирургический метод является важным компонентом в лечении больных туберкулезом (ТБ) легких [37; 55; 135; 175]. Основными критериями при проведении хирургических вмешательств являются общая длительность заболевания, сроки лечения, отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии. Значительное увеличение объема резекционного вмешательства (пневмонэктомии) и сохранение специфического поражения крупных бронхов, несмотря на длительные сроки подготовительного лечения, позволяет считать пациентов ФКТ с ЛВИБ малоперспективными для хирургического вмешательства резекционного плана [63]. Одним из важных моментов, влияющих на эффективность хирургического

лечения при туберкулезе легких, является его своевременность. На настоящий момент не существует официальных сроков выполнения хирургических вмешательств при туберкулезе [60]. Однако, удлинение сроков терапевтического лечения туберкулеза легких в стремлении достичь стабилизации процесса может привести к позднему направлению на консультацию к фтизиохирургу [12]. При несвоевременном проведении хирургического вмешательства возможно дальнейшее распространение процесса в легких, часто с двухсторонним поражением, что потребует проведения оперативного вмешательства большего объема [26, 27]. Ряд авторов (П. Е. Кульчинский, А. Huzly, A. Soulas) считали, что в формировании несостоятельности культи бронха в раннем послеоперационном периоде важную роль играет как специфическое поражение бронха, так и калибр пересекаемого бронха [30, 138, 152, 173]. В то же время A. Kir et al. считают, что туберкулезное поражение главного бронха явилось причиной бронхоплевральных осложнений, возникших после проведения пневмонэктомии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом [93].

1.5 Патогенез туберкулеза бронхов

Туберкулез может поражать любую часть бронхиального дерева. Чаще всего поражаются главные бронхи, верхние долевые бронхи с двух сторон и правый средний долевой бронх. Юнг и др. классифицировали эндобронхиальный туберкулез по количеству пораженных уровней [140]. Одноуровневый эндобронхиальный туберкулез определялся при поражении только одного участка трахеи, главного бронха или долевого бронха. Эндобронхиальный туберкулез, затрагивающий два или более уровней бронхов, считали многоуровневым туберкулезом бронха. Процесс, возникший проксимальнее долевых бронхов, относили к центральному туберкулезу бронха, при котором мог развиваться симптоматический стеноз [140].

При туберкулезе бронхов может поражаться любой слой трахеобронхиальной стенки, включая мышечную пластинку и хрящ [167]. В

исследовании 2013 года было выявлено, что эндобронхиальный туберкулез чаще встречается у женщин [167]. Наиболее частыми симптомами были кашель (100 %), выделение мокроты (75 %), потеря веса (62,5 %), кровохарканье (37,5 %), боль в груди (25 %) и одышка (12,5 %). При рентгенологическом исследовании легких выявлены консолидации/инфильтраты (87,5 %), очаговые изменения (37,5 %), полостные изменения (25 %), одностороннее (43,7 %) или двухстороннее расширение корней легких (31,2 %) и ателектазы (25 %). Синдром средней доли наблюдался в трех случаях. Наиболее распространенными изменениями, описываемыми при бронхоскопии, были активные казеозные или зернистые или отечно-гиперемированные или опухолевые или фибростенотические поражения. Во всех случаях при гистологическом исследовании биоптатов было выявлено «гранулематозное воспаление с казеозом».

Точный патогенез туберкулезного поражения ТБД еще полностью не изучен, пять предложенных механизмов инфекции, описанных в литературе [89, 146, 154, 170], включают:

- 1) прямое распространение из соседнего паренхиматозного очага;
- 2) имплантация микроорганизмов из инфицированной мокроты;
- 3) гематогенное распространение;
- 4) эрозия лимфатического узла в бронх;
- 5) распространение инфекции через лимфатические сосуды.

Распространение микобактерий по перибронхиальным лимфатическим путям, дренирующих туберкулез паренхимы легких, подтверждается тем фактом, что эндобронхиальная биопсия у этих пациентов показывает неповрежденную слизистую оболочку, но отмечается поражение подслизистого слоя. Поражение бронхиальной стенки начинается с лимфоцитарной инфильтрации подслизистой оболочки, это характеризуется простой эритемой и отеком слизистой оболочки бронхов. С образованием подслизистых бугорков развивается более зернистый вид слизистой. Нарастающие отек и эритема способствуют значительному утолщению слизистой бронхов, на этом этапе отек может привести к стенозу бронхов. Поражение может подвергнуться казеозному некрозу с образованием

туберкулезной гранулемы на слизистой оболочке с появлением творожистых наложений. Если воспаление не проходит и поражает слизистую оболочку, образуется язва, в результате чего возникает язвенный подтип. Рикимару и др. описали три стадии бронхиальных язв: (I) активная стадия или стадия А, которые наблюдали только до начала лечения туберкулеза бронхов, (II) стадия заживления (стадия Н) и рубцевание (стадия S). Язва слизистой оболочки может в дальнейшем развиваться с образованием гиперпластических воспалительных полипов. В конечном итоге эндобронхиальные поражения заживают за счет рубцевания. Исходя из течения туберкулезного процесса в бронхах, Chung et al. эндоскопически классифицировали вид эндобронхиального туберкулеза как семь форм: активно казеозный, отечно-гиперемированный, фибростенозный, опухолевый, зернистый, язвенный и неспецифический бронхит (Рисунок 1.7.1). Эти морфологические особенности, по данным авторов, имеют прогностическое значение [24, 89, 105, 127, 154, 170, 178]. Авторы отмечают, что гранулярный или зернистый тип может отражать самую раннюю гранулематозную воспалительную реакцию на *Mycobacterium tuberculosis*. Часто при излеченном эндобронхиальном туберкулезе в дыхательных путях может оставаться черная пигментация, которую можно выявить при бронхоскопии.

Развитие и прогрессирование туберкулеза бронхов – сложное явление, характеризуется развитием воспаления, нарушением протеазо/антипротеазного и оксидантно/антиоксидантного баланса, активацией процессов фиброобразования. Один из основных факторов индукции фиброза в дыхательных путях, регулирующий процессы синтеза белков, прежде всего, коллагена и фибронектина – TGF- β (фактор роста). Изменения уровней TGF- β , наблюдаемые в сыворотке после лечения, приводили к развитию бронхиального стеноза во время болезни [131, 170, 179]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровни TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов с посттуберкулезным стенозом бронхов выше, чем исходный уровень. Уровни N-пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови могут иметь клиническую и прогностическую ценность для неинвазивной оценки наличия и степени фибротического состояния при

туберкулезе бронхов. Изменение уровней предполагаемых маркеров фиброзирующего состояния бронхов при туберкулезе было подтверждено гистологическим исследованием материала [114, 179]. Также в ряде работ авторы продемонстрировали повышенную активность матриксных металлопротеиназ 1 типа, интерферона-гамма в пораженных туберкулезом бронхах. Методом масс-спектрометрии была определена повышенная экспрессия такого маркера при туберкулезе бронхов, как миелоидассоциированный маркер дифференцировки (MYADM). MYADM экспрессируется в специализированных доменах на поверхности мембраны эндотелиальных и эпителиальных клеток человека и связывается с актином. Кроме того, MYADM локализуется с малым белком GTPase1 семейства Ras в мембранных рафтах во время миграции клеток. Нокдаун MYADM при помощи малой интерферирующей РНК приводит к повышенной проницаемости клеток, экспрессии молекул межклеточной адгезии и адгезии лейкоцитов, которые являются характеристиками воспалительного фенотипа в эндотелиальных клетках. Примечательно, что активация MYADM специфически способствует дифференцировке гладкомышечных клеток дыхательных путей и признана основной патологической детерминантой при заболеваниях легких, включая астму и эмфизему, приводит к воспалению, фибропролиферации, аномальному заживлению ран, ремоделированию дыхательных путей и образованию гипертрофических рубцов и, следовательно, сужению просвета дыхательных путей, что приводит к необратимому стенозу дыхательных путей.

Уровень альфа-цепей фибриногена (FGA) понижен у пациентов с туберкулезом бронхов. Также в других исследованиях сообщалось о том, что FGA снижается у пациентов с респираторными заболеваниями и аспириновой астмой. Считается, что ангиотензиноген участвует в ангиогенезе и метастазировании опухоли. Механизмы стеноза дыхательных путей с модуляцией ангиотензиногена требуют дальнейшего изучения.

Уровень кластерина (CLU) был повышен в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом бронхов. И ранее сообщалось, что он экспрессируется в плазме от пациентов с активным туберкулезом, с сопутствующим сахарным диабетом.

Кроме того, уровни CLU были снижены в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с фиброзом легких, показано, что он способствует регенерации эпителиальных клеток во время восстановления легких. CLU является гликопротеином, играющим ключевую роль в гомеостазе, ингибировании гибели клеток и стимулировании сигнальных путей, способствующих выживанию.

В научных работах было показано, что уровень аполипротеина A-I в сыворотке снижается у пациентов с туберкулезом бронхов. Этот результат согласуется с результатами предыдущих исследований. Аполипротеин A-I является основным белковым компонентом липопротеинов высокой плотности, который играет ключевую роль в метаболизме липидов, служит биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний и может являться клиническим и прогностическим маркером туберкулеза бронхов.

Маркеры мезенхимального перехода и белки межклеточного матрикса при туберкулезе бронхов активно изучаются, так как их роль была доказана при онкологических процессах в легких. Уже доказана роль таких белков межклеточного матрикса как остеопонтин, интегрины в патогенезе туберкулеза бронхов, а также роль микро-РНК в ингибировании ряда сигнальных путей, участвующих в патогенезе и течении туберкулеза бронхов [115, 160].

Ряд иностранных авторов (S. Kashyap, 2003; E. J. Park, 2003, T. Rikimaru, 2004) полагают, что все проявления эндобронхиального туберкулеза связаны между собой и обусловлены прогрессированием заболевания [100, 110, 144, 163]. Начальные изменения туберкулезного поражения бронхов чаще имеют картину неспецифического бронхита. При прогрессировании заболевания отмечается трансформация в отечно-гиперемированный или язвенный тип. При снижении активности смена типов идет в обратном порядке, часто с формированием рубцовых стенозов. Отечественные авторы считают, что бронхиальные пути и легочная ткань представляют единую функциональную систему, и при любом туберкулезном поражении легких в процесс вовлекается и бронхиальное дерево [18, 32, 38, 52, 46; 72, 85]. Так, по данным Павловой Е. В. (2012), у 92 % больных ТБ легких с некупированным к моменту операции бактериовыделением

патоморфологически подтверждается специфическое поражение бронхов, а из пациентов без видимого при бронхоскопии поражения бронхов у 38,9 % гистологически выявляется туберкулез бронхов [46].

1.6 Диагностика туберкулеза бронхов

В случаях подозрения на поражение бронхиального дерева, несмотря на то что диагностическое обследование должно начинаться с выявления кислотоустойчивых микобактерий в мокроте, фибробронхоскопия (ФБС) и МСКТ ОГК необходимы для точной диагностики поражения бронхов, а также для оценки необходимости хирургического вмешательства. Фибробронхоскопия показана всем пациентам, у которых рентгенограммы органов грудной клетки, физические признаки или симптомы позволяют заподозрить эндобронхиальный туберкулез.

Ранняя диагностика туберкулеза бронхов приводит к соответствующему лечению, которое благоприятно меняет течение заболевания [147]. Диагностика туберкулеза бронхов более сложна по сравнению с постановкой диагноза туберкулеза легких из-за вариабельности и неспецифичности клинических проявлений. Наиболее важным и первоочередным диагностическим методом обследования является бронхоскопия [5, 6, 7, 14, 21, 33, 39, 54, 82, 108, 111]. МСКТ является методом выбора для точной диагностики поражения бронхов и их осложнений [140].

В клинической практике ФБС выполняется не во всех случаях у больных туберкулезом легких, а при наличии определенных симптомов, относящихся к поражению трахеобронхиального дерева [97, 109, 110, 113, 132, 122, 123, 124, 130, 150, 169, 172]. При бронхоскопии слизистая бронхов отличается в зависимости от стадии туберкулезного процесса [149]. При инфильтративно-язвенном типе слизистая оболочка бронхов гиперемирована и диффузно покрыта беловатым сыроподобным материалом. При инфильтративном типе сырный вид отсутствует, но отек вызывает некоторую степень обструкции дыхательных путей без

каких-либо признаков фиброза. По типу рубцового стеноза наблюдается выраженное сужение просвета бронхов с фиброзом. Опухолевидный тип представляет собой эндобронхиальную экзофитную опухоль, покрытую казеозными массами, и может приводить к почти полной окклюзии просвета бронхов. Диссеминированный тип описан как эндобронхиальное поражение, напоминающее рассыпанные зерна вареного риса. При язвенном типе были изъязвления слизистой оболочки бронхов. При неспецифическом бронхите при ФБС наблюдали опухолеподобные изменения слизистой оболочки и/или гиперемии. Инфильтративно-язвенный, инфильтративный типы с большей вероятностью перейдут в бронхиальный стеноз, по данным литературы. Язвенная форма туберкулеза бронха – это достаточно редко встречающаяся форма, тогда как инфильтративный тип наиболее распространен [106, 154]. Ряд исследований посвящен навигационной бронхоскопии, которая представляет собой процедуру с использованием новой технологии (электромагнитная навигация с 3D КТ-снимками), предназначенной для направления катетера через естественные дыхательные пути (трахею и бронхи) к месту поражения. Ее преимущество в выявлении стенозов бронхов, диаметра и протяженности стеноза. Эти сведения необходимы для предоперационной подготовки и обследования, для тактики лечения рестеноза [121]. В 2009 году Tang et al. предложили диагностические критерии туберкулеза бронхов:

- (I) – эндоскопически видимые поражения бронхов;
- (II) – положительная реакция на противотуберкулезное лечение;
- (III) – выявление кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) при микроскопическом исследовании промывных вод бронхов;
- (IV) – положительные результаты на КУМ при исследовании мазка мокроты, и/или рост МБТ при культуральном исследовании мокроты;
- (V) – подтверждение туберкулеза бронхов патоморфологическим и гистологическим исследованием при биопсии бронхов.

Диагноз может быть подтвержден при определении у пациента изменений, соответствующих критериям I, II и III (или IV), или критериям I и V [105, 119].

Диагностическая ценность исследования мокроты очень разнообразна. У пациентов с туберкулезом бронхов наблюдали 13,6–53,0 % положительных результатов бактериоскопии на КУМ [127, 153, 154, 170, 178]. Туберкулез бронхов с изъязвлением и поражением слизистых оболочек дает положительный результат мазка мокроты и положительный результат посева на питательные среды [170]. Одна из возможных причин низкого процента положительных результатов – бронхостеноз. Ozkaya et al. сообщили о своем опыте: у 23 пациентов с гистологически подтвержденным туберкулезом бронха был отрицательный мазок мокроты на микобактерии туберкулеза. Такие данные свидетельствуют о высоком уровне ложноотрицательных результатов, т. е. отсутствие КУМ при микроскопии мокроты не исключает специфический процесс в бронхиальном дереве [131].

Туберкулиновая кожная проба оказалась положительной только у 59,1 %. Такая недостаточная чувствительность у пациентов с ослабленным иммунитетом и недостаточная специфичность из-за перекрестной реактивности с нетуберкулезными микобактериями делают данный тест неэффективным для подтверждения туберкулеза бронхов [154]. Тестирование функции внешнего дыхания в основном выявляет заболевания, протекающие с нарушениями вентиляционной функции по рестриктивному типу, которые, безусловно, могут маскировать туберкулез бронхов. Это исследование не дает возможности выявить заболевание на ранних этапах болезни, а дает результаты при прогрессировании заболевания до стадии выраженного стенозирования бронха и значительного сужения центральных дыхательных путей [76, 128, 154, 171].

Reinhardt K. в 1951 г. установил, что рентгенологические исследования грудной клетки могут выявлять возможные изменения при эндобронхиальном туберкулезе [161]. В ходе проведенного исследования были проанализированы рентгеновские снимки грудной клетки 121 пациента с трахеобронхиальным туберкулезом. У 71 из 121 пациента (60 %) была паренхиматозная инфильтрация, а у 24 % – уменьшение объема легочной ткани. У 8 % пациентов наблюдали деструктивные изменения, в то время как у 8 % пациентов поля легких были

полностью чистыми. Если у пациента развивается стеноз бронха, то в зависимости от уровня и локализации поражения дыхательных путей может развиваться как постобструкционная пневмония, так и ателектаз в этой области легкого. При этом рентгенограмма грудной клетки может быть нормальной примерно у 10–20 % пациентов с туберкулезом бронхов. Современная компьютерная томография (МСКТ) предоставляет информацию о степени и характере поражения бронхов, состоянии паренхимы легкого дистальнее поражения бронха. Авторами было показано, что МСКТ грудной клетки может быть полезна при дифференциальной диагностике активного туберкулеза ТБД от ТБ бронхов на стадии рассасывания и рубцевания. При активном туберкулезе стенки бронхов выглядят отечными и неровными, в то время как при рубцовой стадии бронхи выглядят гладкими и незначительно измененными. Одновременно с этим появляются воспалительные изменения в паренхиме легких дистальнее пораженного бронха [128, 154, 170].

В различных исследованиях сообщается о необходимости исключения туберкулеза бронхов во всех случаях выявления признаков эндобронхиального поражения на МСКТ. У одного и того же пациента на МСКТ часто наблюдаются разные рентгенологические признаки. Ранние признаки включают центрилобулярные узелки или линейные структуры, которые представляют собой четко очерченные поражения толщиной 1–4 мм, отделенные более чем на 2 мм от поверхности плевры или междольковых перегородок. Позднее у пациентов с обширным бронхогенным распространением часто наблюдались множественные ветвящиеся линейные структуры одинакового калибра, происходящие из одного «стебля» и имеющие вид дерева с почками. Другие результаты КТ включают сегментарное сужение бронхов с концентрическим утолщением стенки, полную эндобронхиальную обструкцию, внешнюю обструкцию из-за сопутствующей аденопатии и рубцевание [91, 126]. Lam Nguyen с коллегами описывают клинические случаи асимметрии корней легких на обзорной рентгенограмме как признак туберкулеза бронхов. Пациентам была выполнена бронхоскопия, и во всех случаях выявлены опухолевидная, инфильтративная, язвенная и свищевая

формы туберкулеза бронхов [137]. Фибробронхоскопия и биопсия являются обязательными для диагностики туберкулеза бронхов, хотя результативность биопсии составляет от 30 % до 84 % по данным ряда авторов [21, 117, 146, 125]. Особо значима бронхоскопия в диагностике туберкулеза у детей, особенно в сочетании с трансбронхиальной криотерапией. Китайскими учеными доказано [112], что данный вид криотерапии обладает хорошей эффективностью и безопасностью при туберкулезе легких у детей, особенно при инфильтративном типе или свищевой форме туберкулеза лимфатических узлов.

Методы молекулярно-генетической диагностики, такие как тесты нуклеиновой амплификации – тест GeneXpert MTB/RIF и тест с линейным зондом (Geno Type MTBDR Plus), – показывают хорошие результаты и особенно рекомендуются в случаях затрудненной диагностики, но имеются данные об ограниченном использовании этих тестов в диагностике туберкулеза бронхов. Диагностическая ценность исследования GeneXpert составила > 90 % при ранних активных стадиях туберкулеза бронхов [92, 127, 129, 156, 170]. В исследованиях сообщается, что диапазон положительных результатов при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) составляет 10–85 % при туберкулезе бронхов, а диапазон положительных результатов патологических биопсий составляет 30–84 %. Оба исследования имеют более высокую чувствительность и специфичность, чем исследование мокроты [127]. В литературе также описан случай туберкулеза бронхов с аспиргиллезом, когда выявить поражение слизистой было сложно из-за наличия нитей грибов. Поэтому взятие биопсии с определением микобактерий, грибов и неспецифической микрофлоры является обязательным [92]. Sameer Bansal в 2019 году описал случай липомы бронха, когда при анализе биопсийного материала из зоны липомы был описан туберкулез бронха [125].

При анализе образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа при диссеминированном типе туберкулеза бронхов был выявлен положительный результат на МБТ, тогда как отрицательный результат чаще был при рубцовом типе. Наличие казеозных гранул или КУМ подтверждает диагноз туберкулеза

бронхов. Таким образом, ФБС и МСКТ ОГК – наиболее информативные методы диагностики туберкулеза бронхов [91].

Lam Nguyen с коллегами с января 2018 года по апрель 2019 года в районной больнице г. Чунцине (Китай) провели бронхоскопию пациентам с недавно диагностированным или рецидивирующим туберкулезом легких для выявления туберкулезного поражения бронхов [137]. Результаты бронхоскопии были проанализированы у 1 085 пациентов с туберкулезом легких, из них у 341 (31,4 %) пациента было диагностировано поражение ТБД. На основании клинической характеристики и лабораторных данных наблюдавшихся пациентов определены предикторы и основные диагностические критерии туберкулеза бронхов у лиц с туберкулезом легких. Были установлены следующие предикторы развития туберкулеза бронхов: женский пол (ОШ = 2,5), наличие клинических симптомов (ОШ = 6,26) и ателектаз части легкого (ОШ = 4,3). Кашель (ОШ = 32,48) и ателектаз части легкого (ОШ = 3,14) были предикторами туберкулезного поражения бронхов, ассоциированного со стенозом трахеобронхиального дерева.

Диагностические результаты мазка мокроты, мазка браш-биопсии, культуры мокроты, GeneXpert MTB/RIF при исследовании мокроты, GeneXpert MTB/RIF при использовании цитологических щеток, используемых для диагностики поражения бронхов, составляли 44,2; 44,2; 63,5; 57,7 и 75,0 % соответственно. GeneXpert MTB/RIF БАЛЖ имели более высокую диагностическую ценность по сравнению с мазками мокроты или мазков браш-биопсии. Хотя GeneXpert MTB/RIF является точным и быстрым тестом для выявления поражения бронхов, необходимо также использовать дополнительные лабораторные методы для повышения диагностических результатов у пациентов с туберкулезом легких. К тому же, как показывают исследования, диагностическая ценность анализа GeneXpert MTB/RIF, демонстрирующая хорошую диагностическую эффективность в образцах браш-биопсии и щипцевой биопсии у пациентов с трахеобронхиальным туберкулезом, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа до сих пор неясна. 266 пациентов с подозрением на туберкулез с января 2018 г. по октябрь 2020 г. были объединены в когорту с полной информацией о результатах браш-биопсии и бронхоальвеолярного лаважа

[119]. Мазки соскобов бронхов исследовали на КУМ методом люминесцентной микроскопии, а образцы БАЛЖ использовали для анализа GeneXpert MTB/RIF и культивирования МБТ с помощью системы BACTEC MGIT 960. Из 266 пациентов туберкулез был подтвержден у 179, исключен у 87. Чувствительность анализа GeneXpert MTB/RIF в БАЛЖ (87,2 %) была значительно выше, чем чувствительность мазка мокроты на КУМ (35,2 %, $p < 0,001$). Не наблюдали существенной разницы между чувствительностью анализа GeneXpert MTB/RIF в БАЛЖ и культуры МБТ в БАЛЖ (87,2 % против 84,9 %, $p = 0,542$). Специфичность анализа GeneXpert MTB/RIF в БАЛЖ, культуры МБТ в БАЛЖ и мазка браш-биопсии составила 97,7; 97,7 и 98,9 % соответственно. Положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность анализа GeneXpert MTB/RIF в БАЛЖ, культуры МБТ в БАЛЖ и мазка браш-биопсии из бронхов составляли 98,7 и 78,7 %, 98,7 и 75,9 % и 98,4 и 42,6 % соответственно. У пациентов с туберкулезом бронха положительный результат GeneXpert MTB/RIF с устойчивостью к рифампицину был у 27,0 % (20 / 74), а методом BACTEC MGIT 960 – у 25,7 % (19 / 74, $p = 0,85$). Данное исследование наряду с другими позволило доказать, что анализ GeneXpert MTB/RIF в БАЛЖ позволяет быстро и точно диагностировать туберкулезное поражение бронхов и выявить ЛУ к рифампицину, что имеет решающее значение для назначения своевременного и полноценного лечения [95, 155, 164, 171]. Кроме того, у пациентов с туберкулезом бронхов БАЛЖ можно использовать для анализа GeneXpert MTB/RIF в качестве альтернативы прямой биопсии тканей.

Таким образом, недостаточная или неточная рентгенологическая или бронхоскопическая оценка была основной причиной поздней диагностики туберкулеза бронхов. Более широкое внедрение и лучшая интерпретация МСКТ ОГК, а также раннее внедрение ФБС могут помочь снизить количество ошибочных диагнозов, особенно у людей пожилого возраста [37].

1.7 Классификация туберкулеза бронхов

В настоящее время в доступных литературных источниках отсутствует

эндоскопическая характеристика форм туберкулезного поражения бронхов [59, 60].

За рубежом туберкулез бронха определяется как туберкулезная инфекция трахеобронхиального дерева, доказанная микробиологическим и/или гистопатоморфологическим методом. В зависимости от особенностей бронхоскопической картины выделяют семь типов поражения (Рисунок 1.7.1) [106, 108].

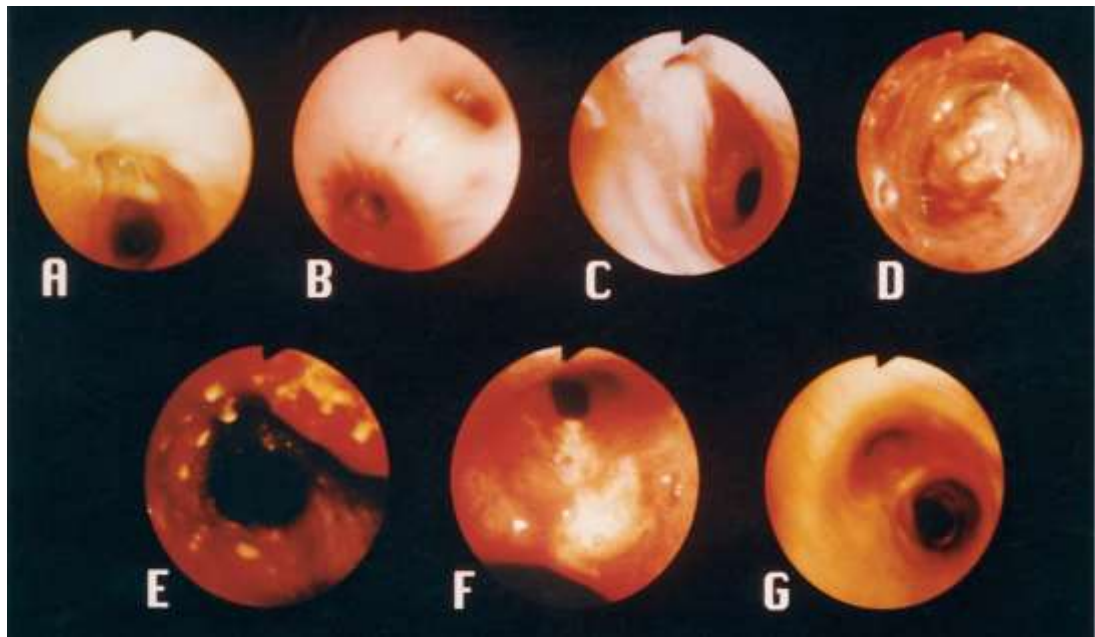


Рисунок 1.7.1 – Классификация туберкулеза бронхов Н. S. Chung (1991, 2000):

А – активно казеозный, В – отечно-гиперемированный, С – фиброзный стеноз, D – опухолевый, E – гранулематозный (зернистый), F – язвенный, G – с картиной неспецифического бронхита

Наиболее часто используемая в России классификация туберкулеза бронхов, была предложена на VI Всесоюзном съезде фтизиатров в 1957 году, А. А. Лапиной. В 1961 году были внесены некоторые коррективы, позволяющие более широко применять данную классификацию на практике [32]:

- 1) инфильтрация слизистой бронха со стенозом его просвета и без него;
- 2) инфильтрация с эрозиями и изъязвлениями слизистой бронха со стенозом и без него;
- 3) бронхофистулезный туберкулез со стенозом и без него;

4) рубцовые стенозы бронхов.

Для каждой клинической формы туберкулеза бронхов А. А. Лапиной были определены характерные эндоскопические признаки, позволяющие расценивать подобные изменения как специфические.

В настоящее время у эндоскопистов и фтизиатров нет общепринятой классификации туберкулезного поражения бронхов, также нет и единства в принятой терминологии. Так, часть клиницистов не использует термин «эндобронхит», ссылаясь на профессора Н. Е. Чернеховскую, которая утверждала, что не следует использовать морфологические термины при эндоскопической оценке изменений слизистой оболочки бронхов, в частности термин «эндобронхит» подразумевает катаральное воспаление слизистой оболочки, поэтому не может употребляться словосочетание «гнойный эндобронхит», так широко распространенное среди врачей [54].

Другая часть клиницистов следует точке зрения, что в описании эндоскопической картины бронхитов в отделениях эндоскопии учреждений фтизиопульмонологического профиля классификацией В. А. Герасина (1984) [10] последние 20 лет не пользуются, считая, что гнойный бронхит соответствует бронхиту II-III степени интенсивности воспаления по классификации неспецифических бронхитов J. Lemoine (1965), дополненную Г. И. Лукомским и соавт. (1982) [8].

В Новосибирском НИИ туберкулеза в течение последних лет врачи используют адаптированную классификацию бронхитов В. А. Герасина (1984) [10], а при описании степени активности воспалительных изменений применяют классификацию неспецифических бронхитов J. Lemoine (1965) в редакции Г. И. Лукомского и соавт. (1982) [8] и Н. Е. Чернеховской (2007) [54, 64] с выделением трех степеней активности воспаления слизистой бронхов: минимальной (I), умеренной (II) и выраженной (III). Эта сводная классификация представлена в методических рекомендациях Серова О. А. и Колпаковой Т. А. (2016) [63].

1.8 Лечение туберкулеза бронхов

Лечение туберкулеза бронхов зависит от стадии, на которой поставлен диагноз. В активной фазе заболевания цель лечения – контролировать микобактериальную инфекцию и снизить вероятность формирования трахеобронхиального стеноза [154]. Нет четких доказательств того, что какой-либо один режим химиотерапии является основным в лечении туберкулеза бронхов. Применение кортикостероидов в лечении туберкулеза бронхов противоречиво. Они не останавливают туберкулезное воспаление в бронхе и даже наоборот, у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, чаще развивается стеноз бронха [101]. Кортикостероиды показали улучшение клинических исходов при применении у детей [105, 159]. Баллонная дилатация под бронхоскопическим контролем используется как самостоятельная процедура при стенозах бронхов, а также может использоваться в сочетании с другими лечебными вмешательствами, такими как электрокоагуляция, аргонплазменная коагуляция, лазерная абляция и криотерапия [99]. Также применяется стентирование трахеи и бронхов [170]. Лечение туберкулеза бронхов аналогично лечению легочного туберкулеза [186]. В лечении туберкулеза легких используют пять основных режимов химиотерапии в зависимости от данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя [23]. В последние 10-12 лет у пациентов с МЛУ / ШЛУ ТБ внедрены и активно применяются новые современные бактерицидные противотуберкулезные препараты: бедаквилин (представитель класса диарилхинолинов), линезолид (антибиотик группы оксазолидинонов), имипенем + циластатин, меропенем (карбапенемовые антибиотики широкого спектра действия) в сочетании с амоксициллином + клавулановой кислотой (антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз) [23].

В лечении пациентов со стенозом бронхов доказана роль митомицина-с (противоопухолевый антибиотик из группы митозановых антибиотиков) [179]. Чем раньше будет выявлен туберкулез бронхов и начато лечение, тем больше

шансов на выздоровление и предотвращение стеноза дыхательных путей [151, 162, 178].

1.9 Резюме

В настоящее время литературные сведения о воспалительных изменениях бронхиального дерева сводятся к демонстрации отдельных клинических наблюдений успешно пролеченных пациентов, должное внимание решению проблемы не уделено. В Национальных клинических рекомендациях по применению хирургических методов лечения туберкулеза легких наличие активного туберкулеза бронхов является противопоказанием к резекционному вмешательству [37, 81], что делает больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с ЛВИБ малоперспективными для хирургического вмешательства [56, 63]. При этом именно лечение пациентов с распространенными деструктивными процессами с целью санации бактериовыделителей является первоочередной задачей хирургии туберкулеза легких [11, 16, 29, 57, 58, 181].

В последнее десятилетие во фтизиатрии, благодаря развитию и широкому внедрению различных, в том числе быстрых лабораторных методов обнаружения микобактерий туберкулеза, значительно совершенствуется классификация лекарственной устойчивости, внедряются в практику новые современные противотуберкулезные препараты (бедаквилин, линезолид, имипенем/меропенем с амоксиклавом) [23, 83]. Все вышеперечисленное побудило к проведению данного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование. Всего в исследование было включено 957 больных, находящихся на лечении в условиях клиники ННИИТ с 2016 по 2019 год. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, протокол № 23/1 от 04.08.2015. Лечение больных проводили согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Включение больных в исследование осуществляли следующим образом: все больные за период с 2016 по 2019 год с выявленными локальными воспалительными изменениями в трахеобронхиальном дереве были включены в основную (I) группу – 461 пациент, в группу сравнения (II) отобрано 496 пациентов без ЛВИБ. Больных в группу сравнения набирали рандомно с учетом их преобладания над количеством пациентов, включенных в основную группу. Ход исследования и распределение пациентов по группам представлены на Рисунке 2.1.1.

Результаты лечения на стационарном этапе и отдаленные результаты оценивали между основными группами.

Пациентов наблюдали в течение всего периода госпитализации в ННИИТ, затем оценивали непосредственные результаты лечения по окончании госпитального этапа, а отдаленные результаты – спустя 2 года и более после лечения.

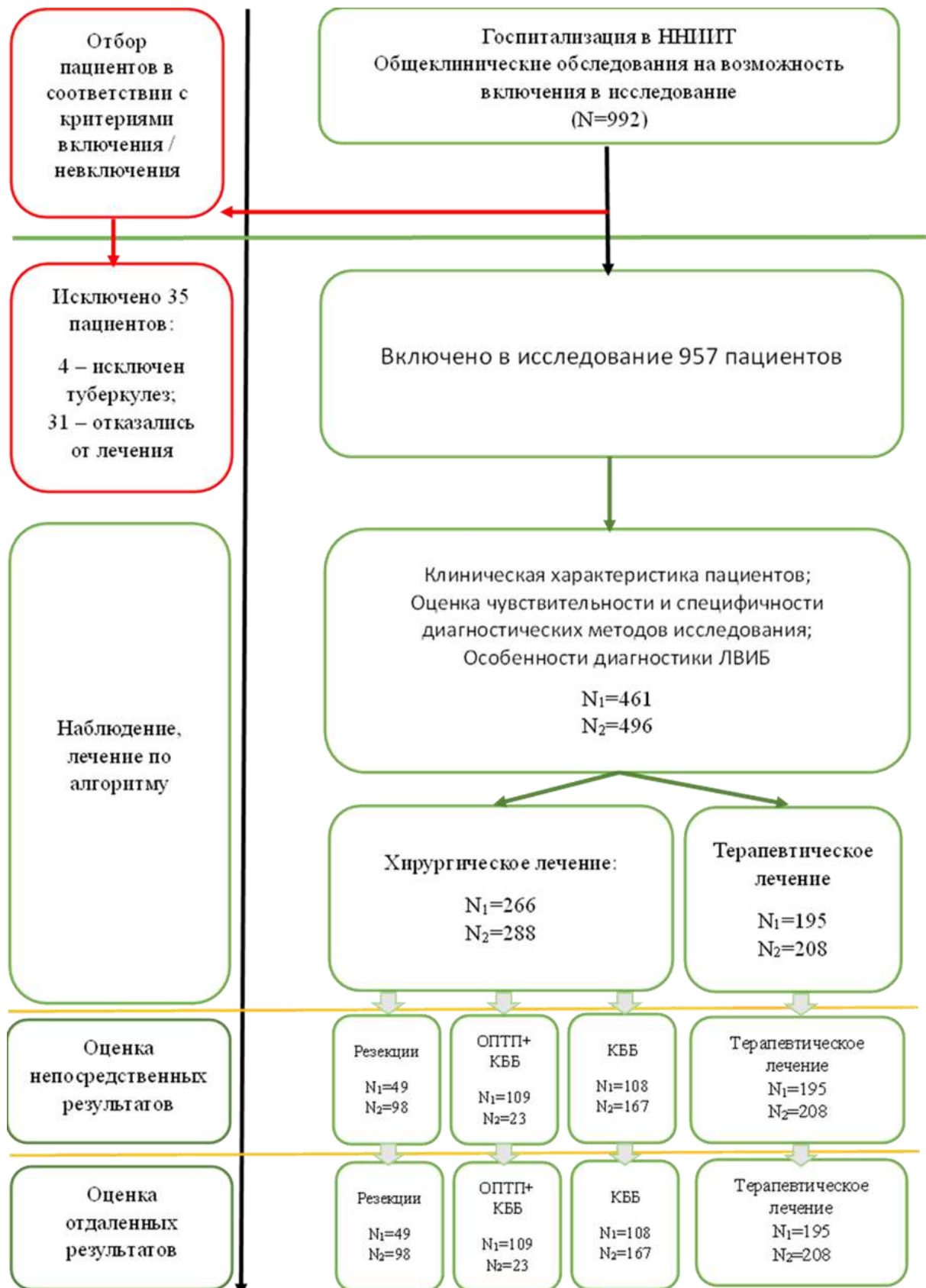


Рисунок 2.1.1 – Схема проведения исследования и распределения пациентов по группам

Демографические характеристики включали пол и возраст, клинические – наличие сопутствующих заболеваний, анамнез заболевания, данные по лечению туберкулеза легких, описание рентгенологической картины, исходного состояния бронхиального дерева, определение и оценку динамики функции внешнего дыхания, динамику бактериовыделения.

Оценивали результаты клинических, лабораторных и функциональных параметров пациентов, в том числе по следующим критериям: прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада в легких, состоянию функции внешнего дыхания.

Оценку отдаленных результатов лечения больных проводили через 2 года и более после выписки пациента из стационара на основании критериев клинического излечения, формирования хронического процесса, прогрессирования туберкулезного процесса, летального исхода.

Критерии включения в исследование:

- больные с установленным диагнозом туберкулеза легких;
- информированность пациента (пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия).

Критерии исключения из исследования:

- отказ от участия в исследовании;
- беременность и лактация;
- выявленное заболевание не туберкулезной этиологии по данным обследования в условиях ННИИТ;
- ВИЧ-инфекция.

Схематичное представление материалов и методов представлено на Рисунке 2.1.2. Характеристика задач диссертационного исследования представлена в Таблице 2.1.1, для решения каждой задачи выбирали соответствующий дизайн исследования.

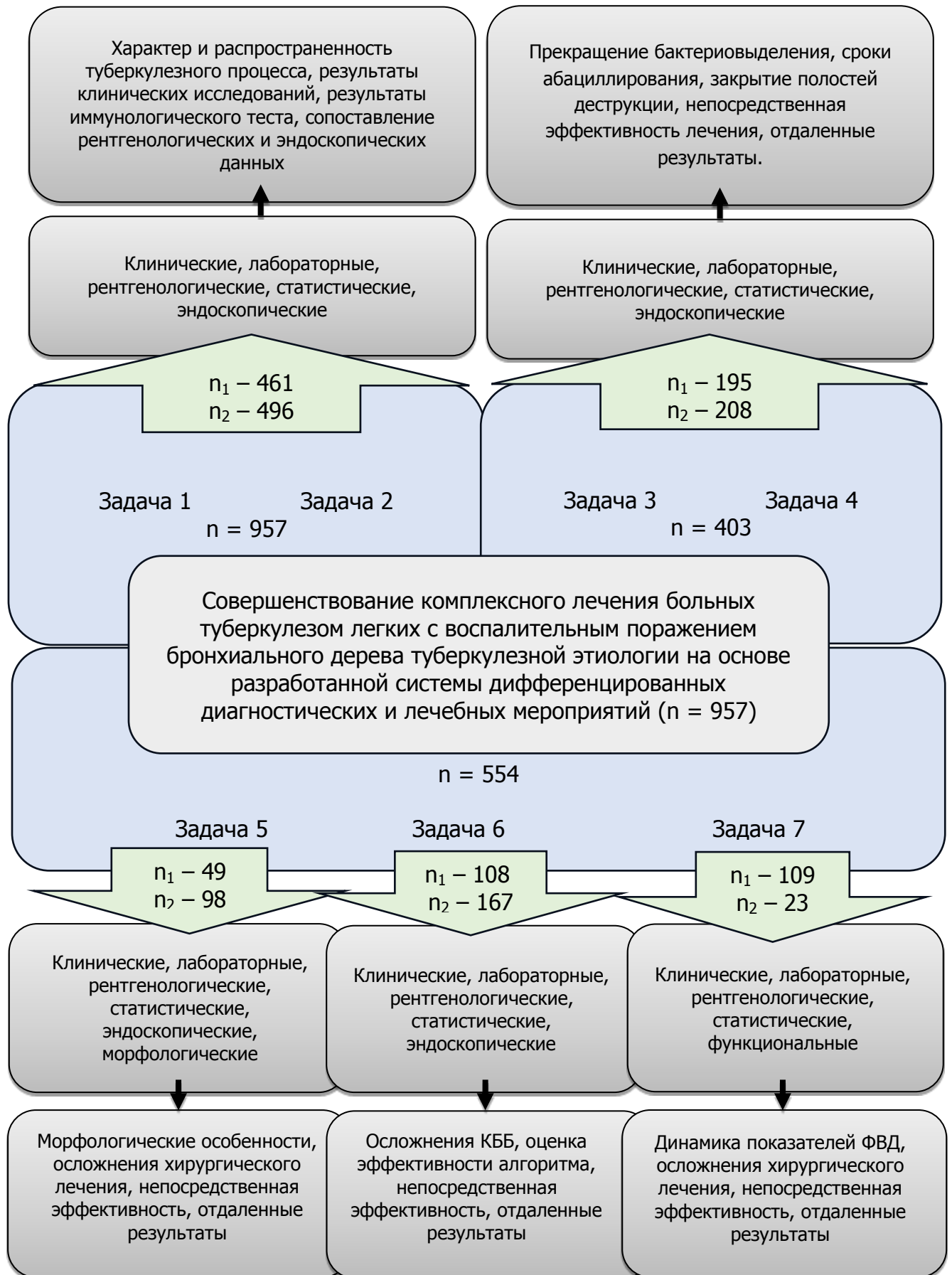


Рисунок 2.1.2 – Схема исследования

Таблица 2.1.1 – Материал и методы решения задач исследования

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации и метод сбора
<u>Решение 1-й задачи.</u> Дать клиническую характеристику больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхах		
Обсервационное когортное ретроспективное проспективное	Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с признаками ЛВИБ – основная группа ($n_1 = 461$); сплошная выборка пациентов ННИИТ без признаков ЛВИБ – группа сравнения ($n_2 = 496$)	Медицинские карты пациентов ННИИТ, данные федерального регистра больных туберкулезом (ФРБТ)
<u>Решение 2-й задачи.</u> Оценить чувствительность и специфичность диагностических методов исследования, используемых во фтизиатрической практике, выявить особенности диагностики туберкулеза бронхов		
Обсервационное когортное ретроспективное	Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с признаками ЛВИБ – основная группа ($n_1 = 461$); сплошная выборка пациентов ННИИТ без признаков ЛВИБ – группа сравнения ($n_2 = 496$)	Медицинские карты пациентов ННИИТ, архив медицинских изображений ННИИТ Минздрава России
<u>Решение 3-й задачи.</u> Проанализировать закономерности клинической картины и результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева на терапевтическом этапе		
Обсервационное когортное проспективное	Пациенты ННИИТ с 2016 по 2019 год на консервативном лечении. 195 пациентов с ЛВИБ – I группа, 208 без ЛВИБ – II группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев	Медицинские карты пациентов, данные протоколов бактериологических исследований исследования и архив медицинских изображений ННИИТ, данные федерального регистра больных туберкулезом (ФРБТ)

Продолжение Таблицы 2.1.1

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации и метод сбора
<u>Решение 4-й задачи.</u> Установить эффективность комплексного лечения локальных воспалительных изменений бронхов у больных туберкулезом легких, включающего различные дополнительные методы доставки этиотропных препаратов		
Обсервационное когортное проспективное	Пациенты ННИИТ с 2016 по 2019 год на консервативном лечении. 195 пациентов с ЛВИБ – I группа, 208 – II группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев	Медицинские карты пациентов, данные протоколов бактериологических исследований исследования и архив медицинских изображений ННИИТ, данные ФРБТ
<u>Решение 5-й задачи.</u> Изучить эффективность резекционной хирургии в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева с учетом разработанного алгоритма их ведения		
Обсервационное когортное проспективное	Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с показаниями к хирургическому лечению резекционного плана. 49 пациентов с ЛВИБ – 1г группа, 98 пациентов без ЛВИБ – 2г группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев	Медицинские карты пациентов, данные протоколов бактериологических исследований исследования и архив медицинских изображений ННИИТ, данные ФРБТ
<u>Решение 6-й задачи.</u> Оценить эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхов с учетом разработанного алгоритма их ведения		
Обсервационное когортное проспективное	Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с показаниями к хирургическому лечению резекционного плана. 108 пациентов с ЛВИБ – 1b группа, 167 – без ЛВИБ – 2b группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев	Медицинские карты пациентов, данные протоколов бактериологических исследований исследования и архив медицинских изображений ННИИТ, данные протоколов гистологического исследования, данные ФРБТ

Продолжение Таблицы 2.1.1

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации и метод сбора
<u>Решение 7-й задачи.</u> Оценить особенности клинической картины и результаты комплексного лечения, включающего коллапсохирургическое вмешательство, у больных туберкулезом легких со специфическим поражением бронхов		
Обсервационное когортное проспективное	Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с показаниями к коллапсохирургическому лечению. 109 пациентов с ЛВИБ – 1с группа, 23 – без ЛВИБ – 2с группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев.	Медицинские карты пациентов, данные протоколов бактериологических исследования и архив медицинских изображений ННИИТ, данные протоколов функциональных методов исследования, данные ФРБТ.

Для решения 1-й задачи было проведено обсервационное когортное ретроспективно-проспективное исследование. Всего в исследование было включено 957 пациентов, которые были поделены на 2 когорты: 1 – основная группа (461 пациент) с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве, 2 – группа сравнения (496 пациентов) без ЛВИБ. Были проанализированы клинические особенности течения туберкулезного процесса у пациентов с ЛВИБ и без них. Проводили сравнительный анализ клинических проявлений заболевания ТБ, анализ результатов параклинических методов обследования, характеристик ТБ, частоты деструктивных изменений в легких, наличия сопутствующей патологии, частоты бактериовыделения и характера лекарственной чувствительности МБТ.

Для решения 2-й задачи были изучены чувствительность и специфичность диагностических рентгенологических (МСКТ ОГК высокого разрешения, виртуальная бронхоскопия) и патоморфологического (материала биопсии бронха) методов исследования (оценка результатов проводилась по формулам:

$$\text{чувствительность: } Se = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}};$$

$$\text{специфичность: } Sp = \frac{ИО}{ИО+ЛП},$$

где *ИП* – число истинно положительных результатов нового теста;

ЛО – число ложноотрицательных результатов нового теста;

ИО – число истинно отрицательных результатов нового теста;

ЛП – число ложноположительных результатов нового теста), используемых в рутинной практике врача фтизиатра; и проведен сравнительный анализ частоты достоверных результатов исследований.

Для решения 3-й и 4-й задач было выполнено обсервационное когортное проспективное исследование, сплошной анализ всех случаев госпитализации пациентов для консервативного лечения в 2016 году без ЛВИБ и всех случаев госпитализации пациентов с ЛВИБ с 2016 по 2019 год ($n = 403$). Включенные пациенты были поделены на наблюдаемые группы: 195 пациентов с ЛВИБ – I группа, 208 пациентов без признаков поражения бронхиального дерева – II группа. Были проанализированы закономерности клинической картины и результаты лечения у больных с наличием ЛВИБ, оценивалась эффективность комплексного лечения локальных воспалительных изменений бронхов у больных туберкулезом легких, включающего различные дополнительные методы доставки этиотропных препаратов. Результаты на этапе стационарного лечения оценивали согласно следующей классификации исходов: «значительное улучшение» – прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, положительная клинико-рентгенологическая динамика; «обострение» – отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, появление бактериовыделения; «умер от туберкулеза» – зафиксирована смерть, причиной которой стал туберкулез; «умер от других причин» – смерть наступила от прочих причин, не связанных с лечением туберкулеза; «прервал лечение» – пациент отказался от дальнейшего нахождения в стационаре, от приема противотуберкулезных препаратов. Отслеживали движение больных по группам диспансерного наблюдения (Приказ МЗ РФ № 127н от 19.03.2019). В случаях смерти причины летального исхода уточняли на основании результатов патологоанатомического исследования и

протоколов комиссии по изучению летальных исходов (КИЛИ).

Решение 5-й задачи посвящено изучению эффективности резекционной хирургии в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева с учетом разработанного алгоритма их ведения. Проведено наблюдационное когортное проспективное исследование. Пациенты с показаниями к хирургическому резекционному лечению ($n = 147$) были поделены на наблюдаемые группы: 49 пациентов с ЛВИБ – 1г группа, 98 пациентов без ЛВИБ – 2г группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев. Проведено сопоставление данных и сравнительный анализ результатов исследования резекционного гистологического материала и биоптатов бронхиальной стенки, полученных при диагностической фибробронхоскопии. Микроскопическому исследованию подвергали кусочки ткани из стенок каверн, капсулы очагов и туберкулем, макроскопически неизмененных участков, бронха у места его пересечения по краю резекции. Использовали окраску гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону в комбинации с фукселином, окраску по Цилю – Нильсену на МБТ. Для объективизации морфологической характеристики легочных тканей у пациентов сравниваемых групп закодированные гистологические препараты легких передавали патоморфологу, который на тот момент не имел никакой информации о пациенте. Результаты морфометрии были представлены баллами, поэтому для их оценки применены таблицы сопряженности с вычислением критерия χ^2 или точного теста Фишера (ТТФ). У исследуемых больных оценивали активность специфического воспаления, наличие туберкулезного поражения бронха по линии резекции, наличие признаков хронического бронхита и его обострения.

К выраженной активности специфического воспаления относили случаи преобладания экссудативно-некротических реакций (инфильтративные изменения специфического характера, формирование казеоза, его расплавление и распад) с перифокальным воспалением, с наличием множественных отдаленных очагов диссеминации. Под слабо выраженной активностью специфического процесса

понимали преимущественно продуктивное воспаление с развитием соединительной ткани и отсутствием перифокальной реакции.

В ходе исследования использовали следующую классификацию исходов: «полный клинический эффект» (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни), «улучшение» (ликвидация бактериовыделения; сохранение полостных изменений, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни/ликвидация полостных изменений, развитие осложнений снижающих качество жизни), «ухудшение» (прогрессирование туберкулезного процесса, сохранение или появление бактериовыделения, развитие осложнений, снижающих качество жизни), «летальный исход». Проведена оценка отдаленных результатов. Причины летальных исходов изучали по результатам патологоанатомического исследования и протоколам КИЛИ.

Решение 6-й задачи посвящено изучению эффективности клапанной бронхоблокации [23] в комплексном лечении больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхов с учетом разработанного алгоритма их ведения. Было проведено обсервационное когортное проспективное исследование. Сплошная выборка пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с показаниями к клапанной бронхоблокации ($n = 275$). Включенные пациенты были поделены на наблюдаемые группы: 108 пациентов с ЛВИБ – 1b группа, 167 – 2b группа без ЛВИБ. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев. Проведено сопоставление данных и сравнительный анализ результатов динамики бактериовыделения и закрытия полостей распада. Пациентам с выявленными ЛВИБ проводили клапанную бронхоблокацию и осуществляли дальнейшее их ведение в соответствии с разработанным алгоритмом. В ходе исследования использовали следующую классификацию исходов: закрытие полости, рассасывание и уплотнение инфильтративных изменений; уменьшение полости в диаметре, частичное рассасывание инфильтративных изменений; нарастание инфильтративных изменений, увеличение размеров полости распада; без динамики; увеличение в размере и

истончение стенки полости распада. Проведена оценка отдаленных результатов.

Для решения 7-й задачи было проведено наблюдационное когортное проспективное исследование. В анализ включили сплошную выборку пациентов ННИИТ с 2016 по 2019 год с показаниями к коллапсохирургическому лечению ($n = 132$). Включенные пациенты были поделены на наблюдаемые группы: 109 пациентов с ЛВИБ – 1с группа, 23 пациента без признаков поражения ТБД – 2с группа. Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев. Были оценены результаты лечения, динамика течения заболевания, послеоперационные изменения функции внешнего дыхания (ФВД), динамика прекращения бактериовыделения и закрытия деструктивных изменений в легких, прослежены отдаленные результаты. В ходе исследования использовали вышеупомянутую классификацию исходов. Рецидивом считали повторный случай регистрации активного ТБ у лиц, ранее перенесших ТБ и излеченных от него, наблюдавшихся в III группе диспансерного наблюдения или снятых с него в связи с выздоровлением (Приказ МЗ РФ от 19.03.2019 № 127н). Причины летальных исходов изучали по результатам патологоанатомического исследования и протоколам КИЛИ.

2.2 Методы обследования

При поступлении в клинику ННИИТ всем больным проводили стандартное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование с использованием обязательных (бактериологического, цитологического исследования мокроты, рентгенологического исследования, забора общеклинических анализов крови, мочи), дополнительных и факультативных методов исследования по показаниям (рентгенографии ОГК в прямой и боковых проекциях, цифровой томографии, МСКТ ОГК, ФБС, исследования функции внешнего дыхания, пробу с антигеном туберкулезным рекомбинантным, функционального и ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, почек).

Общеклинические методы исследования включали в себя сбор и анализ

жалоб пациентов, анализ анамнеза жизни и болезни, данных о сопутствующей патологии, применение стандартных физикальных методов обследования. В анамнезе особое значение придавали выявлению сопутствующей патологии, данных о начале заболевания и выявлении туберкулеза; возможным контактам с больными туберкулезом; о предшествующем лечении; о длительности и эффективности противотуберкулезной терапии до поступления в стационар; характере течения заболевания.

Бактериологическое исследование проводили при поступлении больных в стационар и далее ежемесячно. Исследовали как мокроту, так и материал, забираемый при проведении диагностической ФБС (БАЛЖ). Полученный материал исследовали для выявления микобактерий туберкулеза и неспецифической микрофлоры. При поступлении больного забор мокроты для определения МБТ проводили трехкратно. Для бактериоскопического исследования использовали метод люминесцентной микроскопии. Бактериовыделение считали скудным, если по данным микроскопии в 100 полях зрения обнаруживали 1–99 МБТ, умеренным – при 1–10 МБТ в одном поле зрения, обильным – в случае если имелось более 10 МБТ на 1 поле зрения. При использовании бактериологического метода интенсивность роста МБТ оценивали следующим образом: «+» – при росте единичных колоний, «++» – от 20 до 100 колоний, «+++» – от 100 до 200 колоний, при сливном росте колоний – «++++».

Помимо массивности бактериовыделения, определяли чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам (АБП). Для получения быстрого молекулярно-генетического теста лекарственной чувствительности использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с определением мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза к препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину (Синтол) или, как минимум к рифампицину (GeneXpert MTB/RIF). Исследование проводили двукратно при отрицательном результате первого исследования.

Для ускоренного выявления микобактерий туберкулеза в клинических

образцах, а также для определения лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда использовали систему BACTEC MGIT 960. В случае расхождения результатов по данным бактериоскопии и метода посева, учитывали положительный и более выраженный результат одного из методов. Сроком прекращения бактериовыделения считали месяц, в течение которого были получены первые отрицательные результаты всеми лабораторными методами определения МБТ, подтвержденные как минимум двумя отрицательными результатами посевов мокроты за этот и последующий месяц.

Рентгенологическое обследование проводили при поступлении для уточнения характера процесса в легких, размеров полостей распада, распространенности процесса и наличия очагового обсеменения. Выполняли обзорную рентгенографию ОГК в прямой и боковой проекциях, МСКТ ОГК. Контрольное рентгенологическое исследование осуществляли ежемесячно с целью оценить интенсивность, распространенность и динамику патологических изменений. Распространенным туберкулезный процесс считали при одностороннем поражении трех и более сегментов, выходящем за пределы одной доли легкого, при двустороннем поражении двух и более сегментов в каждом легком.

Для оценки характеристики течения туберкулеза применяли пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, которая содержит рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, содержит 2 антигена, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ (Диаскинтест).

По показаниям больным проводили ультразвуковое исследование плевральной полости и органов брюшной полости (использовали аппараты «Hawk» 2102, «ProFocus» 2202, Дания).

При поступлении всем больным назначали исследование функции внешнего дыхания, электрокардиографическое исследование (использовали аппарат «Nihon Kohden Cardiofax V», Япония). Контрольное исследование внешнего дыхания

осуществляли для оценки динамики функционального состояния легких во время лечения, оценки толерантности к оперативному лечению, клапанной бронхоблокации (использовали аппарат «MasterScreen», Германия). Контроль функции печени осуществляли определением ее белковообразующей, пигментообразующей и ферментативной функций. Данное исследование проводили при поступлении в стационар и далее ежемесячно.

Бронхологическое исследование проводили всем больным при поступлении видеобронхоскопами фирм «Olympus» (Япония) и «Pentax» (Япония). Во время проведения диагностической бронхоскопии осуществляли забор БАЛЖ на МБТ и неспецифическую микрофлору, при выявлении воспалительных изменений в бронхиальном дереве проводили щипцевую биопсию пораженного бронха, выполняли общую оценку состояния бронхиального дерева с определением наличия деформаций, воспалительных и иных патологических процессов. Накануне исследования обязательно беседовали с больным о цели проведения бронхоскопии. При наличии у пациента выраженного беспокойства ему назначали седативные препараты (реланиум, феназепам). За 60 минут до исследования больному подкожно вводили 1,0 мл 0,1 % раствора атропина сульфата для снятия вагусного влияния. Пациентам со склонностью к бронхоспазму перед исследованием назначали бронхолитическую терапию, по согласованию с пульмонологом. С целью анестезии гортань орошали 10 % раствором лидокаина в форме спрея в дозе, не превышающей 25 мг. Анестезию голосовых связок и слизистой трахеобронхиального дерева осуществляли под визуальным контролем через канал эндоскопа аппликационным способом 5 % раствором лидокаина в суммарной дозе не более 300 мг. Особенно тщательно проводили анестезию главных рефлексогенных зон – бифуркации трахеи, шпор долевых и сегментарных бронхов. Бронхоскопию проводили в положении лежа. Эндоскоп вводили в рот, использовали специальный ротоблокатор, для предупреждения непроизвольного прикусывания аппарата во время проведения исследования или через нижний носовой ход после предварительной анестезии раствором лидокаина в дозе 10 мг. Осмотр

бронхиального дерева начинали со стороны отсутствия изменений в легком или наименьшего поражения легкого по данным рентгенологического исследования. При осмотре бронхов обращали внимание на размер и форму их устьев, форму и подвижность шпор долевых, сегментарных и субсегментарных ветвей, изменение хрящевых колец, окраску слизистой бронхов, изменения сосудистого рисунка, характер и количество секрета. Во время бронхоскопии по показаниям проводили забор бронхоальвеолярного лаважа. Дистальный конец эндоскопа под визуальным контролем устанавливали в просвет устья бронха, вентилирующего соответствующий пораженный участок легкого, через канал бронхоскопа в просвет бронхов вводили 20,0–80,0 мл стерильной воды для инъекций с последующей аспирацией в специальный контейнер для сбора БАЛЖ, подсоединенный к бронхоскопу. В последующем содержимое контейнера направляли в бактериологическую лабораторию.

Для оценки состояния лимфатических узлов средостения при выявленных изменениях на МСКТ ОГК использовали эндобронхиальную ультрасонографию (EBUS) видеобронхоскопами со встроенными конвексными датчиками ультразвукового исследования фирм «Olympus» (Япония) и «Pentax» (Япония). Размер оценивали по наибольшему сечению.

По формам ЛВИБ использовали адаптированную классификацию В. А. Герасина (1984) [10]:

- катаральный эндобронхит – характеризуется гиперемией и незначительным отеком слизистой бронхиального дерева, смазанностью сосудистого рисунка; может наблюдаться контактная кровоточивость;
- атрофический эндобронхит – отдельные участки гиперемии и истончения слизистой, усиление хрящевого рисунка и заострение межбронхиальных шпор;
- гипертрофический эндобронхит – равномерное сужение бронхиальных просветов, утолщение слизистой, дифференцировка бронхиальных хрящей затруднена, заметно расширение межбронхиальных шпор;
- гнойный эндобронхит – четко выражены гиперемия и отечность

слизистой, могут быть отдельные изъязвления, наблюдается отделение обильного гнойного секрета;

- инфильтративно-язвенный эндобронхит – выраженные гиперемия и отечность слизистой, инфильтрация стенки бронха. В центре инфильтрата – язвенный дефект различного размера, выраженное отделение гнойного содержимого.

Для характеристики активности воспалительных изменений использовали эндоскопическую классификацию неспецифических бронхитов J. Lemoine (1965), дополненную Г. И. Лукомским и соавт. (1982) [8] и Н. Е. Чернеховской (2007) [54, 64], где выделено три степени активности воспаления слизистой бронхов: минимальная (I), умеренная (II) и выраженная (III).



Рисунок 2.2.1. – Эндоскопические признаки воспалительных изменений слизистой бронхов по степеням: 1) гиперемия слизистой бронхов, смазанность сосудистого рисунка, очаговая отечность слизистой; 2) яркая гиперемия слизистой оболочки бронхов, сосудистый рисунок не прослеживается, межхрящевые промежутки сглажены за счет отека слизистой, расширение сегментарных и субсегментарных шпор; 3) яркая гиперемия слизистой бронхов, сосудистый рисунок не визуализируется, стенка бронха инфильтрирована, просветы бронхов сужены за счет отека слизистой и инфильтрации стенки бронха, межхрящевые промежутки не определяются, шпоры бронхов расширены, малоподвижны. При любой степени воспаления может встречаться эндобронхиальный секрет слизистый или гнойный.

При выявлении каких-либо сопутствующих заболеваний или отклонений результатов параклинических исследований назначали консультации специалистов соответствующего профиля.

2.3 Варианты лечения пациентов

Комплексное лечение пациентов с туберкулезом и ЛВИБ заключалось в назначении этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, в лечении сопутствующих заболеваний. В показанных случаях применяли дополнительные (хирургические, бронхологические) методы лечения. Основным курс противотуберкулезного этиотропного лечения назначали согласно индивидуальному тесту лекарственной чувствительности пациента согласно действующим клиническим рекомендациям. Интенсивную фазу лечения пациенты получали в стационаре, а фазу продолжения – амбулаторно у фтизиатра по месту жительства.

Патогенетическая терапия на стационарном этапе включала дополнительное питание, витамины Е, С, Д, группы В, физиолечение. При наличии показаний назначали симптоматическую (дезинтоксикационную, муколитическую, бронхолитическую, терапию сопровождения) и терапию сопутствующих заболеваний (например, при ХОБЛ пациенты помимо ингаляционных бронхолитиков нередко получали ингаляционные кортикостероиды, а также препарат гианеб, состоящий из гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты, который назначали в виде ингаляций через небулайзер по 7 мл 2 раза в сутки [48]).

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решали на врачебной комиссии с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала и во время проведения противотуберкулезного лечения с соблюдением принципов оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения, рекомендованных Российским обществом фтизиатров.

У пациентов основной группы применяли известные дополнительные

бронхологические методы лечения, используемые при воспалительных изменениях бронхиального дерева (перечень дополнительных методов лечения рассмотрен и утвержден на заседании Локального этического комитета ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России на этапе планирования исследования: протокол № 23/1 от 04.08.2015).

Метод перибронхиального введения лекарственной смеси во время бронхоскопии включали в комплексное лечение пациентов с ЛВИБ с целью пролонгирования у них локального этиотропного действия противотуберкулезных препаратов [35, 51]. Методика перибронхиального лечения заключалась прежде всего в приготовлении ex tempore лекарственной смеси, состоящей из следующих компонентов: гидрокортизон 12,5 мг, новокаин 2,0 % – 5,0 мл, раствор декстрана 10 мл, эуфиллин 2,4 % – 5 мл, изониазид 10 % 8,0–10,0 мл (в зависимости от веса пациента, в пропорции $1,0 \times 1,5$ от терапевтической дозы), второй противотуберкулезный препарат в терапевтической концентрации с возможностью внутривенного введения при сохраненной чувствительности МТБ пациента (часто – амикацин или капреомицин). Данную лекарственную смесь вводили во время ригидной бронхоскопии под общей анестезией 1-2 раза в неделю через прокол стенки правого главного бронха, по правому скату карины, в нижней ее трети. Прокол осуществляли иглой для трансбронхиальных пункций средостения (производитель Karl Storz) на глубину 1,0–1,5 см.

Метод традиционного эндобронхиального введения лекарственной смеси во время ФБС с использованием местной анестезии осуществляли следующим образом: смесь этиотропных препаратов вводили медленно и глубоко в сегментарный бронх на фазе вдоха, после проведения анестезии ТБД через спрей-катетер, проведенный через инструментальный канал эндоскопа. В состав смеси входили 2 противотуберкулезных препарата с сохраненной к ним чувствительностью МБТ в терапевтической дозе, в лекарственной форме для внутривенного введения. Периодичность эндобронхиального введения – 2 раза в неделю.

Метод ингаляционного введения ПТП применяли 2 раза в неделю в ингаляционных кабинетах. При помощи ультразвуковых ингаляторов осуществляли 1 ингаляцию в день двумя противотуберкулезными препаратами в лекарственной форме для внутривенного введения. Назначали 2-3 курса по 30 ингаляций с перерывами по 30 дней.

Статистическую обработку результатов исследования и создание первичной базы данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS Advanced Statistics, лицензионный договор № 20130214-1 от 15 февраля 2013 г. Также при создании первичной базы данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах (%). При сравнении групп исследования для категориальных переменных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона (с поправкой Йейтса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2×2 и $2 \times k$. Рассчитывали показатели отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) с 95 % доверительными интервалами. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Гипотеза о соответствии наблюдаемого распределения закону нормального распределения отклонена ($W = 0,976$; $p \leq 0,0001$). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Для оценки различий показателей в одной и той же группе наблюдений, выполненных в разное время, применяли Т-критерий Уилкоксона.

Вероятность исхода (прекращение бактериовыделения или закрытие полостей) оценивали методами Каплана – Майера (K – M) и попарного сравнения с помощью логарифмического рангового критерия. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

3.1 Общая характеристика больных

Наблюдавшиеся пациенты ($n = 957$) были в возрасте от 18 лет до 81 года, средний возраст – $(37,99 \pm 0,38)$ года. Основную часть – $2/3$ всех пациентов – составили лица в возрасте от 18 до 50 лет (613 человек – 64,1 %). Самой многочисленной оказалась группа пациентов в возрасте от 21 до 40 лет – 573 человек (59,9 %). Таким образом, более половины пациентов, включенных в исследование, находились в трудоспособном, репродуктивном и социально-активном возрасте.

Распределение пациентов по группам наблюдения и возрасту представлено в Таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Распределение больных сравниваемых групп по возрасту, $n = 957$

Возрастной интервал	Группы больных				p (χ^2)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
до 20 лет	22	4,8	18	3,6	0,37
21–30	123	26,7	120	24,2	0,38
31–40	163	35,4	167	33,7	0,58
41–50	98	21,3	101	20,4	0,73
51–60	36	7,8	63	12,7	0,01
старше 61	19	4.1	27	5,4	0,34
Всего	461	100,0	496	100,0	—

Средний возраст пациентов основной группы оказался равен $(37,11 \pm 11,40)$ года, группы сравнения – $(38,81 \pm 12,00)$ года. По этому признаку группы сопоставимы между собой ($p = 0,155$, U-тест Манна – Уитни).

Распределение пациентов по группам наблюдения и полу представлено в

Таблице 3.1.2. По половому составу группы также были идентичны ($p = 0,406$; χ^2). Как следует из Таблицы 3.1.2, как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали мужчины 278 (60,3 %) и 286 (57,7 %) соответственно.

Таблица 3.1.2 – Распределение больных сравниваемых групп по полу, $n = 957$

Пол	Группы больных				p (χ^2)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Мужской	278	60,3	286	57,7	0,406
Женский	183	39,7	210	42,3	
Всего	461	100,0	496	100,0	—

Преобладание лиц мужского пола среди больных туберкулезом легких – это общемировая тенденция, связанная со множеством причин, среди которых самые частые – социальные и психологические факторы риска заболевания ТБ, например, стрессы, курение, иные патологические зависимости, ХОБЛ, эргопатический или анозогностический тип отношения к заболеванию и другие [34].

В анамнезе у 47 (4,9 %) пациентов имеются указания о перенесенном ранее оперативном вмешательстве по поводу туберкулеза легких. В основной группе таких пациентов было 24 (5,2 %), в группе сравнения – 23 (4,6 %). У 11 (45,8 %) пациентов основной группы была выполнена коллапсохирургическая операция – остеопластическая торакопластика (ОТ), и у 13 (54,2 %) – оперативное вмешательство резекционного плана. В группе сравнения 7 (30,4 %) – перенесли ОТ, 16 (69,6 %) – оперативное вмешательство резекционного плана, 5 (31,2 %) из них подверглись пневмонэктомии, в основной группе подобных операций не встречалось.

При оценке патологических зависимостей оказалось, что подавляющее большинство пациентов имели никотиновую зависимость – 706 (73,8 %). В основной группе таких пациентов было 388 (84,2 %), в группе сравнения – 318 (64,1 %) ($p < 0,001$, χ^2). Злоупотребление алкоголем было отмечено у 124 (26,9 %)

– в основной группе и у 105 (21,4 %) – в группе сравнения ($p = 0,04, \chi^2$). На прием наркотиков указали 25 (5,4 %) пациентов основной группы, и 34 (6,8 %) – группы сравнения ($p = 0,36, \chi^2$).

3.2 Характеристика бактериовыделения

Распределение больных по наличию бактериовыделения и формы туберкулеза представлено в Таблице 3.2.1. Всего бактериовыделителей было 755 (79,4 %). В основной группе таких больных было 443 (96,1 %), в группе сравнения – 312 (62,9 %) ($p < 0,001, \chi^2$). Независимо от клинической формы туберкулеза у пациентов основной группы значимо чаще наблюдали бактериовыделение, чем у пациентов без ЛВИБ. Исключением являлась казеозная пневмония ($p > 0,5$, ТТФ), что, возможно, связано с преобладанием альтерации над другими вариантами воспалительных реакций и в подавляющем большинстве случаев сопровождается массивным бактериовыделением, независимо от наличия ЛВИБ.

Таким образом, риск развития локальных воспалительных явлений у больных с наличием бактериовыделения в 6,6 раза выше, чем у больных без бактериовыделения ($OR = 6,58$; 95 % ДИ [6,20; 6,97]).

Таблица 3.2.1 – Распределение больных с бактериовыделением по формам туберкулеза, $n = 957$

Формы туберкулеза легких		Наличие бактериовыделения				p
		основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
		МБТ+	МБТ–	МБТ+	МБТ–	
Инфильтративный туберкулез	абс.	224	2	227	59	< 0,001**
	%	99,1	0,9	79,4	20,6	
Диссеминированный туберкулез	абс.	36	4	20	50	< 0,001**
	%	90,0	10,0	28,5	71,5	

Продолжение Таблицы 3.2.1

Формы туберкулеза легких		Наличие бактериовыделения				р
		основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
		МБТ+	МБТ–	МБТ+	МБТ–	
Фиброзно-кавернозный туберкулез	абс.	170	7	47	16	< 0,001**
	%	96,0	4,0	74,6	25,4	
Туберкулема	абс.	10	4	15	58	< 0,001**
	%	71,4	28,6	20,5	79,5	
Казеозная пневмония	абс.	3	1	3	1	> 0,5*
	%	75,0	25,0	75,0	25,0	
Всего	абс.	443	18	312	184	< 0,001**
	%	96,1	3,9	62,9	37,1	
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .						

Анализ спектра лекарственной устойчивости у больных сравниваемых групп представлен в Таблице 3.2.2. Расчет проводили из количества выявленных пациентов с МБТ+.

Лекарственно чувствительных было всего 48 (6,4 %) пациентов, из них в основной группе выявлено – 8 (1,8 %), а в группе сравнения – 40 (12,8 %) ($p < 0,001$, χ^2); лекарственно устойчивых к одному изониазиду – 60 (7,9 %) пациентов, из них в основной группе – 10 (2,3 %), в группе сравнения – 50 (16,0 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Таблица 3.2.2 – Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных сравниваемых групп, n = 755

Спектр лекарственной устойчивости	Сравниваемые группы больных				p
	основная группа n = 443		группа сравнения n = 312		
	абс.	%	абс.	%	
Лекарственно чувствительные	8	1,8	40	12,8	< 0,001**
ЛУ только к изониазиду	10	2,3	50	16,0	< 0,001**

Продолжение Таблицы 3.2.2

Спектр лекарственной устойчивости		Сравниваемые группы больных				р
		основная группа n = 443		группа сравнения n = 312		
		абс.	%	абс.	%	
Только МЛУ		6	1,4	10	3,2	0,08**
МЛУ + ЛУ только к ПТП I ряда		135	30,5	103	33,0	0,46**
МЛУ + ЛУ к ПТП I и II ряда, в том числе:		284	64,1	109	34,9	< 0,001**
а) МЛУ + ЛУ к Am/Km/Cm		72	16,2	41	13,4	0,23**
б) МЛУ + ЛУ к фторхинолонам (пре-ШЛУ)		106	23,9	21	6,3	< 0,001**
ШЛУ		106	23,9	47	15,1	0,003**
Лекарственная устойчивость МБТ к количеству ПТП	к 1	10	2,3	50	16,0	< 0,001**
	к 2	6	1,4	10	3,2	0,08**
	к 3	60	13,5	62	19,9	0,02**
	к 4	59	13,3	22	7,1	0,006**
	к 5	91	20,5	47	15,1	0,05**
	к 6-7	87	19,7	44	14,1	0,04**
	к 8 и более	122	27,5	37	11,8	< 0,001**
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .						

Таким образом, в группе сравнения было большее количество пациентов с лекарственно чувствительными формами МБТ и МБТ, имеющих ЛУ к изониазиду изолированно, чем в основной группе. Таким образом, риск развития ЛВИБ у пациентов без МЛУ и ШЛУ ниже в 3,9 раза (ОР 3,94; 95 % ДИ [3,70; 4,18]). В основной группе было значительное преобладание пациентов с МЛУ+ЛУ к ПТП I и II ряда – 284 (64,1 %), против – 109 (34,9 %) в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). В основной группе было значительно больше пациентов с МЛУ + ЛУ к фторхинолонам – 106 (23,9 %), в группе сравнения – 21 (6,3 %) ($p < 0,001$, χ^2). Также в основной группе было больше пациентов с ШЛУ – 106 (23,9 %), в группе

сравнения – 47 (15,1 %) ($p < 0,003$, χ^2). В основной группе в 308 случаях (69,5 %) обнаружена ЛУ к пяти и более препаратам; в группе сравнения такую ЛУ МБТ выявляли значительно реже – 168 случаев (53,8 %) ($p < 0,001$, χ^2). При этом риск возникновения ЛВИБ у таких больных был выше в 1,3 раза (ОР 1,34; 95 % ДИ [1,29; 1,39]). В целом у больных с пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ риск развития ЛВИБ выше, чем у больных с МЛУ МБТ в 1,3 раза (ОР 1,30; 95 % ДИ [1,25; 1,35]).

Нежелательные побочные реакции различной степени тяжести на ПТП отмечены у 402 (42 %) пациентов. Наибольшее количество случаев непереносимости препаратов было у пациентов с пре-ШЛУ/ШЛУ – 296 (75,3 %) ($n = 393$). В основной группе таких больных – 215 (46,6 %), в группе сравнения – 81 (16,3 %). У пациентов, имеющих ЛУ и варианты МЛУ, непереносимость ПТП встречалась реже – у 125 (39,8 %) ($n = 314$). В основной группе таких больных было 49 (10,6 %) случаев, в группе сравнения – 76 (15,3 %). Таким образом, всего в основной группе нежелательные побочные реакции выявлены чаще у 264 (57,3 %) пациентов, в группе сравнения – 157 (31,6 %) (ОР 1,7; 95 % ДИ [1,49; 1,95], $p < 0,001$, χ^2). Это объясняется большим количеством больных с пре-ШЛУ/ШЛУ в основной группе, длительно получающих противотуберкулезную терапию. Наиболее часто встречались гепатотоксические реакции (287 (29,9 %) пациентов), следующим по частоте лекарственным осложнением были кожно-аллергические реакции (28 (2,9 %) пациентов), артропатии развились у 25 (2,6 %) пациентов, ототоксические реакции выявлены у 26 (2,7 %) пациентов, поражения ЖКТ встречались у 23 (2,4 %) пациентов. Различий по частоте развития этих вариантов лекарственной непереносимости между группами не получено.

3.3 Характеристика туберкулезного процесса

Длительность заболевания туберкулезом легких до поступления пациентов в ННИИТ варьировалась от 1 месяца до 8 лет (Таблица 3.3.1). В среднем длительность заболевания туберкулезом легких (от момента установления диагноза в случае непрерывного течения заболевания или даты начала последнего

рецидива) в основной группе составила (756 ± 153) дней, в группе сравнения – (482 ± 160) дня ($p = 0,042$ U-тест Манна – Уитни).

Таблица 3.3.1 – Длительность заболевания туберкулезом легких у пациентов сравниваемых групп, $n = 957$

Длительность заболевания туберкулезом	Группы больных				p, χ^2
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
До 1 года	40	8,7	71	14,4	0,0065
От 1 до 2 лет	231	50,1	347	69,9	< 0,001
Более 2 лет	190	41,2	78	15,7	< 0,001
Всего	461	100,0	496	100,0	—

Такая разница обусловлена большим количеством больных хроническими формами в основной группе. У 271 больного – 58,8 % основной группы и у 418 человек – 84,3 % группы сравнения, давность заболевания не превышала 2 лет ($p < 0,001, \chi^2$).

Распределение пациентов в группах по характеру течения туберкулезного процесса представлено на Рисунке 3.3.1.



Рисунок 3.3.1 – Характер течения туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп, $n = 957$

В основной группе больных с хронически текущими формами туберкулеза легких регистрировали в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (209 (45,3 %) и 121 (24,4 %) соответственно), ($p < 0,001$, χ^2). Рецидив ТБ в основной группе установлен у 156 (33,8 %) пациентов, в группе сравнения – у 99 (19,9 %) ($p < 0,001$, χ^2). Впервые выявленных пациентов с туберкулезом в первой группе встречали в 2 раза реже, чем во второй (20,9 % и 55,7 % соответственно), ($p < 0,001$, χ^2).

При анализе структуры клинических форм туберкулеза легких у пациентов в группах сравнения (см. Таблицы 3.2.1 и 3.3.2) установлены значимые различия. В группе пациентов с поражением бронхиального дерева обнаружено значительно большее количество пациентов с ФКТ – 177 (38,4 %) против 63 (12,7 %) в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2), шансы развития локальной эндобронхиальной патологии у таких больных в 4 раза выше (ОШ = 4,76; 95 % ДИ [4,49; 5,03]), чем при других формах туберкулеза легких. В группе сравнения встречали больше пациентов с диссеминированным туберкулезом легких – 70 (14,1 %), в основной группе – 40 (8,7 %) больных ($p = 0,008$, χ^2), шансы на развитие эндобронхиальной патологии у таких больных в 1,5 раза меньше, чем у пациентов с другими формами туберкулеза легких (ОШ = 1,73; 95 % ДИ [1,66; 1,80]). Большинство наблюдаемых пациентов были с инфильтративной формой ТБ: в основной группе – 226 (49,0 %), в группе сравнения – 286 (57,6 %) ($p = 0,01$, χ^2). Шансы на развитие ЛВИБ у таких больных ОШ = 0,72 (95 % ДИ [0,69; 0,75]). Также выявлено различие по частоте туберкулем в группах: в основной группе эта форма туберкулеза диагностирована у 14 пациентов (3,0 %), в то время как в группе сравнения – у 73 (14,7 %), т. е. почти в 5 раз чаще ($p < 0,001$, χ^2). Риск развития ЛВИБ у пациентов с туберкулемами в 1,79 раза ниже (ОР 1,79; 95 % ДИ [1,71; 1,86]), в данном случае стоит отметить, что в основной группе из 14 пациентов с туберкулемой у 10 (71,4 %) отмечено наличие распада и бактериовыделения, а в группе сравнения таких больных было 17 (24,2 %). Наличие признаков распада в туберкулеме увеличивает риск развития воспаления бронхов в 8 раз (ОР 8,00; 95 % ДИ [6,40; 9,60]).

Таблица 3.3.2 – Распространенность туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп с различными клиническими формами туберкулеза легких, n = 957

Клинические формы туберкулеза легких		Распространенность туберкулезного процесса				p
		Группы больных				
		основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
		распр.	огр.	распр.	огр.	
Инфильтративный туберкулез	абс.	160	66	97	189	< 0,001**
	%	70,8	29,2	33,9	66,1	
Диссеминированный туберкулез	абс.	40	0	70	0	—
	%	100,0	0,0	100,0	0,0	
Фиброзно-кавернозный туберкулез	абс.	141	36	39	24	0,005**
	%	79,7	20,3	61,9	38,1	
Туберкулема	абс.	4	10	7	66	0,072*
	%	28,6	71,4	9,6	90,4	
Казеозная пневмония	абс.	3	1	2	2	0,5*
	%	75,0	25,0	50,0	50,0	
Всего	абс.	348	113	215	281	< 0,001**
	%	75,5	24,5	43,3	56,7	
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .						

При оценке распространенности процесса (см. Таблицу 3.3.2) установлено, что в основной группе преобладали пациенты с распространенными процессами – 348 (75,5 %), в группе сравнения, наоборот, преобладали пациенты с ограниченными формами туберкулеза легких 281 (56,7 %; ОР 2,16; 95 % ДИ [1,82; 2,55], $p < 0,001$, χ^2).

Наиболее выражена данная диспропорция у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких: в основной группе распространенный процесс наблюдали у 160 (70,8 %) человек, в группе сравнения – у 97 (33,9 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Деструктивные изменения легочной ткани наблюдали у подавляющего большинства больных 778 (81,3 %). В основной группе таких пациентов было

больше – 433 (93,9 %), – чем в группе сравнения – 345 (69,6 %), (ОР 3,56; 95 % ДИ [2,52; 5,03], $p < 0,001$, χ^2) (Таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Наличие деструктивных изменений легочной ткани у пациентов сравниваемых групп с различными клиническими формами туберкулеза легких, $n = 957$

Формы туберкулеза легких		Наличие деструктивных изменений				p
		основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
		CV+	CV–	CV+	CV–	
Инфильтративный туберкулез	абс.	215	11	229	57	< 0,001**
	%	95,1	4,9	80,1	19,9	
Диссеминированный туберкулез	абс.	28	12	34	36	0,029
	%	70,0	30,0	48,6	51,4	
Фиброзно-кавернозный туберкулез	абс.	177	0	63	0	—
	%	100,0	0,0	100,0	0,0	
Туберкулема	абс.	10	4	17	56	0,004
	%	71,4	28,6	23,3	76,7	
Казеозная пневмония	абс.	3	1	2	2	0,5*
	%	75,0	25,0	50,0	50,0	
Всего	абс.	433	28	345	151	< 0,001**
	%	93,9	6,1	69,6	30,4	
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .						

Установлены достоверные различия в количестве пациентов с деструктивными изменениями между сравниваемыми группами по всем формам туберкулеза легких, кроме ФКТ и казеозной пневмонии. Более выражено это проявляется среди пациентов с инфильтративной формой ТБ ($p < 0,001$, χ^2).

Таким образом, риск возникновения локальных воспалительных изменений бронхов у пациентов с деструкцией легочной ткани в 5 раз выше, чем у пациентов без деструкции легочной ткани (ОР 5,12; 95 % ДИ [4,83; 5,41]). Стоит отметить, что ЛВИБ у больных без деструктивных изменений легочной ткани чаще встречаются при длительности заболевания менее 1,5 года (ОР 1,71; 95 %

ДИ [1,32; 2,11]). Из 28 пациентов основной группы 24 (85,7 %) пациента имели длительность заболевания менее 1,5 года.

3.4 Клиническая характеристика больных

Основные жалобы, которые предъявляли пациенты, были на кашель, слабость, потливость, снижение массы тела, повышение температуры тела, боль в грудной клетке. В большинстве случаев пациенты имели несколько жалоб одновременно.

При оценке клинической картины ведущим клиническим симптомом у больных был кашель. Всего он был отмечен у 482 (50,4 %) пациентов. Распределение больных с наличием жалоб на кашель представлено в Таблице 3.4.1. Как следует из данных в Таблице 3.4.1, частота жалоб на кашель была значительно выше в основной группе. Этот симптом зафиксирован у 334 больных основной группы (72,5 %) и у 148 (29,8 %) больных группы сравнения ($p < 0,001$, χ^2). В обеих группах преобладали пациенты с продуктивным кашлем ($p = 0,84$, χ^2). При определении интенсивности кашля в основной группе было достоверно больше случаев с выраженным кашлем – 134 (40,1 %), в группе сравнения таких пациентов было 30 (20,3 %) ($p < 0,001$, χ^2). В основной группе отмечена положительная корреляционная связь между характером (выраженность воспалительных явлений, наличие язвенного поражения) локальных воспалительных изменений бронхов и выраженностью кашля (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,575, $p = 0,01$).

Таблица 3.4.1 – Характеристика бронхолегочного синдрома у наблюдавшихся пациентов, $n = 957$

Характеристика кашля	Группы больных с кашлем				p (χ^2)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Наличие жалоб на кашель					
Количество пациентов с кашлем	334	72,5	148	29,8	< 0,001

Продолжение Таблицы 3.4.1

Характеристика кашля	Группы больных				p (χ ²)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Характер кашля					
Продуктивный	234	70,1	105	70,9	0,84
Редкий сухой	100	29,9	43	29,1	
Интенсивность кашля					
Слабый	200	59,9	118	79,7	< 0,001
Выраженный	134	40,1	30	20,3	

В группе сравнения выявлена корреляционная связь между распространенностью процесса в легких и интенсивностью кашля – коэффициент корреляции Спирмена равен 0,354 ($p = 0,04$).

Частота других симптомов у сравниваемых групп пациентов представлена в Таблице 3.4.2. В основной группе встречается большее количество пациентов с выраженными симптомами интоксикации относительно группы сравнения, в том числе со слабостью ($p < 0,001$, χ^2); с потливостью ($p = 0,006$, χ^2), снижением массы тела ($p = 0,002$, χ^2).

Таблица 3.4.2 – Симптомы общей интоксикации у наблюдаемых больных, n = 957

Симптомы заболевания	Группы больных				p (χ^2)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Клинические симптомы					
Слабость	397	86,1	377	76,0	< 0,001*
Потливость	350	75,9	337	67,9	0,006*
Снижение массы тела	212	45,9	178	35,9	0,002*
Боль в грудной клетке	97	21,0	50	10,1	< 0,001*

Продолжение Таблицы 3.4.2

1	2	3	4	5	6
Температура тела					
Норма	202	43,8	247	49,8	0,06*
До 38 °С	255	55,3	248	50,0	0,1*
Выше 38 °С	4	0,9	1	0,2	0,32**
Частота пульса, в минуту					
До 80	55	11,9	100	20,2	< 0,001*
От 80 до 100	364	79,0	362	73,0	0,03*
Свыше 100	42	9,1	34	6,8	0,19*
Примечание: * – χ^2 , ** – χ^2 с корректировкой Yates.					

В основной группе пациенты практически в 2 раза чаще жаловались на боль в области грудной клетки 97 (21,0 %) против 50 (10,1 %) в группе сравнения ($p < 0,001$, χ^2). В группе сравнения было больше пациентов без нарушения частоты пульса – 100 (20,2 %) против 55 (11,9 %) в основной группе ($p < 0,001$, χ^2).

Как следует из Таблицы 3.4.2, средняя температура тела у пациентов основной группы была равна $(36,66 \pm 0,03)$ °С при минимальном значении 36,4 °С, максимальном – 37,4 °С; в группе сравнения средняя температура тела была немного ниже – $(36,63 \pm 0,02)$ °С, диапазон колебался от 36,2 °С до 39,9 °С. При статистической обработке полученных результатов с применением критерия Манна – Уитни отличий между группами не получено, $p = 0,173$, Z Колмагорова – Смирнова равен 0,767.

При оценке лабораторных показателей (Таблица 3.4.3) оценивали наиболее часто используемые показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, уровень белка плазмы крови, фибриногена, СРБ. Из 957 (100 %) пациентов у 669 (69,9 %) выявлены изменения в гемограмме, из них пациентов основной группы было 401 (87 %), группы сравнения – 268 (54,03 %) (ОР 2,9; 95 % ДИ [2,28; 3,63], $p < 0,001$, χ^2).

Таблица 3.4.3 – Частота изменений лабораторных показателей у больных, n = 957

Лабораторные показатели		Группы больных		критерий U Манна – Уитни / p
		основная группа n = 461	группа сравнения n = 496	
Показатели общего анализа крови				
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	количество	4,269 ± 0,039	4,335 ± 0,051	5 907,000
	интервал	3,4–5,4	3,1–5,2	p = 0,026
Гемоглобин (г/л)	количество	109 ± 0,58	111 ± 0,59	6 130,000
	интервал	100–121	99–122	p = 0,006
Лейкоциты (× 10 ⁹ /л)	количество	11,72 ± 0,21	9,61 ± 0,15	2 149,000
	интервал	6,4–17,4	7,1–13,4	p < 0,001
СОЭ (мм/ч)	количество	28,19 ± 2,24	20,21 ± 1,29	4 203,000
	интервал	2–90	1–56	p = 0,051
Биохимические показатели крови				
Фибриноген (г/л)	количество	4,009 ± 0,095	3,59 ± 0,082	3 709,500
	интервал	2,0–6,0	1,9–5,1	p = 0,002
СРБ (мг/л)	количество	42,69 ± 3,26	21,35 ± 2,49	1 304,500
	интервал	2,1–150,0	2,2–132,0	p < 0,001

В основной группе значимо чаще встречали пациентов с более тяжелым течением заболевания и выраженными лабораторными показателями интоксикации и остроты воспалительной реакции. Так, уровень лейкоцитов крови у больных основной группы в среднем превышал показатель группы сравнения: $(11,72 \pm 0,21) \times 10^9/л$, против $(9,61 \pm 0,15) \times 10^9/л$ в группе сравнения (p < 0,001, U). Уровень СОЭ в основной группе превышал показатель группы сравнения в среднем на 8 мм/ч (p = 0,051, U).

При оценке острофазовых показателей по результатам биохимического анализа крови выявлено, что у больных основной группы уровень фибриногена в целом выше, чем у больных группы сравнения: $(4,009 \pm 0,095)$ г/л, при минимальном значении 2,0 г/л, максимальном – 6,0 г/л. В группе сравнения

уровень фибриногена был ($3,59 \pm 0,082$) г/л, при минимальном значении 1,9 г/л, максимальном – 5,1 г/л ($p = 0,002$, U). Показательными являются изменения уровня СРБ. У больных основной группы средний уровень СРБ был ($42,69 \pm 3,26$) мг/л, в группе сравнения – в 2 раза меньше – ($21,35 \pm 2,49$) мг/л. ($p < 0,001$, U). Распределение пациентов сравниваемых групп по уровню СРБ представлено на Рисунке 3.4.1.

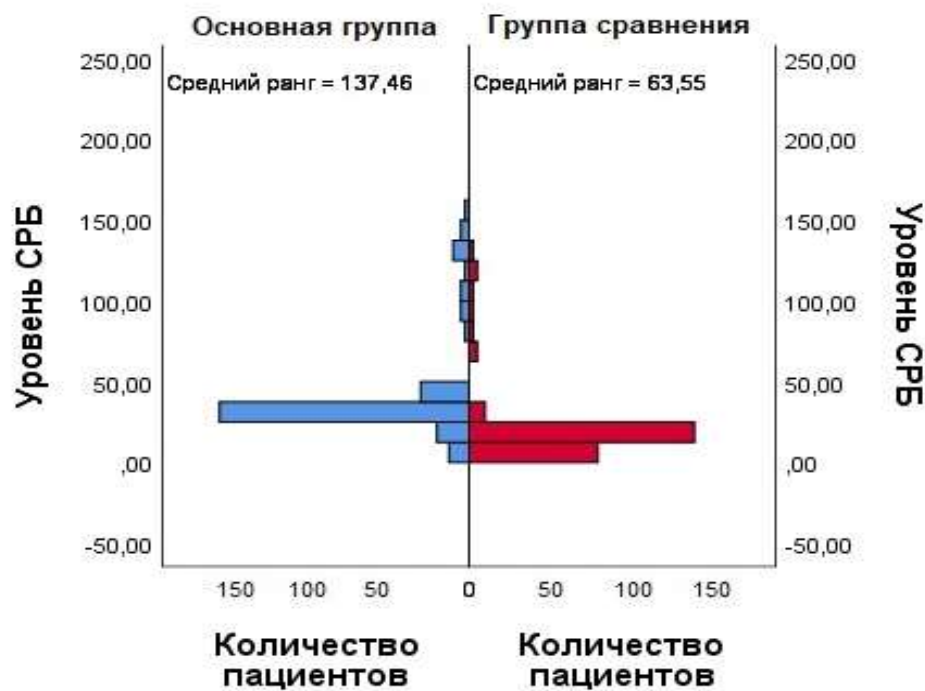


Рисунок 3.4.1 – Распределение пациентов сравниваемых групп по уровню СРБ,
n = 957

При оценке связи уровня СРБ и характера локального поражения бронхиального дерева выявлена значительная положительная корреляция (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,831, $p < 0,001$), т. е. при наличии выраженных воспалительных изменений (в том числе язвенной формы поражения) в бронхиальном дереве уровень СРБ выше. В группе сравнения уровень СРБ коррелировал с распространенностью туберкулезного поражения легких (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,504, $p = 0,04$).

При оценке эндоскопической картины у подавляющего большинства пациентов (641 (66,9 %) был выявлен атрофический эндоbronхит. В основной группе таких больных было 307 (66,6 %), в группе сравнения – 334 (67,3 %) ($p = 0,8$; χ^2). Подробное распределение больных представлено в Таблице 3.4.4. При анализе полученных данных в группе сравнения диагностическая ФБС не выявила патологических изменений слизистой бронхиального дерева у 26 пациентов (5,2 %); в основной группе нормальная слизистая обнаружена только у 3 пациентов (0,7 %) ($p < 0,001$, ТТФ).

Таблица 3.4.4 – Варианты диффузных изменений трахеобронхиального дерева по данным диагностической ФБС у больных, $n = 957$

Варианты диффузных изменений трахеобронхиального дерева	Группы больных				p
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Атрофический эндобронхит	307	66,6	334	67,3	0,8**
Катаральный эндобронхит	85	18,4	76	15,3	0,19**
Деформирующий эндобронхит	63	13,7	57	11,5	0,31**
Гнойный эндобронхит	3	0,7	3	0,6	0,9*
Патологии не выявлено	3	0,7	26	5,2	< 0,001*
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .					

Сопутствующие заболевания были зафиксированы у подавляющего большинства наблюдаемых пациентов – 908 (94,8 %): в основной группе таких больных было 452 (98,0 %), в группе сравнения – 456 (91,9 %). По этому показателю группы не отличались. Структура сопутствующих заболеваний представлена в Таблице 3.4.5.

При поступлении в сопроводительных документах сопутствующие заболевания были указаны в 30 % случаев, у остальных пациентов сопутствующие заболевания были диагностированы в условиях клиники ННИИТ.

272 (29,9 %) пациента страдали двумя и более сопутствующими заболеваниями.

Таблица 3.4.5 – Структура сопутствующих заболеваний у больных сравниваемых групп, n = 908

Сопутствующие заболевания	Группы больных				p
	основная группа n = 452		группа сравнения n = 456		
	абс.	%	абс.	%	
ХОБЛ/вторичный хронический бронхит	316	69,9	250	54,8	< 0,001**
Сахарный диабет	54	11,9	32	7,0	0,015**
Заболевание щитовидной железы	7	1,5	10	2,2	0,63**
Язвенная болезнь, хр. гастрит,	95	21,0	91	19,9	0,75**
Хр. вирусный гепатит В и/или С	109	24,1	114	25,0	0,81**
Вегетососудистая дистония	2	0,4	3	0,6	0,99*
Гипертоническая болезнь	60	13,3	45	9,9	0,13**
ИБС	8	1,8	10	2,2	0,82**
Офтальмологические заболевания	76	16,8	82	17,9	0,7**
Хр. пиелонефрит, др. заболевания почек	30	6,6	35	7,8	0,63**
Дерматологические заболевания	8	1,7	10	2,2	0,82**
Деформирующий остеоартроз/дорсопатии	21	4,6	20	4,4	0,97**
Эпилепсия	1	0,2	4	0,9	0,18*
Бронхоэктатическая болезнь	8	1,7	6	1,3	0,57**
Заболевания ЛОР - органов	99	21,9	96	21,0	0,75**
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .					

Выявлена разница между группами в заболеваемости неспецифическими заболеваниями легких (ХОБЛ, вторичным хроническим бронхитом). В основной группе таких больных было 316 (69,9 %), в группе сравнения – 250 (54,8 %) (ОР 1,4; 95 % ДИ [1,21; 1,63]; $p < 0,001$, χ^2). Помимо этого, в основной группе было больше больных с сахарным диабетом – 54 (11,9 %), в группе сравнения

таких пациентов было 32 (7,0 %) (ОР 1,3; 95 % ДИ [1,09; 1,55], $p = 0,015$, χ^2).

3.5 Резюме

Больные туберкулезом легких с наличием ЛВИБ отличались большей продолжительностью заболевания, в среднем длительность заболевания туберкулезом легких (от момента постановки диагноза в случае непрерывного течения заболевания или даты начала последнего рецидива) в основной группе составила (756 ± 153) дня, в группе сравнения – (482 ± 160) дней ($p = 0,042$). Пациенты основной группы отличались большей распространенностью туберкулезного процесса как на стороне основного процесса, так и в контрлатеральном легком – 348 (75,5 %) больных, в группе сравнения – 215 (43,3 %), ОР 2,16; 95 % ДИ [1,82; 2,55], $p < 0,001$, χ^2 . В основной группе пациентов с деструкциями было больше – 433 (93,9 %), чем в группе сравнения – 345 (69,6 %), ОР 3,56; 95 % ДИ [2,52; 5,03], $p < 0,001$, χ^2 . С воспалительными изменениями в гемограмме в основной группе было 401 (87 %) пациент, в группе сравнения – 268 (54,03 %) (ОР 2,9; 95 % ДИ [2,28; 3,63], $p < 0,001$, χ^2). У больных основной группы средний уровень СРБ был $(42,69 \pm 3,26)$ мг/л, в группе сравнения – в 2 раза меньше: $(21,35 \pm 2,49)$ мг/л ($p < 0,001$, U).

Выявлена разница между сравниваемыми группами в заболеваемости неспецифическими заболеваниями легких (ХОБЛ, вторичный хронический бронхит), в основной группе таких больных было 316 (69,9 %), в группе сравнения – 250 (54,8 %) ($p < 0,001$, χ^2). Помимо этого, в основной группе было больше больных с сахарным диабетом – 54 (11,9 %), в группе сравнения таких пациентов было 32 (7,0 %) ($p = 0,015$, χ^2).

У пациентов основной группы установлен более широкий спектр лекарственной устойчивости МБТ. Так, у больных с пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ риск развития поражения бронхов выше, чем у больных с МЛУ ТБ в 1,3 раза (ОР 1,30; 95 % ДИ [1,25; 1,35]). Риск развития ЛВИБ у пациентов с МЛУ и ШЛУ выше в 3,9 раза (ОР 3,94; 95 % ДИ [3,70; 4,18]). Доказано, что пациенты основной группы

имели более тяжелое течение заболевания с выраженными клиническими и лабораторными показателями интоксикации и остроты воспалительных реакций.

В основной группе нежелательные побочные реакции выявлены чаще – у 264 (57,3 %) пациентов, в группе сравнения – у 157 (31,6 %) (ОР 1,7; 95 % ДИ [1,49; 1,95], $p < 0,001$, χ^2). Это связано с большим количеством больных с пре-ШЛУ/ШЛУ в основной группе, длительно получающих противотуберкулезную терапию.

Таким образом, больные туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева представляют более тяжелый контингент больных в сравнении с пациентами, у которых нет воспалительных изменений в бронхах. Эти больные характеризуются более тяжелым течением заболевания, распространенным, часто двухсторонним деструктивным процессом с выраженными лабораторными показателями интоксикации и остроты воспалительных реакций. У данной категории больных чаще встречаются сопутствующий сахарный диабет, ХОБЛ/вторичный хронический бронхит, а также нежелательные реакции на ПТП и более длительное течение туберкулеза.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛОКАЛЬНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

4.1 Эндоскопическая диагностика

С целью выявления поражения трахеобронхального дерева всем наблюдаемым больным проводили диагностическую бронхоскопию. По показаниям процедуру проводили с использованием местной анестезии или общего обезболивания.

У большинства пациентов основной группы был диагностирован гнойный эндобронхит 344 (74,63 %), катаральный эндобронхит был выявлен у 102 (22,12 %) пациентов (Рисунок 4.1.1).

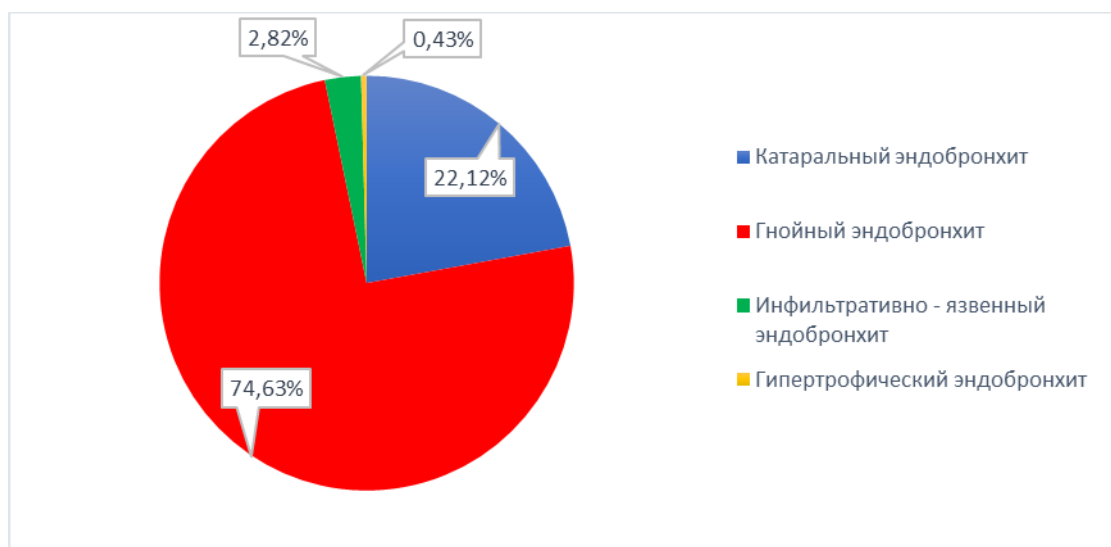


Рисунок 4.1.1 – Формы выявленных локальных изменений бронхов, n = 461

По локализации в 226 (49,0 %) случаях отмечалось правостороннее поражение бронхиального дерева, двухстороннее поражение наблюдалось у 22 (4,77 %) пациентов (Рисунок 4.1.2).

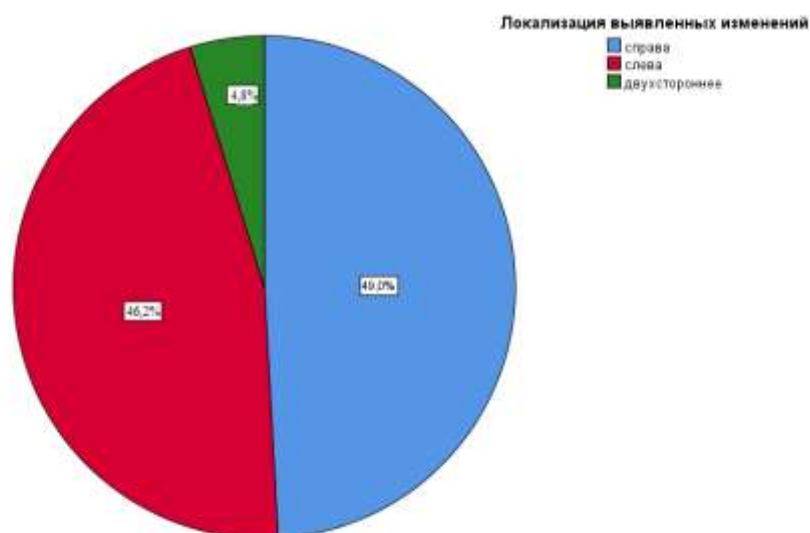


Рисунок 4.1.2 – Локализация выявленных изменений, n = 461

По уровню поражения бронхов пациенты распределились следующим образом (Рисунок 4.1.3): поражение сегментарных бронхов зафиксировано у 211 (45,8 %) пациентов, долевого – у 181 (39,6 %), главных бронхов – в 36 (7,81 %) случаях.

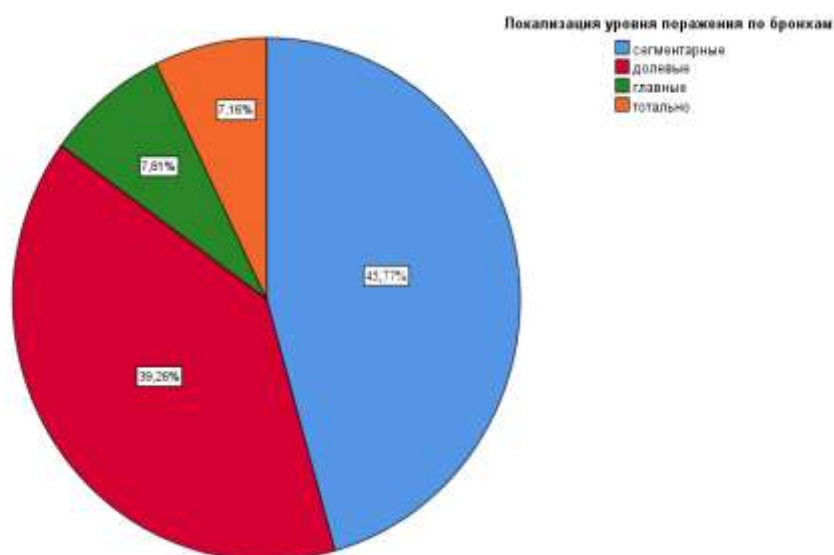


Рисунок 4.1.3 – Уровни поражения трахеобронхиального дерева, n = 461

Более чем в половине случаев отмечено поражение верхнедолевого бронха (ВДБ) – у 244 (52,93 %) пациентов, у четверти пациентов было поражение нижнедолевого бронха (НДБ) – у 116 (25,16 %), и у 34 (7,38 %) больных отмечалось тотальное поражение бронхов (Рисунок 4.1.4).

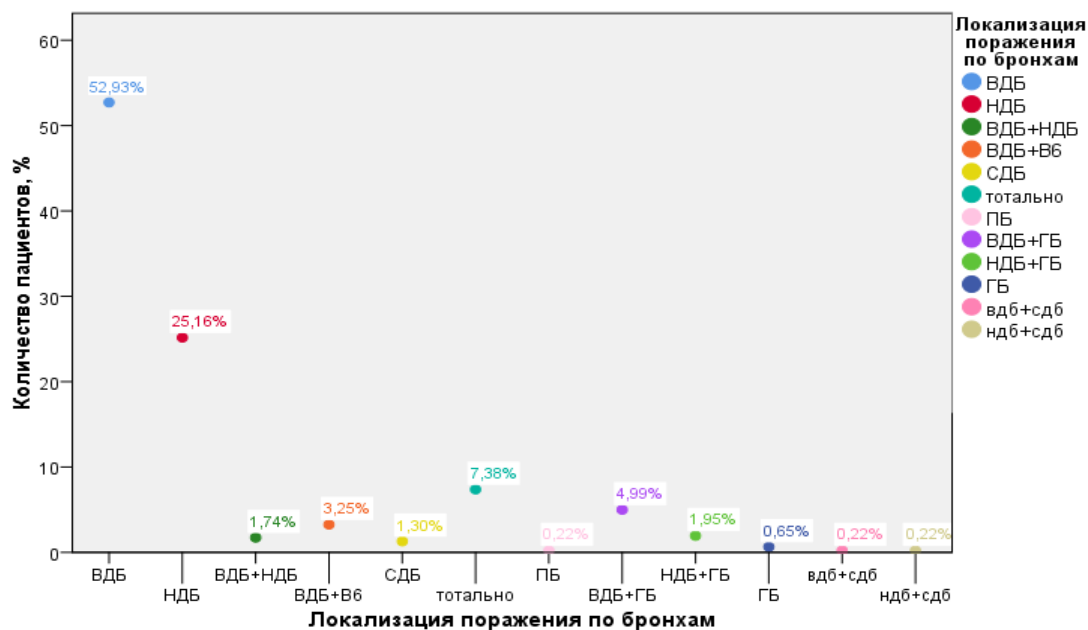


Рисунок 4.1.4 – Распределение пациентов по локализации поражения бронхов, n = 461

Распределение пациентов по степени локальных воспалительных изменений представлено на Рисунке 4.1.5.

У подавляющего большинства пациентов степень локальных воспалительных изменений слизистой бронхов не превышала II степени – 419 (90,89 %), при этом установлено, что из них минимальная степень воспаления была выявлена у 116 (25,16 %), воспалительные изменения средней степени (до II степени) выявлены в 303 (65,73 %) случаях. Выраженные воспалительные изменения (III степени) установлены в 42 (9,11 %) случаях.



Рисунок 4.1.5 – Распределение пациентов по степени воспалительных изменений бронхов, n = 461

При сопоставлении форм туберкулеза и форм локального эндобронхита среди больных основной группы выявили следующее (Таблица 4.1.1.): 226 (49,0 %) пациентов от всего количества случаев выявления локального эндобронхита были с инфильтративным туберкулезом легких. Среди данных пациентов преобладали пациенты с дренажным гнойным эндобронхитом – 154 (68,14 %), это 44,77 % от общего количества больных основной группы. У 11 (4,87 %) пациентов диагностирован локальный язвенно-инфильтративный эндобронхит, что составило 84,6 % от общего количества данной формы локального воспаления. В 60 (26,5 %) случаях установлен локальный катаральный эндобронхит, что составило 58,8 % от общего количества случаев с выявленным локальным катаральным эндобронхитом. При ФКТ в большей степени преобладали случаи с локальным дренажным гнойным эндобронхитом – из 155 (87,57 %) случаев; локальный катаральный эндобронхит выявлен у 21 (11,86 %) пациента, что значительно меньше, чем при других наблюдаемых формах туберкулеза. При диссеминированном туберкулезе легких в процентном соотношении картина совпадала с инфильтративной формой ТБ – 11 (27,5 %) больных с локальным катаральным эндобронхитом, 27 (67,5 %) случаев

дренажного гнойного эндобронхита.

При казеозной пневмонии в 100 % случаев наблюдали явления дренажного гнойного эндобронхита. Иная картина выявлена при анализе больных с туберкулемами, преобладал катаральный эндобронхит в 10 (71,43 %) случаях.

При оценке степени выявленных локальных изменений бронхиального дерева (Рисунок 4.1.6) по данным ФБС установлено, что при катаральном эндобронхите воспалительные изменения в 51 (50 %) случае не превышали I степень, и в 4 (3,92 %) случаях были III степени. При гнойном эндобронхите преобладали воспалительные изменения II степени, они выявлены в 251 (72,97 %) случае. При инфильтративно-язвенном эндобронхите в 12 (92,31 %) случаях изменения были II степени и выше, при этом в 7 (53,85 %) случаях воспалительные изменения были III степени. При гипертрофическом эндобронхите все выявленные изменения были минимальной степени выраженности.

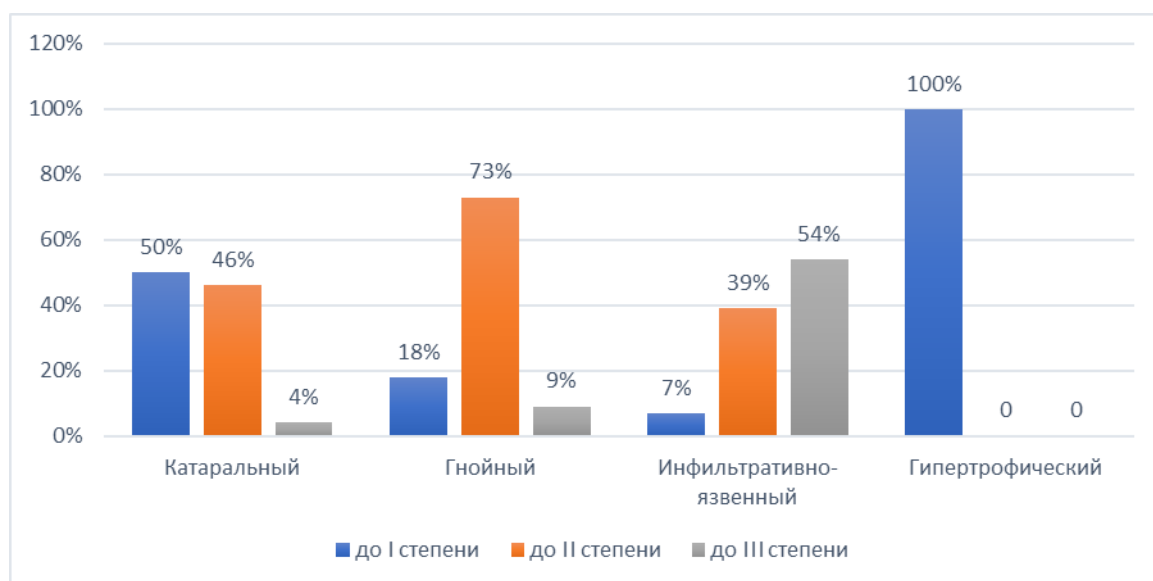


Рисунок 4.1.6 – Распределение выявленных изменений в бронхах по формам и степени воспаления у пациентов основной группы, n = 461

Таблица 4.1.1 – Сопоставление форм туберкулеза и вариантов (форм) выявленного локального эндобронхита (n = 461)

Форма туберкулеза		Варианты локального воспаления				Всего
		катаральный	гнойный	инфильтративно-язвенный	гипертрофический	
Инфильтративный туберкулез	количество	60	154	11	1	226
	в форме туберкулеза, %	26,5	68,1	4,87	0,4	100,0
	в форме локального воспаления, %	58,8	44,8	84,6	50,0	49,0
Диссеминированный туберкулез	количество	11	27	1	1	40
	в форме туберкулеза, %	27,5	67,5	2,5	2,5	100,0
	в форме локального воспаления, %	10,8	7,85	7,7	50,0	8,7
Фиброзно-кавернозный туберкулез	количество	21	155	1	0	177
	в форме туберкулеза, %	11,9	87,6	0,56	0,0	100,0
	в форме локального воспаления, %	20,6	45,6	7,7	0,0 %	38,4
Туберкулема	количество	10	4	0	0	14
	в форме туберкулеза, %	71,4	28,6	0,0	0,0	100,0
	в форме локального воспаления, %	9,8	1,2	0,0	0,0	3,0

Продолжение таблицы 4.1.1

Форма туберкулеза		Варианты локального воспаления				Всего
		катаральный	гнойный	инфильтративно-язвенный	гипертрофический	
Казеозная пневмония	количество	0	4	0	0	4
	в форме туберкулеза, %	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
	в форме локального воспаления, %	0,0	1,2	0,0	0,0	0,9
Всего	количество	102	344	13	2	461
	в форме туберкулеза, %	22,1	74,6	2,8	0,4	100,0

При сопоставлении форм туберкулеза легких, вариантов выявленного эндобронхита со степенью воспалительных изменений бронхиального дерева и наличием бактериовыделения (Таблица 4.1.2) установлено следующее: отсутствие бактериовыделения зарегистрировано у 18 больных (3,9 %). Это были пациенты, степень воспалительных изменений трахеобронхиального дерева которых не превышала I (минимальная степень воспалительных изменений). У пациентов с воспалительными изменениями средней и выраженной степени всегда обнаруживалось бактериовыделение.

Таблица 4.1.2 – Бактериовыделение у больных основной группы (n = 461) с разными формами туберкулеза и разными формами эндобронхита

Форма выявленного эндобронхита		Наличие бактериовыделения					
		до I ст. воспаления		до II ст. воспаления		до III ст. воспаления	
		МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»
1		2	3	4	5	6	7
Инфильтративный туберкулез (n = 226)							
Гнойный	абс.	37	0	99	0	18	0
	%	24,0	0,0	64,3	0,0	11,7	0,0
Инфильтративно-язвенная	абс.	0	0	5	0	6	0
	%	0,0	0,0	45,5	0,0	54,5	0,0
Гипертрофический	абс.	0	1	0	0	0	0
	%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Катаральная	абс.	28	1	28	0	3	0
	%	46,7	1,6	46,7	0,0	5,0	0,0
Фиброзно-кавернозный туберкулез (n = 177)							
Гнойный	абс.	18	1	125	0	11	0
	%	11,6	0,6	80,7	0,0	7,1	0,0

Продолжение Таблицы 4.1.2

1	2	3	4	5	6	7	1
Фиброзно-кавернозный туберкулез (n = 177)							
Инфильтративно-язвенная	абс.	1	0	0	0	0	0
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Гипертрофический	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Катаральная	абс.	4	6	11	0	0	0
	%	19,0	28,6	52,4	0,0	0,0	0,0
Диссеминированный туберкулез (n = 40)							
Гнойный	абс.	5	0	20	0	2	0
	%	18,5	0,0	74,1	0,0	7,4 %	0,0
Инфильтративно-язвенная	абс.	0	0	0	0	1	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Гипертрофический	абс.	0	1	0	0	0	0
	%	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Катаральная	абс.	2	3	6	0	0	0
	%	18,2	27,3	54,5	0,0	0,0	0,0
Казеозная пневмония (n = 4)							
Гнойный	абс.	0	1	3	0	0	0
	%	0,0	25,0	75,0	0,0	0,0	0,0
Инфильтративно-язвенная	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Гипертрофический	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Продолжение Таблицы 4.1.2

1	2	3	4	5	6	7	1
Казеозная пневмония (n = 4)							
Катаральная	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Туберкулема (n = 14)							
Гнойный	абс.	0	0	4	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Инфильтративно-язвенная	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Гипертрофический	абс.	0	0	0	0	0	0
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Катаральная	абс.	3	4	2	0	1	0
	%	30,0	40,0	20,0	0,0	10,0	0,0
Всего (n = 461)	абс.	98	18	303	0	42	0
	%	21,3	3,9	65,7	0,0	9,1	0,0

Установлена прямая взаимосвязь массивности бактериовыделения и степени воспалительных изменений бронхов. Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0,601, что соответствует заметной тесноте связи между уровнем воспалительных изменений в бронхиальном дереве и массивности бактериовыделения. Данная корреляционная связь является значимой ($p < 0.01$).

На основании данных эндоскопического исследования и оценки клинической картины в целом, лечащими врачами были выставлены следующие формы туберкулеза бронхов у данных пациентов (Таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Форма туберкулеза бронхов у наблюдавшихся пациентов с туберкулезом легких (n = 461)

Форма туберкулеза легких		Форма туберкулеза бронха					Всего
		нет	инфильтративная	язвенная	свищевая	рубцовый стеноз	
Инфильтративный туберкулез	абс.	102	107	11	3	3	226
	%	45,1	47,3	4,9	1,3	1,3	100,0
Диссеминированный туберкулез	абс.	20	19	1	0	0	40
	%	50,0	47,5	2,5	0,0	0,0	100,0
Фиброзно-кавернозный туберкулез	абс.	48	123	1	0	5	177
	%	27,1	69,5	0,6	0,0	2,8	100,0
Туберкулема	абс.	9	5	0	0	0	14
	%	64,3	35,7	0,0	0,0	0,0	100,0
Казеозная пневмония	абс.	2	1	0	0	1	4
	%	50,0	25,0	0,0	0,0	25,0	100,0
Всего	абс.	181	255	13	3	9	461
	%	39,3	55,3	2,8	0,7	2,0	100,0

У 181 (39,26 %) пациента выявленные при ФБС локальные воспалительные изменения бронхов не были подтверждены патоморфологически как туберкулезные. У 280 (60,73 %) был верифицирован туберкулез бронхов. Инфильтративная форма туберкулеза бронхов была установлена у 255 (55,31 %) пациентов, в этой группе преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких – 107 (41,96 %) человек. У 3 (0,65 %) пациентов при сопоставлении данных бронхоскопии и результатов МСКТ ОГК был установлен диагноз «свищевая форма туберкулеза», при этом изменения, выявленные врачом

эндоскопистом во время диагностической ФБС, были расценены как локальный гнойный эндобронхит.

У 9 (1,95 %) пациентов установлен диагноз «рубцовый стеноз бронхов» после перенесенного туберкулеза бронхов, и в 100 % случаев эти изменения располагались в зоне основного легочного процесса.

Таким образом, среди пациентов с выявленным ЛВИБ преобладали больные с дренажным гнойным эндобронхитом до II степени активности воспаления. У пациентов с воспалительными изменениями II и III степеней всегда обнаруживалось бактериовыделение. Более чем в половине случаев отмечено поражение ВДБ – 52,9 %, у четверти пациентов было поражение НДБ – 25,2 %, и у 7,4 % больных отмечалось тотальное поражение бронхов. В 60,7 % случаев пациентам с ЛВИБ после обследования был установлен диагноз туберкулеза бронхов.

4.2 Иммунологическая диагностика

У части больных обеих групп (65 (6,8 %) пациентов) в ходе проводимого исследования применяли пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест). В основной группе пробу с Диаскинтестом проводили у 37 (56,92 %) пациентов, в группе сравнения – у 28 (43,08 %). Результаты пробы представлены в Таблице 4.2.1.

У всех пациентов результат пробы с Диаскинтестом был положителен. При градации полученного результата выявлены следующие различия: в основной группе большинство больных имели выраженную ответную реакцию – 20 (54,1 %), в группе сравнения таких пациентов было 7 (25 %) ($p = 0,018$, χ^2). В группе сравнения большинство пациентов имели умеренно выраженную положительную реакцию на пробу – 17 (60,7 %), в основной группе такой результат был у 12 (32,4 %) пациентов ($p = 0,023$, χ^2). Таким образом, у больных с гиперергической и выраженной реакцией на пробу с Диаскинтестом риск локального поражения бронхов в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 % ДИ [1,19; 3,04]).

Таблица 4.2.1 – Результаты пробы Диаскинтест у больных сравниваемых групп (n = 65)

Градация результата пробы	Сравниваемые группы больных				p
	основная группа n = 37		группа сравнения n = 28		
	абс.	%	абс.	%	
Слабо выраженная (< 5 мм)	1	2,7	3	10,7	0,20*
Умеренно выраженная (5–9 мм)	12	32,4	17	60,7	0,023**
Выраженная (10–14 мм)	20	54,1	7	25	0,018**
Гиперергическая (≥ 15 мм)	4	10,8	1	3,6	0,27*
Всего	37	100,0	28	100,0	—
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .					

При сопоставлении результатов пробы Диаскинтест и форм туберкулеза (Таблица 4.2.2) выявлено, что слабовыраженная реакция обнаружена у большинства больных с диссеминированным туберкулезом легких ($p = 0,03$, ТТФ; ОШ = 12,75; 95 % ДИ [9,21; 16,29]) с длительностью заболевания менее 1 года.

Таблица 4.2.2 – Сопоставление результатов пробы Диаскинтест и форм туберкулеза у больных сравниваемых групп (n = 65)

Градация результата пробы	Сравниваемые группы больных				р
	основная группа n = 37		группа сравнения n = 28		
	абс.	%	абс.	%	
Казеозная пневмония					
Умеренно выраженная (5–9 мм)	1	2,7	0	0,0	—
Диссеминированный туберкулез					
Слабо выраженная (< 5мм)	1	2,7	2	7,1	0,39*
Умеренно выраженная (5–9 мм)	0	0,0	2	7,1	—
Выраженная (10–14 мм)	5	13,5	1	3,6	0,17*

Продолжение Таблицы 4.2.2

Градация результата пробы	Сравниваемые группы больных				p
	основная группа n = 37		группа сравнения n = 28		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный туберкулез					
Слабо выраженная (< 5мм)	0	0,0	1	3,6	—
Умеренно выраженная (5–9 мм)	5	13,5	8	28,6	0,13**
Выраженная (10–14 мм)	12	32,4	5	17,8	0,18**
Гиперергическая (≥ 15 мм)	3	8,1	1	3,6	0,41*
Фиброзно-кавернозный туберкулез					
Умеренно выраженная (5–9 мм)	6	16,2	7	25,0	0,38**
Выраженная (10–14 мм)	3	8,1	1	3,6	0,41*
Гиперергическая (≥ 15 мм)	1	2,7	0	0,0	—
Всего	37	100,0	28	100,0	—
Примечание: * – ТТФ, ** – χ^2 .					

Наибольшее количество пациентов с умеренной реакцией на Диаскинтест были с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ОШ = 2,89; 95 % ДИ [2,52; 3,46]). Стоит отметить, что выраженную реакцию чаще встречали у больных обеих групп с инфильтративной формой туберкулеза легких (ОШ = 1,89; 95 % ДИ [1,57; 2,20]). Значимых различий между группами при сопоставлении результатов Диаскинтеста и форм туберкулеза не выявили. При анализе полученных результатов получена тенденция к преобладанию количества результатов выраженной чувствительности к Диаскинтесту у больных инфильтративным туберкулезом легких.

Среди больных инфильтративным туберкулезом легких получена существенная разница в преобладании в основной группе больных с выраженной и гиперергической реакцией на пробу Диаскинтест – 15 (75,0 %) против 6 (40,0 %) случаев в группе сравнения (ОШ = 4,50; 95 % ДИ [3,19; 5,81], $p = 0,036$, χ^2).

Таким образом, у больных с гиперергической и выраженной реакцией на

пробу с Диаскинтестом риск выявления локального поражения бронхов в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 % ДИ [1,19; 3,04]).

4.3 Рентгенологическая диагностика

Всем пациентам, включенным в исследование, с целью детализации характера поражения легочной ткани и оценки динамики лечения использовали метод МСКТ ОГК. При описании полученных изображений зафиксированы рентгенологические симптомы, при наличии которых врачи рентгенологи предполагали у пациента поражение трахеобронхиального дерева (Рисунки 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3 и 4.3.4).

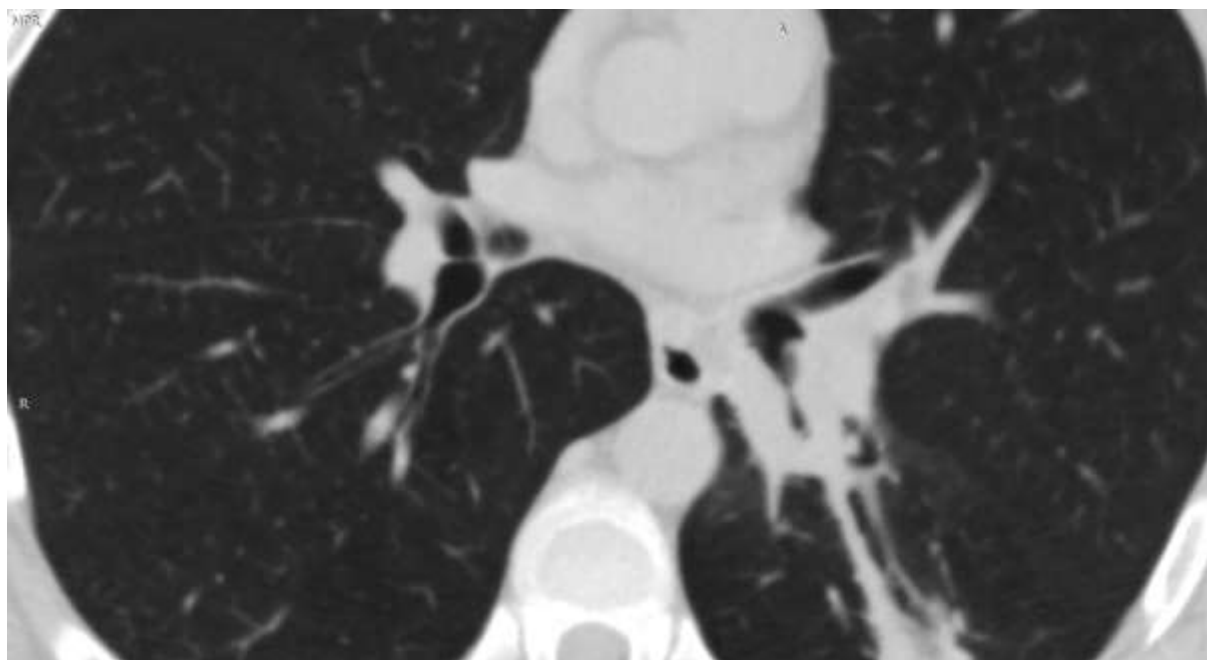


Рисунок 4.3.1 – Рентгенологические признаки сужения просвета бронха

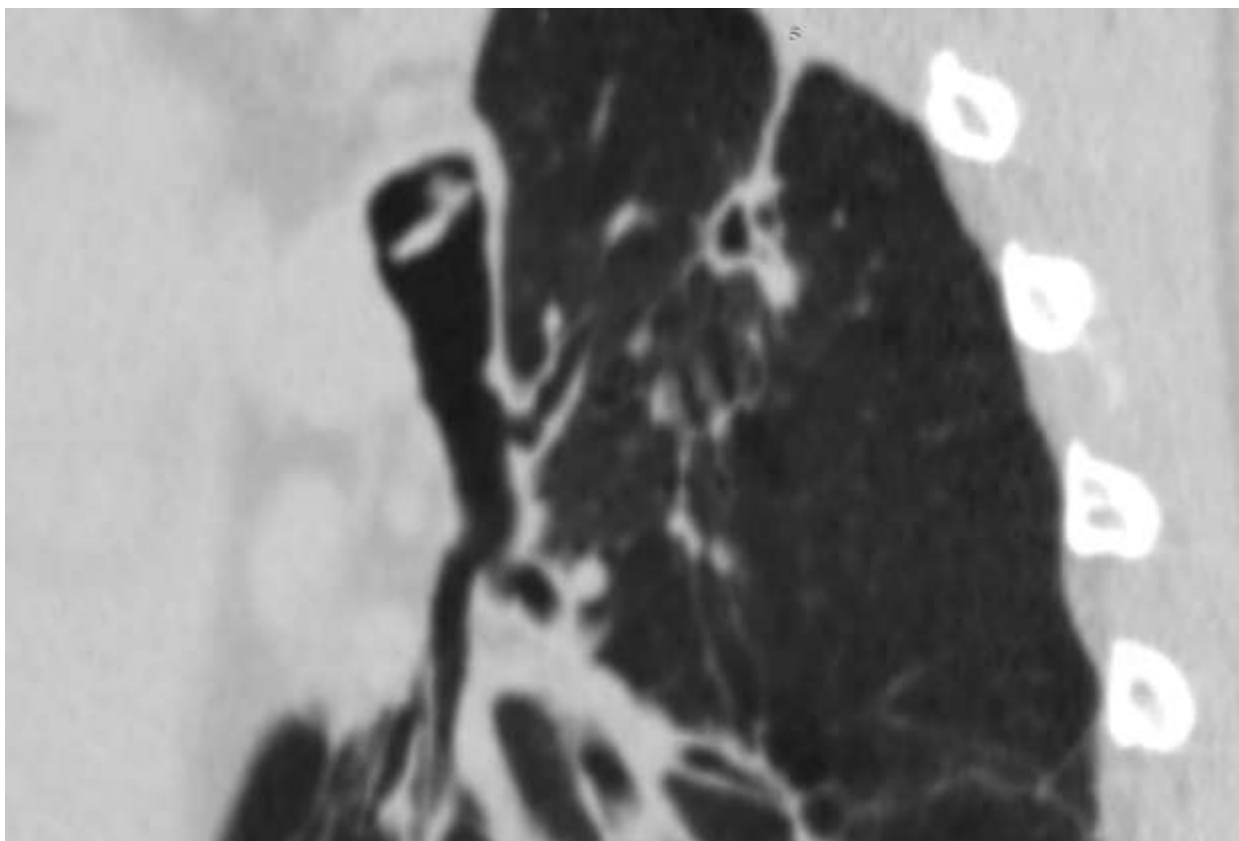


Рисунок 4.3.2 – Деформация бронхов



Рисунок 4.3.3 – Утолщение стенок бронхов

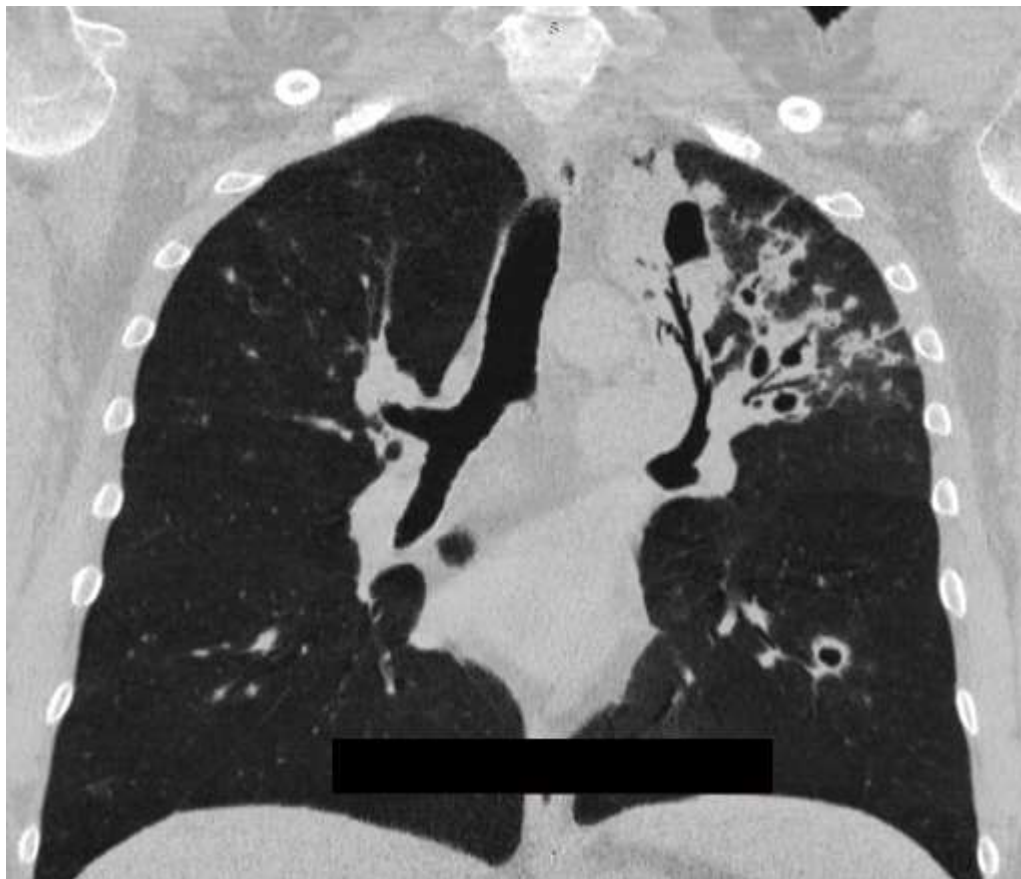


Рисунок 4.3.4 – Перибронхиальная инфильтрация

Всего в основной группе изменения на МСКТ выявлены у 250 (54,23 %) пациентов (Таблица 4.3.1). Наиболее частыми симптомами были утолщение стенок бронхиального дерева – данный признак выявлен у 204 (44,25 %) пациентов и перибронхиальная инфильтрация – у 68 (14,75 %) пациентов. У 75 (16,27 %) пациентов зафиксировано 2 и более признаков. При этом в группе сравнения рентгенологические признаки поражения трахеобронхиального дерева были выявлены в 180 (36,29 %) случаях. Наиболее часто выявляемыми симптомами были утолщение стенок бронхиального дерева у 179 (36,09 %) пациентов и наличие деформации бронхиального дерева – у 27 (5,44 %).

При анализе полученных данных, установлено, что в основной группе достоверно ($p < 0,001$, χ^2) большее количество пациентов, у которых выявлены рентгенологические признаки поражения трахеобронхиального дерева, соответственно риск наличия поражения трахеобронхиального дерева у таких

пациентов в 1,4 раза выше (ОР 1,45; 95 % ДИ [1,40; 1,50]).

Таблица 4.3.1 – Распределение выявленных рентгенологических (МСКТ) признаков поражения бронхов у больных сравниваемых групп (n = 957)

Рентгенологические признаки	Группы сравнения				p, χ^2
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие признаков	211	45,8	316	63,7	< 0,001
Деформация бронхов	17	3,7	27	5,4	0,19
Сужение просвета бронхиального дерева	50	10,8	5	1,0	< 0,001
Перибронхиальная инфильтрация	68	14,7	10	2,0	< 0,001
Увеличение региональных ЛУ	15	3,2	5	1,0	0,02
Утолщение стенок бронхиального дерева	204	44,2	179	36,1	0,01
Перибронхиальный фиброз	0	0,00	12	2,4	—

Отличалась и сама структура выявленных изменений, так в основной группе чаще встречаются сужение просвета бронхиального дерева в 50 (10,8 %) случаях против 5 (1,0 %) в группе сравнения (ОР 2,0; 95 % ДИ [1,91; 2,08], $p < 0,001$, χ^2); наличие перибронхиальной инфильтрации в основной группе в 68 (14,7 %) случаях и в 10 (2,0 %) – в группе сравнения (ОР 1,95; 95 % ДИ [1,86; 2,04], $p < 0,001$, χ^2); также в основной группе чаще встречался признак утолщения стенок бронхиального дерева в 204 (44,2 %) случаях и в группе сравнения – в 179 (36,1 %) (ОР 1,19; 95 % ДИ [1,16; 1,22], $p = 0,01$, χ^2). Следует отметить, что в 12 (2,42 %) случаях имел место перибронхиальный фиброз, в основной группе таких наблюдений не зафиксировано.

При сопоставлении выявленных изменений с эндоскопическим описанием было установлено, что рентгенологическая картина соответствовала

эндоскопическим изменениям не во всех случаях (Таблица 4.3.2.). Градацию на соответствие признакам проводили следующим образом: «соответствуют» – при эндоскопическом исследовании полностью совпадает расположение области поражения, описанной врачом рентгенологом; «частично соответствует» – область поражения, описанная рентгенологом, частично подтверждается при эндоскопическом исследовании (имеет или большую, или меньшую протяженность поражения); «не соответствует» – отсутствие изменений при эндоскопии при наличии описанных рентгенологом признаков воспалительных изменений бронхов или наличие изменений в других областях, или отсутствие рентгенологических признаков при наличии выявленных изменений при бронхоскопии. Во время проведения исследования врач эндоскопист оценивал наличие деформации и сужения бронхиального дерева, наличие признаков воспаления бронхиального дерева (рентгенологически соответствовало перибронхиальной инфильтрации), наличие косвенных признаков увеличения лимфатических узлов (в том числе с использованием EBUS) и признаков воспаления над ними, признаков инфильтрации бронхиальной стенки (рентгенологически – это признак утолщения стенки бронхиального дерева).

Соответствие рентгенологического описания эндоскопической картине установлено у 90 (19,52 %) пациентов, описание полностью не соответствовало – у 258 (55,97 %), и соответствовало частично (лишь часть рентгенологических признаков совпадала с результатами эндоскопического исследования) – у 113 (24,51 %).

Наиболее часто рентгенологическое описание сужения просвета бронхиального дерева совпадало с соответствующим описанием при бронхоскопии в 27 (54,0 %) случаях, данный признак и при рентгенологическом и при эндоскопическом исследовании наблюдали в 2 раза чаще, чем другие признаки туберкулеза бронхов (ОР 2,24; 95 % ДИ [2,12; 2,37]).

Таблица 4.3.2 – Соответствие рентгенологических (МСКТ) симптомов эндоскопической картине у пациентов основной группы (n = 461)

Рентгенологические признаки	Соответствие эндоскопическим признакам					
	соответствует		не соответствует		соответствует частично	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие признаков (n = 211)	0	0,00	211	100,0	0	0,0
Деформация бронхов (n = 17)	4	23,5	4	23,5	9	53,0
Сужение просвета бронхиального дерева (n = 50)	27	54,0	8	16,0	15	30,0
Перибронхиальная инфильтрация (n = 68)	47	69,1	4	5,9	17	25,0
Увеличение региональных ЛУ (n = 15)	5	33,3	5	33,3	5	33,3
Утолщение стенок бронхиального дерева (n = 204)	46	22,5	20	9,8	138	67,7

Рентгенологические признаки перибронхиальной инфильтрации были подтверждены эндоскопической картиной воспалительного поражения бронхов в 47 (69,12 %) случаях, что было в 4 раза чаще (ОР 4,22; 95 % ДИ [3,94; 4,50]), чем при других выявленных рентгенологических изменениях (расчитывали из суммарной частоты выявления рентгенологических изменений и частоты конкретного рентгенологического признака).

Оценивая чувствительность и специфичность метода МСКТ в плане диагностики ЛВИБ, мы взяли за золотой стандарт диагностики результаты эндоскопических исследований. Оценку результатов проводили по формулам:

$$\text{чувствительность: } Se = \frac{\text{ип}}{\text{ип} + \text{ло}}; \quad (1)$$

$$\text{специфичность: } Sp = \frac{ИО}{ИО+ЛП}, \quad (2)$$

где *ИП* – число истинно положительных результатов нового теста;

ЛО – число ложноотрицательных результатов нового теста;

ИО – число истинно отрицательных результатов нового теста;

ЛП – число ложноположительных результатов нового теста.

В результате чувствительность (*Se*) МСКТ в диагностике ЛВИБ составила 25 %, специфичность (*Sp*) – 51 % (специфичность и чувствительность теста являются выборочными характеристиками, не являются абсолютными и неизменными и зависят от объема выборки).

При сопоставлении форм выявленных эндоскопических изменений слизистой трахеобронхиального дерева и выявленных рентгенологических признаков (Таблица 4.3.3) установлено, что подавляющее число выявленных рентгенологических признаков сопровождало гнойный эндобронхит у 227 (64,12 %) человек. При этом в общем количестве выявленных рентгенологических признаков сужения просвета бронхиального дерева в 35 (75,0 %) случаях они соответствовали гнойному эндобронхиту, а также перибронхиальной инфильтрации – в 48 (70,59 %) случаях, деформации бронхов – в 16 (94,12 %) случаях, увеличению региональных лимфатических узлов – в 15 (100 %) случаях гнойного эндобронхита.

Среди пациентов с инфильтративно-язвенным эндобронхитом в 8 (61,54 %) случаях отмечено преобладание двух рентгенологических признаков в равном соотношении: перибронхиальной инфильтрации и утолщения стенок бронхиального дерева.

При оценке возможных связей между эндоскопической картиной и рентгенологическими признаками установлено, что имеется прямая корреляционная связь между степенью выявленных эндоскопических изменений и количеством рентгенологических симптомов – значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,345, что является признаком умеренной тесноты связи, $p = 0,002$.

Таблица 4.3.3 – Сопоставление форм эндобронхита и рентгенологических признаков у больных основной группы (n = 461)

Рентгенологические признаки	Форма эндобронхита							
	катаральный (n = 102)		гнойный (n = 344)		инфильтративно-язвенный (n = 13)		гипертрофический (n = 2)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие признаков (n = 211)	57	55,9	149	43,3	3	23,1	2	100,0
Деформация бронхов (n = 17)	0	0,0	16	4,6	1	7,7	0	0,0
Сужение просвета бронхиального дерева (n = 50)	11	10,8	35	10,2	4	30,8	0	0,0
Перибронхиальная инфильтрация (n = 68)	12	11,8	48	13,9	8	61,5	0	0,0
Увеличение региональных ЛУ (n = 15)	0	0,00	15	4,4	0	0,0	0	0,0
Утолщение стенок бронхиального дерева (n = 204)	33	32,3	163	47,4	8	61,5	0	0,0

Между степенью выявленных эндоскопических изменений и наличием рентгенологических признаков имеется прямая корреляционная связь (т. е. чем выше степень воспалительных изменений бронхиального дерева, тем выше вероятность соответствия рентгенологической картины) – значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,361 (умеренная теснота связи), $p = 0,001$.

Далее мы оценили иные рентгенологические признаки поражения легочной ткани в зависимости от наличия ЛВИБ. Такие признаки, как характер рентгенологических изменений, наличие признаков прогрессирования туберкулеза с появлением новых участков инфильтрации в легочной ткани (Рисунок 4.3.5), близость ветвей бронхиального дерева к деструкции или ее

непосредственный дренаж бронхом (Рисунок 4.3.6) различались у больных сравниваемых групп.

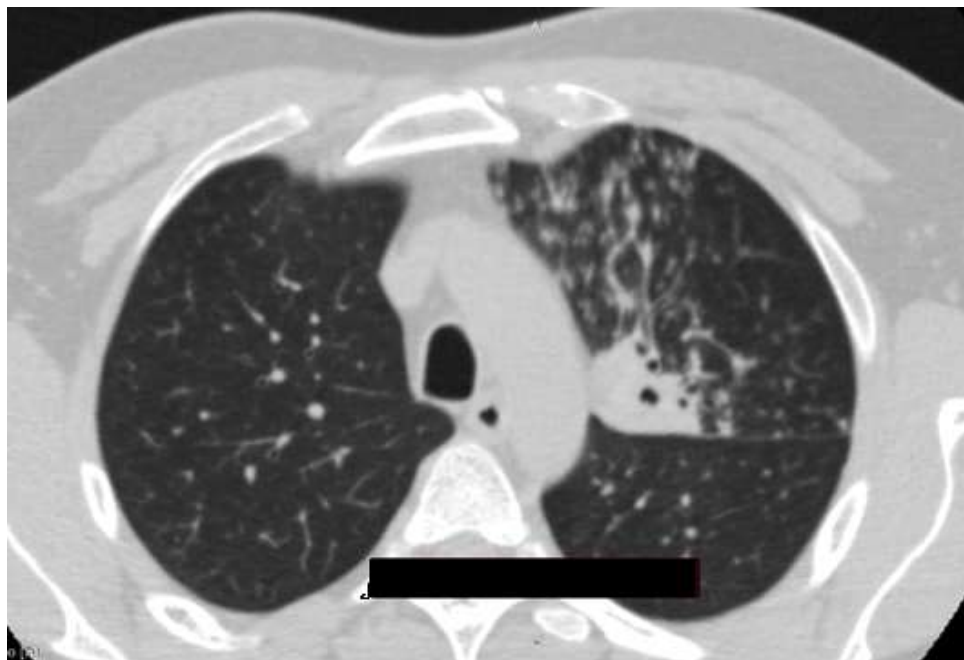


Рисунок 4.3.5 – Появление новых очагов с перифокальной инфильтрацией в S_3 левого легкого

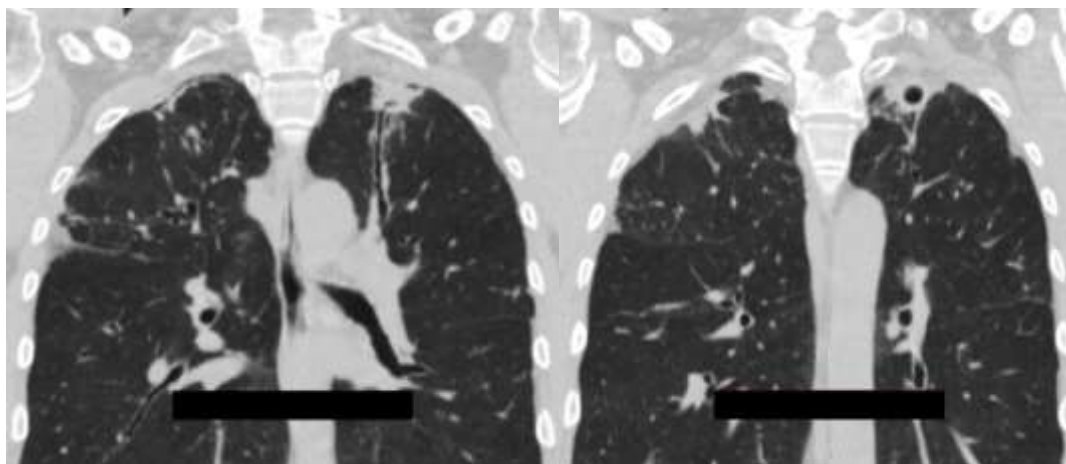


Рисунок 4.3.6 – Дренаж полости распада в S_{1-2} левого легкого локальной ветвью бронха

Данные наблюдения обобщены в Таблице 4.3.4.

Таблица 4.3.4 – Распределение выявленных рентгенологических признаков поражения легочной ткани по группам (n = 957)

Рентгенологические признаки поражения легочной ткани	Группы сравнения				p, χ^2
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
Стабильное течение туберкулезного процесса	73	15,8	136	27,4	< 0,001
Наличие признаков прогрессирования	270	58,6	150	30,2	< 0,001
Наличие очагов по типу матового стекла	304	65,9	204	41,1	< 0,001
Дренаж полости распада локальной ветвью бронха	201	43,6	117	23,6	< 0,001

Стабильное течение туберкулезного процесса чаще было у пациентов группы сравнения: у 136 (27,42 %) пациентов, и только у 73 (15,84 %) – в основной группе. Больше чем в половине случаев в основной группе наблюдали рентгенологические признаки прогрессирования процесса – у 270 (58,57 %) пациентов, – и наличие очагов инфильтрации по типу матового стекла – у 304 (65,94 %) пациентов, в группе сравнения данные признаки зафиксированы у 150 (30,24 %) и 204 (41,13 %) пациентов соответственно. Таким образом, риск развития ЛВИБ у пациентов с прогрессирующим течением туберкулезного процесса в 1,5 раза выше (ОР 1,49; 95 % ДИ [1,43; 1,54], $p < 0,001$, χ^2).

У 48 (10,4 %) пациентов основной группы и 50 (10,1 %) группы сравнения МСКТ проводили на томографе в режиме виртуальной бронхоскопии (Рисунки 4.3.7, 4.3.8 и 4.3.9).

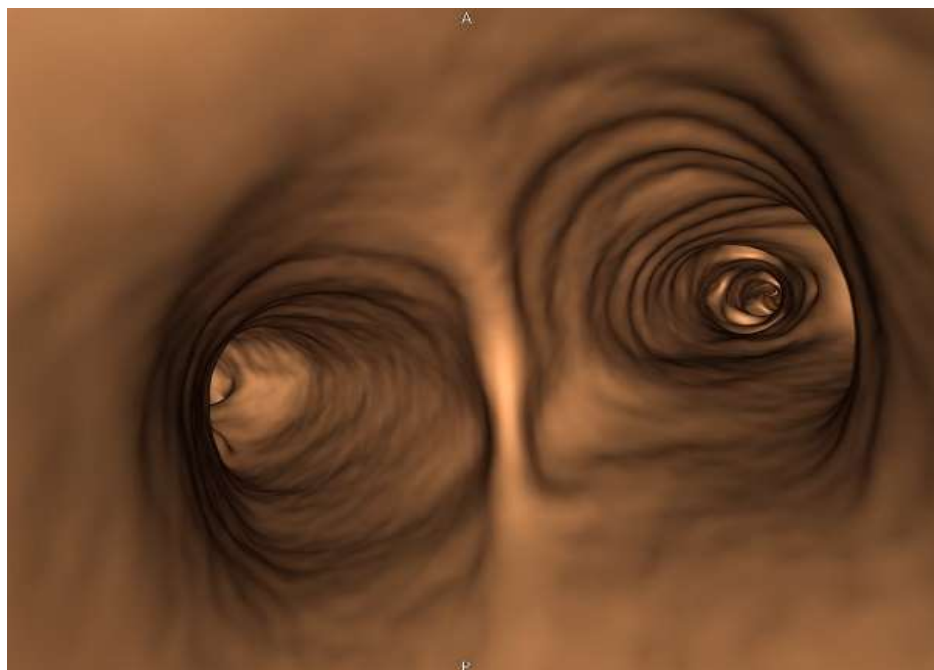


Рисунок 4.3.7 – Сглаженность межхрящевых промежутков

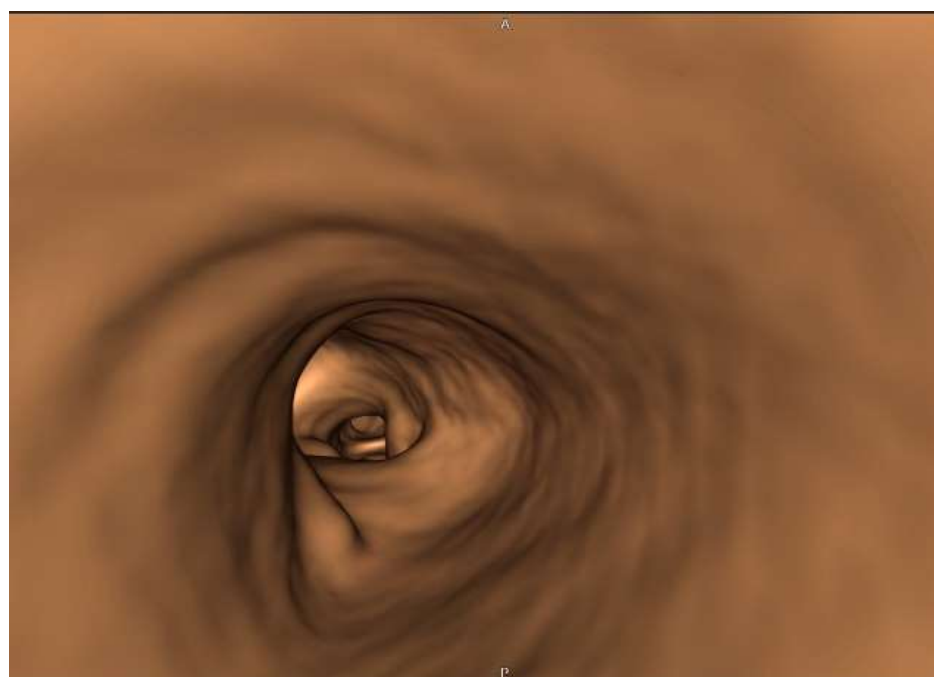


Рисунок 4.3.8 – Содержимое в бронхе

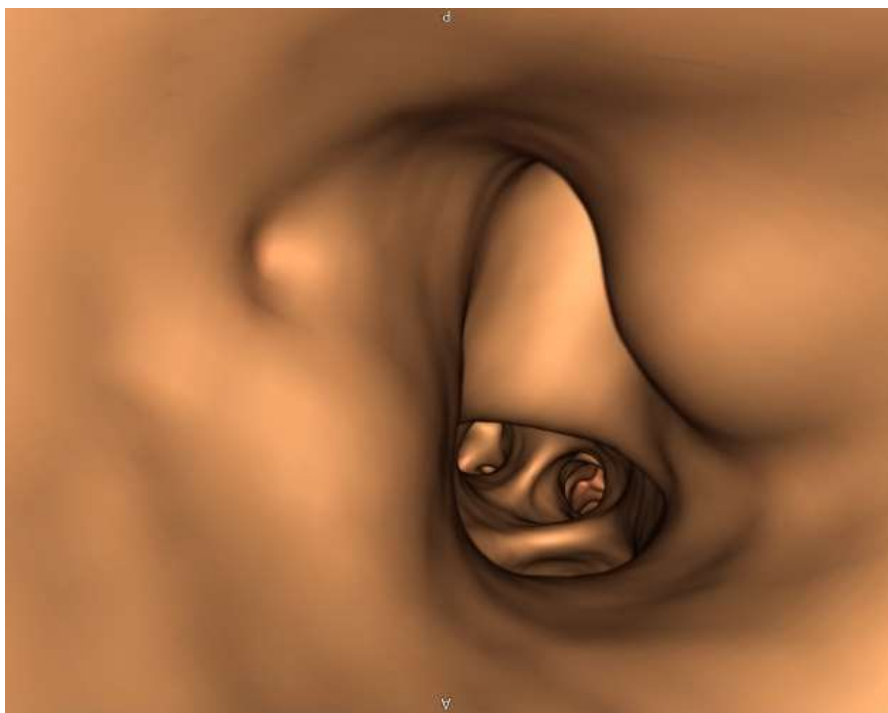


Рисунок 4.3.9 – Сужение просвета бронха

Были сопоставлены данные, полученные при эндоскопическом исследовании и виртуальной бронхоскопии. В группе сравнения в 100 % случаев на виртуальной бронхоскопии изменений не выявлено, в основной группе изменения были выявлены у 15 из 48 (31,25 %).

Содержимое в бронхах при виртуальной бронхоскопии выявлено у 10 (20,83 %) пациентов, при этом в эндоскопическом описании наличие большого количества содержимого в трахеобронхиальном дереве отмечено у 4 (8,33 %) пациентов. У 6 (12,5 %) пациентов выявлена сглаженность межхрящевых промежутков, у 4 (8,33 %) – сужение просвета бронхов. У 7 (14,58 %) больных обнаружены 2 и более признака. Чувствительность (Se) виртуальной бронхоскопии при диагностике ЛВИБ составила 31 %, специфичность (Sp) – 100 % (что обусловлено малым объемом выборки). У всех пациентов с определяемой сглаженностью межхрящевых промежутков при эндоскопическом исследовании выявили II-III степень воспалительных изменений слизистой бронхов. У одного из пациентов с выявленным сужением бронха отмечено значительное количество вязкого гнойного содержимого в трахеобронхиальном дереве.

4.4 Резюме

Эндоскопический метод остается единственным методом, позволяющим достоверно выявить воспалительные изменения в бронхиальном дереве. У большинства пациентов основной группы диагностирован гнойный эндобронхит – у 344 (74,63 %), с поражением сегментарных бронхов – у 211 (45,8 %) пациентов, долевых – у 181 (39,6 %) пациентов; у подавляющего большинства пациентов степень локальных воспалительных изменений слизистой бронхов не превышала II степень воспаления – 419 (90,89 %); из них у четверти зафиксирована минимальная степень воспаления – 116 (25,16 %) пациентов. Почти половина (49,0 %) больных от всего количества случаев выявления локального эндобронхита имела инфильтративную форму туберкулеза легких. При ФКТ в 21 (11,86 %) случае был выявлен локальный катаральный эндобронхит, что значительно меньше, чем при других наблюдаемых формах ТБ. При сравнении групп по клиническим формам туберкулеза легких, формам выявленного эндобронхита со степенью воспалительных изменений бронхиального дерева и наличием/отсутствием бактериовыделения зарегистрировано отсутствие бактериовыделения у 18 (3,9 %) пациентов, степень воспалительных изменений трахеобронхиального дерева которых не превышала I (минимальная степень воспалительных изменений). У пациентов с воспалительными изменениями средней и выраженной степени всегда присутствовало бактериовыделение. Установлена прямая взаимосвязь массивности бактериовыделения и степени воспалительных изменений бронхов. Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0,601, что соответствует выраженной тесноте связи между уровнем воспалительных изменений в бронхиальном дереве и массивности бактериовыделения.

Использование пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении показало, что у всех пациентов результат пробы был положителен, но у больных с гиперергической и выраженной реакцией на пробу с Диаскинтестом риск локального поражения бронхов в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 %

ДИ [1,19; 3,04]), чем при других видах чувствительности. Слабовыраженную реакцию встречали значительно чаще у больных с диссеминированным туберкулезом легких с длительностью заболевания менее 1 года ($p = 0,03$; ТТФ; ОШ = 12,75; 95 % ДИ [9,21; 16,29]), что имеет плохое прогностическое значение.

При анализе первичных описаний результатов МСКТ ОГК установлено, что в основной группе ($p < 0,001$, χ^2) было больше пациентов с рентгенологическими признаками поражения трахеобронхиального дерева, соответственно риск поражения трахеобронхиального дерева у таких пациентов оказался в 1,4 раза выше (ОР 1,45 95 % ДИ [1,40; 1,50]). Установлена прямая корреляционная связь между степенью выявленных эндоскопических изменений и количеством рентгенологических симптомов, значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,345 ($p = 0,002$). Между степенью выявленных эндоскопических изменений и соответствием рентгенологической картины имеется прямая корреляционная связь – значение коэффициента корреляции Спирмена составило 0,361 ($p = 0,001$). Стабильное течение туберкулезного процесса чаще наблюдали в группе сравнения – у 136 (27,42 %) пациентов, и только у 73 (15,84 %) – в основной группе, соответственно риск развития локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве у пациентов с прогрессирующим течением туберкулезного процесса в 1,5 раза выше (ОР 1,49; 95 % ДИ [1,43; 1,54]) ($p < 0,001$, χ^2).

Несмотря на то, что метод виртуальной бронхоскопии имеет широкое признание в отношении диагностики объемных изменений просвета бронхиального дерева, в настоящем исследовании его чувствительность не превышает 31 %, что не позволяет рекомендовать данный метод для диагностики локальных воспалительных изменений бронхов.

ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Проанализировано 403 (42,11 % от общего количества пациентов) случая терапевтического лечения сравниваемых групп больных: 195 (42,3 %) пациентов с ЛВИБ (I группы) и 208 (41,94 %) – без ЛВИБ (II группы) ($p = 0,94$, χ^2). Сроки лечения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев.

При поступлении (Таблица 5.1) у 10 пациентов форма туберкулеза значилась как туберкулема, но при дальнейшем дообследовании данный диагноз был изменен на инфильтративный туберкулез, и в дальнейшем при подведении результатов они были отнесены к инфильтративному туберкулезу (Таблица 5.2).

Таблица 5.1 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных при поступлении (n = 403)

Форма туберкулеза	I группа (n = 195)		II группа (n = 208)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Инфильтративный	141	72,3	135	64,9	0,11
Диссеминированный	26	13,3	45	21,6	0,03
Фиброзно-кавернозный	25	12,8	17	8,2	0,12
Туберкулема	1	0,5	9	4,3	0,01*
Казеозная пневмония	2	1,0	2	1,0	0,6*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Часть пациентов с ФКТ легких ранее подвергались коллапсохирургическим вмешательствам, в I группе таких пациентов было 15 (60,0 %), в II группе – 11 (64,7 %) от количества пациентов с ФКТ в группах ($p = 0,75$, χ^2).

Таблица 5.2 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных на момент включения в исследование (n = 403)

Форма туберкулеза	I группа (n = 195)		II группа (n = 208)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Инфильтративный	142	72,8	144	69,2	0,42
Диссеминированный	26	13,3	45	21,6	0,03
Фиброзно-кавернозный	25	12,8	17	8,2	0,12
Казеозная пневмония	2	1,1	2	1,0	0,6*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

В группах преобладали больные с инфильтративным ТБ легких: 72,8 % группы I и 69,2 % группы II ($p = 0,42$, χ^2). В группе II было больше лиц с диссеминированным ТБ – 45 (21,6 %) против 26 (13,3 %) в группе I ($p = 0,03$, χ^2).

В I группе было в 1,6 раза больше пациентов с деструкциями в легких (Таблица 5.3) – 171 пациент (87,7 %), и 115 (55,3 %) – в группе II ($p < 0,001$, χ^2 , ОР 1,59; 95 % ДИ [1,39; 1,81]). Пациенты с деструкциями одинаково часто были в группах с ЛВИБ и без ЛВИБ при инфильтративном, диссеминированном, фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и казеозной пневмонии ($p > 0,05$).

Таблица 5.3 – Распределение больных с деструкцией в легочной ткани в зависимости от клинической формы туберкулеза (n = 286)

Форма туберкулеза	Наличие деструкции в легочной ткани				p, χ^2
	I группа (n = 171)		II группа (n = 115)		
	n	%	n	%	
Инфильтративный	131	76,6	88	76,5	0,987
Диссеминированный	14	8,2	9	7,8	0,913
Фиброзно-кавернозный	25	14,6	17	14,8	0,970
Казеозная пневмония	1	0,6	1	0,9	0,660*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Бактериовыделение в 2,3 раза чаще регистрировали в I группе (Таблица 5.4) – 186 (95,38 %), чем в группе II – 86 (41,35 %) ($p < 0,001$, χ^2) ОР 2,3; 95 % ДИ [1,96; 2,72]). Бактериовыделение одинаково часто встречалось у пациентов с ЛВИБ и диссеминированным ТБ, казеозной пневмонией ($p > 0,05$), реже – с инфильтративным ТБ ($p = 0,009$, χ^2), и чаще – у пациентов с ЛВИБ и ФКТ ($p = 0,007$, χ^2 с поправкой Yates).

Таблица 5.4 – Распределение больных с бактериовыделением в зависимости от клинической формы туберкулеза легких (n = 272)

Форма туберкулеза	Наличие бактериовыделения				p, χ^2
	I группа (n = 186)		II группа (n = 86)		
	n	%	n	%	
Инфильтративный	141	75,8	77	89,5	0,009
Диссеминированный	22	11,8	7	8,1	0,360
Фиброзно-кавернозный	22	11,8	1	1,2	0,007*
Казеозная пневмония	1	0,6	1	1,2	0,840*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Спектр лекарственной устойчивости бактериовыделителей отражен в Таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Распределение выявленных бактериовыделителей по спектру ЛУ (n = 272)

Спектр лекарственной чувствительности	I группа (n = 186)		II группа (n = 86)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Лекарственно-чувствительные	1	0,5	11	12,8	< 0,001*
ЛУ	5	2,7	9	10,5	0,007*
Только МЛУ	2	1,1	3	3,5	0,16*
МЛУ + ЛУ только к ПТП I ряда	57	30,6	28	32,6	0,75

Продолжение Таблицы 5.5

Спектр лекарственной чувствительности	I группа (n = 186)		II группа (n = 86)		p, χ^2
	n	%	n	%	
МЛУ + ЛУ к ПТП I и II ряда, в том числе:	121	65,1	35	40,7	0,002
пре-ШЛУ	79	42,4	20	23,2	0,003
ШЛУ	42	22,6	15	17,4	0,33
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

На основании спектра ЛУ и данных анамнеза всем пациентам назначена интенсивная фаза противотуберкулезной химиотерапии согласно соответствующему режиму (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Распределение пациентов сравниваемых групп по режимам химиотерапии (n = 403)

Режим химиотерапии	I группа (n = 195)		II группа (n = 208)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Лекарственно-чувствительного ТБ	8	4,1	23	11,1	0,016*
МЛУ ТБ	45	23,1	48	23,1	1,0
пре-ШЛУ ТБ	101	51,8	92	44,2	0,13
ШЛУ ТБ	41	21,0	45	21,6	0,88
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Пациентам с выявленной МЛУ в зависимости от спектра ЛУ/индивидуальной переносимости ПТП и невозможности назначения стандартной схемы химиотерапии назначали режим пре-ШЛУ ТБ с учетом индивидуальной лекарственной устойчивости возбудителя. В основной группе таких больных было 101 из 195 (51,8 %), в группе сравнения – 92 из 208 (44,2 %).

При оценке переносимости химиотерапии (Таблица 5.7) установлено, что

82 (42,05 %) пациента I группы и 94 (45,19 %) пациента II группы удовлетворительно переносили назначенные схемы ($p = 0,52$, χ^2). Остальные пациенты имели различные реакции непереносимости, у некоторых было несколько видов реакций. В расчет результатов включены ведущие реакции, потребовавшие внесения изменений в режим химиотерапии.

Таблица 5.7 – Переносимость назначенной химиотерапии у больных сравниваемых групп (n = 403)

Переносимость химиотерапии	I группа (n = 195)		II группа (n = 208)		p, χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Удовлетворительная	82	42,1	94	45,2	0,52
Гепатотоксические реакции	51	26,2	53	25,5	0,87
Нейротоксические реакции	20	10,3	18	8,7	0,58
Гематологические реакции	13	6,7	13	6,3	0,86
Гастроинтестинальные реакции	12	6,2	13	6,3	0,96
Психические нарушения	7	3,6	5	2,4	0,9*
Кардиотоксические реакции	10	5,1	12	5,8	0,77
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Для купирования возникших реакций препарат «виновник» временно или окончательно отменяли с подбором других препаратов в схему химиотерапии (Таблица 5.8). Окончательная отмена была отмечена чаще во II группе – 35 (30,97 %) пациентов, по сравнению с I группой – 24 пациента (21,2 %) ($p = 0,096$, χ^2).

Таблица 5.8 – Варианты купирования возникших реакций у больных сравниваемых групп (n = 226)

Форма туберкулеза	Вариант отмены препарата	I группа, n = 113		II группа, n = 113		p, χ^2
		абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный туберкулез, n = 94	временная отмена	50	80,6	44	74,6	0,42
	окончательная отмена	12	19,4	15	25,4	
Диссеминированный туберкулез, n = 41	временная отмена	19	79,2	22	62,9	0,18
	окончательная отмена	5	20,8	13	37,1	
Фиброзно-кавернозный туберкулез, n = 28	временная отмена	18	72,0	10	58,8	0,37
	окончательная отмена	7	28,0	7	41,2	
Казеозная пневмония, n = 2	временная отмена	2	100,0	2	100,0	—
Всего	временная отмена	89	78,8	78	69,0	0,096
	окончательная отмена	24	21,2	35	31,0	

В I группе части пациентов с нежелательными реакциями на препараты схемы химиотерапии назначали дополнительные региональные методы лечения (Рисунок 5.1). Пациенты группы II лечились только стандартными схемами химиотерапии, без назначения дополнительных региональных методов лечения.



Рисунок 5.1 – Дополнительные методы лечения пациентов I группы, n = 195

Установлено, что, несмотря на используемые дополнительные методы лечения пациентов I группы, сроки ликвидации воспалительных явлений ТБД были меньше у тех пациентов, которые лечились полноценно сформированной схемой противотуберкулезной химиотерапии (Рисунок 5.2).

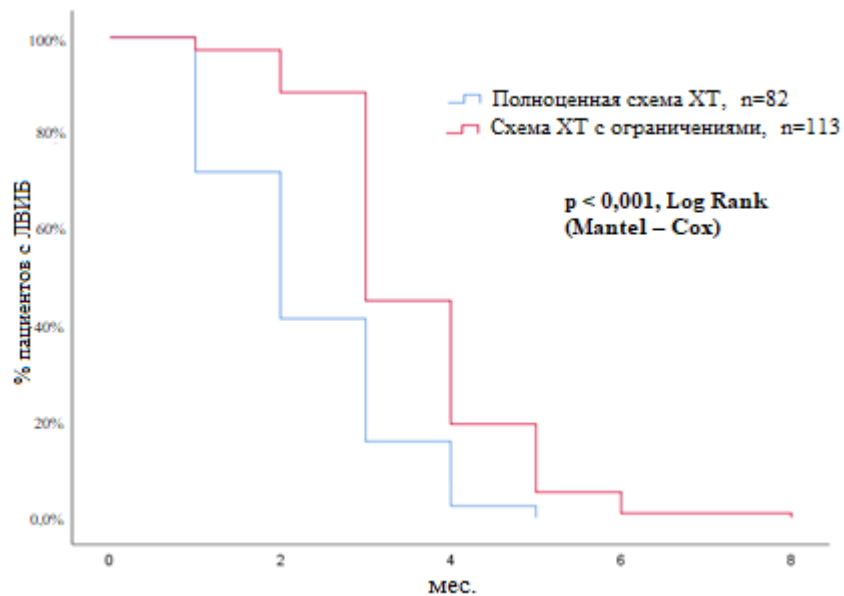


Рисунок 5.2 – Скорость ликвидации ЛВИБ в I группе в зависимости от лечения пациентов полноценно сформированной схемой этиотропной терапии, n = 195

Установлено, что ликвидация ЛВИБ у пациентов, лечившихся только полноценно сформированной схемой этиотропной терапии без применения дополнительных методов воздействия на бронхи, происходила в среднем за $(2,130 \pm 0,121)$ мес., а у пациентов, получавших дополнительные методы лечения с невозможностью формирования полноценной схемы противотуберкулезной терапии – за $(3,610 \pm 0,116)$ мес., что в 1,7 раза дольше ($p < 0,001$, Log Rank (Mantel – Cox), (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от лечения пациентов I группы полноценно сформированной схемой этиотропной терапии (n = 195)

Полноценность схемы химиотерапии	Среднее				Медиана			
	Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ		Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ	
			нижняя	верхняя			нижняя	верхняя
			граница	граница			граница	граница
Полноценный	2,317	0,121	2,079	2,555	2,000	0,178	1,650	2,350
С ограничениями	3,612	0,116	3,386	3,839	3,000	0,143	2,721	3,279

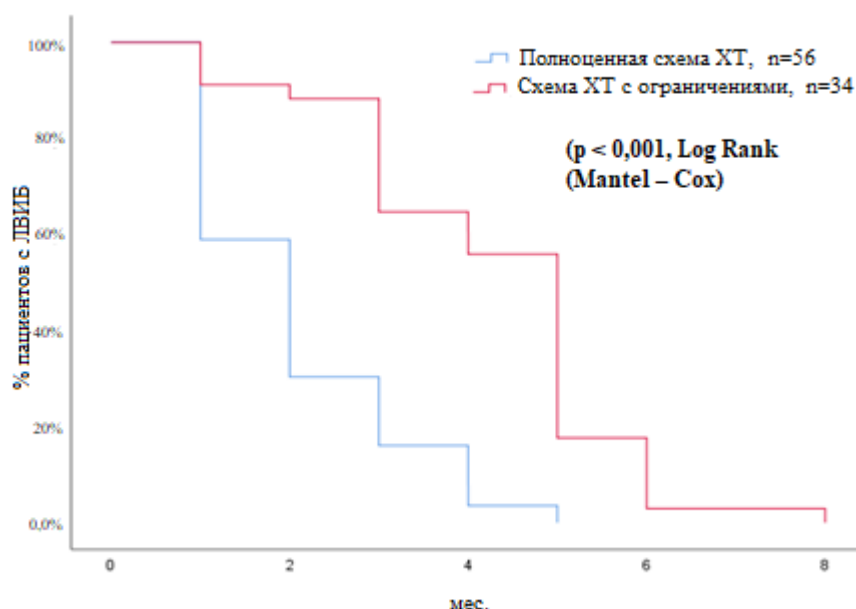


Рисунок 5.3 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от полноценности режима химиотерапии при отсутствии дополнительных специфических методов лечения (n = 90)

Без применения дополнительных методов лечения у пациентов с полноценно составленной схемой ХТ результат эффективности лечения наступает в 2 раза быстрее, чем в группе с ограничениями в схеме ХТ (Таблица 5.10): $(2,080 \pm 0,158)$ мес. и $(4,200 \pm 0,285)$ мес. соответственно ($p < 0,001, \text{Log Rank (Mantel – Cox)}$) (Рисунок 5.3).

Таблица 5.10 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от лечения пациентов I группы полноценно сформированной схемой этиотропной терапии без дополнительных методов лечения (n = 90)

Полноценность схемы химиотерапии	Среднее				Медиана			
	Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандарт ная ошибка	95 % ДИ 0		Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандарт ная ошибка	95 % ДИ 0	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Полноценный	2,089	0,158	1,780	2,398	2,000	0,215	1,578	2,422
С ограничениями	4,275	0,285	3,716	4,833	5,000	0,196	4,615	5,385

При оценке эффективности лечения в зависимости от вида применяемого дополнительного метода (Рисунок 5.4) установлено, что средний срок устранения ЛВИБ при перибронхиальном введении ПТП ($2,800 \pm 0,142$) мес.) сопоставим со сроком лечения стандартными режимами ХТ ($2,915 \pm 0,183$) мес.) ($p = 0,6$, Log Rank (Mantel – Cox)).

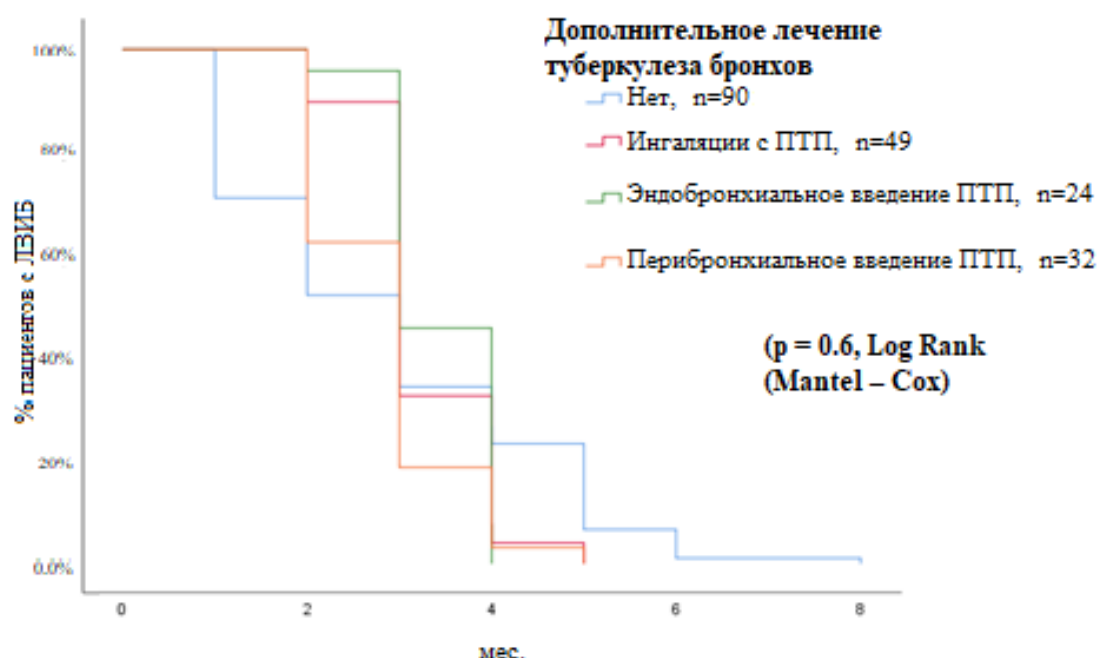


Рисунок 5.4 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от вида примененных дополнительных методов лечения, n = 195

Средние сроки (Таблица 5.11) ликвидации ЛВИБ при ингаляционном введении ПТП и эндобронхиальном введении ПТП составили $(3,29 \pm 0,10)$ мес. и $(3,430 \pm 0,123)$ мес. соответственно.

Таблица 5.11 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от вида примененных дополнительных методов лечения у пациентов I группы (n = 195)

Дополнительное лечение туберкулеза бронхов	Среднее				Медиана			
	Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ		Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Нет	2,915	0,183	2,556	3,274	3,000	0,273	2,465	3,535
Ингаляции с ПТП	3,298	0,109	3,084	3,512	3,000	0,125	2,755	3,245
Эндобронхиальное введение ПТП	3,435	0,123	3,194	3,676	3,000	0,218	2,573	3,427
Перибронхиальное введение ПТП	2,806	0,142	2,527	3,085	3,000	0,146	2,713	3,287

При сравнении сроков купирования ЛВИБ при использовании разных видов дополнительных методов лечения бронхов (Рисунок 5.5) оказалось, что перибронхиальное введение ПТП сокращает срок более чем на 0,5 мес. в сравнении с ингаляционным введением ПТП и эндобронхиальным введением ПТП ($p = 0,014$: Log Rank (Mantel – Cox)).

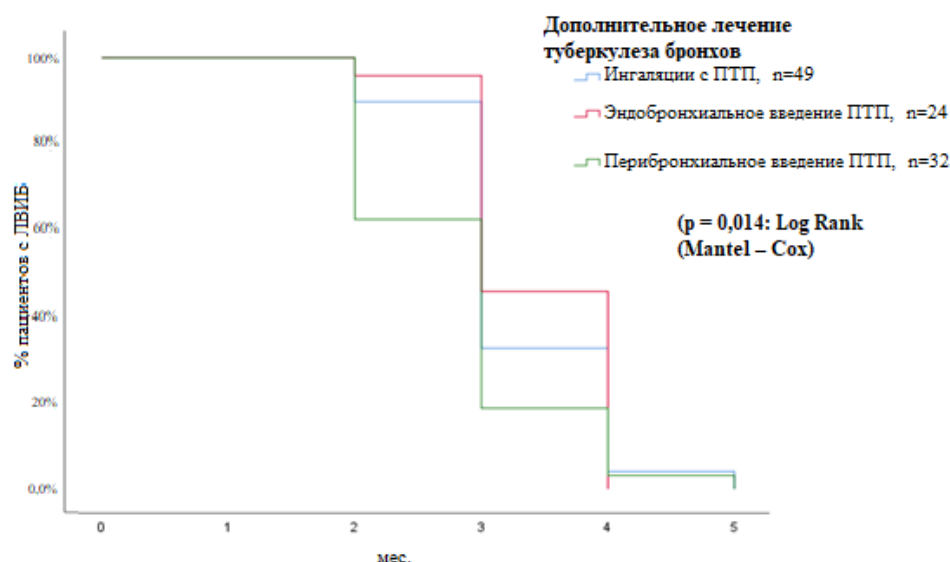


Рисунок 5.5 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от варианта дополнительного лечения бронхов (n = 105)

Установлено, (Рисунок 5.6), что разница в скорости ликвидации ЛВИБ у пациентов с дополнительными методами лечения и без таковых составляет в среднем 0,2 мес. (p = 0,9, Log Rank (Mante – Cox) (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от применения дополнительных методов лечения у пациентов I группы (n = 195)

Дополнительное лечение	Среднее				Медиана			
	Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ		Срок ликвидации ЛВИБ (мес)	стандартная ошибка	95 % ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Не назначалось, n=90	2,915	0,183	2,556	3,274	3,000	0,273	2,465	3,535
Назначалось, n=105	3,178	0,076	3,029	3,328	3,000	0,092	2,820	3,180

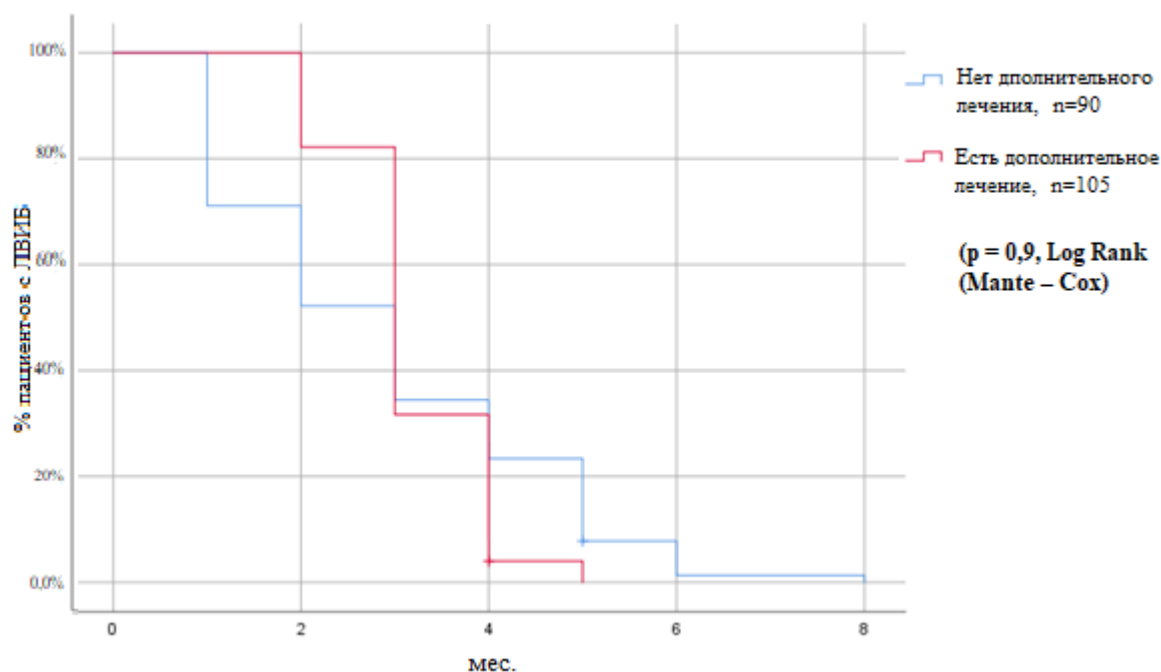


Рисунок 5.6 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы при включении дополнительных методов лечения (n = 195)

В I группе при проведении диагностической ФБС у пациентов с ЛВИБ выполняли щипцевую биопсию слизистой бронхов. На основании эндоскопической картины и подтверждения специфического характера поражения бронхиального дерева результатами патоморфологического исследования биоптатов слизистой пораженных бронхов диагноз туберкулеза бронхов установлен у 110 (56,4 %) пациентов основной группы, у остальных 85 (43,6 %) больных не удалось получить патоморфологическую верификацию специфического поражения бронха. Среди всех больных с установленным туберкулезом бронхов наиболее часто наблюдали инфильтративную форму туберкулеза бронхов – в 90 (81,8 %) случаях (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Распределение пациентов I группы с эндоскопической и патоморфологической верификацией формы туберкулеза бронхов в соответствии с клиническими формами туберкулеза легких (n=110)

Формы туберкулеза	Форма туберкулеза бронха							
	инфильтративная		язвенная		свищевая		рубцовый стеноз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтративный туберкулез	59	41,5	11	7,7	3	2,1	2	1,4
Диссеминированный туберкулез	13	50,0	1	3,8	0	0,0	0	0,0
Фиброзно-кавернозный туберкулез	17	68,0	1	4,0	0	0,0	2	8,0
Казеозная пневмония	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	90	81,8	13	11,8	3	2,7	4	3,6

Установлено, что средний срок ликвидации ЛВИБ составляет $(3,08 \pm 0,21)$ мес. для пациентов с патоморфологически верифицированным и $(3,044 \pm 0,104)$ мес. с гистологически неподтвержденным туберкулезным поражением ТБД ($p = 0,6$; Log Rank (Mantel – Cox) (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ в зависимости от результатов биопсии слизистой бронха (n = 195)

Результат патоморфологического исследования биоптата бронха	Среднее				Медиана			
	Срок	стандартная ошибка	95 % ДИ		Срок	стандартная ошибка	95 % ДИ	
	ликвидации ЛВИБ (мес.)		нижняя граница	верхняя граница	ликвидации ЛВИБ (мес.)		нижняя граница	верхняя граница
Подтвержденный ТБ бронха	3,083	0,213	2,666	3,499	3,000	0,220	2,568	3,432
Неподтвержденный ТБ бронха	3,044	0,104	2,841	3,248	3,000	0,107	2,790	3,210
Все	3,056	0,096	2,868	3,244	3,000	0,097	2,810	3,190

Таким образом, динамика воспалительных изменений слизистой ТБД при

гистологически подтвержденном и неподтвержденном туберкулезе бронха на фоне проводимого лечения сопоставима. Данные результаты служат доказательством именно специфического поражения при наличии ЛВИБ у пациентов с туберкулезом легких. Неспецифические воспалительные изменения бронхов как правило диффузные, а не локальные и значительно быстрее исчезают под влиянием антибактериальной терапии [10, 47].

Включение в схему лечения дополнительных локальных методов лечения бронхов (перибронхиального, ингаляционного, эндобронхиального) не привело к значимому уменьшению сроков излечения ЛВИБ ($p = 0,9$; Log Rank (Mantel – Cox, Рисунок 5.6). Динамика воспалительных изменений слизистой ТБД при верифицированном туберкулезе бронха на фоне проводимого лечения сопоставима с динамикой лечения изменений при гистологически неподтвержденном поражении бронхиального дерева ($p = 0,602$; Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунок 5.7).

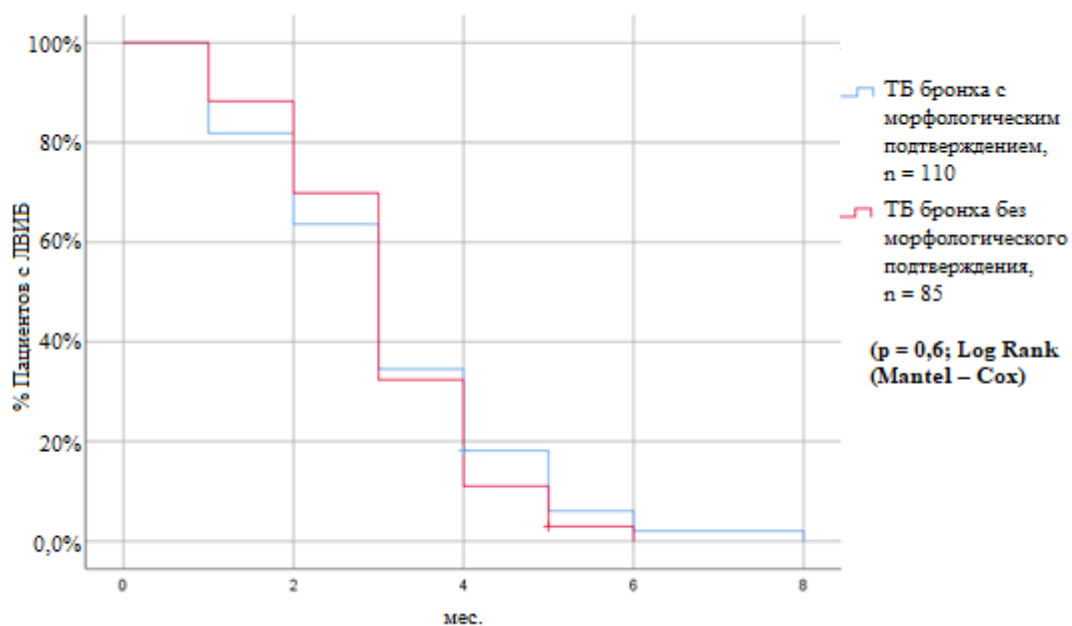


Рисунок 5.7 – Скорость ликвидации ЛВИБ с уточненной и неуточненной специфической этиологией при включении дополнительных методов лечения бронхов в комплексную терапию туберкулеза легких пациентов I группы (n = 195)

В целом, сроки купирования ЛВИБ зависят от возможности подбора полноценной схемы режима ХТ ($p < 0,001$; Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунки 5.2 и 5.3).

Включение в схему лечения дополнительных локальных методов лечения бронхов (перибронхиального, ингаляционного, эндобронхиального) не привело к значимому уменьшению сроков излечения ЛВИБ ($p = 0,9$; Log Rank (Mantel – Cox) (см. Рисунок 5.6). Динамика воспалительных изменений слизистой ТБД при верифицированном туберкулезе бронха на фоне проводимого лечения сопоставима с динамикой лечения изменений при гистологически неподтвержденном поражении бронхиального дерева ($p = 0,602$; Log Rank (Mantel – Cox) (см. Рисунок 5.7). В целом, сроки купирования ЛВИБ зависят от возможности подбора полноценной схемы режима ХТ ($p < 0,001$; Log Rank (Mantel – Cox) (см. Рисунки 5.2 и 5.3).

Установлено, что закрытие полостей распада происходит в среднем на 3-м месяце лечения (Таблица 5.15) без значимой разницы между группами ($p = 0,665$; Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунок 5.8).

Таблица 5.15 – Средние значения и медианы для времени ликвидации деструктивных изменений между наблюдаемыми группами ($n = 286$)

Группы наблюдения	Среднее				Медиана			
	Срок ликвидации распада(мес.)	стандарт-ная ошибка	95 % ДИ		Срок ликвидации распада(мес.)	стандарт-ная ошибка	95 % ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Основная группа	3,052	0,159	2,741	3,363	3,000	0,104	2,796	3,204
Группа сравнения	3,202	0,211	2,789	3,616	3,000	0,155	2,696	3,304

Основное количество случаев закрытия деструктивных изменений наступило в первые 3 месяца лечения.

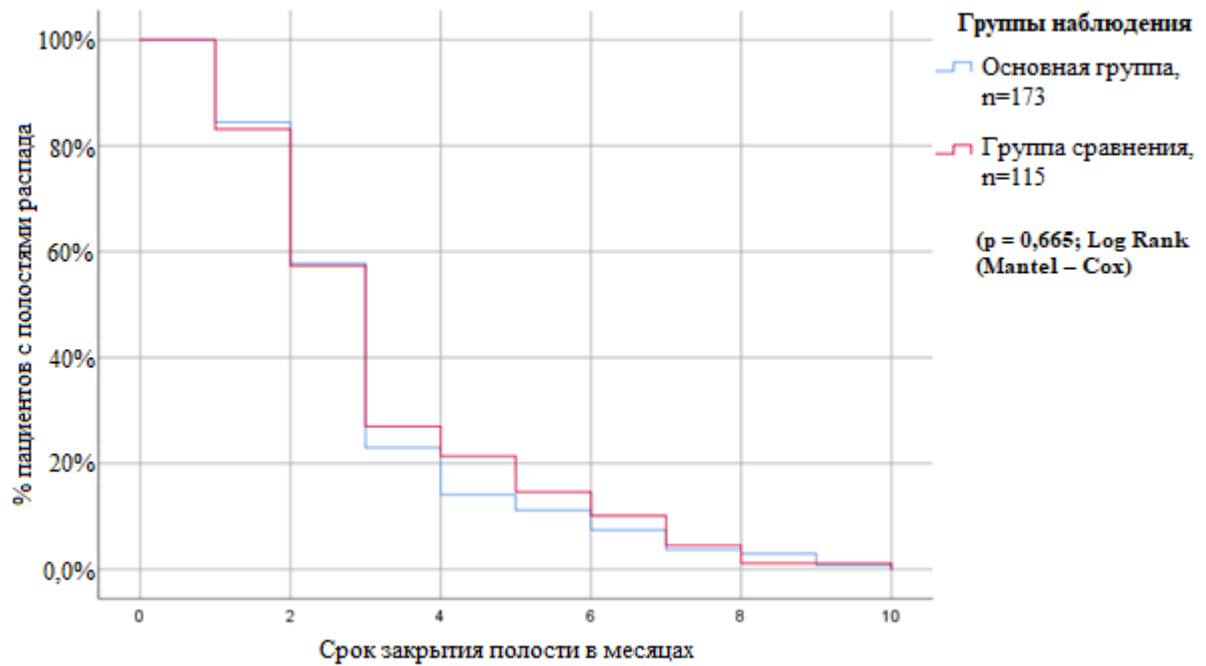


Рисунок 5.8 – Скорость закрытия полостей распада у пациентов сравниваемых групп, n = 286

При оценке результативности лечения по критерию закрытия полостей распада установлено (Таблица 5.16), что эффективность лечения пациентов I и II групп на стационарном этапе не отличалась – 78,03 % и 77,39 % соответственно ($p = 0,89, \chi^2$).

Таблица 5.16 – Динамика деструктивных изменений у пациентов сравниваемых групп на стационарном этапе (n = 286)

Динамика полостных изменений	I группа, (n = 173)		II группа, (n = 115)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Закрытие полости распада	135,0	78,0	89,0	77,4	0,89
Уменьшение размеров полости	28,0	16,2	20,0	17,4	0,78
Увеличение размеров полости	0,0	0,0	1,0	0,9	—
Без динамики	10,0	5,8	5,0	4,3	0,79

Таким образом, не выявлено различий между группами в динамике как по скорости закрытия полостей распада ($p = 0,665$, Log Rank (Mantel – Cox), так и по количеству успешных случаев закрытия полостей распада в группах ($p = 0,89$, χ^2).

При оценке результатов эффективности лечения пациентов по критерию прекращения бактериовыделения (Таблица 5.17) установлено, что бактериовыделение прекратилось в I группе в 80,65 % случаев, в группе II – в 86,05 % ($p = 0,27$, χ^2).

Таблица 5.17 – Динамика бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп ($n = 272$)

Динамика бактериовыделения	I группа, ($n = 186$)		II группа, ($n = 86$)		p, χ^2
	n	%	n	%	
Прекращено	150,0	80,6	74,0	86,0	0,27
Уменьшение массивности	22,0	11,8	10,0	11,6	0,96
Сохраняется	14,0	7,5	2,0	2,3	0,15*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Согласно данным, отраженным на рисунке 5.9, эффективность лечения по признаку прекращения бактериовыделения не отличается между группами ($p = 0,74$, Log Rank (Mantel – Cox): в I группе бактериовыделение продолжалось у 7,53 %, во II группе – у 2,33 %, разница не значима ($p = 0,15$, χ^2 с поправкой Yates).

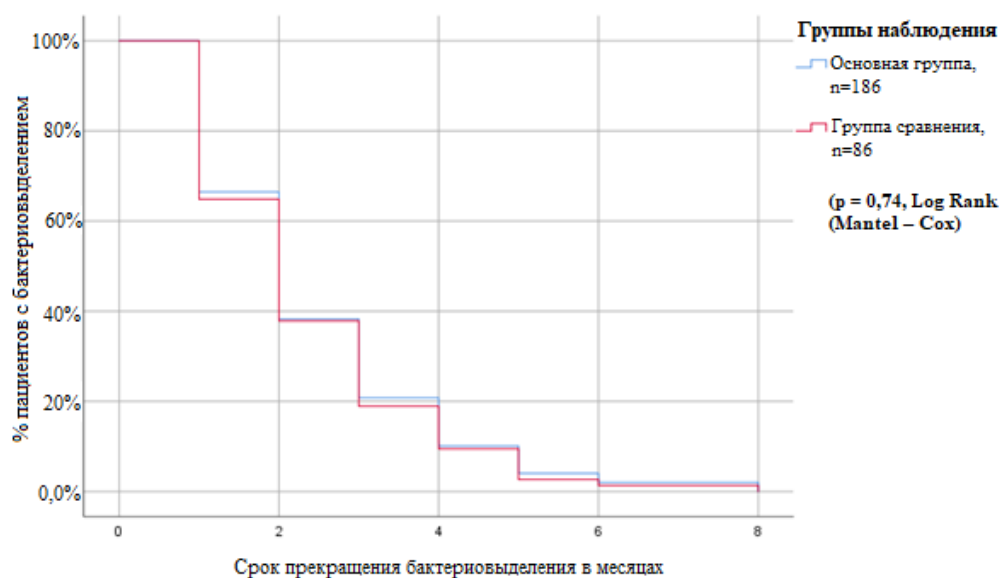


Рисунок 5.9 – Скорость прекращения бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп (n = 272)

Средние сроки прекращения бактериовыделения (Таблица 5.18) составили $(2,440 \pm 0,126)$ мес. в группе I и $(2,360 \pm 0,169)$ мес. в группе II.

Таблица 5.18 – Средние значения и медианы для времени прекращения бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп (n = 272)

Группы наблюдения	Среднее				Медиана			
	Срок прекращения бактериовыделения(мес)	стандарт-ная ошибка	95 % ДИ		Срок прекращения бактериовыделения(мес)	стандарт-ная ошибка	95 % ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
I группа	2,436	0,126	2,190	2,683	2,000	0,141	1,723	2,277
II группа	2,365	0,169	2,033	2,697	2,000	0,209	1,591	2,409

При анализе непосредственных результатов стационарного лечения у пациентов сравниваемых групп оказалось, что непосредственные результаты лечения не отличались как в целом, так и при сравнении пациентов с каждой клинической формой туберкулеза (Таблица 5.19). Так, значительное улучшение в

группе I достигнуто у 150 (76,92 %) пациентов, в группе II – у 163 (78,37 %) ($p = 0,72, \chi^2$).

Таблица 5.19 – Непосредственные результаты лечения у пациентов сравниваемых групп (n = 403)

Форма туберкулеза	Результат лечения	I группа (n = 195)		II группа (n = 208)		p, χ^2
		абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный ТБ, n = 286	значительное улучшение	118	83,1	123	85,4	0,59
	обострение	17	12,0	15	10,4	0,67
	прервал лечение	7	4,9	6	4,2	0,75
Диссеминированный ТБ, n = 71	значительное улучшение	19	73,1	29	64,4	0,45
	обострение	4	15,4	9	20,0	0,86*
	прервал лечение	3	11,5	7	15,6	0,90*
Фиброзно-кавернозный, n = 42	значительное улучшение	12	48,0	9	52,9	0,75
	обострение	8	32,0	5	29,4	0,87*
	прервал лечение	5	20,0	3	17,6	0,83*
Казеозная пневмония n = 4,	значительное улучшение	1	50,0	2	100,0	—
	обострение	1	50,0	0	0,0	—
Всего	значительное улучшение	150	76,9	163	78,4	0,72
	обострение	30	15,4	29	13,9	0,68
	прервал лечение	15	7,7	16	7,7	1,00
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

Длительность терапии пациентов зависела от вида ЛУ МБТ и режима химиотерапии (Таблица 5.20), различий между группами не выявлено.

У пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, получавших ХТ с бедаквилином (Bq) и линезолидом (Lzd) и/или имипенемом/меропенемом (Imp/Mp) с амоксиклавом (Amx), ЛВИБ ликвидированы быстрее в сравнении с пациентами, получавшими ХТ без этих препаратов – ($3,08 \pm 0,15$) мес. и ($3,86 \pm 0,12$) мес. соответственно ($p = 0,028$, Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунок 5.10).

Таблица 5.20 – Длительность лечения (дни) больных на госпитальном этапе в зависимости от режима химиотерапии (n = 403)

Режим химиотерапии	I группа				II группа				p*
	Длительность лечения	стандартная ошибка	95 % ДИ		Длительность лечения	стандартная ошибка	95 % ДИ		
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница	
Лекарственно-чувствительного ТБ	116,00	,00	116,00	116,00	110,12	12,56	93,41	120,25	> 0,05
Н-устойчивого ТБ [#]	109,48	19,45	71,37	147,59	112,33	15,81	68,93	158,65	> 0,05
МЛУ ТБ	191,99	32,92	127,48	256,51	188,49	31,22	131,51	250,95	> 0,05
Пре-ШЛУ ТБ	205,12	38,43	134,25	320,41	207,19	36,59	120,89	327,82	> 0,05
ШЛУ ТБ	178,24	40,27	99,32	257,17	175,31	39,55	101,22	259,67	> 0,05
Примечание: # – Н - изониазид; * – Log Rank (Mantel-Cox).									

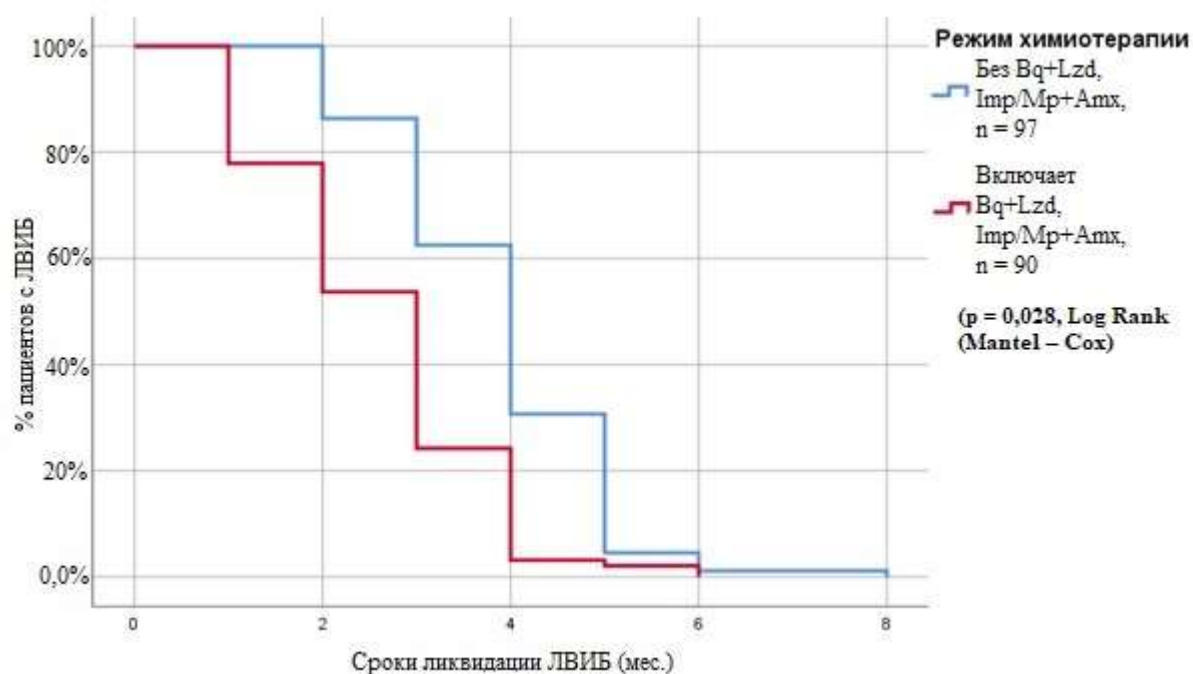


Рисунок 5.10 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от включения бедаквилина с линезолидом (Bq+Lzd) или имипенема/меропенема с амоксиклавом (Imp/Mp+Amx) в режим химиотерапии (n = 187)

Количество пациентов в сравниваемых группах, получающих подобные режимы, не отличалось (Таблица 5.21).

Таблица 5.21 – Распределение пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя в зависимости от включения бедаквилина с линезолидом (Bq + Lzd) или имипенема/меропенема с амоксиклавом (Imp/Mp + Amx) в режим химиотерапии (n = 372)

Состав режима химиотерапии	I группа, n = 187		II группа, n = 185		p, χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Включает Bq + Lzd, Imp\Mp + Amx	90	48,1	76	41,1	0,17
Не включает Bq + Lzd, Imp\Mp + Amx	97	51,9	109	58,9	

Для эндоскопической оценки динамики состояния бронхиальной стенки у больных с гистологически подтвержденным туберкулезом бронхов перед выпиской проводили контрольную диагностическую бронхоскопию. При проведении анализа воздействия курса ХТ на специфическое поражение бронхов установлено, что инфильтративная форма туберкулеза бронхов полностью регрессировала без остаточных визуальных изменений в стенке ТБД в 82 (92,1 %) случаях, в 3 (3,4 %) – выявлены рубцовые изменения стенки бронха в зоне воспаления, в 4 (4,5 %) – сохранялись воспалительные явления. При язвенной форме туберкулеза бронхов полный регресс изменений бронхов достигнут у 4 (30,8 %) больных, развитие рубцовых стенозов – у 8 (61,5 %). В 1 (7,7 %) случае наблюдалась эпителизация язвенного дефекта на фоне сохраняющихся инфильтративных изменений стенки бронха. У 3 (100 %) пациентов со свищевой формой туберкулеза бронхов отмечено формирование рубцового стеноза бронхов. Рубцовый стеноз бронхов, выявленный исходно, в начале лечения, остался без существенной динамики, но с ликвидацией воспалительных изменений слизистой у 3 (100 %) больных. Таким образом, излечение туберкулеза бронхов с формированием рубцового стеноза произошло у 16 (14,7 %) пациентов. Полный регресс воспалительных изменений в стенке ТБД на фоне проведенной

специфической химиотерапии достигнут в 89 (80,1 %) случаях с установленным диагнозом туберкулеза бронха.

Отдаленные результаты оценивали в обеих группах в среднем через $(30,31 \pm 8,20)$ мес. после выписки пациентов из стационара, результаты приведены в Таблице 5.22.

Таблица 5.22 – Отдаленные результаты лечения у пациентов сравниваемых групп с разными клиническими формами туберкулеза легких (n = 403)

Формы туберкулеза	Отдаленные результаты	I группа, n = 195		II группа, n = 208		p, χ^2
		абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный туберкулез, n = 286	клиническое излечение	100	70,4	99	68,8	0,75
	обострение	27	19,0	33	22,9	0,41
	рецидив	15	10,6	12	8,3	0,52
Диссеминированный туберкулез, n = 71	клиническое излечение	13	50,0	24	53,3	0,93
	обострение	5	19,2	9	20,0	0,76*
	рецидив	5	19,2	10	22,2	0,92*
	летальный исход	2	7,7	2	4,4	0,93*
	смерть от прочих причин	1	3,8	0	0,0	—
Фиброзно-кавернозный туберкулез, n = 42	клиническое излечение	8	32,0	6	35,3	0,82
	обострение	14	56,0	9	52,9	0,84
	летальный исход	3	12,0	2	11,8	0,64*
Казеозная пневмония, n = 4	клиническое излечение	1	50,0	0	0,0	—
	обострение	1	50,0	2	100,0	
Всего	клиническое излечение	122	62,6	129	62,0	0,85
	обострение	47	24,1	53	25,5	0,74
	рецидив	20	10,3	22	10,6	0,91
	летальный исход	5	2,6	4	1,9	0,92*
	смерть от прочих причин	1	0,5	0	0,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

Клиническое излечение зафиксировано у 122 (62,56 %) пациентов в I группе, у 129 (62,02 %) – во II группе ($p = 0,85$, χ^2). Эффективность лечения

зависела от формы туберкулеза и колебалась в I группе от 32,0 % при ФКТ до 70,4 % при инфильтративном туберкулезе легких; во II группе – от 68,75 % при инфильтративном туберкулезе до 35,29 % при ФКТ. Отдаленные результаты лечения не отличались как в целом, так и при сравнении пациентов с каждой клинической формой туберкулеза. Умерло от туберкулеза в I группе 5 (2,56 %) пациентов, во II группе – 4 (1,92 %) ($p = 0,92$; χ^2 с поправкой Yates). Прооперировано в I группе 15 (7,69 %) пациентов, во II группе – 13 (6,25 %) ($p = 0,56$; χ^2).

Таким образом, наличие у пациентов ЛВИБ не влияет на сроки прекращения бактериовыделения ($p = 0,74$, Log Rank (Mantel – Cox), на скорость исчезновения полости распада ($p = 0,67$, Log Rank (Mantel – Cox) и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений ($p = 0,89$, χ^2). Длительность и результативность лечения зависят от формы туберкулеза и характера течения туберкулезного процесса. Включение бедаквилина (Bq) с линезолидом (Lzd) и/или имипенема/меропенема (Imp\Mp) с амоксиклавом в режимы химиотерапии у больных I группы приводит к более быстрой ликвидации ЛВИБ в сравнении с пациентами, получающими лечение без этих препаратов – $(3,08 \pm 0,15)$ мес. и $(3,86 \pm 0,12)$ мес. соответственно ($p = 0,028$; Log Rank (Mantel – Cox) (см. Рисунок 5.10).

Согласно непосредственным результатам лечения значительное улучшение в I группе достигнуто у 150 (76,92 %) пациентов, в группе II – 163 (78,37 %) ($p = 0,72$, χ^2). Обострение процесса зафиксировано у 15,38 % пациентов I группы и у 13,94 % пациентов II группы ($p = 0,68$, χ^2). Полный регресс воспалительных проявлений специфического эндобронхита на фоне проведенного лечения был достигнут у 89 (80,1 %) больных основной группы.

При оценке отдаленных результатов, клиническое излечение зафиксировано у 122 (62,56 %) пациентов I группы, у 129 (62,02 %) II группы ($p = 0,85$, χ^2).

Для иллюстрации эффективности современных схем химиотерапии в комплексном лечении инфильтративного, деструктивного туберкулеза легких у

больных с воспалительными изменениями в ТБД приводим клинический пример № 1.

Больной В., 25 лет. Ранее туберкулезом не болел. Наличие контакта с больными туберкулезом отрицает. Курит с 19 лет по 10 сигарет в день. Наличие хронических заболеваний отрицает. Считает себя больным с конца декабря (за 6 месяцев до госпитализации в ННИИТ), когда после переохлаждения отметил появление общей слабости, кашля с незначительным количеством слизисто-гнойной мокроты, болезненности в правой половине грудной клетки, усиливающихся при глубоком дыхании, кашле. К врачу не обращался.

Изменения в легких выявлены в общей лечебной сети, при обращении к участковому терапевту, через 3 месяца от начала заболевания. Терапевт установил диагноз пневмонии и назначил курс терапии неспецифическим АБП (цефтриаксон), получен незначительный клинический эффект. Далее пациент был направлен на дообследование к фтизиатру. При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии выявили КУМ, методом ПЦР (Синтол) выявлена ДНК МБТ, установлена лекарственная устойчивость к рифампицину. При дообследовании на МСКТ ОГК в нижней доле (S6) правого легкого выявлен участок затемнения с наличием в нем деструкции легочной ткани, диаметром 1 см. На основании полученных результатов, выставлен диагноз: «Инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+)». Дальнейшее лечение пациент получал в стационарных условиях противотуберкулезной больницы по месту жительства. В стационаре назначен режим химиотерапии МЛУ ТБ: пиразинамид, этамбутол, капреомицин, левофлоксацин, парааминосалициловая кислота, протионамид. Через 2 месяца был получен результат теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ): установлена ШЛУ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, амикацину, канамицину, капреомицину, офлоксацину, моксифлоксацину, парааминосалициловой кислоте. Лекарственная чувствительность сохранена к этамбутолу, циклосерину, этионамиду. Проведена коррекция схемы лечения и, через 6 месяцев после начала заболевания, терапия продолжена в противотуберкулезном стационаре по месту

жительства по схеме: капреомицин + этамбутол + левофлоксацин + циклосерин + пиразинамид + протионамид. После приема 60 доз с момента последней коррекции схемы химиотерапии лечащим врачом отмечена положительная клиническая динамика: купированы симптомы интоксикации, значительно уменьшились респираторные симптомы, но сохранялось бактериовыделение всеми методами и рентгенологически описана отрицательная динамика в виде увеличения в размерах полости деструкции.

Через 6 месяцев от момента заболевания пациент госпитализирован в Новосибирский НИИ туберкулеза. При поступлении в стационар больной предъявлял жалобы на периодический кашель с незначительным количеством слизисто-гнойной мокроты. При осмотре: рост 174 см; масса тела 62 кг. Состояние удовлетворительное. ЧД – 18 в 1 мин. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 74 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 123/76 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

В мокроте методом ЛМ обнаружены кислотоустойчивые микобактерии «+» (1–10 в 1 поле зрения). Методом посева на жидкие среды (Bactec MGIT) получен рост МБТ 1+. При диагностической ФБС обнаружены признаки воспалительных изменений правого В6, правого главного бронха и трахеи, с мелкобугристыми высыпаниями до 1 мм. в диаметре (Рисунок 5.11).

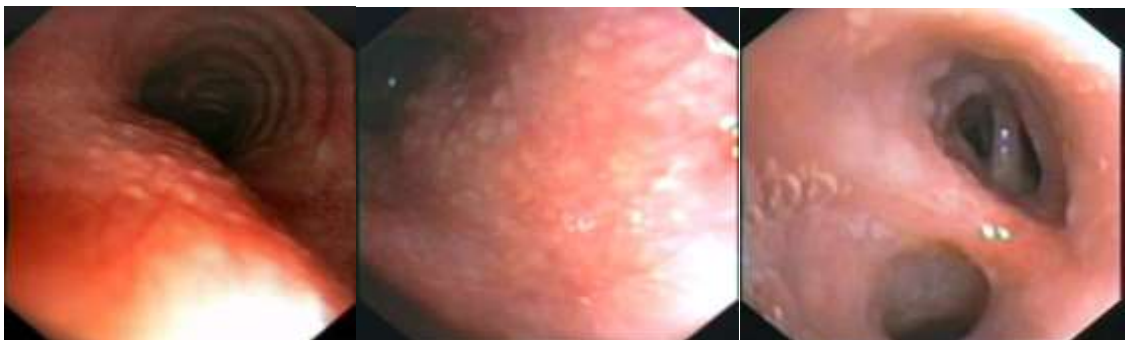


Рисунок 5.11 – Воспалительные изменения в области трахеи, ПГБ, правого В₆ пациента В., 25 лет

При контрольном МСКТ ОГК (Рисунок 5.12) исследовании при поступлении в ННИИТ в нижней доле справа в S6 – полость распада размером $26,7 \times 43,9 \times 29$ мм с неравномерно инфильтрированными стенками, уровнем содержимого в ней. К полости подходит дренирующий бронх с утолщенными стенками. В окружающей легочной ткани визуализируются множественные более мелкие полости распада: субплеврально по среднеаксиллярной линии – до 8 мм и субплеврально по дорзальной поверхности – до 11 мм в диаметре, также с инфильтрированными стенками. Визуализируются мелкие деструкции в очагах в S6 и S8, множественные мелкие и средних размеров очаги низкой интенсивности с нечеткими контурами, перифокальной инфильтрацией в S6, S8, S9, S10 справа, S4, S5 слева.

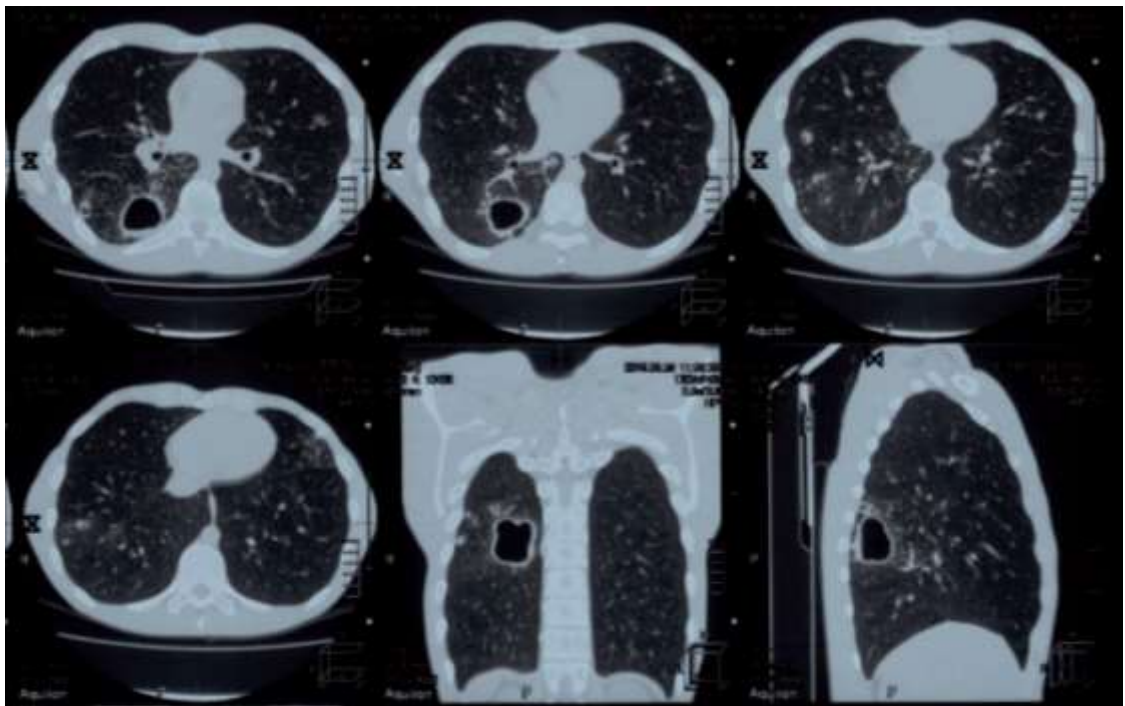


Рисунок 5.12 – МСКТ ОГК пациента В., 25 лет, на момент поступления в ННИИТ. В S₆ справа крупная полость распада без содержимого, с уровнем жидкости в ней, с нечетким наружным контуром, с инфильтрацией вокруг и множественными очагами в легких

На основании комплексного клинико-рентгенологического и лабораторного

обследования был установлен клинический диагноз: «Инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) правого легкого в фазе распада и обсеменения. Туберкулез правого главного бронха, трахеи, инфильтративная форма. МБТ (+). ШЛУ (Н, R, S, Rb, Am, Km, Cm, PAS, Ofx, Mfx)».

Схема химиотерапии была скорректирована с учетом новых данных о ЛУ: бедаквилин + линезолид + левофлоксацин + пиразинамид + циклосерин + протиона-мид. Дополнительно проводили физиолечение, ингаляции с дексаметазоном, диоксидином. Патогенетическая терапия включала натрия тиосульфат, глутоксим, аевит, аскорбиновую кислоту.

Через 1 месяц лечения по подобранной схеме химиотерапии отметили положительную динамику туберкулезного процесса в виде исчезновения кашля, мокроты, прекращения бактериовыделения методом ЛМ, значительного уменьшения крупной полости распада, исчезновения уровня жидкости в ней, закрытия части мелких полостей, частичного рассасывания перифокальной инфильтрации. Через 2 месяца в S6 правого легкого зарегистрировали образование участка уплотнения легочной ткани, в структуре которого сохранялась полость с дренирующим бронхом. Через 3 месяца при контрольной ФБС отмечена положительная динамика, проявляющаяся уменьшением степени воспалительных явлений слизистой бронхиального дерева до минимума (Рисунок 5.13).



Рисунок 5.13 – Динамика воспалительных изменений трахеи, ПГБ, правого В₆ пациента В., 25 лет, через 3 месяца лечения в ННИИТ: исчезновение воспалительных изменений со стороны правого В₆, ПГБ, трахеи

Через 6 месяцев лечения в ННИИТ произошло закрытие полости распада (Рисунок 5.14).

Таким образом, комплексное лечение, с адекватным подбором схемы химиотерапии, с учетом сохраненной чувствительности возбудителя, позволило добиться у пациента купирования респираторных симптомов через 1 месяц, прекращения бактериовыделения методом ЛМ и методом посева на плотные среды через 1 месяц; купирования специфических изменений трахеобронхиального дерева в течение 3 месяцев; значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в S6, S8, S9, S10 правого легкого и S4, S5 левого; закрытия полости распада в S6 правого легкого на 6 месяце лечения в ННИИТ.

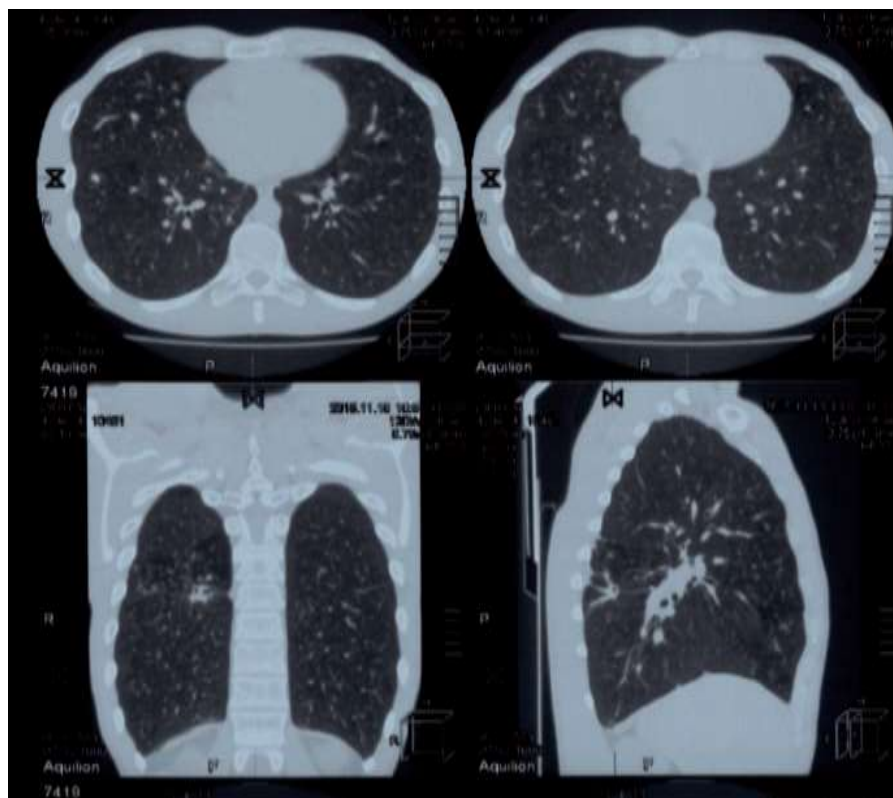


Рисунок 5.14 – МСКТ ОГК пациента В, 25 лет, через 6 месяцев лечения в ННИИТ. На месте полости распада в S6 правого легкого сформировался небольшой участок пневмофиброза, ранее определяемые инфильтративные изменения отсутствуют

Для иллюстрации динамики купирования воспалительных изменений ТБД при проведении комплексного консервативного лечения приводим клинический пример № 2.

Больной С., 1989 г. р., считает себя больным с марта 2017 г., когда обратился в поликлинику с жалобами на кашель. После дообследования выставлен диагноз: «Острый бронхит». Проведен курс лечения неспецифическими АБП с клиническим эффектом. В апреле при прохождении профосмотра на флюорографии (ФЛГ) выявили изменения в легких. В терапевтическом стационаре вновь получал лечение неспецифическими АБП по поводу пневмонии, тогда же при эндоскопическом осмотре выявлены изменения в бронхах специфического характера. Выписан в противотуберкулезный диспансер к участковому фтизиатру для исключения туберкулезного процесса. Через 4 месяца от начала заболевания поступил в туберкулезную больницу по месту жительства с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулез левого В6, инфильтративно-язвенная форма. МБТ (+). I гр. ДН, впервые выявленный». С учетом данных МЛУ (HRSEK) схема химиотерапии была подобрана индивидуально: левофлоксацин, пиразинамид, амикацин, протионамид, циклосерин, ПАСК. Переносимость ПТП хорошая. На 5-м месяце лечения госпитализирован в терапевтическое отделение ННИИТ, где находился в течение 3 месяцев с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого фаза распада и обсеменения. Туберкулез левого В6, свищевая форма. МБТ (+). МЛУ (HRSEK). I гр. ДН». Проводилось лечение по режиму МЛУ ТБ ежедневно: ПАСК, пиразинамид, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин, протионамид. Ингаляционная терапия с капреомицином, патогенетическая и симптоматическая терапия. За время лечения в ННИИТ: клинически симптомы интоксикации не выявлены; рентгенологически получена положительная динамика в виде частичного рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений; распад не выявлялся с момента поступления. Прекращение бактериовыделения методом ЛМ, методом посева на плотные среды через 1 месяц от момента поступления в ННИИТ. Эндоскопически при поступлении выявлено специфическое воспаление ТБД, пролечен с

положительным эффектом. Заккрытие бронхо-нодулярного свища произошло через 2 месяца от начала лечения. Переведен в III ГДН через 9 месяцев с момента заболевания.

В сентябре 2018 г. выявлен рецидив: отрицательная рентгенологическая динамика. Возобновлена интенсивная фаза лечения по прежней схеме амбулаторно. Через 5 месяцев зарегистрирован рецидив бактериовыделения культуральным методом. В результатах посевов мокроты – рост МБТ 1 «+», определена ЛУ (R, Km). Начато лечение по режиму МЛУ ТБ ежедневно: протионамид, капреомицин, пипразинамид, циклосерин, левофлоксацин.

При госпитализации в ННИИТ через 12 месяцев после выявления рецидива, общее состояние больного удовлетворительное. Сознание – ясное. Носовое дыхание свободно. Форма грудной клетки правильная, деформации нет. Экскурсия грудной клетки обеих половин симметрична. Пальпация ребер и межреберий безболезненна. Голосовое дрожание не изменено. Перкуторно над легкими звук ясный легочный. При аускультации дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. ЧДД: 17 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. ЧСС: 78 в 1 мин., пульс: 78 уд./мин. АД: 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот правильной, симметричной формы, не увеличен. В акте дыхания участвует. При пальпации – мягкий, безболезненный.

Рентгенологически при МСКТ ОГК при поступлении (Рисунок 5.15) в нижней доле левого легкого, в S6 на фоне фиброзной деформации легочного рисунка определяется ограниченный участок уплотнения легочной ткани размером до 17 мм по наибольшей дистанции с включением множественных кальцинатов, фиброзными тяжами в легочную ткань и костальной плевре. Каудальнее в S6 погранично с S10 очаг до 5 мм неправильной формы с довольно четкими контурами. В S1 справа мелкий кальцинат до 4 мм. В S4 справа субплеврально очаг уплотнения до 3 мм с четким контуром. Отмечается сужение просвета левого В6. Заключение: инфильтративный туберкулез нижней доли S6 левого легкого с признаками частичного рассасывания, закрытия полости распада, наличием единичного кальцината в S1 правого легкого и очага в S4 справа. Стеноз левого В6. Гипоплазия переднего отрезка 1-го ребра справа.

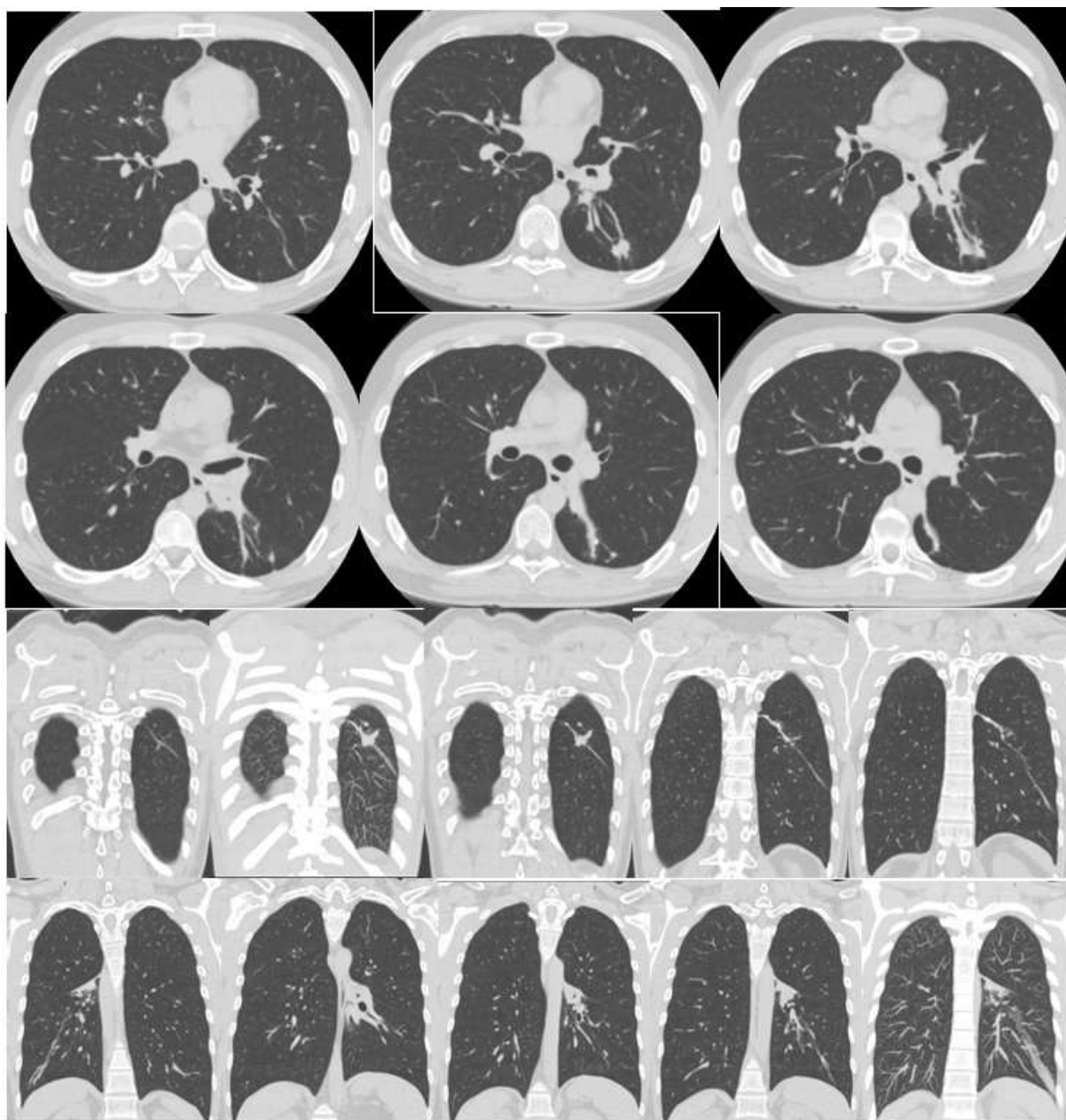


Рисунок 5.15 – МСКТ ОГК при поступлении пациента С, 1989 г. р. Описание в тексте

Эндоскопически при поступлении (Рисунок 5.16): Двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит 0–I степени воспаления. Инфильтративно-язвенный эндобронхит левого В6 III степени воспаления. Дренажный гнойный эндобронхит левого нижнедолевого бронха (ЛНДБ), левого главного бронха (ЛГБ), трахеи II степени воспаления. Проведена биопсия слизистой, гистологически определяется морфологическая картина, в большей степени

соответствующая гранулематозно-некротическому воспалению наиболее вероятно туберкулезной этиологии. КУМ+, ПЦР (Синтол) выделена ДНК МБТ.

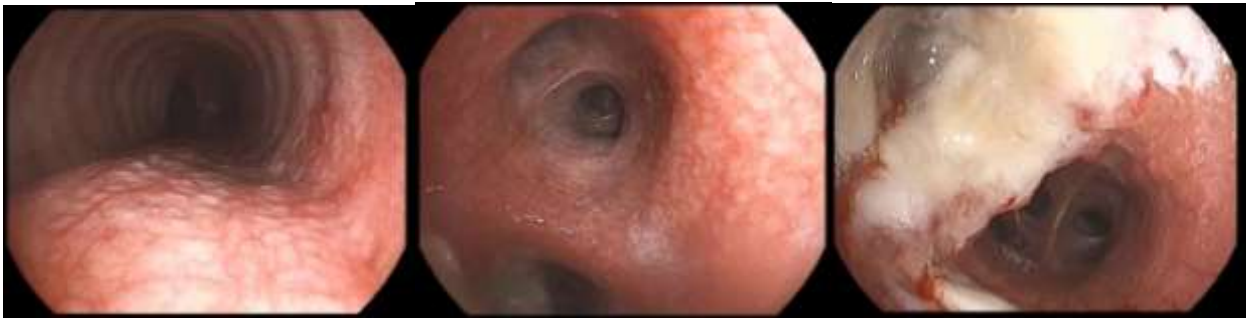


Рисунок 5.16 – Состояние трахеи, ЛГБ, левого В6 при повторном поступлении пациента С., 1989 г. р. Дренажный гнойный эндобронхит ЛНДБ, ЛГБ, трахеи II степени воспаления, инфильтративно-язвенный эндобронхит левого В6 III степени воспаления

При микробиологическом и молекулярно-генетическом обследовании при поступлении в мокроте обнаружены КУМ 3+, методом Бактек обнаружена МБТ. ТЛЧ мокроты: выявлена устойчивость к канамицину, чувствительность к пиразинамиду, линезолиду и остальным ПТП второго ряда сохранена. В БАЛЖ методом люминесцентной микроскопии – КУМ 1+, ПЦР (Синтол) – обнаружена ДНК МБТ, выявлена устойчивость к изоназиду и рифампицину, чувствительность к фторхинолонам, аминогликозидам и этамбутолу сохранена.

Иммунологическая проба Диаскинтест при поступлении – гиперергическая папула 25 мм.

На основании проведенного обследования выставлен клинический диагноз: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе обсеменения. Туберкулез бронхов: левого В6, устья ЛНДБ, дистальной части ЛГБ, инфильтративно-язвенная форма. Обострение от XI 2019 г. МБТ (+). МЛУ (HRSEKm). I гр. ДН».

Назначено лечение по режиму МЛУ ТБ: пиразинамид, циклосерин, бедаквилин, моксифлоксацин, линезолид, амикацин.

На фоне получаемой терапии негативация мазка мокроты через 1 месяц от начала лечения.

Эндоскопически в течение первого месяца лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения степени воспалительных явлений слизистой стенки трахеи, ЛГБ, ЛНДБ, уменьшения площади язвенного дефекта (Рисунки 5.17, 5.18, 5.19 и 5.20).



Рисунок 5.17 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 4 дня положительная динамика в проксимальных отделах ТБД (трахея, ЛГБ) в виде уменьшения гиперемии и отека слизистой, рассасывания мелкобугристой диссеминации в бронхах



Рисунок 5.18 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 7 дней полное исчезновение воспалительных изменений в трахее и ЛГБ (проксимальной его части)



Рисунок 5.19 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 14 дней воспалительные изменения полностью ликвидированы в трахее, в ЛГБ и значительно уменьшились в устье ЛНДБ, отмечено очищение язвенно-некротического поражения левого В6



Рисунок 5.20 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 30 дней воспалительные изменения остались только в просвете левого В6 со значительным сокращением площади некроза

Через 5 месяцев от момента госпитализации в ННИИТ по данным МСКТ ОГК (Рисунок 5.21) отмечается положительная динамика в виде частичного рассасывания и уплотнения очагов в нижней доле левого легкого, формирования ателектаза левого В6. Заключение: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого с признаками частичного рассасывания. Формирование ателектаза S6 слева».

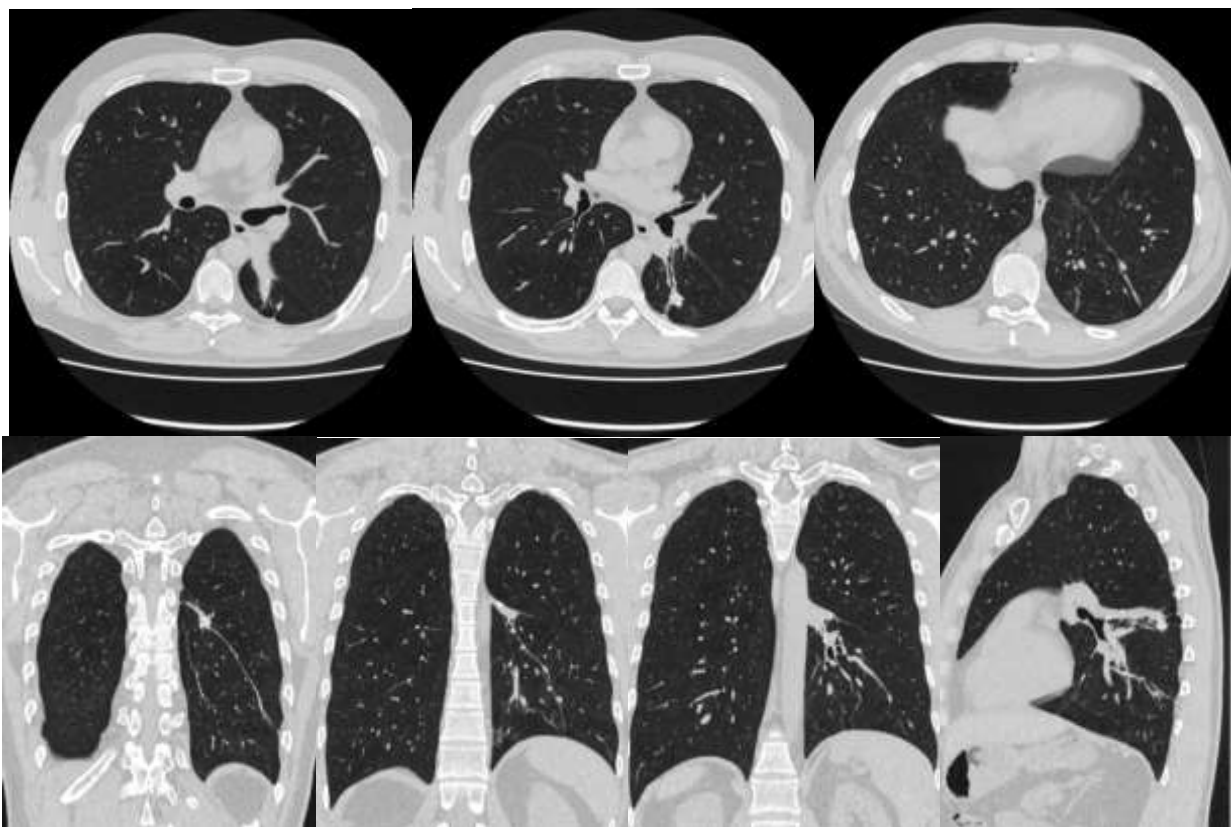


Рисунок 5.21 – МСКТ ОГК через 5 месяцев лечения пациента С., 1989 г. р. Нижняя доля левого легкого уменьшена в объеме в результате ателектаза S6, в структуре которого определяются кальцинированные включения. В базальных отделах левого легкого S9, S10 на фоне фиброзных изменений определяются множественные мелких и средних размеров очаги уплотнения с четкими контурами

Эндоскопически достигнута полная регрессия воспалительных изменений бронхиального дерева, с формированием рубцового стеноза устья левого В6 (Рисунок 5.22).



Рисунок 5.22 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 на 5 месяце лечения пациента С, 1989 г. р. Полная регрессия воспалительных изменений со стороны слизистой трахеи, ЛГБ, ЛНДБ и левого В6. Формирование рубцового стеноза устья левого В6

В результате лечения пациент был выписан для санаторно-курортного лечения через 6 месяцев лечения с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез нижней доли (S6) левого легкого в фазе частичного рассасывания и уплотнения. Туберкулез бронхов: левого В6, устья ЛНДБ, дистальной части ЛГБ, фаза рубцевания. МБТ (-). МЛУ (HRSEK_m). I ГДН. Осложнение: ДН 0 НК 0. Стеноз левого В6 III степени».

Таким образом, комплексное лечение с адекватным подбором схемы ХТ, с включением современных противотуберкулезных бактерицидных препаратов с учетом ТЛЧ, без применения дополнительных методов лечения, позволило добиться у пациента негативации мазка мокроты через 1 месяц; прекращения бактериовыделения методом посева на плотные среды через 1 месяц; купирования респираторных симптомов на 2-м месяце лечения и специфических изменений ТБД в течение 5 месяцев; значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в S6, S9, S10 левого легкого. При этом уменьшение выраженности воспалительных явлений в бронхиальном дереве фиксируется на 4-й день лечения.

5.1 Резюме

Установлено, что наличие у пациентов ЛВИБ не влияет на сроки прекращения бактериовыделения ($2,440 \pm 0,126$) мес. в основной группе и ($2,36 \pm 0,169$) мес. в группе сравнения; $p = 0,74$, Log Rank), на сроки исчезновения полостей распада ($3,052 \pm 0,159$) мес. и ($3,202 \pm 0,211$) мес., $p = 0,67$, Log Rank) и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений у пациентов исследуемых групп (135 из 173 (78,0 %) и 89 из 115 (77,4 %) больных, $p = 0,89$, χ^2). Ликвидация ЛВИБ у пациентов, лечившихся только полноценно сформированной схемой этиотропной терапии без применения дополнительных методов воздействия на бронхи, происходила в среднем за ($2,130 \pm 0,121$) мес., а у пациентов, получавших дополнительные методы лечения с невозможностью формирования полноценной схемы противотуберкулезной терапии – за ($3,610 \pm 0,116$) мес., что в 1,7 раза дольше ($p < 0,001$, Log Rank).

Внедрение современных схем химиотерапии (сочетание бедаквилина и линезолида, имипенема/меропенема (Imp\Mp) с амоксиклавом) существенно повлияло на эффективность лечения пациентов с воспалительными изменениями в бронхах на фоне туберкулеза легких, привело к более быстрой ликвидации ЛВИБ ($3,08 \pm 0,15$) мес.) в сравнении с пациентами, получающими лечение без этих препаратов ($3,86 \pm 0,12$) мес., $p = 0,028$, Log Rank). При оценке непосредственных результатов лечения полный клинический эффект в основной группе достигнут у 150 из 195 (76,92 %) пациентов, в группе сравнения у 163 из 208 (78,37 %) ($p = 0,72$, χ^2). Обострение процесса зафиксировано у 30 (15,38 %) пациентов основной группы и у 29 (13,94 %) группы сравнения ($p = 0,68$, χ^2). Без применения дополнительных методов лечения у пациентов с полноценно составленной схемой химиотерапии результат эффективности лечения наступил в 2 раза быстрее, чем в группе с ограничениями в схеме этиотропного лечения туберкулеза ($2,080 \pm 0,158$) мес. и ($4,200 \pm 0,285$) мес. соответственно ($p < 0,001$, Log Rank).

Не получено различий непосредственных и отдаленных исходов

туберкулеза легких в двух сравниваемых группах ($p > 0,05$). Части пациентов потребовалось провести хирургическое лечение – в основной группе 7,69 % пациентов, в группе сравнения – 6,25 % ($p > 0,05$). Использование современных схем химиотерапии позволило добиться ликвидации явлений специфического эндобронхита у большинства пациентов (89 человек, 80,1 %) на терапевтическом этапе лечения.

ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

6.1 Общие сведения

К хирургическому этапу лечения отнесли инвазивные методы лечения, используемые во фтизиохирургической практике: резекцию легкого, пневмонэктомию, коллапсохирургическую операцию остеопластическую торакопластику и клапанную бронхоблокацию.

Всего в сравниваемых группах пациентов было проанализировано 554 (57,89 % от общего количества больных, вошедших в исследование) случая хирургического лечения, среди них пациентов с ЛВИБ было 266 (48,01 % в I группе) и без ЛВИБ – 288 (51,99 % во II группе) ($p = 0,91$, χ^2). Сроки наблюдения на госпитальном этапе были продолжительностью от 1 до 8 месяцев.

По половому составу преобладали мужчины: 62,41 % в 1-й группе и 59,72 % во 2-й группе (Таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1 – Распределение сравниваемых групп пациентов по полу ($n = 554$)

Пол	Группы больных				p, χ^2
	1 группа (n = 266)		2 группа (n = 288)		
	абс.	%	абс.	%	
Мужской	166	62,4	172	59,7	0,51
Женский	100	37,6	116	40,3	
Всего	266	100,0	288	100,0	—

По возрастному составу преобладали лица молодого возраста от 21 года до 40 лет: 158 (59,4 %) – в 1-й основной группе, 171 (59,38 %) – во 2-й в группе сравнения (Таблица 6.1.2).

Таблица 6.1.2 – Распределение сравниваемых групп больных по возрасту (n = 554)

Возраст	Группы больных				p, χ^2
	1 группа (n = 266)		2 группа (n = 288)		
	абс.	%	абс.	%	
До 20 лет	8	3,0	5	1,7	0,32
21–30	58	21,8	67	23,3	0,68
31–40	100	37,6	104	36,1	0,71
41–50	62	23,3	64	22,2	0,76
51–60	26	9,8	36	12,5	0,3
Старше 61	12	4,5	12	4,2	0,84
Всего	266	100,0	288	100,0	—

По формам туберкулеза легких (Таблица 6.1.3) в 1-й группе преобладали пациенты с ФКТ (152 (57,14 %) и инфильтративным ТБ легких (85 (31,95 %) ($p < 0,001$, χ^2). Во 2-й группе преобладали пациенты с инфильтративным ТБ легких – 151 (52,43 %) и с туберкулемами – 64 (22,22 %) ($p < 0,001$, χ^2).

Таблица 6.1.3 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных (n = 554)

Форма туберкулеза	Группы больных				p, χ^2
	1 группа (n = 266)		2 группа (n = 288)		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный туберкулез	85	32,0	151	52,4	< 0,001
Диссеминированный туберкулез	14	5,3	25	8,7	0,11
Фиброзно-кавернозный туберкулез	152	57,1	46	16,0	< 0,001
Туберкулема	13	4,9	64	22,2	< 0,001
Казеозная пневмония	2	0,8	2	0,7	0,93*
Всего	266	100,0	288	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Согласно показаниям к хирургическому лечению и разработанным алгоритмам (Приложение А, Рисунки А1 и А2), больным, вошедшим в настоящее исследование, был предложен тот или иной хирургический метод и утвержден коллегиально на врачебной комиссии. Выбор хирургического метода зависел от формы и распространенности туберкулезного процесса в легких, степени воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве, функциональных возможностей пациента.

Зафиксировано значимое различие между наблюдаемыми группами по спектру проведенных вмешательств, которые представлены в Таблице 6.1.4. В 1-й группе преобладали пациенты, которым была проведена ОТ с КББ – 109 (40,98 %), во 2-й группе таких вмешательств было проведено 23 (7,99 %) ($p < 0,001$, χ^2). В группе сравнения более половины пациентам была проведена КББ 167 (57,99 %), в основной группе таких вмешательств было 108 (40,6 %) ($p < 0,001$, χ^2). Преобладание нерадикальных паллиативных вмешательств (ОТ, КББ) в основной группе свидетельствует о более распространенных процессах в легочной ткани у больных с ЛВИБ, не позволивших выполнить резекцию легкого из-за высокого риска развития тяжелых бронхоплевральных осложнений.

Таблица 6.1.4 – Распределение сравниваемых групп больных по видам проведенных вмешательств (n = 554)

Виды вмешательств	Группы больных				p, χ^2
	1 группа (n = 266)		2 группа (n = 288)		
	абс.	%	абс.	%	
Клапанная бронхоблокация	108	40,6	167	58,0	< 0,001
Остеопластическая торакопластика с КББ	109	41,0	23	8,0	< 0,001
Резекция части легкого	45	16,9	89	31,0	< 0,001
Пневмонэктомия	4	1,5	9	3,0	0,32*
Всего	266	100,0	288	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

К моменту принятия решения о показаниях к оперативному лечению, на врачебной комиссии у всех пациентов был установлен диагноз ФКТ легких или туберкулемы. Анализ по формам туберкулеза у оперированных пациентов в настоящем исследовании проводился согласно установленной форме при включении в исследование.

Сопоставление формы туберкулеза и проведенных вмешательств представлено в Таблице 6.1.5.

Таблица 6.1.5 – Сопоставление формы туберкулеза и проведенных вмешательств в сравниваемых группах (n = 554)

Формы туберкулеза	Виды вмешательств	Группы больных				p, χ^2
		1 группа (n = 266)		2 группа (n = 288)		
		абс.	%	абс.	%	
Клапанная бронхоблокация	инфильтративный	85	31,8	151	52,4	0,006
	диссеминированный	2	0,7	8	2,8	0,170
	ФКТ	20	7,5	7	2,4	0,0098
	казеозная пневмония	1	0,5	1	0,4	0,750
Остеопластическая торакопластика с клапанной бронхоблокации	диссеминированный	10	3,8	7	2,4	0,010*
	ФКТ	98	36,8	15	5,2	0,006*
	казеозная пневмония	1	0,5	1	0,4	0,770*
Резекция части легкого	диссеминированный	2	0,7	10	3,5	0,320*
	ФКТ	30	11,3	15	5,2	< 0,001
	туберкулема	13	4,9	64	22,2	< 0,001
Пневмонэктомия	ФКТ	4	1,5	9	3,1	0,320*
Всего		266	100,0	288	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

Выявлены различия между группами. Так пациентов с ФКТ, которым проведена клапанная бронхоблокация, в 1-й группе было 20 (7,52 %), а во 2-й группе – 7 (2,43 %) (p = 0,0098, χ^2 с поправкой Yates). Также выявлена

значимая разница в количестве оперированных пациентов с ФКТ: в 1-й группе – 132 (49,62 %), во 2-й группе – 39 (13,54 %) ($p < 0,0001$, χ^2). Это обусловлено общим количеством пациентов с ФКТ в группах. Имеются отличия в структуре проведенных оперативных вмешательств пациентам с ФКТ. ОТ в 1-й группе проведена у 98 из 152 (64,47 %) больных, во 2-й группе – 15 из 46 (32,61 %) ($p = 0,0001$, χ^2), данный факт связан с традиционным подходом к хирургическому лечению пациентов с ФКТ и локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве, поскольку из-за наличия ЛВИБ им чаще отказывают в резекционной хирургии.

Также отмечены различия в количестве прооперированных пациентов с туберкулемами: 13 (4,89 %) – 1-й группы, и 64 (22,22 %) – 2-й группы ($p < 0,0001$, χ^2), – что объясняется большей встречаемостью пациентов с данной формой туберкулеза в группе без ЛВИБ.

В Таблице 6.1.6 представлено распределение пациентов 1-й группы в зависимости от формы туберкулеза, формы эндоскопических изменений, степени локальных воспалительных явлений и наличия бактериовыделения.

Таблица 6.1.6 – Распределение больных хирургического профиля в 1-й группе по формам выявленного эндобронхита, форме туберкулеза и степени воспалительных изменений ТБД (n = 266)

Форма изменений в ТБД		Степень воспаления					
		До I степени		До II степени		До III степени	
		МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»
Инфильтративный туберкулез (n = 85)							
Гнойный	абс.	14	0	43	0	9	0
	%	16,5	0,0	50,6	0,0	10,6	0,0
Гипертрофический	абс.	0	1	0	0	0	0
	%	0,0	1,18	0,0	0,0	0,0	0,0
Катаральный	абс.	9	0	7	0	2	0
	%	10,6	0,0	8,2	0,0	2,4	0,0

Продолжение Таблицы 6.1.6

Форма изменений в ТБД		Степень воспаления					
		До I степени		До II степени		До III степени	
		МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»
Фиброзно-кавернозный туберкулез (n = 152)							
Гнойный	абс.	18	0	108	0	9	0
	%	11,8	0,0	71,1	0,0	5,9	0,0
Катаральный	абс.	4	4	9	0	0	0
	%	2,6	2,6	5,9	0,0	0,0	0,0
Диссеминированный туберкулез (n = 14)							
Гнойный	абс.	2	0	7	0	1	0
	%	14,3	0,0	50,0	0,0	7,1	0,0
Катаральный	абс.	0	0	4	0	0	0
	%	0,0	0,0	28,6	0,0	0,0	0,0
Казеозная пневмония (n = 2)							
Гнойный	абс.	0	0	2	0	0	0
	%	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Туберкулема (n = 13)							
Гнойный	абс.	0	0	3	0	0	0
	%	0,0	0,0	23,1	0,0	0,0	0,0
Катаральный	абс.	3	4	2	0	1	0
	%	23,1	30,8	15,4	0,0	7,7	0,0
Всего (n = 266)	абс.	50	9	185	0	22	0
	%	18,8	3,4	69,5	0,0	8,3	0,0

Из Таблицы 6.1.6 следует, что большинство пациентов 235 (88,35 %) являлись бактериовыделителями с интенсивностью воспалительных явлений в слизистой бронхиального дерева до II степени. Все наблюдаемые пациенты без бактериовыделения – 9 (3,38 %) – имели минимальные воспалительные изменения слизистой ТБД.

Распределение пациентов 1-й группы в зависимости от формы туберкулеза, вида оперативного вмешательства, наличия бактериовыделения и степени воспалительных явлений представлено в Таблице 6.1.7. Резекционному вмешательству подверглись 49 (18,42 %) пациентов 1-й группы, из них большинство больных были бактериовыделителями – 42 (85,71 %) пациента.

Таблица 6.1.7 – Распределение пациентов 1-й группы по формам туберкулеза и видам хирургических вмешательств (n = 266)

Вид хирургического вмешательства	Значение	Степень воспаления					
		До I степени		До II степени		До III степени	
		МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»	МБТ «+»	МБТ «-»
1	2	3	4	5	6	7	8
Инфильтративный туберкулез (n = 85)							
Клапанная бронхоблокация	абс.	23	1	50	0	11	0
	%	27,1	1,2	58,8	0,0	12,9	0,0
Фиброзно-кавернозный туберкулез (n = 152)							
Клапанная бронхоблокация	абс.	0	0	12	0	8	0
	%	0,0	0,0	7,9	0,0	6,6	0,0
Остеопластическая торакопластика с клапанной бронхоблокацией	абс.	12	1	84	0	1	0
	%	7,9	0,7	55,3	0,0	0,7	0,0
Резекция части легкого	абс.	9	1	20	0	0	0
	%	5,9	0,7	13,2	0,0	0,0	0,0
Пневмонэктомия	абс.	1	2	1	0	0	0
	%	0,7	1,3	0,7	0,00	0,0	0,0

Продолжение Таблицы 6.1.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Диссеминированный туберкулез (n = 14)							
Клапанная бронхоблокация	абс.	0	0	1	0	1	0
	%	0,0	0,0	7,1	0,0	7,1	0,0
Остеопластическая торакопластика с клапанной бронхоблокацией	абс.	1	0	9	0	0	0
	%	7,1	0,0	64,3	0,0	0,0	0,0
Резекция части легкого	абс.	1	0	1	0	0	0
	%	7,1	0,0	7,1	0,0	0,0	0,0
Казеозная пневмония (n = 2)							
Клапанная бронхоблокация	абс.	0	0	1	0	0	0
	%	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0
Остеопластическая торакопластика с клапанной бронхоблокацией	абс.	0	0	1	0	0	0
	%	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0
Туберкулема (n = 13)							
Резекция части легкого	абс.	3	4	5	0	1	0
	%	23,1	30,8	38,5	0,0	7,7	0,0
Всего (n = 266)	абс.	50	9	185	0	22	0
	%	18,8	3,4	69,6	0,0	8,3	0,0

У большинства пациентов основной группы, которым были выполнены резекционные вмешательства и пневмонэктомии, перед операцией эндоскопически выявлены воспалительные изменения слизистой ТБД I или II степени активности – в 48 (97,96 %) случаях, только 1 пациент с максимальной степенью воспалительных явлений ТБД (III степень) был прооперирован по поводу туберкулемы легкого (2,04 %), выполнена краевая атипичная резекция легкого.

Остеопластическую торакопластику (ОТ) в большинстве случаев выполняли при воспалительных изменениях бронха I или II степени активности –

в 108 (99,1 %) случаях, только 1 пациент с III степенью активности был подвергнут данному виду хирургического вмешательства.

КББ осуществляли при любой активности воспалительных изменений слизистой ТБД – I (22,2%), II (59,3%) или III (18,5%) степени.

Таким образом, при максимальной (III) степени активности воспалительных изменений слизистой бронха методом выбора инвазивного вмешательства стала КББ – наиболее щадящий и обратимый метод высокотехнологичной медицинской помощи, в дальнейшем показавший высокую эффективность.

6.2 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после резекционных вмешательств и пневмонэктомий. Оценка эффективности предлагаемого алгоритма ведения пациентов

Согласно разработанному алгоритму (Приложение А, Рисунок А2), всего резекции части легкого и пневмонэктомии подверглись 147 наблюдаемых пациентов (15,36 %). В 1г группе (группа с ЛВИБ) таких пациентов было 49 (10,63 %), из них пневмонэктомия проведена у 4 (8,16 %) пациентов; в 2г группе (без ЛВИБ) – 98 (19,76 %) ($p = 0,001$, χ^2), пневмонэктомия – у 9 (9,18 %) ($p = 0,84$, χ^2). Разница в количестве пациентов, которым выполнены радикальные резекционные вмешательства, обусловлена высоким риском развития тяжелых бронхоплевральных осложнений и летальности из-за распространенности туберкулеза, функционального состояния больных. Наличие воспалительных изменений ТБД в совокупности с вышеперечисленными факторами, согласно алгоритмам (Приложение А, Рисунки А1 и А2), послужило причинами распределения пациентов в другие группы, где им были выполнены паллиативные операции – ОТ и КББ.

При анализе объема проводимого оперативного вмешательства различия между наблюдаемыми группами не выявлены (Таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1 – Сопоставление групп наблюдения по объему оперативного вмешательства (n = 147)

Объем оперативного вмешательства	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Сегментарная резекция	7	14,3	20	20,4	0,36
Бисегментэктомия	0	0,0	5	5,1	—
Комбинированная резекция (до 3 сегментов)	15	30,6	27	27,6	0,69
Комбинированная резекция (более 4 сегментов)	14	28,6	22	22,4	0,41
Лоб- билобэктомия	9	18,4	15	15,3	0,63
Пневмонэктомия	4	8,2	9	9,2	0,91*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

В обеих группах преобладали пациенты, которым проведена комбинированная резекция: в 1г группе – 29 (59,18 %) и в 2г группе – 49 (50,0 %) ($p = 0,29$, χ^2).

При анализе результатов гистологического исследования резекционного материала сравниваемых групп больных установлено (Таблица 6.2.2), что у 22 (44,9 %) пациентов 1г группы и у 43 (43,88 %) пациентов группы 2г ($p = 0,9$, χ^2) наблюдалась слабовыраженная активность туберкулезного процесса; выраженная активность туберкулезного процесса установлена у 21 (42,86 %) пациента 1г группы и у 29 (29,59 %) пациентов группы 2г ($p = 0,11$, χ^2). Отсутствие активности установлено в 6 (12,24 %) случаях в 1г группе и в 26 (26,53 %) случаях группы 2г ($p = 0,08$, χ^2 с поправкой Yates).

Таблица 6.2.2 – Оценка микроскопического исследования резецированной легочной ткани у сравниваемых групп больных (n = 147)

Активность специфического процесса	Группы больных				p, χ^2 *
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Слабо выраженная активность	22	44,9	43	43,9	0,90
Выраженная активность процесса	21	42,9	29	29,6	0,11
Нет активности	6	12,2	26	26,5	0,08*
Всего	49	100,0	98	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

При сопоставлении активности туберкулезного процесса и объема оперативного лечения у наблюдаемых пациентов отличий выявлено не было (Таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3 – Сопоставление объема оперативного вмешательства и активности туберкулезного процесса (n = 147)

Объем оперативного вмешательства	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Слабовыраженная активность процесса в очаге / без активности					
Сегментарная резекция	4	8,2	17	17,4	0,21*
Бисегментэктомия	0	0,0	5	5,1	—
Комбинированная резекция (до 3 сегментов)	10	20,4	16	18,6	0,54
Комбинированная резекция (более 4	6	12,2	16	16,3	0,51
Лоб- билобэктомия	5	10,2	9	9,2	0,84
Пневмонэктомия	3	9,1	6	6,1	0,71*
Выраженная активность процесса в очаге					
Сегментарная резекция	3	6,1	3	3,1	0,65*
Комбинированная резекция (до 3 сегментов)	5	10,2	11	11,2	0,92*
Комбинированная резекция (более 4 сегментов)	8	16,3	6	6,1	0,09*

Продолжение таблицы 6.2.3

Объем оперативного вмешательства	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Выраженная активность процесса в очаге					
Лоб- билоэктомия	4	8,2	6	6,1	0,9*
Пневмонэктомия	1	2,04	3	3,1	0,85*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Проведен анализ результатов патоморфологического исследования материала с места резекции (Таблица 6.2.4). Установлено, что в 2г группе полное отсутствие воспалительных изменений стенки бронха встречалось у 17 (17,35 %) пациентов, что не наблюдали ни в одном случае в 1г группе.

У больных 1г группы с воспалительными изменениями в бронхах несколько чаще встречались признаки специфического поражения – 31 (63,27 %) по сравнению с 46 (46,94 %) группы 2г без ЛВИБ ($p = 0,06$, χ^2). Туберкулезное поражение бронха не удалось подтвердить патоморфологически у одинакового количества пациентов сравниваемых групп – 18 (36,73 %) в 1г группе, и 35 (35,71 %) в группе 2г ($p = 0,9$, χ^2).

Таблица 6.2.4 – Оценка патоморфологических изменений в зоне резекции (n = 147)

Вид патоморфологических изменений	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Нет изменений	0	0,0	17	17,3	—
Признаки туберкулеза бронха	31	63,3	46	46,9	0,06
Воспаление без обнаружения гранулем	18	36,7	35	35,7	0,9
Всего	49	100,0	98	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

В Таблице 6.2.5 представлено сопоставление результатов гистологического

исследования материала в зоне резекции и степени активности туберкулезного процесса (Таблица 6.2.5).

Таблица 6.2.5 – Сопоставление патоморфологических изменений в бронхе в зоне резекции и степени активности туберкулезного процесса в легком (n = 147)

Активность процесса в воспалительном участке легкого	Патоморфологические изменения в бронхе в зоне резекции	Сравниваемые группы				p, χ^2
		1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
		абс.	%	абс.	%	
Нет активности	нет изменений	0	0,0	11	11,2	—
	туберкулезное воспаление	1	2,0	5	5,1	0,65*
	«неспецифическое» воспаление	5	10,2	10	10,2	0,77*
Слабовыраженная	нет изменений	0	0,0	6	6,1	—
	туберкулезное воспаление	12	24,5	17	17,3	0,3
	«неспецифическое» воспаление	10	20,4	20	20,4	1,0
Выраженная	туберкулезное воспаление	18	36,7	24	24,5	0,12
	«неспецифическое» воспаление	3	6,1	5	5,1	0,79
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

При выраженной степени активности туберкулезного процесса в легком частота доказанного туберкулезного поражения бронха составила 18 (36,73 %) случаев в 1г группе и 24 (24,49 %) случая в 2г группе ($p = 0,12$, χ^2); при слабовыраженной активности процесса – 12 (24,95 %) случаев в 1г группе и 17 (17,35 %) случаев в группе 2г ($p = 0,3$, χ^2). При сопоставлении результатов гистологического исследования материала с зоны резекции и степени активности туберкулезного процесса, установлено, что в группе сравнения в 1,6 раза чаще (ОР 1,56; 95 % ДИ [1,41; 1,71]) при отсутствии активности туберкулезного процесса в резецированных сегментах легкого не выявляли воспалительных изменений в стенке бронха по месту отсечения ($p = 0,03$, χ^2).

При проведении биопсии слизистой пораженного бронха во время бронхоскопии специфическое поражение бронхов было установлено у 15 (30,6 %) пациентов, что в 100 % случаев было подтверждено при гистологическом

исследовании операционного материала. У 34 (69,4 %) пациентов при биопсии слизистой бронха выявлены признаки «неспецифического» (не верифицированного специфического) воспаления, из них после операции в гистологическом материале у 16 (47,1 %) пациентов установлено туберкулезное поражение бронха с места отсечения (т. е. в удаленных сегментах легкого), а еще у 18 (52,9 %) пациентов признаков воспаления не было обнаружено.

Таким образом, из 31 (63,3 %) пациента с верифицированным туберкулезным воспалением бронха, в 16 (51,6 %) случаях специфическое воспаление установлено морфологически только по данным операционного материала, а в 15 (48,4 %) случаях установлено как по данным операционного материала, так и по данным биопсии при бронхоскопии.

Если рассматривать патоморфологическую диагностику туберкулеза бронхов при патоморфологическом исследовании резекционного материала легких как «золотой стандарт», то чувствительность (Se) эндобронхиальной биопсии в данном исследовании составила 47 %, а специфичность (Sp) – 100 %. Во многом это объясняется недостаточным количеством материала, получаемого при проведении щипцевой биопсии во время бронхоскопии, при патоморфологическом исследовании которого не удастся получить признаки туберкулезного поражения. Количество материала, получаемого в результате резекции части легкого, в 100 % случаев достаточно для проведения полноценного патоморфологического исследования и заключения о наличии специфического туберкулезного поражения бронха.

Установлено, что при увеличении степени воспалительных явлений в бронхиальном дереве по данным биопсии при бронхоскопии возрастала частота верификации туберкулезного поражения бронха в месте резекции (Таблица 6.2.6), коэффициент корреляции Спирмена 0,193, $p = 0,028$.

Таблица 6.2.6 – Сопоставление выявленных патоморфологических изменений в бронхе в зоне резекции и степени активности эндоскопических изменений у пациентов основной группы (n = 49)

Патоморфологические изменения в бронхе в зоне резекции	Степень воспаления локального поражения при эндоскопической биопсии бронха						Всего, n = 49	
	до I степени n = 21		до II степени n = 27		до III степени n = 1			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулезное воспаление	7	14,3	23	46,9	1	2,04	31	63,3
Не верифицированное воспаление	14	28,6	4	8,2	0	0,0	18	36,7

Из 18 случаев не верифицированного локального воспаления бронха у 14 (77,8 %) степень воспаления была низкой. Не исключено, что это были случаи начального туберкулезного воспаления бронха с быстрым заживлением на фоне комплексного лечения перед операцией, что невозможно подтвердить из-за несовершенства имеющихся лабораторных методов диагностики. Если исходить из данных Павловой Е. В. (2012), «при туберкулезе легких с некупированным к моменту операции бактериовыделением специфическое поражение подслизистого слоя дренирующего бронха развивается почти у всех больных (92 %)» [46], то из 49 пациентов с резекцией легкого у 44 (90 %) было бактериовыделение. Пять случаев без бактериовыделения к моменту операции были среди 18 пациентов с «неспецифическим» воспалением по данным бронхоскопии. Если рассчитать 92 % от 13 пациентов с «неспецифическим» воспалением и бактериовыделением, то получаем расчетное число – 12 пациентов, у которых патоморфологическое исследование не позволило верифицировать вероятное специфическое поражение бронха из-за несовершенства примененных методов патоморфологической диагностики.

Локальные воспалительные изменения бронхов в месте резекции

нераздельно связаны с основным участком туберкулезного поражения в легком, зона которого дренируется бронхом, который при резекции пересекается. Стандартная методика гистологического исследования не подразумевает проведения дополнительных срезов с места пересечения бронха и применения дополнительных методов исследования (например, таких как ПЦР на МБТ) данного участка, что создает погрешности в этиологической верификации воспалительных изменений. В результате у части пациентов не удастся морфологически верифицировать причину воспалительных изменений в бронхе с места резекции. Учитывая медленную клиническую динамику купирования воспалительных изменений в бронхе на фоне приема ПТП, тесную связь с участком основного поражения в легком, подтверждение туберкулезного поражения на более дистальном уровне, считаем, что случаи неподтвержденных гистологически специфических воспалительных изменений у взрослых пациентов в стенке бронха с места резекции необходимо относить как к проявлению параспецифических реакций на фоне повышенной реактивности организма к МБТ (учитывая данные иммунологических тестов), так и к спутогенному распространению туберкулезной инфекции из каверны или участков деструкции на отводящий бронх (заражение слизистой оболочки отхаркиваемой мокротой).

Также обращает на себя внимание тот факт, что среди больных группы сравнения ($n = 98$), у которых при проведении диагностической ФБС перед резекционным вмешательством воспалительные изменения не определялись, после проведения патоморфологического исследования операционного материала воспалительные изменения бронхиального дерева с места пересечения выявлены в 82,7 % случаев, туберкулезное поражение слизистой бронха определено в 46,9 % случаев.

Таким образом, воспаление в слизистой бронхиального дерева неразрывно связано с туберкулезными изменениями в легочной ткани, представляет собой единый специфический легочный туберкулезный процесс с вовлечением дренирующих бронхов со спутогенным распространением от мелких дистальных бронхов к более крупным.

Все вышеизложенное позволяет трактовать случаи ЛВИБ без подтвержденной патоморфологической верификации как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» и при планировании инвазивного вмешательства учитывать степень активности воспалительных изменений стенки бронха.

Сопоставление выявленных эндоскопических изменений и степени активности туберкулезного процесса представлено в Таблице 6.2.7.

Таблица 6.2.7 – Сопоставление выявленных эндоскопических изменений и степени активности туберкулезного процесса в легком (n = 49)

Патоморфологическая активность туберкулеза в воспалительных участках резецированной ткани легкого	Степень воспаления локального поражения при эндоскопической биопсии бронха						Всего, n = 49	
	до I степени n = 21		до II степени n = 27		до III степени n = 1			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет активности	6	12,2	0	0,0	0	0,0	6	12,2
Слабовыраженная	13	26,5	9	18,4	0	0,0	22	44,9
Выраженная	2	4,1	18	36,7	1	2,0	21	42,9

При анализе данных Таблицы 6.2.7 оказалось, что нет четкой корреляционной связи между выявленной активностью туберкулезного процесса в очагах резецированной ткани легкого и степенью воспалительных изменений со стороны ТБД по данным эндоскопической биопсии бронха, коэффициент корреляции Спирмена – 0,073, $p = 0,38$.

При анализе развившихся бронхоплевральных осложнений (Таблица 6.2.8) установлено отсутствие осложнений у 39 (79,59 %) больных 1г группы и у 70 (71,43 %) больных 2г группы, $p = 0,28$, χ^2 , причем при высокой морфологической активности туберкулеза в резецированном участке легкого пациентов без осложнений было больше в группе с ЛВИБ (24,5 % в сравнении с 10,2 % группы без ЛВИБ, $p = 0,02$, χ^2), что говорит о лучшей подготовленности этих пациентов к операции, о важности своевременного диагностирования и лечения ЛВИБ.

Частота развития бронхоплевральных осложнений зависела от степени патоморфологической активности туберкулезного процесса после резекции, коэффициент корреляции Спирмена – 0,427, $p < 0,0001$.

Таблица 6.2.8 – Сопоставление бронхоплевральных осложнений и патоморфологической активности туберкулезного процесса больных, подвергшихся резекционному хирургическому лечению (n = 147)

Виды осложнений		Группы больных				p, χ^2
		1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
		абс.	%	абс.	%	
Слабовыраженная активность туберкулеза в участке легкого / без активности	нет осложнений	27	55,1	60	61,3	0,47
	длительный сброс по дренажам	0	0,0	6	6,1	—
	формирование бронхоплеврального свища	0	0,0	2	2,0	—
	эмпиема плевры	1	2,0	1	1,0	0,55*
Выраженная активность туберкулеза в резецированном участке легкого	нет осложнений	12	24,5	10	10,2	0,02
	длительный сброс по дренажам	6	12,2	12	12,2	1,0
	формирование бронхоплеврального свища	2	4,2	3	3,1	0,54*
	эмпиема плевры	1	2,0	3	3,1	0,59*
	кровотечение	0	0,0	1	1,0	—
Все пациенты	нет осложнений	39	79,6	70	71,4	0,28
	длительный сброс по дренажам	6	12,2	18	18,4	0,34
	формирование бронхоплеврального свища	2	4,1	5	5,1	0,57*
	эмпиема плевры	2	4,1	4	4,1	0,65*
	кровотечение	0	0,0	1	1,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

Не выявлено отличий в структуре и количестве бронхоплевральных

послеоперационных осложнений у больных сравниваемых групп: $p = 0,15$, χ^2 .

Развитие специфических осложнений в виде прогрессирования туберкулезного процесса после резекционного вмешательства на легких зафиксировано у 3 (6,12 %) пациентов 1г группы и у 5 (5,1 %) группы 2г ($p = 0,89$, χ^2 с поправкой Yates).

Непосредственные результаты представлены в Таблице 6.2.9.

Таблица 6.2.9 – Непосредственный результат резекционного хирургического лечения больных сравниваемых групп (n = 147)

Результат лечения	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	37	75,5	69	69,4	0,51
Улучшение	9	18,4	24	24,5	0,4
Ухудшение	3	6,1	5	5,1	0,89*
Летальный исход	0	0,0	1	1,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Летальный исход зафиксирован в группе 2г у 1 пациента после проведенной заключительной пневмонэктомии (1,02 %). Во время оперативного вмешательства при мобилизации легкого из тотально западной плевральной полости возникли технические трудности, выделение легкого сопровождалось массивным диффузным кровотечением с последующим развитием геморрагического шока. Через два часа после окончания оперативного вмешательства по экстренным показаниям больному была выполнена реторакотомия, проводилась гемостатическая и противошоковая терапия. Несмотря на проводимые мероприятия, в раннем послеоперационном периоде наступил летальный исход.

После проведенного хирургического лечения производилась оценка непосредственной эффективности разработанного алгоритма применения резекции легкого и пневмонэктомии больным туберкулезом легких с ЛВИБ

(Приложение А, Рисунок А2). Полный клинический эффект (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни) был достигнут у 37 (75,51 %) пациентов 1г группы и у 69 (70,41 %) пациентов группы 2г ($p = 0,51$, χ^2). Улучшение (ликвидация бактериовыделения, сохранение полостных изменений, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни/ликвидация полостных изменений, развитие осложнений, снижающих качество жизни) достигнуто у 9 пациентов 1г группы (18,37 %) и у 24 (24,49 %) пациентов группы 2г ($p = 0,4$, χ^2). Ухудшение (прогрессирование туберкулезного процесса, сохранение или появление бактериовыделения, с/без развития осложнений, снижающих качество жизни) зафиксировано у 3 (6,12 %) пациентов 1г группы и у 5 (5,1 %) группы 2г ($p = 0,89$, χ^2 с поправкой Yates).

При анализе непосредственных результатов лечения у оперированных пациентов с разными формами туберкулеза установлено, что результативность хирургического лечения у пациентов ЛВИБ и без ЛВИБ с диссеминированным ТБ, ФКТ и туберкулемами не отличалась (Таблица 6.2.10).

Таблица 6.2.10 – Сопоставление непосредственного результата хирургического лечения и клинической формы туберкулеза у пациентов сравниваемых групп ($n = 147$)

Клинические формы туберкулеза	Результат лечения	Группы больных				p, χ^2
		1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
		абс.	%	абс.	%	
Диссеминированный туберкулез	полный клинический эффект	1	50,0	7	70,0	0,78*
	улучшение	1	50,0	2	20,0	1,00*
	ухудшение	0	0,0	1	10,0	—
Фиброзно-кавернозный туберкулез	полный клинический эффект	26	76,5	15	62,5	0,24
	улучшение	6	17,6	6	25,0	0,49
	ухудшение	2	5,9	2	8,3	0,87*
	летальный исход	0	0,0	1	4,2	0,85*

Продолжение Таблицы 6.2.10

Клинические формы туберкулеза	Результат лечения	Группы больных				p, χ^2
		1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
		абс.	%	абс.	%	
Туберкулема	полный клинический эффект	10	76,9	46	71,9	0,70
	улучшение	2	15,4	16	25,0	0,69*
	ухудшение	1	7,7	2	3,1	0,99*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.						

Отдаленные результаты хирургического лечения, проведенного согласно алгоритму (рисунок А2), оценивали у пациентов в среднем через $(43,29 \pm 15,7)$ мес. после их выписки из стационара (Таблица 6.2.11). Клиническое излечение зафиксировано у 42 (85,71 %) пациентов 1г группы и у 89 (90,82 %) 2г группы ($p = 0,50$, χ^2 с поправкой Yates), обострение – у 5 пациентов 1г группы (10,2 %) и у 5 пациентов 2г группы (5,1 %) ($p = 0,85$, χ^2 с поправкой Yates).

Таблица 6.2.11 – Отдаленные результаты резекционного хирургического лечения больных сравниваемых групп (n = 147)

Отдаленные результаты резекционного хирургического лечения	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	42	85,7	89	90,8	0,5*
Обострение	5	10,2	5	5,1	0,41*
Рецидив	1	2,0	3	3,1	0,85*
Летальный исход	1	2,0	1	1,0	0,8*
Всего	49	100,0	98	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Оперативное лечение резекционного плана у пациентов группы 2г применяли в 1,8 раза чаще (ОР 1,86; 95 % ДИ [1,35; 2,56]), чем у пациентов

1г группы. Анализ распределения пациентов по объему оперативного вмешательства различий между группами не выявил. В обеих группах преобладали пациенты, которым проведена комбинированная резекция: в группе 1г – 29 (59,18 %) пациентам, и 49 – в группе 2г (50,0 %) ($p = 0,29$, χ^2).

По данным патоморфологического исследования резецированного материала в группе 2г в 1,6 раза чаще (ОР 1,56; 95 % ДИ [1,41;1,71]) встречали пациентов с отсутствием активности туберкулезного процесса. Объем оперативного вмешательства не зависел от активности туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп. В группе 2г у 17 больных регистрировали полное отсутствие воспалительных изменений стенки бронха (17,35 %). В 1г группе, где не было пациентов с полным отсутствием ЛВИБ, в 1,35 раза чаще (ОР 1,35; 95 % ДИ [1,00; 1,82]) наблюдали признаки специфического туберкулезного поражения бронха с места отсечения, чем в группе 2г ($p = 0,06$, χ^2).

Таким образом, наличие у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева не повлияло на развитие бронхолегочных послеоперационных осложнений и результативность хирургического лечения. При этом необходимо отметить, что подавляющее большинство больных основной группы (97,96 %) перед операцией имели I или II степень активности воспалительных изменений слизистой ТБД. III степень активности считали противопоказанием к резекционному вмешательству в связи с высоким риском послеоперационных бронхолегочных осложнений и выбирали более щадящий метод обратимого коллапса легочной ткани – КББ.

Для иллюстрации эффективности разработанной тактики комплексного лечения пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом верхней доли левого легкого и ЛВИБ приводим клинический пример.

Больной Т., 34 год, житель ЧАО, не работает.

Из анамнеза заболевания известно, что изменения в легких выявлены случайно в марте 2018 года при поступлении в хирургическое отделение краевой больницы с диагнозом: «Тупая травма живота, разрыв тощей кишки, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Алкогольный делирий». В апреле 2018 г. был

представлен на ЦВКК, где установили диагноз: «Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ«+» 1 ГДН». Выявлено бактериовыделение всеми методами, ЛЧ сохранена. Назначено лечение по режиму лекарственно-чувствительного ТБ (Н 0.6, R 0.6, E 1.2, Z 1.5), в интенсивную фазу получил 166 доз в условиях стационара по месту жительства. К лечению не привержен. Лечение осложнилось развитием токсического гепатита (алкогольный, медикаментозный) легкой степени тяжести. Далее переведен на фазу продолжения (Н 0.6, R 0.6, E 1.2) 25 доз. Бактериовыделение прекращено в сентябре 2018 года. Рентгенологически отмечается значительное рассасывание очагово-инфильтративных явлений, полость распада сохраняется. Формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза верхней доли левого легкого. Перенесенные заболевания: операция верхнесрединная лапаротомия с подозрением на прободную язву желудка 2010 г. Релапаротомия, ушивание тонкой кишки (27.05.2018 г). Некрэктомия переднего отдела стопы слева на уровне дистальных метафизов 1-5 плюсневых костей по поводу отморожения левой стопы 4-й степени, сухой гангрены пальцев левой стопы (январь 2013 г.). Фоновые заболевания: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром алкогольной зависимости 2-й ст. Токсический гепатит (алкогольный, медикаментозный) легкой степени. Курит с 12 лет, индекс курения – 11. Аллергологический и гемотрансфузионный анамнезы не отягощены. Поступил в ННИИТ для проведения хирургического лечения в январе 2019 года.

При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, незначительную одышку при умеренной физической нагрузке.

Объективно: Рост 163 см. Вес 53 кг. ИМТ 20. Состояние относительно удовлетворительное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, влажные. Видимые слизистые розовой окраски. В легких дыхание везикулярное, множественные сухие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе. Сатурация 98 %. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Периферических отеков нет.

На ЭКГ – синусовая брадикардия с ЧСС 58 уд/мин. Нарушение проводимости по правой ножке п. Гиса. Признаки феномена ранней реполяризации желудочков. Электрическая альтернация QRS в грудных отведениях. Спирограмма: ЖЕЛ в пределах вариантов нормы. Умеренное нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов. Общий анализ крови: эритроциты – $5,21 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 144 г/л, СОЭ – 10 мм/ч, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $255 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула не изменена. При биохимическом исследовании крови: СРБ – 2,0 мг/л, ГГТ – 77,5 ЕД/л, АЛТ – 12 ЕД/л, АСТ – 21 ЕД/л, ЩФ – 76,8 ЕД/л (все показатели в рамках референсных значений).

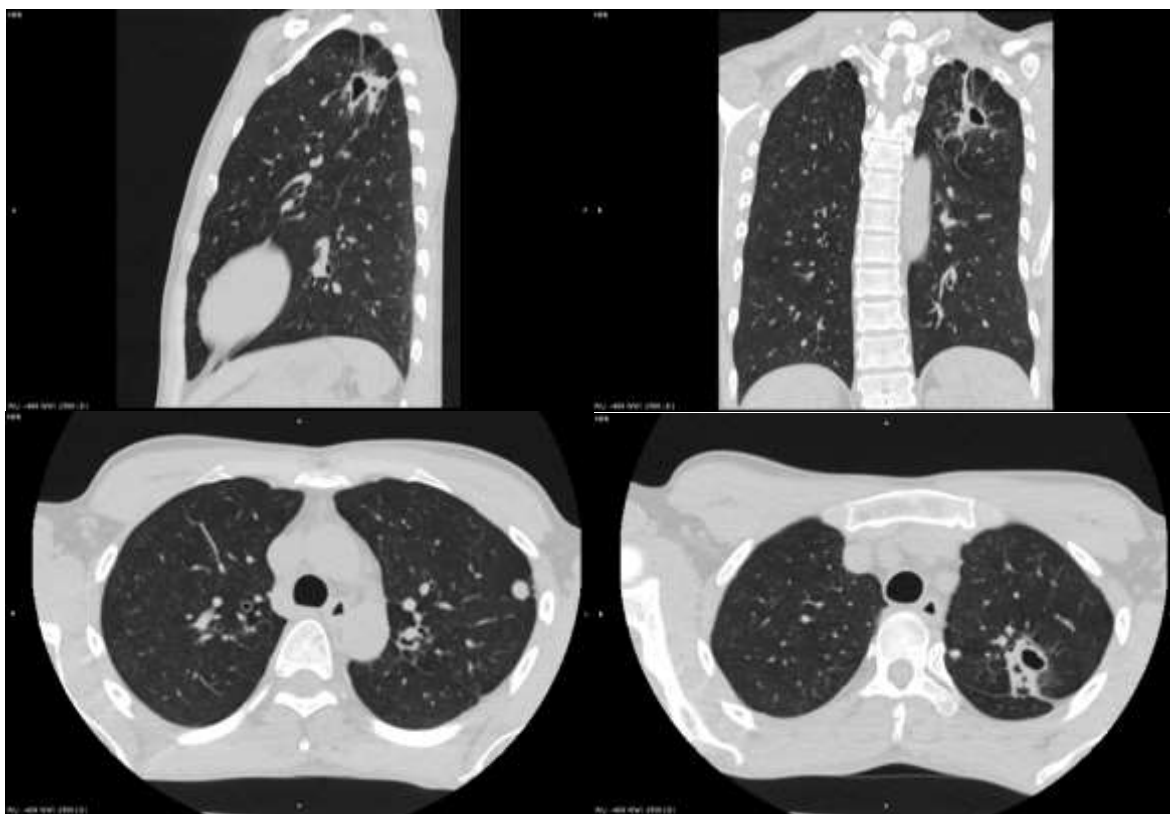


Рисунок 6.2.1 – МСКТ ОГК больного Т., 34 лет, при поступлении

Рентгенологически по данным МСКТ ОГК (Рисунок 6.2.1) и рентгенограммы ОГК (Рисунок 6.2.2) при поступлении от 11.01.2019 г.: в S₁₋₂

левого легкого на фоне фиброзной деформации легочной ткани отмечается воздушная полость размерами $7,8 \times 19 \times 13$ мм с неравномерно утолщенными стенками с множественными фиброзными тяжами к костальной плевре. В прилежащей легочной ткани отмечаются многочисленные рассеянные разнокалиберные очаги с неровными границами. Заключение: признаки ФКТ S₁₋₂ левого легкого. В динамике к 16.11.18 в S₁₋₂ левого легкого отмечается увеличение размеров полости распада и значительное уменьшение размеров участка затемнения вокруг.



Рисунок 6.2.2 – Обзорная рентгенограмма ОГК в прямой проекции больного Т., 34 лет, при поступлении

Эндоскопически: трахея – строение обычное, проходимость не изменена, хрящевой остов подчеркнут (Рисунок 6.2.3). Слизистая истончена, сосудистый рисунок усилен, хорошо прослеживаются сосуды подслизистого слоя, подвижность не изменена. Бронхиальное дерево: слева в области В_{1+2,3} отмечается умеренная гиперемия слизистой, сосудистый рисунок смазан, слизистая очагами отечная, сегментарные и субсегментарные шпоры немного расширены, в просвете – небольшое количество гнойного содержимого. Воспаление I-II степени

активности. В просвете левого V_3 формируются рубцовые изменения стенки бронха. Проведена щипцевая биопсия слизистой $V_{1+2,3}$ слева – 3 фрагмента. В остальных бронхах с обеих сторон содержимое в небольшом количестве слизистого характера. Изменения слизистой соответствуют 0-I степени воспаления. Заключение: двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит 0-I степени воспаления; дренажный гнойный эндобронхит левых $V_{1+2,3}$ I-II степени воспаления.

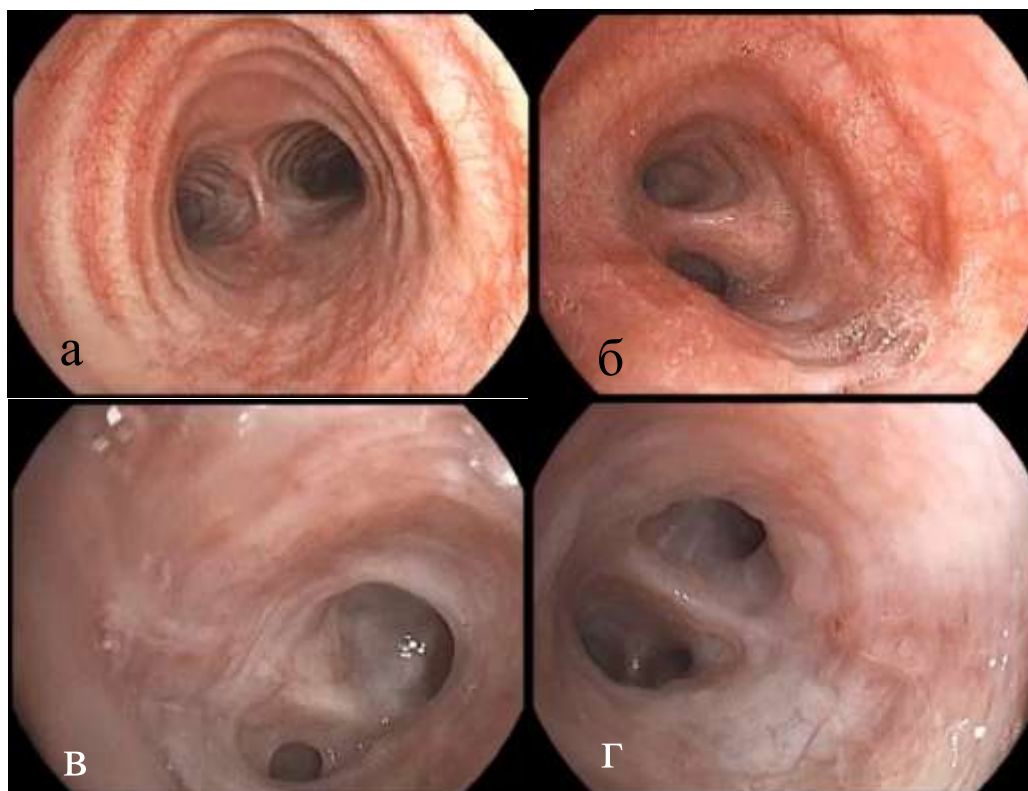


Рисунок 6.2.3 – Эндофотография трахеобронхиального дерева больного Т., 34 лет
(а – трахея, б – ЛГБ, в – левый V_3 , г – левые V_{1+2})

Гистологически: в биоптате стенка бронха с мелкими эпителиоидно-клеточными или эпителиоидно-макрофагальными гранулемами без некроза, окруженными тонкой полоской клеточной инфильтрации, состоящей из лимфоцитов и соединительнотканых волокон (Рисунок 6.2.4 а). На Рисунке 6.2.4 б представлены казеифицирующиеся гранулемы с нежнозернистыми

аморфными массами в центре, окруженными поясом эпителиоидных клеток с частокольным расположением, воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, с широкими соединительнотканными волокнами. Заключение: туберкулезное воспаление в стенке бронха с преобладанием экссудативной реакции.

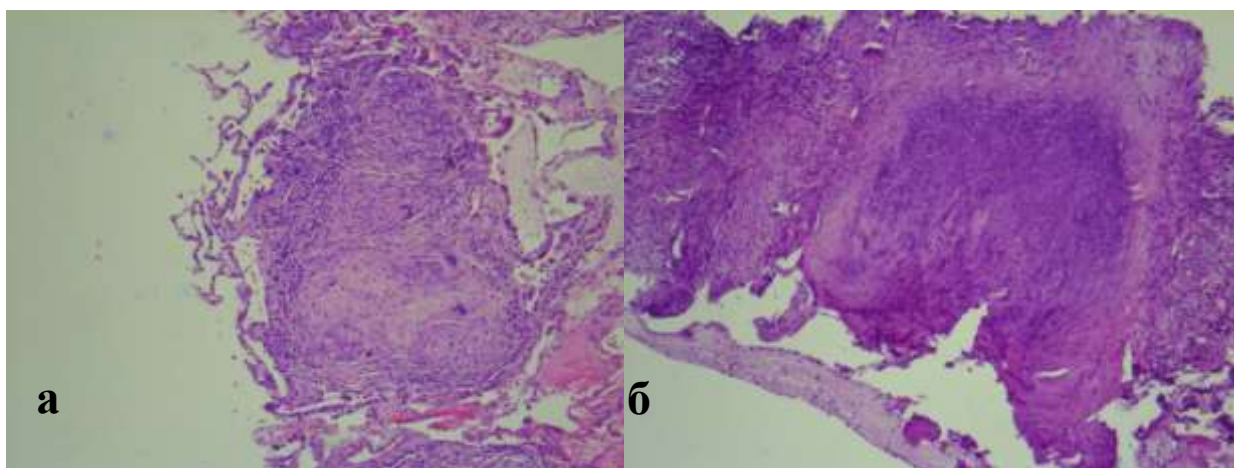


Рисунок 6.2.4 – Фото микропрепарата биоптата стенки бронха больного Т., 34 лет, окраска гематоксилин-эозин (увеличение $\times 50$)

На основании проведенного обследования пациенту выставлен диагноз: «A15.1.6.2.1.1.1 Фиброзно-каверозный туберкулез верхней доли (S_{1+2}) левого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения. МБТ (+) Туберкулез бронха $B_{1+2,3}$ слева I-II степени воспаления. I ГДН. Сопутствующий DS: F10.1 Алкогольная зависимость 2 ст.».

Учитывая количество принятых доз ПТП, сохранение деструкции в легочной ткани на фоне проводимой терапии, низкую приверженность к лечению, сопутствующую алкогольную зависимость и высокий риск развития обострения туберкулеза больному показано проведение оперативного лечения резекционного плана. Соматических противопоказаний для проведения операции не выявлено. Учитывая низкую степень воспалительных изменений, выявленных в слизистой $B_{1+2,3}$ слева, дальнейшей подготовки к оперативному лечению не требуется.

Возобновлено лечение по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в ИФ по схеме: Н 0.6, Z 1.5, Е 1.2, Lfx 0.75.

18.01.2019 г. проведено оперативное вмешательство в объеме ВАТС-резекции S_{1-2} , S_3 левого легкого, выполнена миниторакотомия слева. В плевральную полость введен видеоторакоскоп. Плевральная полость осмотрена, визуализированы множественные мембранозные и тяжевидные плевральные сращения между верхней долей с костальной и медиастинальной плеврой, единичные спайки к междолевой борозде. Под оптическим контролем с помощью электрокоагулятора выполнен пневмолиз, междолевая щель разделена. Верхняя доля уменьшена в размерах. В S_{1-2} , S_3 пальпируются фокусы размерами $3,0 \times 2,0 \times 2,0$ см, немногочисленные разнокалиберные очаги вокруг, остальные отделы легкого интактны. С помощью одного магазина сшивателя-ушивателя органов СУ-80 выполнена резекция S_{1-2} , S_3 . Дополнительные швы наложены на механические. Выполнены гемостаз и аэрозтаз, в плевральную полость установлены два дренажа. Рана послойно ушита наглухо. Интраоперационная кровопотеря составила 100,0 мл. Класс чистоты II. Препарат: фрагмент S_{1-2} , S_3 левого легкого, на разрезе макроскопические признаки фиброзно-кавернозного туберкулеза с плотным казеозом внутри каверны.



Рисунок 6.2.5 – Обзорные рентгенограммы ОГК в прямой проекции больного Т., 34 лет, после оперативного лечения (а – через 5 суток; б – через 15 суток после резекции)

Рентгенологически при динамическом контроле на 5-е (см. Рисунок 6.2.5 а) и 15-е (см. Рисунок 6.2.5 б) сутки послеоперационного периода: легочные поля асимметричные, левое уменьшено в объеме, в верхнем поле металлический скрепочный шов, явления гиповентиляции. Срединная тень не смещена. Справа корень структурный, слева корень скрыт срединной тенью. Синусы свободные. Заключение: состояние после резекции S_{1-2} , S_3 левого легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза.

На Рисунке 6.2.6 представлены фотографии патоморфологического исследования операционного материала.

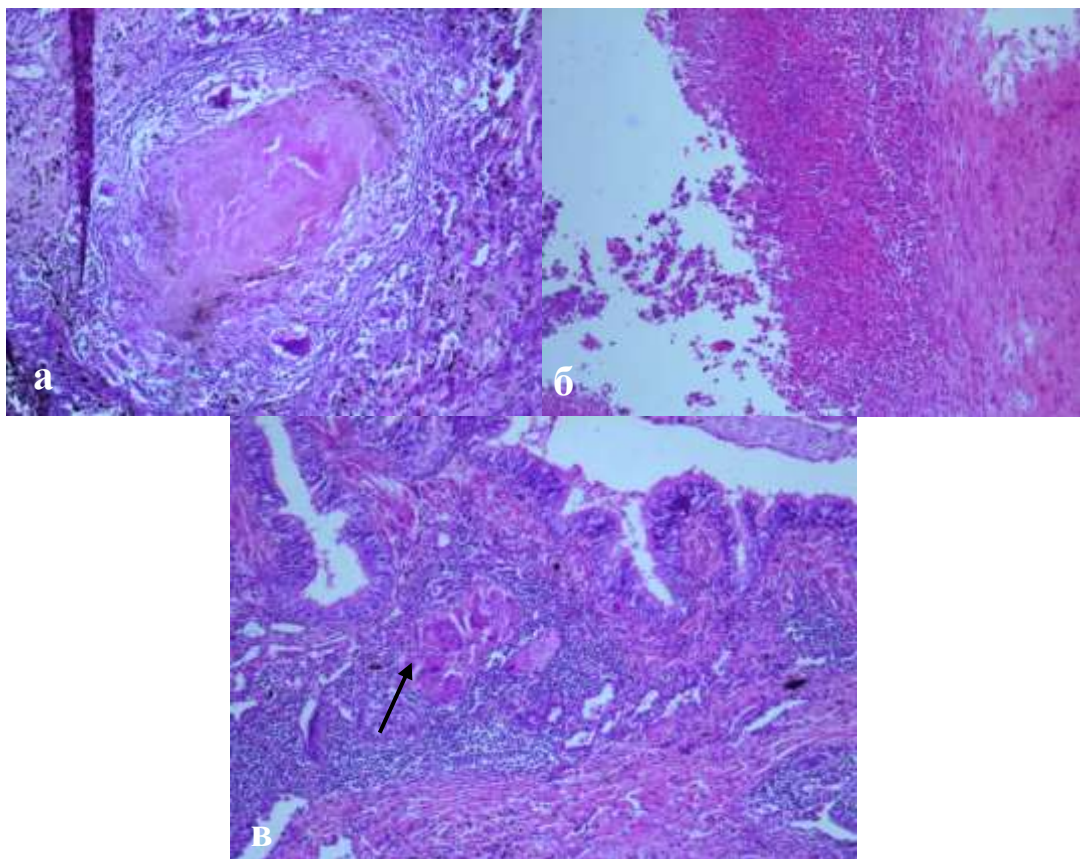


Рисунок 6.2.6 – Фото микропрепарата операционного материала больного Т., 34 года, окраска гематоксилин-эозин (увеличение $\times 50$): а – ткань легкого (формирующаяся казеифицирующаяся гранулема в ткани легкого); б – стенка полости (разрушенная фиброзная капсула, широкий слой специфической грануляционной ткани с обилием многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса, выраженный распад прилежащих казеозных масс), в – стенка сегментарного бронха (гранулема с гигантской клеткой Пирогова – Лангханса)

При патоморфологическом исследовании операционного материала (Рисунок 6.2.6) выявлено: в ткани легкого резко выраженный фиброз с деформацией структурных компонентов и наличием полости, стенка которой образована специфической грануляционной тканью и фиброзными волокнами. В прилежащих участках легкого расположено большое количество очагов коагуляционного некроза нежнозернистого аморфного вида, окруженных специфической грануляционной тканью, состоящей из лимфоцитов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, а также лимфоидных нодулей различного размера. Альвеолы небольшого размера, разделены широкими перегородками. В перегородках и в стенках бронхов мелкие эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, окруженные тонкой полоской клеточной инфильтрации, состоящей из лимфоцитов и макрофагов. Патоморфологическое заключение: фиброзно-кавернозный туберкулез, прогрессирование процесса. Туберкулез бронха с места отсечения.

Бактериологически в операционном материале обнаружены МБТ, чувствительность к препаратам первого и второго ряда сохранена.

Клинически течение раннего послеоперационного периода проходило без особенностей, дренажи из плевральной полости удалены на 5-е сутки, швы сняты на 15-е сутки. Выписан из стационара на 29-е сутки за нарушение режима. Противотуберкулезная терапия в противотуберкулезном диспансере по месту жительства продолжена по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в интенсивной фазе в течение 2 месяцев, далее в течение 3 месяцев в фазе продолжения (Н 0.6, Z 1.5, Е 1.2). Через 6 месяцев после оперативного лечения пациент переведен в 3 ГДН.

При контрольной МСКТ ОГК (Рисунок 6.2.7) от ноября 2021 года (через 34 месяца) зафиксировано излечение: левое легкое уменьшено в объеме в результате резекции $S_{1-2,3}$. В верхнем поле медиально отмечается скрепочный шов, состояние удовлетворительное. Окружающая легочная ткань умеренно уплотнена, с множественными фиброзными тяжами в окружающую легочную ткань. В S_{10} левого легкого определяется линейный фиброзный тяж. По

остальным отделам обоих легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Заключение: состояние после резекции $S_{1-2,3}$ левого легкого. Участок пневмофиброза S_{10} левого легкого.

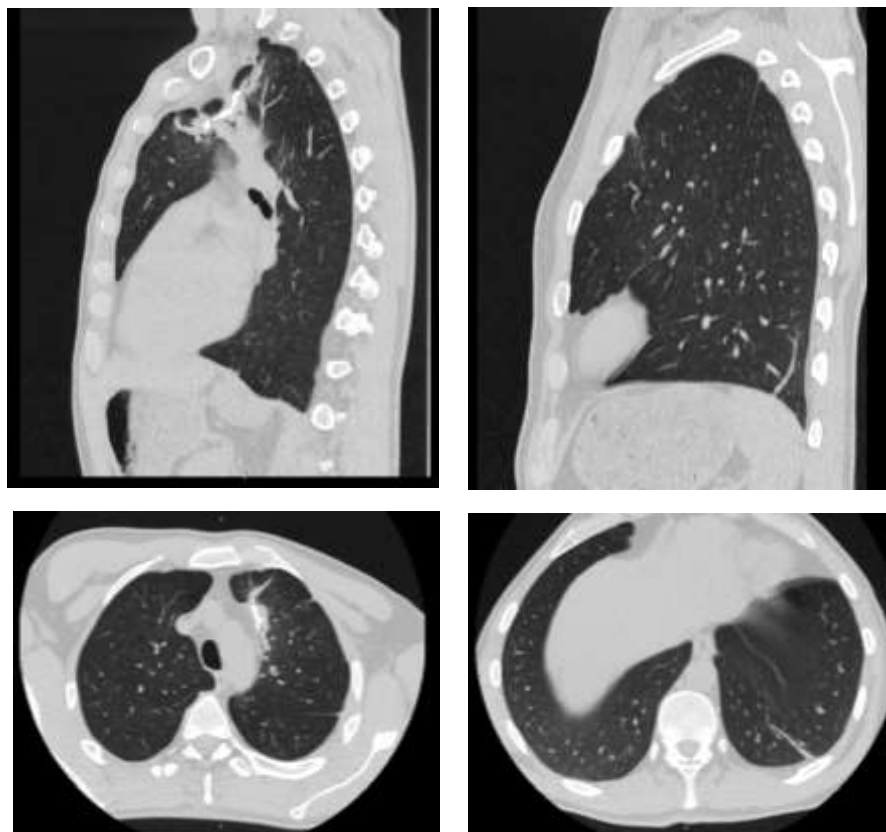


Рисунок 6.2.7 – МСКТ ОГК больного Т., 34 лет, через 34 месяца после операции

Достигнут полный клинический эффект.

Таким образом, наличие у пациента ЛВИБ со специфическим поражением трахеобронхиального дерева, подтвержденным гистологически с места отсечения бронха, не повлияло на результаты хирургического лечения и развитие осложнений в послеоперационном периоде, а также на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациента в целом.

6.3 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после коллапсохирургических вмешательств

Среди наблюдаемых больных, ОТ выполнена у 132 пациентов (13,79 %), которые распределились следующим образом в наблюдаемых группах: в 1с группу (с ЛВИБ) вошли 109 (23,64 %) пациентов, в 2с группу (без ЛВИБ) – 23 (4,64 %) пациента ($p < 0,001$, χ^2) (Таблица 6.3.1). Признаки специфического эндобронхита, распространенного деструктивного процесса у больных, вошедших в 1с группу, обусловили выбор коллапсохирургического подхода у большего количества пациентов в связи с существующими противопоказаниями к выполнению резекционных вмешательств [3, 7, 37, 176, 182].

Таблица 6.3.1 – Клинические формы при включении в исследование сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 132)

Клинические формы	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 109)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
Диссеминированный туберкулез	10	9,2	7	30,4	0,01*
Фиброзно-кавернозный туберкулез	98	89,9	15	65,2	0,002
Казеозная пневмония	1	0,9	1	4,3	0,7*
Всего	109	100,0	23	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

На момент включения в исследование в 1с группе преобладали пациенты с ФКТ – 98 (89,9 %) больных – по сравнению с группой 2с – 15 (65,2 %) ($p = 0,002$, χ^2) (Таблица 6.3.1). Пациенты с диссеминированным туберкулезом чаще встречались в группе 2с – 7 (30,4 %), – чем в группе 1с – 10 (9,2 %) ($p = 0,01$, χ^2 с поправкой Yates). В дальнейшем, на фоне проведенного лечения, у всех больных обеих групп сформировался ФКТ.

Значительное количество пациентов обеих групп являлось массивными

бактериовыделителями – 108 (99,08 %) в 1с группе и 23 (100 %) в 2с группе.

Бронхоплевроролечные осложнения ОТ зафиксированы в 37,6 % случаев основной группы и в 47,8 % – группы сравнения ($p = 0,36$, χ^2). Среди интраоперационных осложнений наиболее часто встречали травматический пневмоторакс – 7 (5,3 %) случаев, остальные осложнения носили единичный характер, различий между группами не выявлено (Таблица 6.3.2). У всех пациентов, у которых во время выполнения пневмолиза был травматический пневмоторакс, дополнительно устанавливали дренаж в плевральную полость, что позволило ликвидировать осложнение. Больному, у которого при выполнении пневмолиза с техническими сложностями, обусловленными тотальной облитерацией плевральной полости вследствие выраженного спаечного процесса, возникло вскрытие каверны и образовавшееся отверстие в стенке каверны было ушито, а затем, после окончания операции и экстубации пациента, при помощи ФБС был установлен эндобронхиальный клапан в верхнедолевой бронх со стороны проведенной операции (справа). Послеоперационный период протекал без осложнений, дренаж удален через 4 дня после операции. Таким образом, все возникшие интраоперационные осложнения были купированы и в дальнейшем неблагоприятных последствий не возникало.

Таблица 6.3.2 – Характеристика бронхоплевроролечных осложнений у больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство ($n = 132$).

Виды осложнений	Сравниваемые группы				p*
	1с группа (n = 109)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
Интраоперационные осложнения					
Травматический пневмоторакс	5	4,6	2	8,7	0,77
Вскрытие каверны	1	0,9	0	0,0	—
Послеоперационные осложнения					
Пневмония	5	4,6	1	4,3	0,61
Травматический неврит	7	6,4	2	8,7	0,95
Прогрессирование туберкулезного процесса	23	21,1	5	21,7	0,83
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

У 5 (4,6 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,3 %) – в 2с группе возникла послеоперационная гипостатическая пневмония на стороне операции. Осложнение было устранено путем применения санационной ФБС, антибактериальной и ингаляционной терапии, проведением постурального дренажа.

Вследствие травматизации плечевого сплетения во время операции при проведении пневмолиза у 7 (6,4 %) пациентов 1с группы и у 2 (8,7 %) – 2с группы возникал травматический неврит, который устранили проведением обезболивающей терапии, витаминотерапии, физиотерапии, массажа и не оказал негативного влияния на течение послеоперационного периода после ОТ.

Несмотря на проводимую химиотерапию, в позднем послеоперационном периоде возникло прогрессирование туберкулезного процесса у 23 (21,1 %) больных 1с группы и у 5 (21,7 %) – 2с группы. У всех этих пациентов сохранялось бактериовыделение и фиброзные каверны, увеличилась перикавитарная инфильтрация и очаговое обсеменение. Распространенный деструктивный специфический процесс привел к дезорганизации легочной ткани с выраженными фиброзными изменениями и нарушением местного кровообращения. Эти процессы препятствовали, во-первых, проникновению химиопрепаратов в пораженную легочную ткань и, во-вторых, воздействию хирургического коллапса и лечебного ателектаза клапанной бронхоблокации. Различий по спектру и частоте развития осложнений не выявлено.

После выполнения ОТ больных переводили для продолжения лечения в терапевтические отделения противотуберкулезных учреждений, где они продолжали получать комплексную специфическую химиотерапию.

Непосредственную эффективность оценивали через 12 месяцев после операции. Результаты оценивали на основании контрольного клинического, рентгенологического и микробиологического обследования. Непосредственные результаты коллапсохирургического лечения представлены в Таблице 6.3.3.

Полный клинический эффект (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни) был достигнут у 70 (64,2 %) пациентов 1с группы и у 14 (60,9 %) пациентов группы 2с ($p = 0,76$, χ^2). Улучшение (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, но

нарастание ДН, снижающей качество жизни) было у 16 пациентов 1с группы (14,7 %) и у 5 (21,74 %) пациентов группы 2с ($p = 0,59$, χ^2 с поправкой Yates). Таким образом, непосредственный клинический эффект с прекращением бактериовыделения и закрытием полостей распада наблюдали у 86 (78,9 %) пациентов 1с группы и у 19 (82,6 %) пациентов 2с группы. Стабилизация процесса (уменьшение размеров полостей деструкции, снижение массивности бактериовыделения, наличие ДН, снижающей качество жизни) была у 17 (15,5 %) пациентов 1с группы и у 3 (13,0 %) 2с группы ($p = 0,99$, χ^2 с поправкой Yates). Ухудшение (прогрессирование туберкулезного процесса, сохранение или появление бактериовыделения) зафиксировано у 6 (5,5 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,35 %) группы 2с ($p = 0,77$, χ^2 с поправкой Yates).

Таблица 6.3.3 – Оценка непосредственных результатов лечения у больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство ($n = 132$)

Непосредственные результаты лечения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 109)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
Полный клинический эффект	70	64,2	14	60,9	0,76
Улучшение	16	14,7	5	21,7	0,59*
Стабилизация процесса	17	15,6	3	13,0	0,99*
Обострение	6	5,5	1	4,4	0,91*
Всего	109	100,0	23	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Среди 108 больных-бактериовыделителей в 1с группе через 12 месяцев после операции у 86 (78,90 %) пациентов использование ОТ обеспечило прекращение бактериовыделения, среди них у 70 человек (64,22 %) в течение первых двух месяцев после операции (Таблица 6.3.4).

В 2с группе из 23 оперированных больных-бактериовыделителей абациллировано 18 (78,26 %) человек ($p = 0,94 \chi^2$), в течение первых двух месяцев – 14 (60,87 %) пациентов ($p = 0,72 \chi^2$).

Таблица 6.3.4 – Динамика прекращения бактериовыделения у сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 131)

Динамика прекращения бактериовыделения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 108)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
Прекращение в течение первых 2 месяцев	70	64,8	14	60,9	0,72
Прекращение в течение 3 месяцев	15	13,9	4	17,4	0,91*
Прекращение в течение 4 месяцев и более	1	0,9	0	0,00	—
Сохранение бактериовыделения	22	20,4	5	21,7	0,96
Всего	108	100,0	23	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

На рисунке 6.3.1 представлены сроки прекращения бактериовыделения.

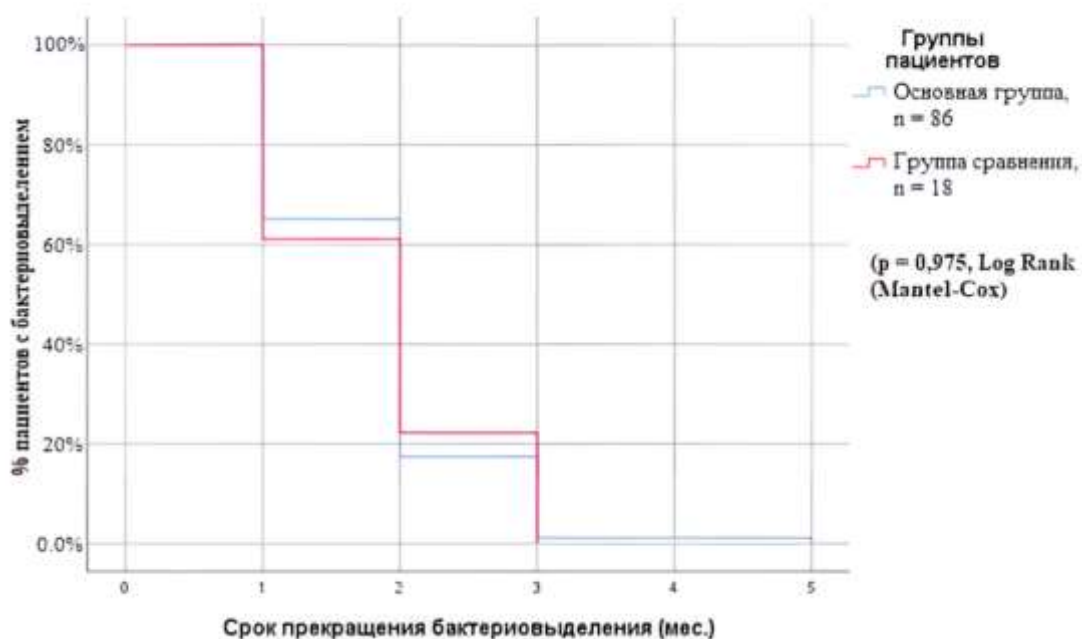


Рисунок 6.3.1– Сроки прекращения бактериовыделения у наблюдаемых групп пациентов перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 104)

Бактериовыделение прекратилось в среднем на $(1,849 \pm 0,084)$ мес. у пациентов 1с группы и на $(1,833 \pm 0,185)$ мес. в группе 2с ($p = 0,975$, Log Rank (Mantel-Cox) (см. Рисунок 6.3.1).

Благодаря достижению коллапса легкого под остеопластической торакопластикой, и временного лечебного ателектаза после КББ в течение 12 месяцев удалось добиться закрытия каверн в 70 (64,22 %) случаях в 1с группе, и в 14 (60,87 %) – в 2с группе (Таблица 6.3.5) ($p = 0,76$, χ^2). Ликвидация деструктивных изменений в течение первых двух месяцев после операции в 1с группе наступила у 40 (36,7 %) больных, в группе 2с – у 7 (30,43 %) ($p = 0,56$, χ^2).

Таблица 6.3.5 – Динамика закрытия полостей распада у сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство ($n = 84$)

Динамика закрытия полостей распада	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 70)		2с группа (n = 14)		
	абс.	%	абс.	%	
Закрытие в течение первых 2 месяцев	40	47,6	7	50,0	0,62
Закрытие в течение 3 месяцев	21	25,0	3	21,4	0,74*
Закрытие в течение 4 месяцев и более	9	10,7	4	28,6	0,28*
Всего	70	100,0	14	100,0	0,76
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Установлено, что ликвидация полостей распада в основной группе происходила в среднем за $(2,571 \pm 0,103)$ мес., в группе сравнения – за $(2,643 \pm 0,289)$ мес. ($p = 0,742$, Log Rank (Mantel-Cox) (Рисунок 6.3.2).

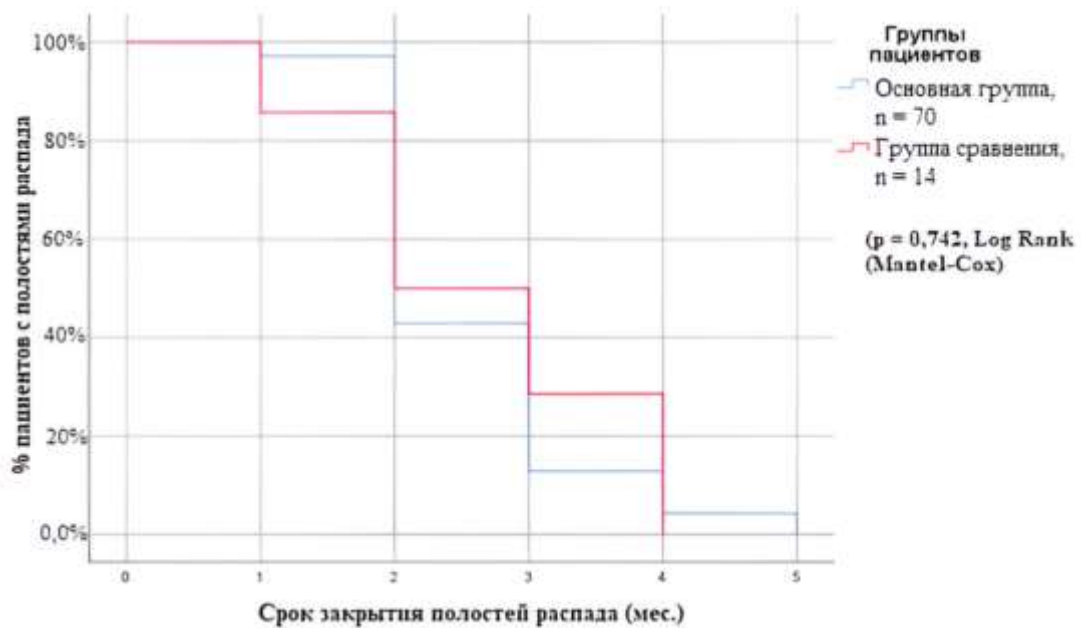


Рисунок 6.3.2 – Сроки ликвидации полостных изменений у пациентов наблюдаемых групп, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 84)

К 12-му месяцу в 1с группе значительное улучшение было достигнуто у 70 (64,22 %) больных (см. Таблицу 6.3.3). У всех этих пациентов применение ОТ вместе с КББ, позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия фиброзных полостей распада. В группе 2с в результате коллапсохирургического вмешательства (ОТ) и КББ значительное улучшение было достигнуто в 14 (60,87 %) случаях ($p = 0,76$, χ^2).

У 16 из 109 больных 1с группы (14,7 %) и у 4 из 23 пациентов 2с группы (17,39 %) после проведенного комплексного лечения отмечалась положительная динамика ($p = 0,99$, χ^2 с поправкой Yates), которую расценили как улучшение: уменьшение размеров каверн, стихание явлений инфильтрации, снижение массивности бактериовыделения до олигобациллярности. У этих пациентов остеопластическая торакопластика вызвала благоприятное течение специфического процесса.

У 23 (21,1 %) больных 1с и 5 (21,74 %) пациентов 2с группы ($p = 0,83$, χ^2 с поправкой Yates) зарегистрировано ухудшение, у пациентов развилось послеоперационное прогрессирование туберкулеза в виде нарастания явлений

инфильтрации и увеличения размеров каверн в оперированном и противоположном легком, сохранения массивного бактериовыделения.

При оценке эффективности коллапсохирургического лечения было установлено, что у большинства пациентов, включенных в исследование, отмечалось снижение показателей функции внешнего дыхания (Таблица 6.3.6).

Исследование ФВД проводили пациентам обеих групп несколько раз до оперативного вмешательства, через 14 дней после проведения операции и через 90 дней после операции. Установлено, что в 1с группе изначально отмечались более низкие показатели ФВД, чем в группе 2с, поскольку в 1с группе было больше пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Средний уровень ЖЕЛ в 1с группе был равен $(73,23 \pm 6,74) \%$ от должного, в группе 2с данный показатель был равен $(83,26 \pm 2,43) \%$ от должного ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). При этом через 14 дней после проведения операции отмечено снижение уровня ЖЕЛ на 10,17 % в 1с группе ($p < 0,001$, T Вилкоксона) и на 5,48 % в группе 2с ($p < 0,001$, T Вилкоксона), отличия между группами значимы ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Через 90 дней после операции отмечается повышение уровня ЖЕЛ на 7,92 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона) в 1с группе и на 3,78 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона) в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни).

Показатель объема формированного выдоха за 1 секунду в 1с группе $(81,39 \pm 6,75) \%$ ($p < 0,001$, T Вилкоксона) исходно также был ниже, чем в группе 2с – $(88,91 \pm 2,84) \%$ ($p < 0,001$, T Вилкоксона) ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Через 14 дней после проведенной операции уровень ОФВ₁ снизился в 1с группе на 5,5 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона), а в группе 2с – на 4,61 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона), отличия между группами значимы ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). На 90-й день после операции отмечается повышение значения ОФВ₁ на 3,22 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона) в 1с группе и на 0,66 % ($p < 0,001$, T Вилкоксона) в группе 2с, отличия между группами значимы ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). При оценке значений ФЖЕЛ и индекса Тиффно у наблюдаемых пациентов, зафиксированы отличия как между группами ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), так и в пределах

одной группы на разных этапах исследования ($p < 0,001$, Т Вилкоксона) (Таблица 6.3.6).

Таблица 6.3.6 – Средние показатели функции внешнего дыхания у сравниваемых групп пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство ($n = 132$)

Показатели ФВД	Периоды исследования					
	до операции		через 14 дней после операции		через 90 дней после операции	
	1с группа	2с группа	1с группа	2с группа	1с группа	2с группа
ЖЕЛ в % от должного	$73,23 \pm 6,74$	$83,26 \pm 2,43$	$63,06 \pm 7,29$	$77,78 \pm 2,41$	$70,98 \pm 6,39$	$81,26 \pm 2,15$
ФЖЕЛ в % от должного	$71,95 \pm 6,78$	$80,13 \pm 2,39$	$61,58 \pm 7,19$	$75,52 \pm 2,35$	$67,83 \pm 7,33$	$78,43 \pm 2,84$
ОФВ ₁ в % от должного	$81,39 \pm 6,75$	$88,91 \pm 2,84$	$75,89 \pm 6,32$	$84,3 \pm 2,99$	$79,11 \pm 6,69$	$84,96 \pm 3,08$
Индекс Тиффно	$75,33 \pm 6,73$	$85,65 \pm 2,74$	$71,31 \pm 6,73$	$81,13 \pm 2,89$	$73,56 \pm 6,69$	$83,78 \pm 2,82$
РаО ₂ , мм рт. ст.	$83,82 \pm 12,7$	$85,17 \pm 1,89$	$83,01 \pm 12,56$	$84,78 \pm 1,9$	$83,94 \pm 12,2$	$85,57 \pm 1,64$
РаСО ₂ , мм рт. ст.	$44,4 \pm 4,18$	$40,52 \pm 1,5$	$44,55 \pm 4,41$	$40,57 \pm 1,23$	$44,18 \pm 4,17$	$39,96 \pm 1,02$

При оценке динамики изменения показателя парциального давления кислорода в артериальной крови установлено, что исходно в 1с группе РаО₂ на 1,35 мм рт. ст. ниже, чем в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). На 14-е сутки после операции снижение уровня РаО₂ в 1с группе более чем в 2 раза превышает снижение РаО₂ в группе 2с: на 0,81 мм рт. ст. в 1с группе и на 0,39 мм рт. ст. в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Снижение уровня РаО₂ в группе 2с не значимо ($p = 0,07$, Т Вилкоксона), тогда как в группе 1с выявлено более значимое

снижение ($p = 0,003$, Т Вилкоксона). На 90-е сутки после операции значения PaO_2 в обеих группах возвращаются практически к исходному уровню: $p = 0,9$, Т Вилкоксона – в 1с группе, и $p = 0,07$, Т Вилкоксона – в группе 2с, при этом уровень PaO_2 в 1с группе ($83,94 \pm 12,2$) мм рт. ст., ниже уровня ($85,57 \pm 1,64$) мм рт. ст. группы 2с, выявлены отличия между группами ($p < 0,001$, U Манна – Уитни).

Таким образом, установлено, что наличие ЛВИБ у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях ФВД, показатели ЖЕЛ в среднем на 10,03 % ниже, чем в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), ФЖЕЛ на 8,18 % ниже показателей группы 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), индекс Тиффно – на 10,3 % ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Парциальное давление кислорода ниже на 1,35 % в 1с группе, чем в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни).

После проведения коллапсохирургического лечения происходило более значительное (в среднем на 5 %) снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ в 1с группе, чем в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Восстановление показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ 1с группы через 90 дней происходило на 4,44 % и на 3,34 % соответственно ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Динамика показателей газов крови имела схожую тенденцию, в 1с группе уровень PaO_2 на 1,35 мм рт. ст. ниже, чем в группе 2с ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). После операции на 14-й день зафиксировано снижение уровня PaO_2 в обеих группах менее чем на 1 мм рт. ст., но на 90-й день отмечалось восстановление данного показателя выше исходных уровней PaO_2 с разницей между группами в 1,63 мм рт. ст. ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). При оценке динамики показателя внутри группы, было установлено, что снижение уровня PaO_2 в группе 2с не значимо ($p = 0,07$, Т Вилкоксона), тогда как в 1с группе выявлены отличия ($p = 0,003$, Т Вилкоксона). На 90-е сутки после операции значения PaO_2 в обеих группах вернулись практически к исходному уровню: $p = 0,9$, Т Вилкоксона – в 1с группе, и $p = 0,07$, Т Вилкоксона – в группе 2с.

Эндобронхиальный клапан устанавливали пациентам обеих групп в среднем на ($14,65 \pm 3,2$) день. В 1с группе КББ была проведена 106 (97,25%) пациентам, у

остальных клапан не удалось установить, из-за анатомических особенностей бронхиального дерева. В группе 2с КББ проведена в 100% случаев.

Средний срок клапанной бронхоблокации составил $(12,94 \pm 2,2)$ мес.

В результате лечения методом КББ у части пациентов обеих групп были выявлены осложнения, у некоторых пациентов отмечено сочетание выявленных осложнений. Всего в 1с группе зарегистрированы осложнения у 28 (25,69 %) пациентов, в группе 2с – у 4 (17,39 %) пациентов ($p = 0,56$, χ^2 с поправкой Yates). Обтурационный бронхит выявлен в 10 (9,17 %) случаях в 1с группе, и в 1 (4,35 %) – в группе 2с ($p = 0,72$, χ^2 с поправкой Yates). Миграция эндобронхиального клапана в разные сроки после установки произошла у 6 (5,5 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,35 %) пациента группы 2с ($p = 0,77$, χ^2 с поправкой Yates). Клиническую симптоматику, возникающую после установки эндобронхиального клапана, регистрировали в 1с группе у 22 (20,18 %) человек, в группе 2с – у 4 (17,39 %) ($p = 0,98$, χ^2 с поправкой Yates).

Отдаленные результаты оценивали в обеих группах в среднем через $(40,5 \pm 11,1)$ мес. (Таблица 6.3.7).

Таблица 6.3.7 – Отдаленные результаты лечения у пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство ($n = 132$)

Отдаленные результаты лечения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 109)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
Клиническое излечение после ОТ	55	50,5	8	34,8	0,25*
Клиническое излечение после последовавшей резекционной операции	30	27,5	9	39,13	0,39*
Обострение	19	17,43	5	21,74	0,84*
Рецидив	5	4,59	1	4,35	0,61*
Всего	109	100,0	23	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

При оценке отдаленных результатов клиническое излечение было зафиксировано в 1с группе у 55 (50,46 %) пациентов после ОТ и у 30 (27,52 %) после последовавшей резекционной операции, то есть у 85 (77,8 %) пациентов. В группе 2с клиническое излечение было у 8 (34,78 %) после ОТ и у 9 (39,13 %) второй операции резекционного плана, то есть у 17 (73,9 %) больных ($p = 0,88$, χ^2 с поправкой Yates). Обострение процесса отмечено у 19 (17,43 %) пациентов 1с группы и у 5 (21,74 %) – 2с группы ($p = 0,84$, χ^2 с поправкой Yates). Рецидив специфического процесса зафиксирован у 5 (4,59 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,35 %) – 2с группы ($p = 0,61$, χ^2 с поправкой Yates).

Для иллюстрации эффективности остеопластической торакопластики справа с последующей клапанной бронхоблокацией правого В6, выполненной больному распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом правого легкого с воспалительными изменениями ТБД, приводим следующий клинический пример.

Больной Б., 36 лет, проживает в Республике Тыва.

Патология в легких выявлена при прохождении профилактического осмотра в 2015 году. Взят на учет в противотуберкулезном диспансере по поводу инфильтративного туберкулеза S1-S2 правого легкого в фазе распада и обсеменения. Лечился амбулаторно по режиму лекарственно-чувствительного ТБ. С 2017 года самовольно отказался от лечения, т. к. посчитал его неэффективным. В июне 2019 года отметил ухудшение самочувствия в виде появления одышки, кашля с небольшим количеством гнойной мокроты (до 20 мл в сутки), повышения температуры тела до 37,5 °С, появилось кровохарканье. Обратился в противотуберкулезный диспансер, после комплексного обследования был выставлен диагноз «Фиброзно-кавернозный туберкулез S1-S2 правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. Прогрессирующее течение. МБТ (+). МЛУ». По данным ТЛЧ выявлена МЛУ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, ПАСК. Пациент отказался от предложенного стационарного лечения и самостоятельно продолжил прием препаратов первого ряда в амбулаторных условиях. На фоне проводимого лечения сохранялись

полостные изменения в правом легком и бактериовыделение. После консультации фтизиохирурга, направлен на хирургическое лечение в ННИИТ. При поступлении больной предъявлял жалобы на кашель с умеренным количеством гнойной мокроты, одышку при физической нагрузке. При аускультации выслушивалось везикулярное дыхание слева, справа – жесткое дыхание. Температура тела 36,8 °С. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 20 в минуту.

При проведении МСКТ ОГК легочные поля симметричны, бронхо-сосудистый рисунок прослеживается до плащевой зоны (Рисунок 6.3.3). Верхняя доля правого легкого уменьшена в размерах, к костальной плевре плотно прилежит субплеврально расположенный участок консолидации размерами 36 × 80 × 33 мм с наличием полости распада с максимальными размерами 23 × 61 × 35 мм, с неровными утолщенными стенками и признаками перикавитарной инфильтрации в пределах доли. По всем легочным полям с обеих сторон, особенно в верхней доле, S4, S8 правого легкого определяются многочисленные разнокалиберные очаги с четким контуром до 9 мм с тенденцией к слиянию. Корни легких структурны, не расширены. Трахея и крупные бронхи проходимы, просветы их не изменены, хрящевой остов склерозирован. Средостение структурно, не смещено, все анатомические структуры отчетливо дифференцируются. Увеличенных лимфатических узлов в зоне сканирования не выявлено. По данным рентгенологического архива отмечено сохранение каверны в правом легком, данных за нарастание очагово-инфильтративных изменений нет.

При проведении диагностической бронхоскопии (Рисунок 6.3.4) выявлен двухсторонний диффузный катаральный эндобронхит I степени воспаления, слизисто-гнойный эндобронхит правого ВДБ III степени воспаления, промежуточного и правого главного бронхов II степени воспаления. Эндоскопические признаки туберкулеза правого ВДБ, промежуточного и правого главного бронхов, трахеи, инфильтративная форма. Деформация трахеи, бронхов правого легкого.

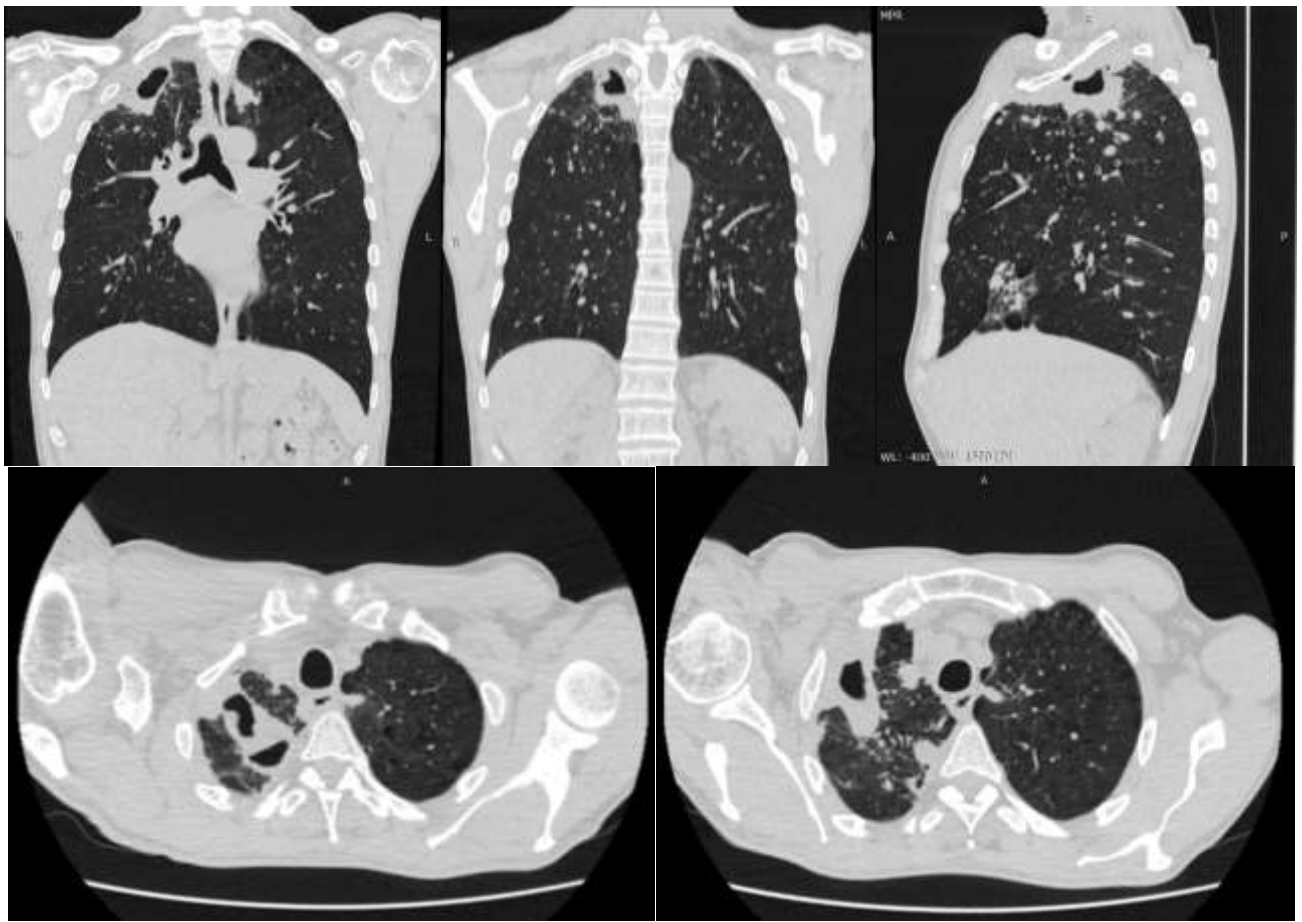


Рисунок 6.3.3 – МСКТ ОГК больного Б., 36 лет, перед операцией



Рисунок 6.3.4 – Эндофотография правого ВДБ больного Б., 36 лет

Спирография: жизненная емкость легких в пределах вариантов нормы.

Начальные признаки нарушения бронхиальной проходимости.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,71 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 140 г/л, лейкоциты – $10,7 \times 10^9/л$, СОЭ – 20 мм/ч.

При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ более 10 на одно поле зрения. В посевах мокроты на жидкие среды отмечается рост МБТ 100–200 колоний.

После проведенного комплексного обследования выставлен диагноз: «Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и тотального обсеменения. МБТ (+). МЛУ (H, R, S, E, Et, P_{asc}). 2А гр. ДН. Туберкулез бронхов правого легкого, трахеи, инфильтративная форма».

Назначена противотуберкулезная химиотерапия по режиму МЛУ ТБ с учетом чувствительности возбудителя: бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, циклосерин, пипразинамид.

Учитывая распространенность процесса справа, наличие тотального специфического поражения трахеобронхиального дерева, сохраняющееся массивное бактериовыделение МЛУ МБТ, больному показано выполнение четырехреберной остеопластической торакопластики справа.

Операция проведена 21.10.2019. Длительность операции 45 мин., интраоперационная кровопотеря составила 150 мл. Дренаж удален на 4-е сутки. 05.11.2019 в правый верхнедолевой бронх установлен эндобронхиальный клапан. Осложнения после проведенной четырехреберной остеопластической торакопластики справа в сочетании с КББ не возникали.

После выписки из ННИИТ больной продолжал в течение 12 месяцев амбулаторное лечение в противотуберкулезном диспансере по месту жительства по режиму МЛУ ТБ. В плановом порядке госпитализирован в ННИИТ 01.12.2020 для удаления эндобронхиального клапана (длительность клапанной бронхоблокации составила 12 месяцев). На контрольном обследовании (Рисунки 6.3.5 и 6.3.6): деструктивные изменения в легком не определялись. Прекращение бактериовыделения зафиксировано через семь месяцев после операции.



Рисунок 6.3.5 – Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б., 36 лет, через 12 месяцев после операции

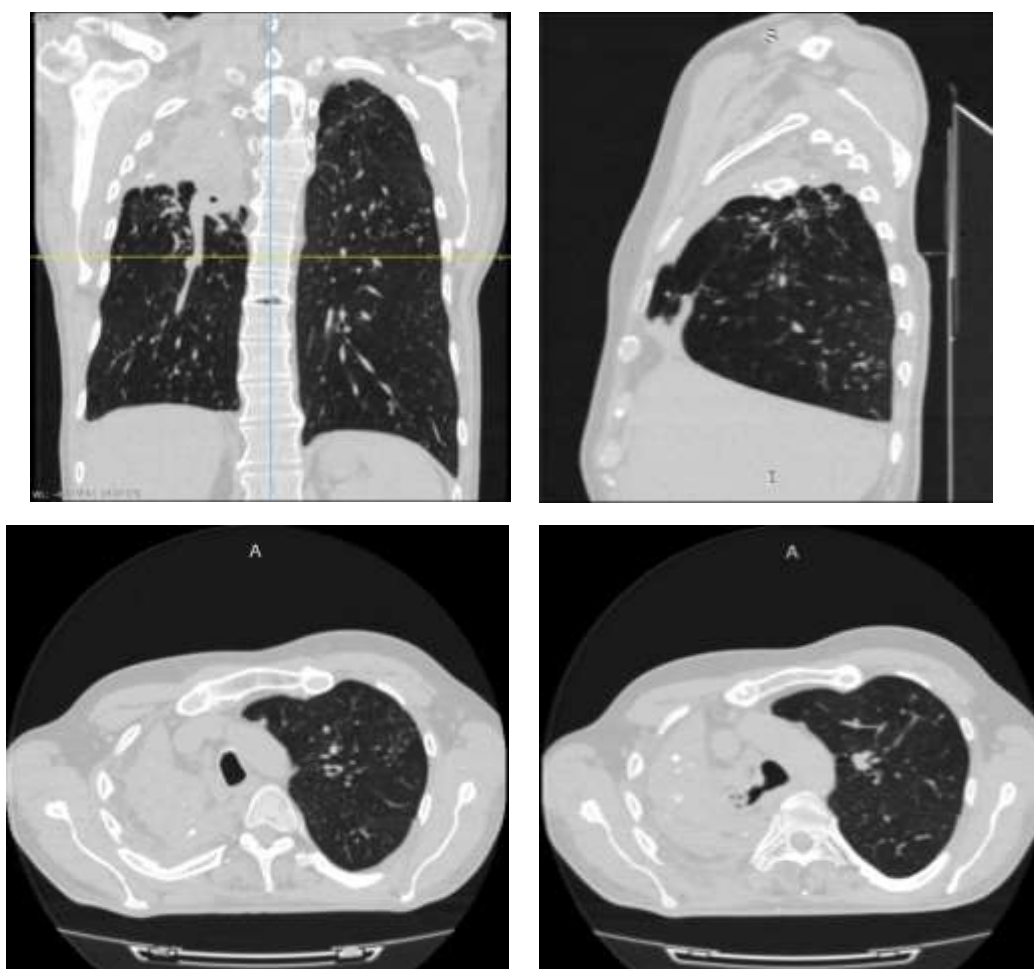


Рисунок 6.3.6 – МСКТ ОГК больного Б., 36 лет, через 12 месяцев после операции

Таким образом, наличие у пациента ЛВИБ не повлияло на результаты лечения и развитие осложнений. Но проведение оперативного лечения в более ранние сроки от момента возобновления химиотерапии позволило сократить как период бактериовыделения, так и общую продолжительность лечения пациента с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом и МЛУ МБТ. Установка клапанного бронхоблокатора в крупный бронх через 2 недели после остеопластической торакопластики в сочетании с эффективной схемой противотуберкулезной терапии по режиму МЛУ ТБ с включением современных противотуберкулезных препаратов (бедаквилина и линезолида) привела к успеху лечения через 12 месяцев пациента, лечение которого ранее было неэффективно.

6.4 Влияние локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов методом клапанной бронхоблокации. Оценка эффективности предлагаемого алгоритма ведения пациентов

Методику клапанной бронхоблокации применяли для лечения 275 (28,74 %) пациентов (Таблица 6.4.1), согласно разработанному алгоритму (Приложение А, Рисунок А1). В 1b группе было 108 пациентов с КББ и ЛВИБ (23,43 %), в группе 2b – 167 пациентов с КББ без ЛВИБ (33,67 %) ($p = 0,005$, χ^2).

Таблица 6.4.1 – Клинические формы туберкулеза у сравниваемых групп больных, (n = 275)

Форма туберкулеза	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1b группа (n = 108)		2b группа (n = 167)		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный туберкулез	85	78,7	151	90,4	0,006
Диссеминированный туберкулез	2	1,9	8	4,8	0,34*
Фиброзно-кавернозный	20	18,5	7	4,2	0,002*
Казеозная пневмония	1	0,9	1	0,6	0,67*
Всего	108	100,0	167	100,0	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Наибольшее количество пациентов были с инфильтративным туберкулезом легких: 85 (78,7 %) – в 1b группе и 151 (90,42 %) – в группе 2b ($p = 0,006$, χ^2). Больных с ФКТ: 20 (18,52 %) – в 1b группе и 7 (4,19 %) – в 2b группе ($p = 0,002$, χ^2 с поправкой Yates). В 1b группе преобладали бактериовыделители – 107 (99,07 %) больных, в группе 2b – 95 (56,89 %) ($p < 0,001$, χ^2).

По формам локального воспаления в бронхиальном дереве у пациентов 1b группы преобладал дренажный гнойный эндобронхит – 88 (81,48 %) человек (Таблица 6.4.2).

Таблица 6.4.2 – Формы эндобронхита и степень воспаления трахеобронхиального дерева у пациентов основной группы ($n = 108$)

Форма эндобронхита	значение	Степень воспаления					
		до I степени		до II степени		до III степени	
		МБТ «+»	МБТ «←→»	МБТ «+»	МБТ «←→»	МБТ «+»	МБТ «←→»
Инфильтративный туберкулез (n = 85)							
Гнойный	абс.	14	0	43	0	9	0
	%	16,47	0,00	50,59	0,00	10,59	0,00
Гипертрофический	абс.	0	1	0	0	0	0
	%	0,00	1,18	0,00	0,00	0,00	0,00
Катаральный	абс.	9	0	7	0	2	0
	%	10,59	0,00	8,24	0,00	2,35	0,00
Фиброзно-кавернозный туберкулез (n = 20)							
Гнойный	абс.	0	0	11	0	8	0
	%	0,00	0,00	55,0	0,00	40,0	0,00
Катаральный	абс.	0	0	1	0	0	0
	%	0,00	0,00	5,0	0,00	0,00	0,00
Диссеминированный туберкулез (n = 2)							
Гнойный	абс.	0	0	1	0	1	0
	%	0,00	0,00	50,0	0,00	50,0	0,00
Казеозная пневмония (n = 1)							
Гнойный	абс.	0	0	1	0	0	0
	%	0,00	0,00	100,0	0,00	0,00	0,00
Всего (n = 108)	абс.	23	1	64	0	20	0
	%	21,3	0,93	59,3	0,00	18,5	0,00

По активности воспалительных изменений (Рисунок 6.4.1) в ТБД наибольшее количество пациентов было с I-II степенью воспаления – 88 (81,5%).

При этом в 20 (18,5 %) случаях установка эндобронхиального клапана производилась при III степени активности воспалительного процесса в ТБД, что сделало данный малоинвазивный щадящий обратимый подход методом выбора при ЛВИБ III степени.

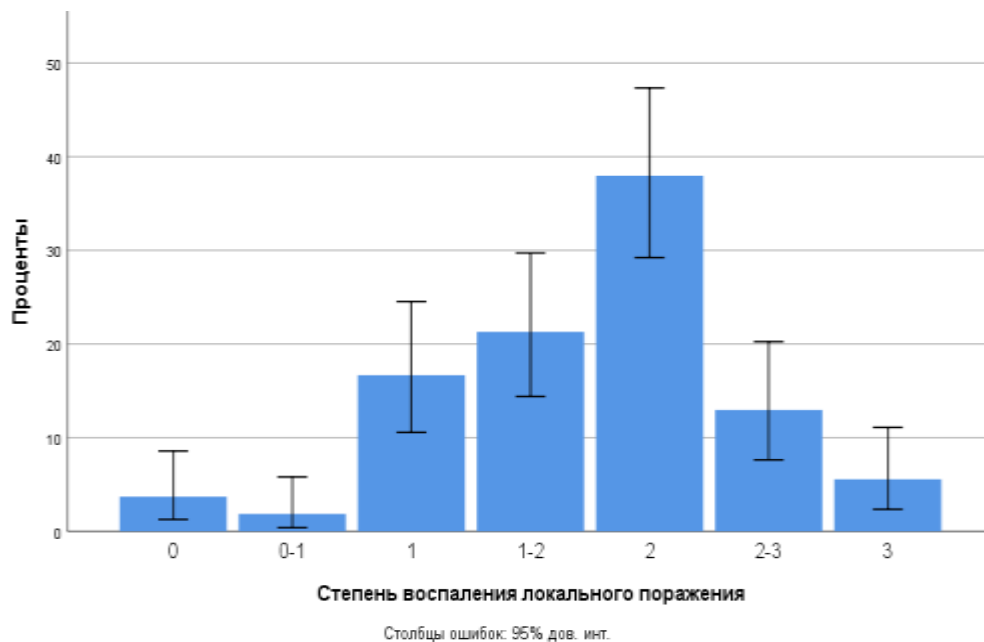


Рисунок 6.4.1 – Активность воспалительных изменений ТБД у пациентов 1b группы (n = 108)

Средняя длительность КББ составила $(200,0 \pm 10,3)$ дней в 1b группе, $(192 \pm 15,6)$ – в 2b группе ($p > 0,1$) и колебалась от 6 до 15 месяцев.

При анализе результатов лечения больных с использованием метода клапанной бронхоблокации на момент удаления клапана оценили прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, рассасывание инфильтративно-очаговых изменений в легочной ткани (Таблица 6.4.3).

У 99 (91,67 %) больных 1b группы произошло закрытие полости распада и частичное рассасывание инфильтративных изменений, а неудовлетворительные результаты лечения отмечены у 9 (8,33 %) больных. Среди больных группы 2b у

149 (89,22 %) произошло закрытие полости распада и частичное рассасывание инфильтративных изменений, неудовлетворительные результаты лечения отмечены у 18 (10,8 %) больных ($p = 0,5$, χ^2).

Таблица 6.4.3 – Результаты применения клапанной бронхоблокации в сравниваемых группах больных на момент удаления клапана ($n = 275$)

Результат лечения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1b группа (n = 108)		2b группа (n = 167)		
	абс.	%	абс.	%	
Закрытие полости, рассасывание и уплотнение инфильтративных изменений	83	76,9	113	67,7	0,1
Уменьшение полости в диаметре, частичное рассасывание инфильтративных изменений	16	14,8	36	21,6	0,16
Нарастание инфильтративных изменений, увеличение размеров полости распада	4	3,7	3	1,8	0,79*
Без динамики	5	4,6	10	6,0	0,83*
Увеличение в размере и истончение стенки полости распада	0	0,0	5	3,0	—
Всего	108	100	167	100	—
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Прекращение бактериовыделения произошло у 93 (86,9 %) пациентов 1b группы и у 85 (89,47 %) – 2b группы ($p > 0,05$, χ^2) (Таблица 6.4.4). По срокам прекращения бактериовыделения отличий также не выявлено.

Таблица 6.4.4 – Динамика прекращения бактериовыделения в сравниваемых группах, подвергшихся клапанной бронхоблокации ($n = 275$)

Группы	Всего бактериовыделителей		Прекращение бактериовыделения				
			Всего	По срокам прекращения (мес.)			
				1	2	3	4–12
1b группа ($n = 108$)	абс.	107	93	38	20	15	20
	%	$99,1 \pm 1,8$	$86,9 \pm 2,9$	$35,2 \pm 3,6$	$18,5 \pm 3,0$	$13,9 \pm 2,6$	$18,5 \pm 3,0$
2b группа ($n = 167$)	абс.	95	85	32	15	13	19
	%	$56,9 \pm 2,7$	$89,5 \pm 4,6$	$33,7 \pm 3,3$	$15,8 \pm 3,1$	$13,7 \pm 2,3$	$20,0 \pm 3,3$

В результате проводимого лечения методом КББ у части пациентов обеих групп были выявлены осложнения (Рисунок 6.4.2). Всего в 1b группе зарегистрированы осложнения у 25 (23,15 %) пациентов, в группе 2b – у 28 (16,77 %) пациентов ($p = 0,19$, χ^2). В ряде случаев имелось сочетание выявленных осложнений. Обтурационный бронхит выявлен в 8 (7,41 %) случаях в 1b группе, и в 5 (2,99 %) – в группе 2b ($p = 0,08$, χ^2). Миграция эндобронхиального клапана в разные сроки после установки произошла у 5 (4,63 %) пациентов 1b группы и у 6 (3,7 %) пациентов группы 2b ($p = 0,9$, χ^2). Клиническую симптоматику после установки эндобронхиального клапана регистрировали в 1b группе у 20 (18,52 %) человек, в группе 2b – у 25 (14,97 %) ($p = 0,54$, χ^2).

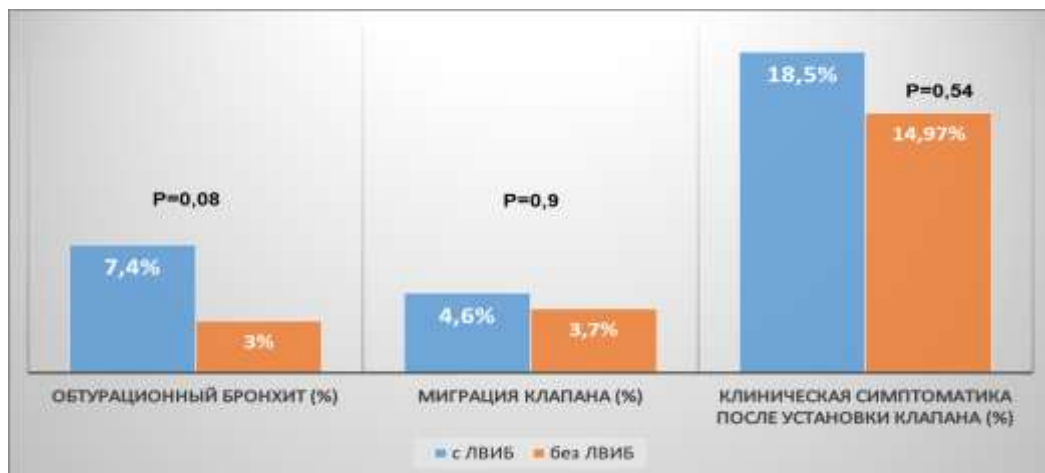


Рисунок 6.4.2 – Виды осложнений клапанной бронхоблокации, зарегистрированных у пациентов сравниваемых групп (n = 53)

При анализе выявленных осложнений было установлено, что в 1b группе обтурационный бронхит чаще выявляли у пациентов с селективной блокацией сегментарных бронхов клапанами малого диаметра (внутренний диаметр клапана менее 4 мм) у 5 (4,63 %) больных, в группе 2b зафиксирован 1 (0,6 %) случай ($p = 0,07$, χ^2 с поправкой Yates). Одной из причин большего количества миграций эндобронхиального клапана в 1b группе явилась регрессия воспалительных изменений слизистой ТБД и, соответственно, увеличение просвета блокируемого

бронха у 2 (1,85 %) больных, в группе 2b подобных случаев не было. У данных пациентов была проведена деблокация бронхиального дерева, проведен курс бронходрирующей, муколитической терапии и проведена повторная установка эндобронхиального клапана большего диаметра. Повторных осложнений у этих больных не наблюдалось.

Проведен анализ эффективности КББ у наблюдаемых пациентов (Рисунок 6.4.3).

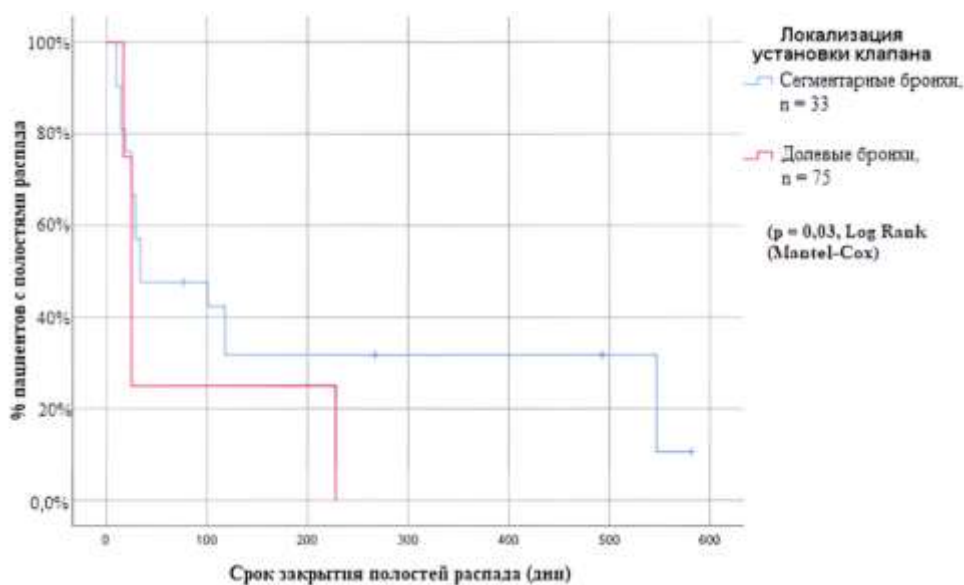


Рисунок 6.4.3 – Эффективность клапанной бронхоблокации в зависимости от локализации установки клапана у пациентов с ЛВИБ (n = 108)

В 1b группе при блокации долевых бронхов в два раза увеличивается частота успешных случаев лечения ($p = 0,03$, лог-ранговый критерий Log Rank (Mantel – Cox) в сравнении с установкой эндобронхиального клапана в сегментарные бронхи (ОШ = 2,15; 95 % ДИ [1,86; 2,45]). В группе 2b подобных различий не выявлено.

Отдаленные результаты оценивали в обеих группах в среднем через $(33,14 \pm 10,40)$ мес. При оценке отдаленных результатов (Таблица 6.4.5) установлено, что клиническое излечение зафиксировано у 86 (79,63 %) пациентов 1b группы и у 128 (76,65 %) пациентов группы 2b. Таким образом, у пациентов с

локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве в отдаленном периоде клиническое излечение наблюдали в 80 % случаев, а шансы на положительный результат лечения сопоставимы с пациентами без локальных воспалительных явлений ТБД (ОШ = 1,19; 95 % ДИ [1,13; 1,25]).

Таблица 6.4.5 – Оценка отдаленных результатов лечения у больных сравниваемых групп, подвергшихся клапанной бронхоблокации (n = 275)

Отдаленные результаты	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1b группа (n = 108)		2b группа (n = 167)		
	абс.	%	абс.	%	
Клиническое излечение	86	79,6	128	76,6	0,56
Обострение	14	13,0	26	15,6	0,54
Рецидив	8	7,4	13	7,8	0,9*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates.					

Обострение и рецидив зафиксированы у 22 (20,37 %) пациентов 1b группы и у 39 (23,35 %) пациентов группы 2b (p = 0,56, χ^2).

Таким образом, наличие у больного ЛВИБ значимо не влияет на эффективность клапанной бронхоблокации. У пациентов с локальными воспалительными изменениями ТБД целесообразно использовать метод КББ в ранние сроки, не дожидаясь купирования воспалительных изменений. Блокация долевых бронхов у пациентов с ЛВИБ в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения в сравнении с установкой эндобронхиального клапана в сегментарные бронхи (ОШ = 2,15; 95 % ДИ [1,86; 2,45], p = 0,03, лог-ранговый критерий Mantel – Cox). Спектр осложнений был сопоставим в обеих группах и не вносил значимых изменений в план ведения пациента.

Для иллюстрации эффективности клапанной бронхоблокации у больных с воспалительными изменениями в ТБД приводим клинический пример комплексного лечения инфильтративного, деструктивного туберкулеза легких.

Больной Т., 63 лет, поступил в стационар ННИИТ 24.09.2018 г. с жалобами

на влажный кашель с отхождением умеренного количества мокроты (около 20 мл в сутки), потерю массы тела на 6 кг, повышение температуры тела до 37,5 °С в вечернее время суток и по ночам, слабость.

Из анамнеза установлено, что ФЛГ обследование проводилось не регулярно, последнее (без патологических изменений) было выполнено 5 лет назад. Диагноз инфильтративного туберкулеза легких утвержден на ЦВКК в диспансере по месту жительства в июле 2018 г., после дообследования направлен на лечение в ННИИТ.

До поступления в ННИИТ лечения не получал. При поступлении состояние больного удовлетворительное. Температура тела была 36,6 °С, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 22 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, жесткое. Хрипы не выслушивались. Параклинически – в пределах референсных значений. При бактериоскопии мокроты от 27.09.2018 г. выявлены КУМ более 10 в поле зрения (+++), ПЦР исследование (Синтол) – выделена ДНК МБТ, выявлена устойчивость к рифампицину.

При исследовании ФВД от 25.09.2018 г.: Умеренное нарушение бронхиальной проходимости. Бронхиальная обструкция частично обратимая. Вентиляционная способность легких умеренно снижена. Умеренное нарушение вентиляции по обструктивному типу.

По данным ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 80 в 1 минуту. Признаки нагрузки на правое предсердие. Замедление внутрижелудочковой проводимости. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Умеренные изменения миокарда.

При диагностической видеобронхоскопии выявлен двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит I степени воспаления, дренажный гнойный эндобронхит левого $B_{1+2,3}$ II-III степени воспаления, левого B_6 – I-II степени воспаления, левого главного бронха, трахеи – I степени воспаления (Рисунок 6.4.4). При патоморфологическом исследовании биоптата из левого B_{1+2} , установлен туберкулез бронха, инфильтративная форма.

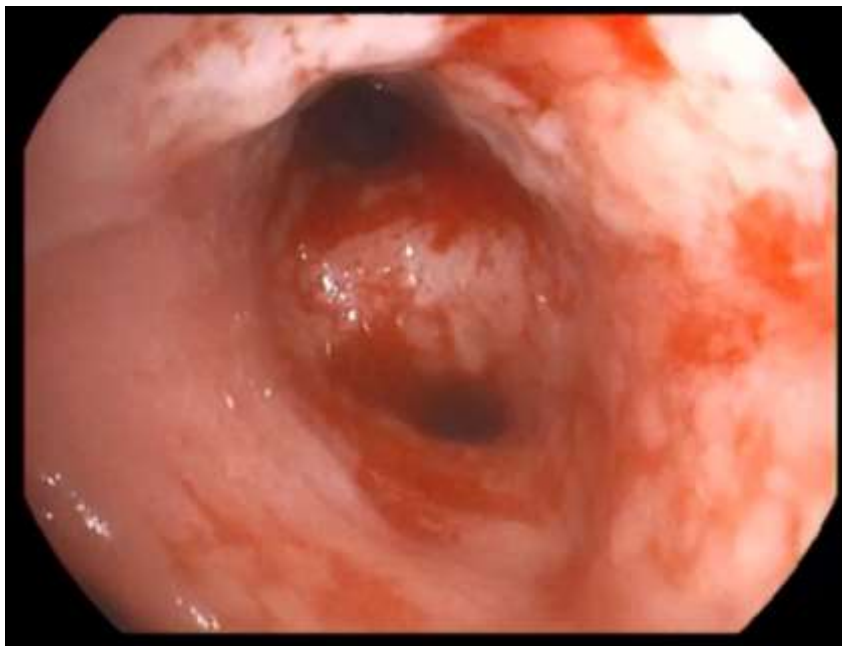


Рисунок 6.4.4 – Эндофотография больного Т., 63 лет. Туберкулез левых В_{1+2,3}.

При рентгенологическом исследовании от 01.10.2018 г. (Рисунок 6.4.5) были выявлены следующие изменения: значительное уменьшение верхней доли левого легкого в объеме с формированием фиброзно-дистрофических изменений, множественных разнокалиберных очагов разной степени плотности, двух деформированных каверн больших размеров с неравномерно утолщенными стенками и тяжами в легочную ткань. Перибронхиальная легочная ткань уплотнена. Во всех отделах обоих легких – множественные разнокалиберные полиморфные очаги на фоне деформированного легочного рисунка. Выраженные плевральные сращения нижней доли правого легкого и купола диафрагмы. Срединная тень смещена влево. Заключение: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого (поликаверноз) с признаками инфильтрации и тотального обсеменения обоих легких.

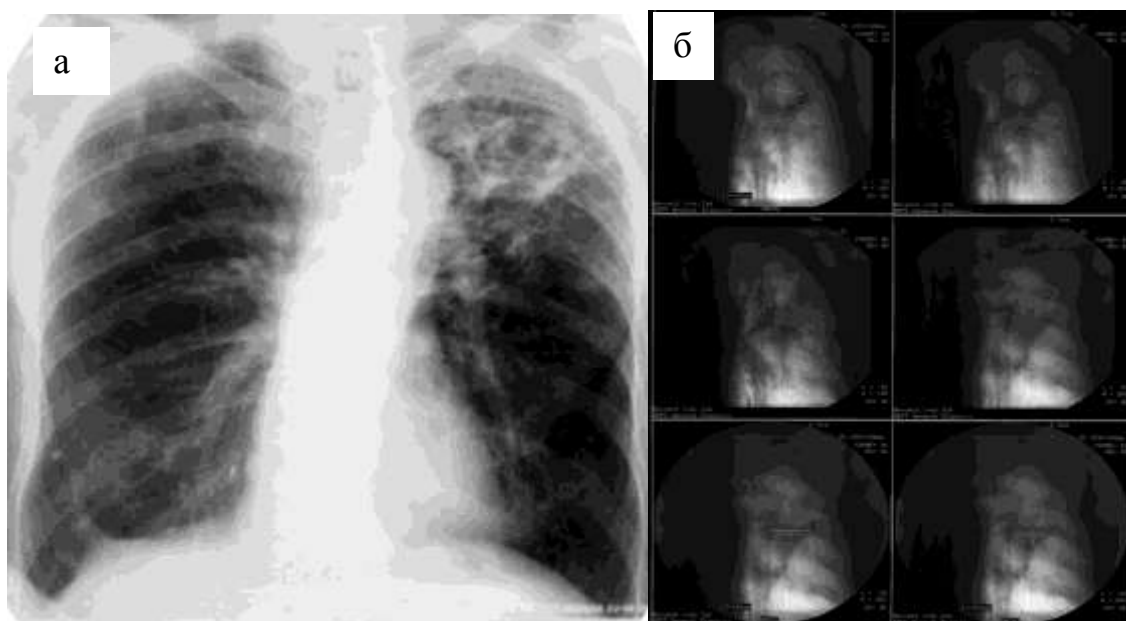


Рисунок 6.4.5 – Рентгенограммы больного Т., 63 лет, при поступлении:
а) – обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции; б) – цифровые линейные томограммы 5,0; 5,5; 9; 11; 11,5; 12 см

По результатам проведенного комплексного обследования пациенту установлен клинический диагноз: «Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли и S_6 левого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения. МБТ+. Туберкулез V_{1+2} левого легкого, инфильтративная форма». Сопутствующий диагноз: «ХОБЛ II стадии, средней степени тяжести, вторичный хронический бронхит в стадии ремиссии. ДН I степени».

Назначена схема химиотерапии согласно режиму МЛУ ТБ с учетом веса пациента (бедаквилин + линезолид + левофлоксацин + пиперазид + циклосерин + протионамид).

27.11.2018 получены результаты ТЛЧ методом абсолютных концентраций, определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину, этамбутолу. Схема лечения осталась прежней.

13.03.2019 на врачебной комиссии проведена оценка результатов лечения: за прошедшие 6 месяцев лечения произошло купирование симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии (с февраля 2019 г.), но рентгенологически существенной динамики

не отмечено.

02.04.2019 больному Т., 63 лет, проведена диагностическая видеобронхоскопия и клапанная бронхоблокация левых $B_{1+2,3}$ клапаном диаметром 12 мм. Во время проведения бронхоскопии отмечено сохранение воспалительных явлений со стороны левого $B_{1+2,3}$, и выделение из пораженных бронхов умеренного количества гнойной мокроты. В динамике активность воспалительных изменений уменьшилась до II степени. (Рисунок 6.4.6).



Рисунок 6.4.6 – Эндофотография больного Т., 63 лет, перед установкой эндобронхиального клапана. Туберкулез левых $B_{1+2,3}$.

После проведения клапанной бронхоблокации у пациента рентгенологически произошло объемное уменьшение размеров верхней доли левого легкого, положительная динамика в виде уменьшения перифокальной инфильтрации вокруг очагов, уменьшение в размерах конгломератного фокуса, полость сохраняется, нарастает фиброз (Рисунок 6.4.7).

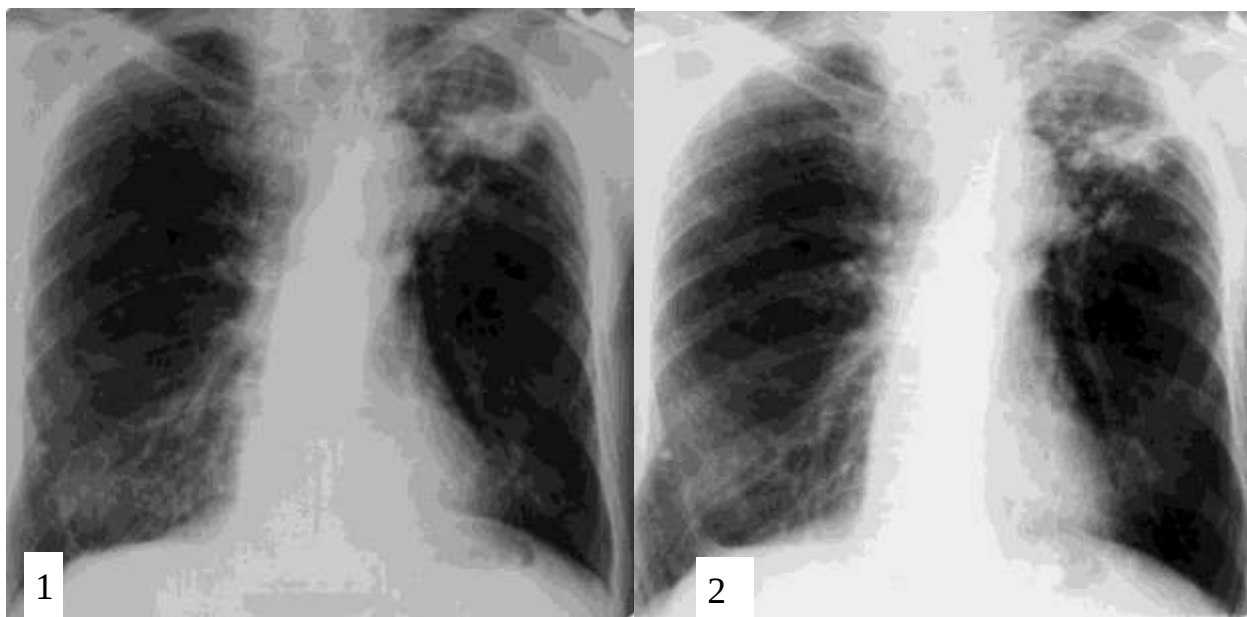


Рисунок 6.4.7. – Рентгенограммы ОГК больного Т., 63 лет, после проведения клапанной бронхоблокации: 1) – на 5-й день после установки клапана; 2) – на 30-е сутки после установки клапана

При контроле лечения от 19.12.2019 проведена МСКТ ОГК (Рисунок 6.4.8): отмечено нарастание фиброзных изменений в верхней доле (S_{1+2} , S_3) и S_6 левого легкого с уменьшением их в объеме. На месте каверн сформировался звездчатый рубец. Очаги отсева в правом легком уплотнены, без динамики. Заключение: инфильтративный туберкулез верхней доли ($S_{1-2,3}$) и S_6 левого легкого, фаза уплотнения и рассасывания.

Эндобронхиальный клапан удален 15.01.2020 г. При удалении эндобронхиального клапана эндоскопически было отмечено значительное разрастание грануляционной ткани, которая перекрывала просвет заблокированного бронха более чем на 2/3, часть грануляционной ткани была иссечена.

Через 1 месяц после извлечения эндобронхиального клапана больному была проведена оценка состояния функции внешнего дыхания: произошло увеличение ОФВ1 на 15 % от исходной фактической величины (в сравнении с исследованием от 25.09.2018 г.). ЖЕЛ – в пределах вариантов нормы. Умеренное нарушение

бронхиальной проходимости. Тест с беротеком отрицательный. Вентиляционная способность легких значительно снижена.

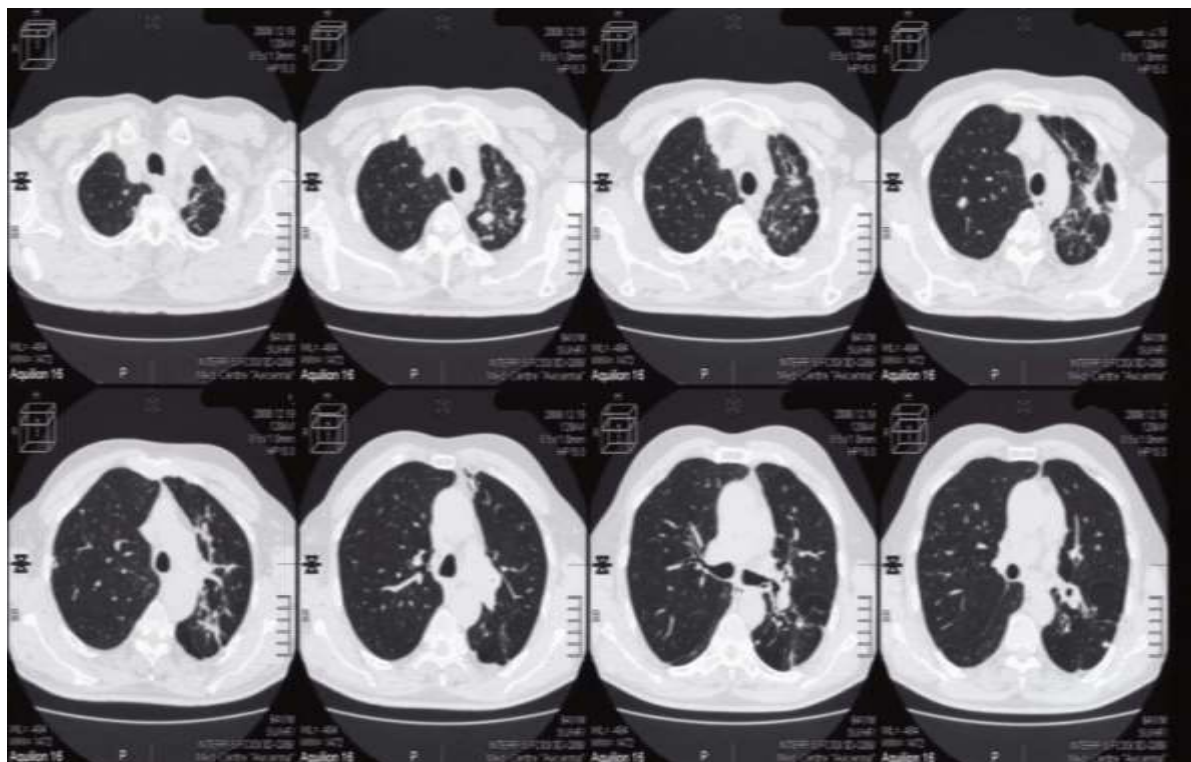


Рисунок 6.4.8 – МСКТ ОГК больного Т., 63 лет, на 15-м месяце лечения

Через 6 месяцев после удаления эндобронхиального клапана на МСКТ ОГК (Рисунок 6.4.9) от 15.03.2020 отмечено нарастание фиброза верхней доли левого легкого, дальнейшее рассасывание и уплотнение очагов. На контрольной видеобронхоскопии выявлен двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит I степени воспаления. Рубцовый стеноз левых В_{1-2,3} II степени.

В дальнейшем 14.09.2020 г. больной был переведен в III группу диспансерного наблюдения. 24.04.2022 г. было зафиксировано клиническое излечение туберкулеза легких.

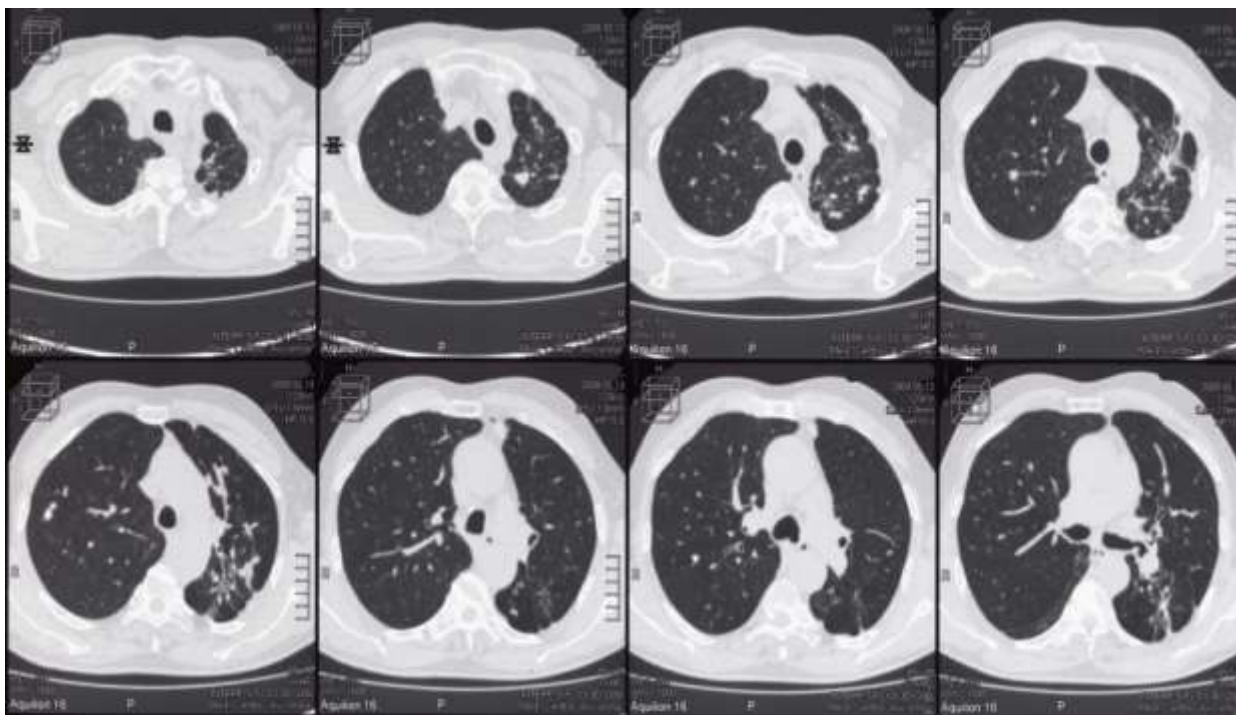


Рисунок 6.4.9 – МСКТ ОГК больного Т., 63 лет, на 21-м месяце лечения

Таким образом, применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного с ФКТ верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, с наличием туберкулеза верхнедолевого бронха слева, позволило добиться положительной динамики туберкулезного процесса с закрытием полости распада и ликвидацией бактериовыделения.

6.5 Резюме

В главе представлены результаты применения инвазивных методов лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями слизистой бронхов – пациентам выполнялись резекции легкого, пневмонэктомии, коллапсохирургические операции и клапанная бронхоблокация. В связи с риском развития послеоперационных бронхоплеврорегочных и специфических осложнений хирургические вмешательства применяли в случаях с I и II степенями активности воспаления бронхиальной стенки, при III степени предпочитали

выполнять КББ как малоинвазивный щадящий метод обратимого коллапса легочной ткани. Разработаны алгоритмы применения резекционной хирургии и КББ (Приложение А, Рисунки А1 и А2), проанализирована непосредственная и отдаленная эффективность оперативных вмешательств.

Клиническое излечение у больных, перенесших оперативное лечение резекционного плана, зафиксировано у 85,7 % основной группы и у 90,8 % группы сравнения ($p > 0,05$). Частота развития разных видов осложнений после резекционного хирургического лечения у больных туберкулезом легких с ЛВИБ I-II степени зависит от степени активности туберкулезного процесса в легком ($p < 0,0001$) и не связана с наличием у пациентов ЛВИБ ($p > 0,05$).

Иными словами, наличие у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева I-II степени активности не влияет на развитие осложнений и результативность резекционного хирургического лечения в целом, что заставляет отказаться от традиционной рекомендации не проводить резекционное вмешательство до полного восстановления слизистой бронхов.

Хороший клинический эффект комплексного лечения, включающего резекционную хирургию, проявляющийся в прекращении бактериовыделения и закрытии полостей распада, наблюдали у 86 (78,9 %) пациентов с ЛВИБ и у 19 (82,6 %) группы сравнения. Стабилизация процесса (уменьшение размеров полостей деструкции, снижение массивности бактериовыделения, наличие ДН, снижающей качество жизни) было у 17 (15,5 %) пациентов с ЛВИБ и у 3 (13,0 %) группы сравнения ($p = 0,99$, χ^2 с поправкой Yates). Ухудшение (прогрессирование туберкулезного процесса, сохранение или появление бактериовыделения) зафиксировано у 6 (5,5 %) пациентов с ЛВИБ и у 1 (4,35 %) группы сравнения ($p = 0,77$, χ^2 с поправкой Yates).

Наличие ЛВИБ у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях ФВД, показатели ЖЕЛ в среднем на 10,03 % ниже, чем в группе 2с ($p < 0,001$), ФЖЕЛ на 8,18 % ниже группы 2с ($p < 0,001$), индекс Тиффно – на 10,3 % ($p < 0,001$).

После проведения коллапсохирургического лечения происходило более

значительное (в среднем на 5 %) снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ в группе с ЛВИБ, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Восстановление показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ пациентов группы с ЛВИБ отмечено через 90 дней на 4,44 % и 3,34 % соответственно ($p < 0,001$).

Эффективность клапанной бронхоблокации у больных с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева составляет 80 %. Клапанная бронхоблокация является методом выбора при деструктивном туберкулезе легких с III степенью активности воспалительных изменений в бронхиальном дереве, когда проведение резекционного хирургического вмешательства связано с высоким риском развития ранних послеоперационных бронхоплевральных осложнений. У пациентов с локальными воспалительными изменениями ТБД целесообразно использовать метод КББ в ранние сроки, не дожидаясь купирования воспалительных изменений. Блокация долевых бронхов у пациентов с ЛВИБ в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения в сравнении с установкой эндобронхиального клапана в сегментарные бронхи. Спектр осложнений от КББ был сопоставим в обеих группах и не вносил значимых изменений в план ведения пациента.

На фоне проводимого лечения динамика воспалительных изменений слизистой ТБД оказалась сопоставима как при гистологически подтвержденном, так и при неподтвержденном туберкулезном поражении бронха, что доказывает специфический характер поражения при наличии ЛВИБ у пациентов с туберкулезом легких. Полученные данные позволяют трактовать как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» у больных туберкулезом с ЛВИБ без патоморфологического подтверждения диагноза. При наличии патоморфологической верификации диагноз следует трактовать как «подтвержденный диагноз туберкулеза бронхов».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфическое поражение бронхов при туберкулезе легких, по данным исследователей, встречается в 5,0–16,6 % [69, 106, 148], есть сообщения о более высокой частоте [118, 140]. Отношение к туберкулезу бронхов в современной фтизиатрии достаточно консервативное [19, 37, 47, 86]. Благодаря созданию новых схем и режимов химиотерапии с применением современных этиотропных препаратов достигнуты успехи в лечении различных форм туберкулеза и его осложнений, сочетания туберкулеза и других заболеваний [23, 83]. В то же время подходы к ведению пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов остались прежними и заключаются в длительном системном и местном лечении до полного исчезновения признаков воспаления по данным контрольной бронхоскопии. По мнению многих экспертов только после ликвидации воспаления в бронхах возможно проведение резекционного хирургического лечения туберкулеза легких. Однако, часто в этих случаях становится невозможным выполнить операцию из-за развившихся на фоне длительного течения туберкулеза необратимых массивных фиброзных изменений легочной ткани, распространенности процесса в легких, что сопровождается значительным снижением функции внешнего дыхания и признаками выраженной сердечной недостаточности. В связи с этим является актуальным пересмотр подходов к ведению пациентов с различными формами туберкулеза легких и локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева с учетом современных терапевтических и хирургических возможностей во фтизиатрии.

Целью данного исследования было совершенствование комплексного лечения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии на основе разработанной системы дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий.

Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование 957 больных, находившихся на лечении в ННИИТ с 2016 по 2019 год. Все больные с выявленными локальными воспалительными изменениями в

трахеобронхиальном дереве были включены в основную (I) группу – 461 пациентов, в группу сравнения (II) – вошли 496 пациентов без ЛВИБ.

В первой части исследования дана клиническая характеристика пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева. В основной группе было в 1,4 раза больше больных с сопутствующими неспецифическими заболеваниями легких (ХОБЛ/вторичный хронический бронхит) – 316 (69,9 %), чем в группе сравнения – 250 (54,8 %) (ОР 1,4; 95 % ДИ [1,21; 1,63], $p < 0,001$, χ^2). Помимо этого, в основной группе было в 1,3 раза больше больных с сахарным диабетом – 54 (11,9 %), чем в группе сравнения – 32 (7,0 %) (ОР 1,3; 95 % ДИ [1,09; 1,55], $p = 0,015$, χ^2).

Показано, что больные туберкулезом легких с наличием ЛВИБ отличались большей продолжительностью заболевания в анамнезе. Длительность заболевания туберкулезом легких (от момента постановки диагноза в случае непрерывного течения заболевания или от даты начала последнего рецидива) в основной группе составила (756 ± 153) дня, в группе сравнения – (482 ± 160) дней ($p = 0,042$).

Пациенты основной группы отличались большей распространенностью туберкулеза как на стороне основного процесса, так и в противоположном легком: в основной группе таких больных было 348 (75,5 %; ОР 2,16; 95 % ДИ [1,82; 2,55]), в группе сравнения, наоборот, преобладали пациенты с ограниченными формами туберкулеза легких – 281 (56,7 %, $p < 0,001$, χ^2). В основной группе было больше пациентов с деструкциями – 433 (93,9 %), чем в группе сравнения – 345 (69,6 %) (ОР 3,56; 95 % ДИ [2,52; 5,03], $p < 0,001$, χ^2). В основной группе больных с бактериовыделением было 443 (96,1 %), в группе сравнения – 312 (62,9 %) (ОР 6,58; 95 % ДИ [6,20; 6,97], $p < 0,001$, χ^2).

Установлено, что у пациентов основной группы был более широкий спектр лекарственной устойчивости МБТ: в целом у больных с пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ риск развития поражения бронхов выше, чем у больных с МЛУ ТБ в 1,3 раза (ОР 1,30; 95 % ДИ [1,25; 1,35]). Риск развития ЛВИБ у пациентов с МЛУ и ШЛУ выше в 3,9 раза (ОР 3,94; 95 % ДИ [3,70; 4,18]). В основной группе нежелательные

побочные реакции выявлены чаще – у 264 (57,3 %) пациентов, в группе сравнения – у 157 (31,6 %) (ОР 1,7; 95 % ДИ [1,49; 1,95], $p < 0,001$, χ^2). Это связано с большим количеством больных с пре-ШЛУ/ШЛУ в основной группе, длительно получающих противотуберкулезную терапию.

Доказано, что пациенты группы ЛВИБ имели более тяжелое течение заболевания с выраженными клиническими симптомами и лабораторными показателями, указывающими на остроту воспалительных реакций (ОР 2,9; 95 % ДИ [2,28; 3,63]). Таким образом, пациенты туберкулезом легких с ЛВИБ – это наиболее тяжелый контингент больных в сравнении с пациентами с туберкулезом, у которых отсутствовали воспалительные изменения в бронхах.

Во второй части исследования дана современная характеристика локальных воспалительных изменений бронхиального дерева, сопоставление выявленных изменений с формами туберкулеза и данными других диагностических исследований. Была предпринята попытка найти новый современный неинвазивный диагностический метод исследования с высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики ЛВИБ, альтернативный основному инвазивному методу – бронхоскопии.

Существует множество работ, отражающих рентгенологические, клинические, лабораторные особенности проявления туберкулеза легких, в которых также проведены и КТ-исследования органов грудной клетки [31, 43, 67]. В публикациях отмечено, что компьютерная томография занимает одну из ведущих позиций в диагностике ранних форм туберкулеза легких. Доказано, что МСКТ грудной клетки наиболее информативна при диагностике специфических изменений в паратрахеальной, парааортальной, трахеобронхиальной, бифуркационной группах лимфоузлов средостения [77]. Исследователи отражали диссеминированный и интерстициальный процессы в легочной ткани, однако четкой описательной КТ-картины поражения бронхиального дерева в специальной литературе не представлено. Для получения собственных объективных данных в данной работе проведено сравнение результатов эндоскопического исследования (как стандарта диагностики поражения ТБД [8,

24]), результатов иммунодиагностики (Диаскинтест), данных рентгенологических методов обследования (МСКТ ОГК, виртуальной бронхоскопии).

В результате проводимого исследования установлено, что эндоскопический метод остается единственным, позволяющим достоверно выявить воспалительные изменения в бронхиальном дереве. У большинства пациентов основной группы диагностирован гнойный эндобронхит – у 344 (74,63 %), с поражением сегментарных бронхов – у 211 (45,8 %) пациентов, долевых – у 181 (39,6 %) пациентов. У подавляющего большинства больных выраженность локальных воспалительных изменений слизистой бронхов не превышала II степень воспаления – у 419 (90,89 %), из них у четверти пациентов зафиксирована минимальная степень воспаления – 116 (25,16 %) пациентов. Почти половина – 226 (49,0 %) больных – от всего количества случаев выявления локального эндобронхита были с инфильтративной формой туберкулеза легких. Фиброзно-кавернозный туберкулез в сочетании с локальным катаральным эндобронхитом выявлен значительно реже по сравнению с другими формами туберкулеза – в 21 (11,86 %) случае. При сопоставлении больных с разными формами туберкулеза легких с разной степенью воспалительных изменений бронхиального дерева бактериовыделение отсутствовало лишь у 18 (3,9 %) человек, причем это были пациенты, степень воспалительных изменений трахеобронхиального дерева которых не превышала I (минимальная степень воспалительных изменений). У пациентов с воспалительными изменениями средней и выраженной степени всегда обнаруживалось бактериовыделение. Установлена прямая взаимосвязь массивности бактериовыделения и степени воспалительных изменений бронхов, значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0,601.

Использование пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении показало положительный результат пробы у всех наблюдаемых пациентов, но у больных с гиперергической и выраженной реакцией на пробу с Диаскинтестом риск локального поражения бронхов оказался в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 % ДИ [1,19; 3,04]), чем при других видах

чувствительности. Установлено, что слабовыраженная реакция встречалась в большинстве случаев у больных с диссеминированным туберкулезом легких ($p = 0,03$, ТТФ; ОШ = 12,75; 95 % ДИ [9,21; 16,29]) с длительностью заболевания менее 1 года.

Известно, что диагностика воспалительных изменений бронхиального дерева затруднена не только клинически, но и рентгенологически. Использование МСКТ, виртуальной бронхоскопии для оценки степени поражения, протяженности изменений зависит от выраженности и уровня поражения трахеобронхиального дерева независимо от этиологии процесса и на сегодняшний день применяется для бронхоскопической навигации.

При анализе первичных описаний результатов МСКТ ОГК установлено, что рентгенологические признаки поражения бронхиального дерева выявлены у пациентов в обеих группах. Впервые установлено, что чувствительность виртуальной бронхоскопии в диагностике ЛВИБ составляет 31 %, при специфичности 100 %. Чувствительность МСКТ ОГК высокого разрешения в диагностике ЛВИБ составила 25 %, при этом специфичность – 51 %. С увеличением степени воспалительных изменений бронхиального дерева повышается вероятность соответствия рентгенологической картины результатам бронхоскопии, коэффициент корреляции Спирмена 0,361, $p = 0,001$.

В третьей части исследования проанализирована динамика купирования воспалительных явлений в бронхиальном дереве при лечении полноценной схемой химиотерапии без назначения дополнительных методов лечения.

Установлено, что наличие у пациентов ЛВИБ не влияет на сроки прекращения бактериовыделения ($2,440 \pm 0,126$) мес. в основной группе и ($2,36 \pm 0,169$) мес. в группе сравнения; $p = 0,74$, Log Rank (Mantel – Cox), на сроки исчезновения полостей распада ($3,052 \pm 0,159$) мес. и ($3,202 \pm 0,211$) мес., $p = 0,67$, Log Rank (Mantel – Cox) и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений у пациентов исследуемых групп (135 из 173 (78,0 %) и 89 из 115 (77,4 %) больных, $p = 0,89$, χ^2).

Традиционно при наличии воспаления ТБД у больных туберкулезом для

улучшения результатов лечения многие авторы дополнительно применяют ингаляционный [25, 42, 70], лимфотропный [25, 35, 51], эндобронхиальный [50], физические методы [25] введения этиотропных препаратов.

Проведена оценка эффективности и целесообразности использования дополнительных методов лечения у пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева. Ликвидация ЛВИБ у пациентов, лечившихся только полноценно сформированной схемой этиотропной терапии без применения дополнительных методов воздействия на бронхи, происходила в среднем за $(2,130 \pm 0,121)$ мес., а у пациентов, получавших дополнительные методы лечения с невозможностью формирования полноценной схемы противотуберкулезной терапии – за $(3,610 \pm 0,116)$ мес., что в 1,7 раза дольше ($p < 0,001$, Log Rank).

При сравнении сроков купирования ЛВИБ при использовании разных видов дополнительных методов лечения бронхов оказалось, что перибронхиальное введение ПТП сокращает срок более чем на 0,5 мес. в сравнении с ингаляционным введением ПТП и эндобронхиальным введением ПТП ($p = 0,014$: Log Rank (Mantel – Cox), причем средний срок устранения ЛВИБ при перибронхиальном введении ПТП $(2,80 \pm 0,142)$ мес.) сопоставим со сроком лечения стандартными режимами ХТ $(2,915 \pm 0,183)$ мес.) ($p = 0,6$, Log Rank (Mantel – Cox).

Длительность и результативность лечения зависят от формы туберкулеза, спектра лекарственной устойчивости выявленного возбудителя и характера течения туберкулезного процесса. Внедрение современных схем химиотерапии (сочетание бедаквилина и линезолида, имипенема/меропенема (Imp\Mp) с амоксиклавом) существенно повлияло на эффективность лечения пациентов с воспалительными изменениями в бронхах на фоне туберкулеза легких, привело к более быстрой ликвидации ЛВИБ в сравнении с пациентами, получающими лечение без этих препаратов – $(3,08 \pm 0,15)$ мес. и $(3,86 \pm 0,12)$ мес. соответственно ($p = 0,028$, Log Rank (Mantel – Cox). При оценке непосредственных результатов лечения полный клинический эффект в основной

группе достигнут у 150 из 195 (76,92 %) пациентов, в группе сравнения у 163 из 208 (78,37 %) ($p = 0,72$, χ^2). Обострение процесса зафиксировано у 30 (15,38 %) пациентов основной группы и у 29 (13,94 %) группы сравнения ($p = 0,68$, χ^2). Без применения дополнительных методов лечения у пациентов с полноценно составленной схемой химиотерапии результат эффективности лечения наступил в 2 раза быстрее, чем в группе с ограничениями в схеме этиотропного лечения туберкулеза ($2,080 \pm 0,158$) мес. и ($4,200 \pm 0,285$) мес. соответственно ($p < 0,001$, Log Rank).

Не получено различий непосредственных и отдаленных исходов туберкулеза легких в двух сравниваемых группах ($p > 0,05$). Части пациентов потребовалось провести хирургическое лечение – в основной группе 7,69 % пациентов, в группе сравнения – 6,25 % ($p > 0,05$). Использование современных схем химиотерапии позволило добиться ликвидации явлений специфического эндобронхита у большинства пациентов (80,1 %) на терапевтическом этапе лечения. При оценке отдаленных результатов клиническое излечение отмечено у 122 (62,56 %) пациентов основной группы, у 129 (62,02 %) – группы сравнения ($p = 0,85$, χ^2).

В четвертой части исследования представлены результаты применения инвазивных методов лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями слизистой бронхов – пациентам выполнялись резекции легкого, пневмонэктомии, коллапсохирургические операции и клапанная бронхоблокация, пересмотрена тактика ведения пациентов с показаниями к хирургическому лечению и клапанной бронхоблокации, разработаны, доказаны и апробированы алгоритмы ведения таких больных (Приложение А, Рисунки А1 и А2), проанализирована непосредственная и отдаленная эффективность оперативных вмешательств.

Традиционно воспаление в бронхах считалось противопоказанием для хирургического лечения резекционного плана [3, 7, 37, 176, 182]. Наиболее частыми аргументами были утверждения, что выполнение резекции легкого у таких больных сопряжено с высоким риском развития послеоперационных

осложнений, таких как несостоятельность культи бронха, прогрессирование туберкулеза [35] и других [7, 17, 71]. Большинство этих исследований выполнено в начале 2000-х годов, когда фтизиатры еще не имели современных терапевтических и хирургических подходов к лечению больных туберкулезом легких.

В данном исследовании тоже оказалось, что оперативное лечение резекционного плана хирурги ННИИТ проводили в 1,8 раза чаще (ОР 1,86; 95 % ДИ [1,35; 2,56]) пациентам без воспалительных изменений бронхиального дерева, чем пациентам группы с ЛВИБ.

Не выявлено различий в частоте применения операций разного объема между группами. В обеих группах преобладали пациенты, которым проведена комбинированная резекция: в основной группе – 29 (59,2 %), в группе сравнения – 49 (50,0 %) ($p = 0,29$, χ^2).

При сопоставлении объема оперативного вмешательства и патоморфологической активности туберкулезного процесса различий между группами не выявлено. В группе сравнения полное отсутствие воспалительных изменений стенки бронха по результатам патоморфологического исследования было у 17 (17,35 %) пациентов, что не наблюдали ни в одном случае в группе с ЛВИБ. В основной группе с ЛВИБ в 1,35 раза чаще (ОР 1,35; 95 % ДИ [1,00; 1,82]) выявляли признаки специфического туберкулезного поражения бронха (у 31 из 49 пациентов), чем в группе сравнения (у 46 из 98 больных) ($p = 0,06$, χ^2). При сопоставлении результатов патоморфологического исследования материала из зоны резекции и степени активности туберкулезного процесса, установлено, что в группе сравнения в 1,6 раза чаще (ОР 1,56; 95 % ДИ [1,41; 1,71]) при отсутствии активности туберкулезного процесса в резецированных сегментах легкого не выявляли воспаления бронха в зоне отсечения ($p = 0,03$, χ^2).

При анализе результатов сопоставления патоморфологических изменений операционного материала и результатов биопсии слизистой бронхов пациентов основной группы с ЛВИБ установлено, что туберкулезные изменения бронха обнаруживаются в 100 % случаев при патоморфологическом исследовании зоны

резекции и в 47,06 % – при эндоскопической биопсии бронха. Если рассматривать патоморфологическую диагностику туберкулеза бронхов при патоморфологическом исследовании резекционного материала легких как «золотой стандарт», то чувствительность Se эндобронхиальной биопсии в данном исследовании составила 47 %, а специфичность Sp 100 %. Эти данные сходны с результатами Павловой Е. В. (2012) [46] и свидетельствуют, что у больных туберкулезом легких с ЛВИБ без патоморфологического подтверждения специфического поражения бронхов при бронхоскопии имеется весьма высокая вероятность наличия туберкулеза ТБД.

При увеличении степени воспалительных явлений в бронхиальном дереве, по данным биопсии при бронхоскопии, возрастала частота выявления туберкулезного поражения бронха в месте резекции, коэффициент корреляции Спирмена 0,193, $p = 0,028$.

После операций резекционного плана бронхоплевральные осложнения в сравниваемых группах развивались одинаково часто – у 10 из 49 (20,4 %) больных с ЛВИБ и у 28 из 98 (28,4 %) больных без ЛВИБ, $p = 0,28$, χ^2 . Не выявлено отличий и в структуре послеоперационных осложнений между группами. Развитие специфических осложнений в виде прогрессирования туберкулезного процесса после резекционного вмешательства на легких зафиксировано у 3 (6,12 %) пациентов 1г группы и у 5 (5,1 %) – группы 2г ($p = 0,89$, χ^2 с поправкой Yates). Частота развития разных видов осложнений после резекционного хирургического лечения у больных туберкулезом легких с ЛВИБ I-II степени зависит от степени активности туберкулезного процесса в легком ($p < 0,0001$) и не связана с наличием у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева ($p > 0,05$).

При анализе непосредственных результатов резекционного лечения оказалось, что наличие у пациентов ЛВИБ не повлияло на развитие осложнений и результативность хирургического лечения в целом. При оценке отдаленных результатов лечения клиническое излечение у больных, перенесших оперативное лечение резекционного плана, зафиксировано у 85,7 % основной группы и у

90,8 % группы сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, наличие у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева I-II степени активности не влияет на развитие осложнений и результативность резекционного хирургического лечения в целом, что заставляет отказаться от традиционной рекомендации не проводить резекционное вмешательство до полного восстановления слизистой бронхов.

Наличие ЛВИБ обычно не является противопоказанием для коллапсохирургического лечения, но отсутствие современных данных о влиянии ЛВИБ на ФВД в послеоперационном периоде приводит к ограниченному применению коллапсохирургического лечения у части пациентов [36, 45, 65, 84].

В данном исследовании доказано, что наличие ЛВИБ у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях ФВД: показатели ЖЕЛ в среднем на 10,03 % ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), ФЖЕЛ на 8,18 % ниже группы сравнения ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), индекс Тиффно – на 10,3 % ($p < 0,001$, U Манна – Уитни), парциальное давление кислорода ниже на 1,35 % в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, U Манна – Уитни).

Через 14 дней после проведения коллапсохирургического лечения показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ в основной группе были на 5 % ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). Однако через 90 дней происходило восстановление показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ основной группы (прирост на 4,44 % и 3,34 % соответственно, $p < 0,001$, U Манна – Уитни). Оценка показателей газов крови выявила схожую тенденцию: в основной группе уровень PaO_2 $83,82 \pm 12,7$, что на 1,35 мм рт. ст. ниже, чем в группе сравнения – $85,17 \pm 1,89$ ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). После операции на 14-й день зафиксировано снижение уровня PaO_2 в обеих группах менее чем на 1 мм рт. ст., но на 90-й день отмечалось восстановление данного показателя выше исходных уровней PaO_2 с разницей между группами в 1,63 мм рт. ст. ($p < 0,001$, U Манна – Уитни). При этом, если оценивать динамику показателя внутри группы, снижение уровня PaO_2 в группе сравнения было не значимо ($p = 0,07$, T Вилкоксона), в основной же группе

к 14-му дню после операции уровень PaO_2 снижался значимо ($p = 0,003$, Т Вилкоксона). На 90-е сутки после операции значения PaO_2 в обеих группах вернулись к исходному уровню: $83,94 \pm 12,2$ ($p = 0,9$, Т Вилкоксона) в основной группе, и $85,57 \pm 1,64$ ($p = 0,07$, Т Вилкоксона) в группе сравнения.

К 12-му месяцу после остеопластической торакопластики полный клинический эффект (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, отсутствие осложнений, снижающих качество жизни) был достигнут у 70 (64,2 %) пациентов 1с группы и у 14 (60,9 %) пациентов группы 2с ($p = 0,76$, χ^2). Улучшение (ликвидация полостей распада и бактериовыделения, но нарастание ДН, снижающей качество жизни) достигнуто у 16 пациентов 1с группы (14,7 %) и у 5 (21,74 %) пациентов группы 2с ($p = 0,59$, χ^2 с поправкой Yates). Таким образом, непосредственный клинический эффект с прекращением бактериовыделения и закрытием полостей распада наблюдали у 86 (78,9 %) пациентов 1с группы и у 19 (82,6 %) пациентов 2с группы. Стабилизация процесса (уменьшение размеров полостей деструкции, снижение массивности бактериовыделения, наличие ДН, снижающей качество жизни) было у 17 (15,5 %) пациентов 1с группы и у 3 (13,0 %) 2с группы ($p = 0,99$, χ^2 с поправкой Yates). Ухудшение (прогрессирование туберкулеза, сохранение или появление бактериовыделения) наблюдали у 6 (5,5 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,35 %) группы 2с ($p = 0,77$, χ^2 с поправкой Yates).

Бронхоплевроролечные осложнения ОТ зафиксированы у 37,6% пациентов основной группы и в 47,8% – группы сравнения ($p = 0,36$, χ^2). Среди интраоперационных осложнений наиболее часто встречали травматический пневмоторакс – 7 (5,3 %) случаев, остальные осложнения носили единичный характер, различий между группами не выявлено.

Большинство авторов относят ЛВИБ к прямым противопоказаниям для проведения клапанной бронхоблокации [28, 22, 41, 78, 79] или считают возможным применение КББ после проведения курса санационных бронхоскопий [1].

Установлено, что эффективность КББ при туберкулезе легких не зависела от наличия ЛВИБ. Так, закрытие полости распада и частичное рассасывание

инфильтративных изменений произошло у 99 из 108 (91,7 %) больных основной группы и у 148 из 167 (89,22 %) группы сравнения ($p = 0,5$, χ^2). Неудовлетворительные результаты лечения отмечены у 9 (8,33 %) и у 18 (10,8 %) больных соответственно. Бактериовыделение прекратилось у 93 (86,9 %) пациентов основной группы и у 85 (89,5 %) – группы сравнения ($p > 0,05$, χ^2). По срокам прекращения бактериовыделения значимой разницы также не выявлено. Спектр осложнений был сопоставим в обеих группах и не вносил значимых изменений в план ведения пациента.

При анализе выявленных осложнений установлено, что в основной группе обтурационный бронхит чаще выявляли у пациентов с селективной блокацией сегментарных бронхов клапанами малого диаметра (внутренний диаметр клапана менее 4 мм) – у 5 из 109 (4,63 %) пациентов, в группе сравнения – у 1 из 167 (0,6 %) ($p = 0,07$, χ^2 с поправкой Yates). Одной из причин большего количества миграций эндобронхиального клапана в основной группе была регрессия воспалительных изменений слизистой ТБД на фоне проводимого комплексного лечения, при этом происходило увеличение просвета блокируемого бронха, что не наблюдали в группе сравнения. У пациентов с миграцией эндобронхиального клапана выполняли деблокацию бронхиального дерева, проводили курс бронходренирующей, муколитической терапии и повторно устанавливали клапан большего диаметра. Блокация долевых бронхов у пациентов с ЛВИБ в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения в сравнении с установкой эндобронхиального клапана в сегментарные бронхи (ОР 2,15; 95 % ДИ [1,86; 2,45], $p = 0,03$, лог-ранговый критерий Log Rank (Mantel – Cox).

Таким образом, у пациентов туберкулезом легких с ЛВИБ целесообразно использовать метод КББ в ранние сроки, не дожидаясь купирования воспалительных изменений. Комплексное лечение 108 пациентов с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве по предложенному нами алгоритму в отдаленном периоде показало клиническое излечение у 86 (80 %) больных, а шансы на положительный результат лечения сопоставимы с

пациентами без ЛВИБ (ОШ = 1,19; 95 % ДИ [1,13; 1,25]). КББ является методом выбора при деструктивном туберкулезе легких с III степенью активности воспалительных изменений в бронхиальном дереве, когда проведение резекционного хирургического вмешательства связано с высоким риском развития ранних послеоперационных бронхоплевральных осложнений.

На фоне проводимого лечения динамика воспалительных изменений слизистой ТБД оказалась сопоставима как при гистологически подтвержденном, так и при неподтвержденном туберкулезном поражении бронха, что доказывает специфический характер поражения при наличии ЛВИБ у пациентов с туберкулезом легких. Полученные данные позволяют трактовать как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» у больных туберкулезом с ЛВИБ без патоморфологического подтверждения диагноза. При наличии патоморфологической верификации диагноз следует трактовать как «подтвержденный диагноз туберкулеза бронхов».

Таким образом, результатом настоящего исследования стало решение проблемы совершенствования диагностики и комплексного лечения пациентов с воспалительными изменениями бронхов, разработана и внедрена лечебная тактика, позволяющая проводить резекционные, коллапсохирургические операции и клапанную бронхоблокацию в оптимальные сроки, не дожидаясь ликвидации воспалительных явлений в бронхах. Доказана высокая эффективность современных схем химиотерапии туберкулеза и определены показания к применению дополнительных методов лечения эндобронхиальной патологии в случаях, когда невозможно составить полноценную схему химиотерапии. Разработаны новые алгоритмы ведения пациентов с ЛВИБ, позволяющие сократить общий курс и добиться хороших результатов лечения пациентов, сложных для фтизиатрической практики.

ВЫВОДЫ

1. Больные туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в трахеобронхиальном дереве в сравнении с пациентами без патологии бронхов представляют сложный для клинического ведения и прогноза контингент, чаще имеют тяжелое течение туберкулеза с выраженной интоксикацией и остротой воспалительных реакций (ОР 2,9; 95 % ДИ [2,28; 3,63]), распространенный двухсторонний (ОР 2,16; 95 % ДИ [1,82; 2,55]) деструктивный туберкулезный процесс (ОР 3,56; 95 % ДИ [2,52; 5,03]) с бактериовыделением (ОР 6,58; 95 % ДИ [6,20; 6,97]), с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ОР 3,94; 95 % ДИ [3,70; 4,18]), с нежелательными реакциями на противотуберкулезную терапию (ОР 1,7; 95 % ДИ [1,49; 1,95]), отличаются большей продолжительностью заболевания (756 ± 153) дня по сравнению с (482 ± 160) днями, $p = 0,042$), а также имеют сопутствующую патологию – хроническую обструктивную болезнь легких/вторичный хронический бронхит (ОР 1,4; 95 % ДИ [1,21; 1,63]) и сахарный диабет (ОР 1,3; 95 % ДИ [1,09; 1,55]).

2. Эндоскопический метод является единственным методом, позволяющим достоверно выявить воспалительные изменения в бронхиальном дереве. Эндобронхиальная биопсия позволяет уточнить туберкулезную этиологию воспалительных изменений бронха с чувствительностью 47 % и специфичностью 100 % в сравнении с «золотым стандартом» – патоморфологическим исследованием из резекционного материала. Все случаи воспалительных изменений средней и выраженной степени сопровождаются бактериовыделением, массивность которого прямо коррелирует со степенью воспалительных изменений бронхов ($p < 0,01$).

3. При мультиспиральной компьютерной томографии признаки поражения бронхиального дерева выявлены у пациентов обеих групп с чувствительностью 25 %, специфичностью 51 %. Впервые установлено, что чувствительность виртуальной бронхоскопии в диагностике ЛВИБ составляет 31 % при специфичности 100 % в сравнении с «золотым стандартом» –

эндоскопическим методом. С увеличением степени воспалительных изменений бронхиального дерева повышается вероятность соответствия рентгенологическим признакам поражения бронхиального дерева результатам бронхоскопии (коэффициент корреляции Спирмена 0,361, $p = 0,001$).

4. У больных с гиперергической и выраженной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным риск локального поражения бронхов в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 % ДИ [1,19; 3,04]), чем при других видах чувствительности.

5. Наличие у пациентов локальных воспалительных изменений бронхов не влияет на сроки прекращения бактериовыделения ($2,44 \pm 0,126$) мес., $p = 0,74$, Mantel – Cox), закрытия деструктивных изменений ($3,052 \pm 0,159$) мес., $p = 0,67$, Mantel – Cox) и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений (78 %, $p = 0,89$, χ^2) на фоне проводимой современной комплексной терапии туберкулеза. Длительность и эффективность лечения зависят от формы и характера течения туберкулеза, от наличия в схемах терапии туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью современных этиотропных препаратов (сочетания бедаквилина и линезолида, имипенема/меропенема с амоксиклавом).

6. Локальные методы лечения (перибронхиальный, ингаляционный, эндобронхиальный), как дополнительные лечебные мероприятия при невозможности сформировать полноценную схему химиотерапии, позволяют купировать воспаление в бронхах в среднем за 3,6 месяца, что в 1,7 раза дольше по сравнению с пациентами, получавшими стандартные противотуберкулезные схемы без дополнительных методов ($p < 0,001$). Перибронхиальное лечение имеет сопоставимую эффективность со стандартной полноценной химиотерапией ($p = 0,6$), сокращая срок ликвидации воспалительных изменений в бронхах более чем на 0,5 месяца в сравнении с ингаляционным и эндобронхиальными методами ($p = 0,014$).

7. У больных с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева II-III степени активности после резекционного

вмешательства на легком частота развития бронхоплевролегочных и специфических послеоперационных осложнений зависит от степени активности туберкулезного процесса (коэффициент корреляции Спирмена 0,427, $p < 0,0001$) и не связана с наличием у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева ($p > 0,05$). Клиническое излечение больных, перенесших резекционное оперативное лечение, зафиксировано у 85,7 % основной группы и у 90,8 % группы сравнения ($p > 0,05$).

8. Установка эндобронхиального клапана в долевые бронхи у пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения в сравнении с блокацией сегментарных бронхов (ОШ = 2,15; 95 % ДИ [1,86; 2,45]). Метод клапанной бронхоблокации показан при локальных воспалительных изменениях бронхиального дерева I, II и III степени активности, его эффективность составляет 80 %.

9. Наличие локальных воспалительных изменений бронхиального дерева у пациентов, перенесших коллапсохирургические методы лечения, не влияет на скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, вызывает снижение показателей функции внешнего дыхания в среднем на 10 %.

10. Разработанная система дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий ведения пациентов с туберкулезом легких и локальными воспалительными изменениями бронхов позволяет добиться высоких непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения, сопоставимых с шансами на успешный результат лечения у пациентов без изменений в бронхах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам, занимающимся лечением и/или диспансерным наблюдением больных туберкулезом легких

1. При оказании медицинской помощи больным туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева следует руководствоваться алгоритмами этиотропного лечения с учетом лекарственной устойчивости.

2. При невозможности проведения диагностической бронхоскопии у пациентов с подозрением на локальные воспалительные изменения бронхов возможно проведение виртуальной бронхоскопии при помощи мультисрезовой спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки для исключения органической патологии трахеобронхиального дерева и выявления косвенных признаков локальных воспалительных изменений бронхов.

3. При невозможности проведения диагностической бронхоскопии принимать к сведению данные других диагностических методов обследования; при подозрении на наличие локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева у пациента с туберкулезом легких использовать в тактике его ведения разработанный, научно обоснованный алгоритм диагностики и лечения.

4. При невозможности назначения полноценной схемы химиотерапии, при наличии множественной или широкой лекарственной устойчивости, при длительном волнообразном течении туберкулезного процесса целесообразно использовать дополнительные методы лечения локальных воспалительных изменений бронхиального дерева, отдавая предпочтение перибронхиальному пути введения противотуберкулезных препаратов.

5. При выявлении ЛВИБ у больного туберкулезом легких и отсутствии технической возможности провести биопсию слизистой бронха или при отсутствии данных о специфическом генезе воспалительных изменений слизистой бронха по результату патоморфологического исследования в диагноз следует вносить формулировку «вероятный туберкулез бронхов». При патоморфологическом подтверждении диагноз необходимо дополнить

формулировкой «туберкулез бронхов, верифицированный патоморфологически».

6. Решение о предстоящем резекционном хирургическом лечении должно быть своевременным, с учетом клинической картины, эпидемиологической опасности пациента, предшествовавшего режима химиотерапии, с целью профилактики возможных осложнений туберкулеза легких.

7. При планировании резекционного вмешательства следует учитывать выраженность локального воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве. Наличие I-II степени воспаления не является противопоказанием к резекционному хирургическому лечению.

8. При развитии у пациента локальных воспалительных изменений бронхов с повреждением слизистой оболочки в виде язвенно-некротического эндобронхита или бронхо-нодулярного свища в зоне резекции целесообразно продолжать консервативную терапию до эпителизации дефекта.

9. При выявлении локальных воспалительных изменений бронхов III степени у пациентов, готовящихся к резекционному хирургическому вмешательству, рекомендуется провести посев жидкости бронхоальвеолярного лаважа и мокроты на неспецифическую микрофлору, курс антибактериальной терапии (с учетом полученных результатов чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам), бронходренирующую терапию. После купирования воспаления до I-II степени выраженности возможно выполнение резекционного вмешательства.

10. Целесообразно использовать метод клапанной бронхоблокации в ранние сроки проведения комплексной терапии туберкулеза, не дожидаясь купирования воспалительных изменений бронхов.

11. При наличии у пациентов локальных воспалительных изменений бронхов и показаний к клапанной бронхоблокации планировать уровень бронхоблокации не ниже долевых бронхов.

12. После проведенной клапанной бронхоблокации у пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов необходим обязательный рентгенологический и эндоскопический контроль стояния эндобронхиального клапана и эффективности создания обратимого коллапса участка легочной ткани.

При появлении признаков несоответствия размера клапана блокируемому бронху необходимо провести деблокацию и установить клапан большего размера.

13. При наличии противопоказаний к резекционному хирургическому вмешательству вследствие распространенного деструктивного процесса и воспалительных изменений в бронхах следует рассмотреть возможность проведения коллапсохирургического лечения. Целесообразно учитывать полученные данные о влиянии локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева на функцию внешнего дыхания во время принятия решения о применении коллапсохирургического оперативного вмешательства и предварительно оценить риски развития дыхательной недостаточности у пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП	антибактериальные препараты
АД	артериальное давление
БАЛЖ	жидкость бронхоальвеолярного лаважа
ВДБ	верхнедолевой бронх
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
КББ	клапанная бронхоблокация
КИЛИ	комиссия по изучению летальных исходов
КТ	компьютерная томография
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛВИБ	локальные воспалительные изменения бронхов
ЛГБ	левый главный бронх
ЛМ	люминесцентная микроскопия
ЛНДБ	левый нижнедолевой бронх
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МСКТ ОГК	мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки
НДБ	нижнедолевой бронх
ОГК	органы грудной клетки
ОТ	остеопластическая торакопластика
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПЦР	полимеразная цепная реакция

ТБ	туберкулез
ТБД	трахеобронхиальное дерево
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
ТТФ	точный тест Фишера
СРБ	С-реактивный белок
ФБС	фибробронхоскопия
ННИИТ	ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России
ФВД	функция внешнего дыхания
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез легких
ФЛГ	флюорография
ФРБТ	Федеральный регистр лиц больных туберкулезом
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	химиотерапия
ЧД	частота дыхания
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЭКГ	электрокардиография
Amx	амоксиклав
Bq	бедаквилин
CLU	кластерин
EBUS	эндообронхиальное ультразвуковое исследование
FGA	альфа-цепи фибриногена
IL	интерлейкин
Imp	имипинем
Lzd	линезолид
Мр	меропенем
MYADM	миелоидассоциированный маркер дифференцировки
TGF- β	фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, А. С. Эффективность клапанной бронхоблокации в лечении деструктивных форм туберкулеза в Ханты-Мансийском клиническом противотуберкулезном диспансере / А. С. Акимов, А. В. Владимиров // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 88–89.
2. Алексеев, О. Е. Изменения бронхов при туберкулезе легких / О. Е. Алексеев, А. В. Глазунов, П. Ф. Токарев // VII Российский съезд фтизиатров : материалы съезда фтизиатров, 3–5 июня 2003 г. – Москва, 2003. – С. 352.
3. Анализ хирургической активности по поводу туберкулеза легких в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / Н. Г. Грищенко, Д. В. Краснов, Т. В. Алексеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 41–48.
4. Афанасьев, Е. И. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации / Е. И. Афанасьев, О. Е. Русских // РМЖ. – 2021. – №3. – С. 24–26.
5. Бесков, А. И. Поражение бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / А. И. Бесков, К. А. Байарстанова, А. А. Семенов // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 8. – С. 70.
6. Богадельникова, И. В. Туберкулез органов дыхания. Фтизиатрия: национальное руководство / И. В. Богадельникова / под ред. М. И. Перельмана. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С. 209.
7. Богуш, Л. К. Изменения в культе бронха при острых и хронических фистулах / Л. К. Богуш // Архив патталогии. – 1973. – № 3. – С. 51–56.
8. Бронхопульмонология / Г. И. Лукомский, М. Л. Шулутко, М. Г. Виннер, А. А. Овчинников. – Москва : Медицина, 1982. – 400 с.
9. Васильева, И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. / И. А. Васильева, В. В. Тестов, Стерликов С. А. / Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.

10. Герасин, А. В. Данные бронхоскопического исследования / А. В. Герасин // Руководство по пульмонологии / под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева. – Ленинград : Медицина, 1984. – С. 107–108.

11. Гиллер, Д. Б. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких / Д. Б. Гиллер, В. Д. Паршин, А. В. Нефедов // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 5. – С. 52–59.

12. Григорян, В. А. Результаты хирургического вмешательства в зависимости от продолжительности дооперационного лечения больных туберкулезом легких / В. А. Григорян, Р. Н. Головченко, А. И. Устинов // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2001. – № 9. – С. 20–21.

13. Грищенко, Н. Г. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Н. Г. Грищенко, В. А. Краснов, А. А. Андренко и др. // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 2. – С. 36–38.

14. Губанов, А. В. Туберкулез трахеи и крупных бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / А. В. Губанов, Т. И. Василенко // VII Российский съезд фтизиатров : материалы съезда фтизиатров, 3–5 июня 2003 г. – Москва, 2003. – С. 352.

15. Гуляева, Н. А. Туберкулез легочной и внелегочной локализации. Учебное пособие / Н. А. Гуляева. – Якутск, 2019. – 123 с.

16. Елькин, А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких в зависимости от массивности бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя / А. В. Елькин, Ю. М. Репин, Ю. Н. Левашев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 28–31.

17. Елькин, А. В. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / А. В. Елькин, О. Т. Титаренко, Д. С. Эсмеляева // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2009. – № 5. – С. 31–33.

18. Ерохин, В. В. Функциональная морфология респираторного отдела

легких: монография / В. В. Ерохин. – Москва: Медицина, 1987. – 269 с.

19. Жингель, И. П. Туберкулез бронхов – трудности патогенеза и дифференциальной диагностики / И. П. Жингель // Лечащий врач. – 2000. – № 3. – С. 10–15.

20. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатель 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. – № 95 (6-7) – С. 9–21.

21. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы / Н. В. Багишева, К. И. Нестерова, А. В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 2, № 53. – С. 33–37

22. Клапанная бронхоблокация в лечении туберкулеза легких и его осложнений: методическое руководство / О. В. Ловачева, А. В. Елькин, П. Е. Зимонин [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 27 с.

23. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». – 2024. – 167 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3 (дата обращения: 10.06.2024) – Текст : электронный.

24. Кольникова, О. В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста / О. В. Кольникова, С. В. Гудова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 154.

25. Концепция локорегионального лечения деструктивного туберкулеза легких / С. Д. Никонов, Д. А. Бредихин, А. Г. Чередниченко [и др.] // Эффективное решение проблемы туберкулеза: от научной идеи к медицинской практике : материалы науч.-практ. конф., посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза, 18–20 июня 2014 г. – Новосибирск, 2014. – С. 166–169.

26. Краснов, В. А. Излечение рецидивов туберкулеза легких: монография / В. А. Краснов. – Новосибирск, 1995. – 160 с.

27. Краснов, В. А. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза / В. А. Краснов, А. А. Андренко, Н. Г. Грищенко // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 25–27.

28. Краснов, Д. В. Клапанная бронхоблокация в сочетании с коллапсохирургией в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких / Д. В. Краснов, Т. Г. Бесчетный, М. В. Рейхруд // Медтехника и медизделия. – 2009. – № 7. – С. 23–25.

29. Кузиев, А. А. Поражение бронхов при ограниченных и распространенных формах туберкулеза легких / А. А. Кузиев, Н. Н. Парпиева, А. А. Иргашев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 220.

30. Кульчинский, П. Е. Исходы пневмонэктомий, лобэктомий, и сегментарных резекций при туберкулезе / П. Е. Кульчинский // Проблемы туберкулеза. – 1960. – № 5. – С. 60–68.

31. Лазарева, Я. В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания : специальности 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия», 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Лазарева Янина Викторовна ; Московская академия им. И. М. Сеченова. – Москва, 2002. – 34 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Московская академия им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.

32. Лапина, А. А. Туберкулез бронхов: монография / А. А. Лапина. – Москва, 1961. – 183 с.

33. Лучинский, Э. А. Поражение бронхов у больных туберкулезом легких по данным трахеобронхоскопии : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Э. А. Лучинский ; Целиноградский государственный медицинский институт. – Целиноград, 1970. – 18 с. : ил. – Библиогр. : с.

34. Медико-социальные и психологические особенности больных

туберкулезом легких и в сочетании с ВИЧ-инфекцией / О. Н. Браженко, К. А. Солодилина, А. И. Лощакова [и др.] // *Children's medicine of the North-West*. – 2023. – Т. 11., № 4. – С. 78–82.

35. Морфологическая картина стенки бронха в месте резекции у больных туберкулезом легких после перибронхиальной лимфотропной или ингаляционной терапии / К. А. Авдиенко, В. А. Краснов, Д. В. Краснов [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 49–54.

36. Мышкова, Е. П. Анализ контингента больных туберкулезом, направленных на лечение в Новосибирский НИИ туберкулеза из зон курации. Динамика эффективности химиотерапии после внедрения современных схем лечения и микробиологической диагностики / Е. П. Мышкова, Е. М. Жукова, Т. А. Рейхруд // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – № 8. – С. 52–57.

37. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких / А. О. Аветисян, Г. С. Баласанянц, И. В. Васильев [и др.] / Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. – Москва, 2013. – 22 с.

38. Непомнящих, Г. И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких: монография / Г. И. Непомнящих. – Новосибирск, 1979. – 296 с.

39. 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.

40. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.

41. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / О. В. Ловачева, И. Ю. Шуйская, Ю. В. Туровцева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2013. – Т. 90, № 4. – С. 12–18.

42. Опыт использования Хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов / Т. Н. Морозова, О. Н. Баринбойм, Н. П. Докторова,

А. Н. Данилов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 293–300.

43. Особенности рентгенологической характеристики клинических форм туберкулеза / Е. А. Сметанина, А. Г. Сметанин, В. А. Стаханов, В. В. Роменский // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 198–202.

44. Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких / М. В. Рейхруд, Д. В. Краснов, К. А. Авдиенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 34–42.

45. Отс, О. Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / О. Н. Отс, Т. В. Агкацев, М. И. Перельман // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 2. – С. 42–49.

46. Павлова, Е. В. Морфологические особенности бронхолегочной системы больных туберкулезом легких / Е. В. Павлова // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 67–70.

47. Павлунин, А. В. Туберкулез гортани, трахеи и бронхов / А. В. Павлунин, А. С. Шпрыков, Р. Ф. Мишанов // Фтизиатрия: учебник. – Нижний Новгород : Нижегородская государственная медицинская академия, 2017. – С. 332–333.

48. Патент 2727760 Российская Федерация, МПК А61М 15/00. Способ лечения туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя : № 2019143721 : заявл. 23.12.2019 : опубл. : 23.07.2020 Бюл. № 21 / Е. П. Мышкова, С. В. Склюев, Д. В. Краснов [и др.]; заявитель и патентообладатель Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – 10 с.

49. Перельман, М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / М. И. Перельман, О. Н. Отс, Т. В. Агкацев // Consilium. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 5–10.

50. Плетнев, Г. В. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких и неспецифическим гнойным эндобронхитом / Г. В. Плетнев, В. А. Краснов,

В. А. Поташова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – Т. 80, № 2. – С. 33–35.

51. Плетнев, Г. В. Перибронхиальная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с прогрессирующим туберкулезом легких / Г. В. Плетнев, Д. В. Краснов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – Т. 80, № 12. – С. 3–5.

52. Пузик, В. И. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза / В. И. Пузик, О. А. Уварова, М. М. Авербах. – Москва, 1973. – 216 с.

53. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения : Материалы Всемирной организация здравоохранения, 2022. // Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний [сайт]. – URL: https://edu.nmrc.ru/library/who_materials/ (дата обращения: 25.10.2022) – Текст : электронный.

54. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания: учебное пособие / Н. Е. Чернеховская, Г. Г. Федченко, В. Г. Андреев, А. В. Поваляев. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 240 с.

55. Рогожкин, П. В. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких / П. В. Рогожкин, Е. А. Бородулина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – Р. 24–28.

56. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких / Б. М. Малиев, М. П. Грачева, Д. Л. Беляев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 8. – С. 19–24.

57. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) / П. К. Яблонский, Е. Г. Соколов, А. О. Аветисян, И. В. Васильев // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4–10.

58. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Н. Г. Грищенко, В. А. Краснов, А. А. Андренко, В. Г. Параскун // Проблемы туберкулеза. – 2003. – Т. 2. – С. 23–25.

59. Российская Федерация. Приказы. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109. – Москва, 2003. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

60. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 № 951. – Москва, 2014. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

61. Селизарова, Е. М. Активный туберкулез бронхов при туберкулезе органов дыхания / Е. М. Селизарова, Д. С. Судомоин, И. А. Табанакова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 10. – С. 16–17.

62. Серов, О. А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексном обследовании больных туберкулезом легких / О. А. Серов, Т. А. Колпакова, В. А. Краснов // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 136–138.

63. Серов, О. А. Комплексный подход к диагностике туберкулеза бронхов: Методические рекомендации / О. А. Серов, Т. А. Колпакова // Новосибирск, 2016. – Издательско-полиграфический центр НГМУ. – 39 с.

64. Серов, О. А. Комплексный подход в оценке характера поражения бронхиального дерева у больных туберкулезом легких с разной длительностью заболевания : специальность диссертация 14.01.16 «Фтизиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Серов Олег Алексеевич ; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза. – Новосибирск, 2014. – 146 с. – Библиогр. : с. – Текст : непосредственный.

65. Скворцов, Д. А. Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких : специальности 14.01.16 «Фтизиатрия»; 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Скворцов Дмитрий Анатольевич ; Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза.

– Новосибирск, 2016. – 151 с. – Библиогр. : с. 12–147. – Текст : непосредственный.

66. Случай деструкции правого главного бронха туберкулезной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции / М. Л. Штейнер, Ю. И. Биктагиров, А. В. Жестков [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 10-11. – С. 37–39.

67. Сметанина, Е. А. Туберкулез бронхов: рентгенологические синдромы / Е. А. Сметанина, А. Г. Сметанин, Т. Г. Обыскалова // Конгресс российской ассоциации радиологов : материалы конгресса, тезисы, 06–08 нояб. 2014 г. – Москва : «Человек и его здоровье», 2014. – С. 328–330.

68. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза / Т. К. Луговкина, С. Н. Скорняков, Е. И. Кильдюшева, Е. А. Егоров // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60–69.

69. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных / А. Г. Антипов, И. С. Аралова, М. В. Матросов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 9. – С. 8–9.

70. Старшинова, А. А. Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов / А. А. Старшинова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 30–35.

71. Стрелис, А. К. Комплексная диагностика бронхиальной патологии и ее значение в клинике, течении, исходах вторичного туберкулеза легких : монография / А. К. Стрелис. – Томск : Томский университет, 1980. – 185 с.

72. Струков, А. И. Морфология туберкулеза в современных условиях: монография / А. И. Струков, И. П. Соловьева. – Москва : Медицина, 1986. – 232 с.

73. Ступенчатая биопсия в диагностике туберкулеза бронхов / Ш. Ш. Исмаилов, М. М. Аденов, Ж. А. Имамбаев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 21–22.

74. Туберкулез бронхов в общеврачебной практике / Т. С. Агеева, Л. И. Волкова, Е. Л. Мишустина, С. П. Мишустин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-7. – С. 1265–1268.

75. Туберкулез в Российской Федерации. 2012/2013/2014 гг. : аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015.

76. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.) / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 12–17.

77. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 371 с.

78. Фадеев, П. А. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза легких и его осложнений / П. А. Фадеев, Е. Е. Байке // Забайкальский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 69–72.

79. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений / О. В. Ловачева, А. В. Елькин, П. Е. Зимонин [и др.] / Российское Общество Фтизиатров. – Москва : Российское общество фтизиатров, 2015. – 24 с.

80. Филимонов, П. Н. Качество интерпретации тестов и принятия решений во фтизиатрии. Оценка проблемы / П. Н. Филимонов, Ж. А. Лаушкина – Saarbucke, Germany : LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 112 с.

81. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с.

82. Характеристика активного туберкулеза бронхов по данным эндоскопического исследования в 2001-2002 годах / И. Ю. Шумская, Н. В. Черниченко, Н. Ф. Сидорова [и др.] // Всероссийский съезд фтизиатров : материалы Всероссийского съезда фтизиатров, 3–5 июня 2003 г. – Москва, 2003. – 352 с.

83. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова, В. Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12.

84. Хирургическое лечение больных распространенным фиброзно-

кавернозным туберкулезом легких с применением остеопластической торакопластики из мини-доступа / Д. В. Краснов, Д. А. Скворцов, В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 82–83.

85. Шестерина, М. В. Изменения бронхов при туберкулезе легких: монография / М. В. Шестерина. – Москва : Медицина, 1976. – 168 с.

86. Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом / М. В. Синицын, С. В. Быков, М. Н. Решетников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 28–33.

87. Эргешов, А. Динамика эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации / А. Эргешов, Л. Русакова, С. Стерликов // Ştiinţe Medicale. – 2021. – № 1 (69). – С. 12–15.

88. Яблонский, П. К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации/ П. К. Яблонский //Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 240 с.

89. A case of laryngeal tuberculosis, endobronchial tuberculosis and pulmonary tuberculosis coexistent in an immunocompetent host / A. Avula, S. Ngu, W. Mansour [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12 (9). – P. 433–457.

90. A rare case of anterior segment tb in an elderly patient with endobronchial TB / H. C. Chieng, S. Murawski, R. J. Blinkhorn, B. K. Saha // Chest journal. – 2018. – Vol. 154 (4). – P. 194.

91. Abdullah, H. Undiagnosed acute phase endobronchial tuberculosis with progression to irreversible tracheobronchial stenosis / H. Abdullah, C. Z. Quek // BMJ Case Rep. – 2017. – Vol. 20 (17). – P. 2017219877.

92. Acute mediastinitis associated with tracheobronchial tuberculosis and aspergillosis: a case report and literature review / C.-N. Liang, H.-W. Zhao, J. Kang [et al.] // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (5). – P. 0300060520918469.

93. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis / A. Kir, I. Inci, T. Torun [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 693–696.

94. Albert, R. K. Endobronchial tuberculosis progressing to bronchial stenosis

// R. K. Albert, T. L. Petty // *Chest*. – 1976. – Vol. 76. – P. 53.

95. Assessing the utility of the Xpert Mycobacterium tuberculosis/rifampin assay for analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with suspected pulmonary tuberculosis / W. Bai, L. Liu, L. Wu [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2022. – Vol. 36 (1). – P. e24154. DOI: 10.1002/jcla.24154.

96. Bekci, T. T. Bronchial anthracofibrosis case with endobronchial tuberculosis / T. T. Bekci, E. Maden, L. Emre // *Int J Med Sci*. – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 84–87.

97. Bhatia, G. C. Role of bronchoalveolar lavage in pulmonary infections / G. C. Bhatia, A. L. Hemavani, D. S. Chilnis // *Lung India*. – 2006. – Vol. 23. – P. 47–50.

98. Birkelo, C. C. The radiologic findings in tracheobronchial tuberculosis / C. C. Birkelo, L. A. Poznak // *Dis Chest*. – 1945. – Vol. 11. – P. 26.

99. Bronchoscopic balloon dilatation combined with laser cauterization of high and long segmental tracheal stenosis secondary to endobronchial tuberculosis: A case report / J. Hanaoka, M. Ohuchi, R. Kaku [et al.] // *Respir Med Case Rep*. – 2019. – Vol. 28. – P. 100917.

100. Bronchoscopic evaluation and final diagnosis in patients with chronic nonproductive cough with normal chest X ray / S. M. Vishnu, N. P. Pradeep, N. Anupama, P. P. Mithra // *Online J Health Allied Scs*. – 2010. – Vol. 9 (2). – P. 8.

101. Bronchoscopic local steroid spray to prevent bronchial tuberculosis-induced cicatricial bronchial stenosis / D. Yaguchi, M. Ichikawa, M. Shizu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (28). – P. 11464.

102. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis / M. Mondoni, A. Repossi, P. Carlucci [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2017. – Vol. 64. – P. 27–37.

103. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 32-1976) // *N Engl J Med*. – 1976. – Vol. 295. – P. 328.

104. Changes in the levels of interferon-gamma and transforming growth factors-beta influence bronchial stenosis during the treatment of endobronchial tuberculosis / Y. Kim, K. Kim, J. Joe [et al.] // *Respiration*. – 2009. – Vol. 74 (2). –

P. 202–207.

105. Childhood bronchial tuberculosis: report of one case and literature review / C.-M. Hu, C.-Y. Yin, X.-Y. Gu, X. Zhang // J Thorac Dis. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 147–151.

106. Chung, H. S. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis / H. S. Chung, J. H. Lee // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 385–392.

107. Chung, J. H. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. / J. H. Chung, J. G. Jang // Yeungnam Univ J Med. – 2020. – Vol. 37 (4) – P. 277–285.

108. Classification of endobronchial tuberculosis by the bronchoscopic features / H. S. Chung, L. H. Lee, S. K. Han [et al.] // Tuberc Respir Dis. – 1991. – Vol.38. – P. 108–115.

109. Clinical and bronchoscopic features in endobronchial tuberculosis / J. Y. An, J. E. Lee, H. W. Park [et al.] // Tuberc Respir Dis. – 2006. – Vol. 60. – P. 532–539.

110. Clinical and bronchoscopic features of 280 patients with endobronchial tuberculosis (1990-2001) / E. J. Park, M. O. Kim, S. C. Yang [et al.] // Korean J Med. – 2003. – Vol. 642. – P. 84–92.

111. Clinical Application of Bronchoscopy in Diagnosis of Tracheobronchial Tuberculosis / F. Jin, D. Mu, D. Chu [et al.] // J. of US-China Med. Sci. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 25–29.

112. Clinical application of transbronchial cryotherapy in the diagnosis and treatment of tracheobronchial tuberculosis in children / H. S. Zhang, X. P. Chen, L. P. Ye [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2021. – Vol. 59 (11). – P. 963–967. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210504-00378.

113. Clinical characteristics of endobronchial tuberculosis that develops in patients over 70 years of age / H. J. Kim, H. S. Kim, J. E. Ma [et al.] // Tuberc Respir Dis. – 2007. – Vol. 63. – P. 412–416.

114. Clinical significance of serum transforming growth factor- β 1 and procollagen type I N-propeptide in post-tuberculosis tracheobronchial stenosis / Y. Wu, Y. Li, Y. Bai [et al.] // Exp Ther Med. – 2021. – Vol. 21 (6). – P. 570.

115. Comparing Mycobacterium tuberculosis RNA Accuracy in Various Respiratory Specimens for the Rapid Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis / X. Qiu, S. Zheng, J. Yang [et al.] // Infect Drug Resist. – 2022. – Vol. 15. – P. 4195–4202.
116. Dara, M. Consolidated action plan to prevent and combat M/XDR-TB in WHO European Region 2011–2015 / M. Dara, H. Kluge // WHO Regional Office for Europe, 2011. – 18 p.
117. Dey, A. Infantile endobronchial tuberculosis / A. Dey, I. Shah // J Family Med Prim Care. – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 299–301.
118. Diagnosis and management of endobronchial tuberculosis / T. Kurasawa, F. Kuze, M. Kawai [et al.] // Intern. Med. – 1992. – Vol. 31 (5). – P. 593–598.
119. Diagnostic efficacy of Xpert MTB/RIF assay in bronchoalveolar lavage fluid for tracheobronchial tuberculosis: a retrospective analysis / Y. Sun, Q. Zhang, Q. Zhang [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 18. – P. 8.
120. Diagnostic value of virtual bronchoscopic navigation in the bronchial tuberculosis induced central airway stenosis / L. P. Cheng, Y. Gu, X. W. Gui [et al.] // Infect Dis Ther. – 2020. – Vol. 9. – P. 165–174.
121. Diagnostic value of virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy for peripheral pulmonary lesions / X. Chunchua, Y. Wang, L. Li [et al.] // Technol Cancer Res Treat. – 2021. – Vol. 20/ – P. 992.
122. Diagnostic yield of flexible bronchoscopy in current clinical practice / L. Joos, N. Patuto, P. N. Chhajed [et al.] // Swiss Med Wkly. – 2006. – Vol. 136. – P. 155–159.
123. Early diagnosis of tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy / H. Fujii, J. Ishihara, A. Fukaura [et al.] // Tuber Lung Dis. – 1992. – Vol. 73. – P. 167–169.
124. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis / D. Mu, D. Nan, W. Li [et al.] // Respiration. – 2011. – Vol. 82. – P. 268–272.
125. Endobronchial lipoma with tuberculosis: A solitary coetaneousness / S. Bansal, K. Utpat, U. Desai, J. M. Joshi. // Lung India. – 2018. – Vol. 35 (1). –

P. 90–91.

126. Endobronchial tuberculosis and bronchostenosis: a rare case of bronchial occlusion in a patient with history of tuberculosis / M. Jenson, W. A. Forshee, R. M. Padilla, G. Wynn. // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 12717.

127. Endobronchial tuberculosis polyps / C. Yu, C. T. Foo, A. K. Aung, S. A. Joosten // *Respirol Case Rep*. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 00595.

128. Endobronchial tuberculosis: a rare presentation / N. M. Kassam, O. M. Aziz, S. Somji [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 8033.

129. Endobronchial tuberculosis: an overview / Q. Xue, N. Wang, X. Xue [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2011. – Vol. 30. – P. 1039–1044.

130. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results / S. Ozkaya, S. Bilgin, S. Findik [et al.] // *Multidiscip Respir Med*. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 34.

131. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions / F. Idres, S. Kamal, M. Irfan [et al.] // *Int J Mycobacteriol*. – 2015. – Vol. 4 (2). – P. 154–157.

132. Erelel, M. Endobronchial tuberculosis with lobar obstruction successfully treated by argon plasma coagulation / M. Erelel, F. Yakar, A. Yakar // *Southern Medical Journal*. – 2009. – Vol. 102. – P. 1078–1081.

133. Gera, K. Image Diagnosis: endobronchial tuberculosis masquerading as an endobronchial tumor with presentation as middle lobe syndrome / K. Gera, N. Kishore // *Perm J*. – 2017. – Vol. 21. – P. 16–006.

134. Gerbeaux, J. Primary tuberculosis in childhood / J. Gerbeaux, A. Baculard, J. Couvreur // *Am J Dis Child*. – 1965. – Vol. 110. – P. 507.

135. Giller, D. B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present / D. B. Giller // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2018. – Vol. 53 (5). – P. 967–972.

136. Global Tuberculosis Report – 2024 / World health organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> (date of access : 24.06.2024). – Text: electronic.

137. Hilar asymmetry in endobronchial tuberculosis patients: An often-overlooked clue / L. Nguyen Ho, V. Ngoc Tran, V. Le Thuong [et al.] // Medical imagery. – 2019. – Vol. 80. – P. 80–83.
138. Huzly, A. Bronchus and Tuberculose / A. Huzly. – Bohm-Stuttgart, 1955.
139. Idress, F. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions / F. Idress, S. Kamal // Internat. J. of Mycobacteriology. – 2015. – Vol. 4. – P. 154–157.
140. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulm onary tuberculosis / S. S. Jung, H. S. Park, J. O. Kim [et al.] // Respiriology. – 2015. – Vol. 20 (3). – P. 488–495.
141. Incidence and predictors of mortality among children co-infected with tuberculosis and human immunodeficiency virus at public hospitals in Southern Ethiopia/ Z. Dawit, S. Abebe, S. Dessu [et al.], S.-Y. Kim // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (6). – P. e0253449.
142. Incidence and Predictors of Tracheobronchial Tuberculosis in Pulmonary Tuberculosis: A Multicentre, Large-Scale and Prospective Study in Southern China / Z. Su, Y. Cheng, Z. Wu [et al.] // Respiration. – 2019. – Vol. 97. – P. 153–159.
143. Incidence, laboratory diagnosis and predictors of tracheobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis in Chongqing, China / A.-Z. Peng, A. Yang, S.-J. Li [et al.] // Exp Ther Med. – 2020 – Vol. 20 (6). – P. 174.
144. Kashyap, S. Endobronchial tuberculosis / S. Kashyap, P. R. Mohapatra, V. Saini // Indian J Chest Dis Allied Sci. – 2003. – Vol. 45 (4). – P. 247–256.
145. Key determinants of misdiagnosis of tracheobronchial tuberculosis among senile patients in contemporary clinical practice: A retrospective analysis / F. Tang, L. J. Lin, S. L. Guo [et al.] // World J Clin Cases. – 2021. – Vol. 9 (25). – P. 7330–7339.
146. Kim, E. J. A Tuberculosis-associated endobronchial polyp that was negative for acid-fast bacillus / E. J. Kim // Intern Med. – 2018. – Vol. 57 (18). – P. 2701–2704.
147. Lemoine, J. M. Endoskopische Befunde der wesentlichen bronchopulmonalen Krankheiten / J. M. Lemoine // Internist. – 1971. – T. 12. –

P. 430–436.

148. Low sputum smear positive tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania / J. Seni, B. R. Kidenya, E. Obassy [et al.] // *Tanzan. J. Health Res.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 115–120.

149. Matrix metalloproteinase-1 polymorphism in Taiwanese patients with endobronchial tuberculosis / H. P. Kuo, Y. M. Wang, C. H. Wang [et al.] // *Tuberculosis.* – 2008. – Vol. 88 (3). – P. 262–267.

150. Mohan, A. Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: current status / A. Mohan, S. K. Sharma // *Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences.* – 2008. – Vol. 50 (1). – P. 67–78.

151. Multidrug resistant lymph node fistula tracheobronchial tuberculosis. A case report / J. Liu, S. Xie, L. Yu, X. Su // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98 (49). – P. 18288.

152. Olson, D. E. Bronchial disease in lungs resected for pulmonary tuberculosis / D. E. Olson, F. E. Jones, D. M. Angevine // *Amer. Rev. Tuberc.* – 1963. – Vol. 68. – P. 657–677.

153. Pangeni, R. Endobronchial tuberculosis with primary multi-drug resistance: An under-recognized entity in Nepal / R. Pangeni // *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* – 2019. – Vol. 15. – P. 100096.

154. Pathak, V. Tracheobronchial tuberculosis / V. Pathak, R. W. Shepherd, S. Shojaee // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8 (12). – P. 3818–3825.

155. Performance of the Xpert® MTB/RIF assay in the rapid diagnosis of tracheobronchial tuberculosis using bronchial washing fluid / Y. H. Song, Q. Li, L. P. Ma [et al.] // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48 (10). – P. 1640.

156. Performance of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / S.-K. Kim, J. Chang, S.-H. Choi [et al.] // *Clin Lab.* – 2021. – Vol. 67 (2). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200423.

157. Pierson, D. J. Endobronchial tuberculosis / D. J. Pierson, S. Lakshminarayan, T. L. Petty // *Chest.* – 1973. – Vol. 70. – P. 537.

158. Pleural effusion resulting from bronchial tuberculosis: A case report. /

X. Liu, L. Xu, G. Jiang, S. Huang. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (40). – P. 12713.

159. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood : A double-blind study / B. L. Nemir, J. Cardona, F. Vaziri, F. Rosario // *Am Rev Resp Dis*. – 1967. – Vol. 75. – P. 402.

160. Proteomic profiling of biomarkers by MALDI-TOF mass spectrometry for the diagnosis of tracheobronchial stenosis after tracheobronchial tuberculosis / B. Peng, X. Qiu, Z. Dong [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 63.

161. Reinhardt, K. Atelectasie pulmonaire gauche totale apres bronchographie / K. Reinhardt // *J Radiol Electr*. – 1951. – Vol. 32. – P. 470.

162. Relationship between bronchial anthracofibrosis and endobronchial tuberculosis / H. J. Kim, S. D. Kim, D. W. Shin [et al.] // *Korean J Intern Med*. – 2013. – Vol. 28 (3). – P. 330–338.

163. Rikimaru, T. Endobronchial tuberculosis / T. Rikimaru // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2004. – Vol. 2 (2). – P. 245–51.

164. Role of Xpert MTB/RIF in Bronchoalveolar lavage fluid of sputum-scarce, suspected Pulmonary TB patients / S. C. Kilaru, N. P. Chenimilla, U. Syed [et al.] // *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. – 2018. – Vol. 14. – P. 7–11. DOI: 10.1016/j.jctube.2018.11.003.

165. Rose, R. M. Bronchographic sequelae of endobronchial tuberculosis / R. M. Rose, J. Cardona, J. F. Daly // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 1965. – Vol. 74. – P. 1133.

166. Sabour, S. Letter to the editor: diagnostic value of virtual bronchoscopic navigation in the bronchial tuberculosis-induced central airway stenosis / S. Sabour // *Infect Dis Ther*. – 2020. – Vol. 9. – P. 403–405.

167. Sahin, F. Characteristics of endobronchial tuberculosis patients with negative sputum acid-fast bacilli / F. Sahin, P. Yildiz // *J Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5 (6). – P. 764–770. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.15.

168. Sanderud, K. Squamous metaplasia of respiratory tract epithelium / K. Sanderud // *Acta Pathol Microbiol Scand*. – 1958. – Vol. 43. – P. 47.

169. Serial fiberoptic bronchoscopic observations of endobronchial tuberculosis before and early after antituberculous chemotherapy / Y. H. Kim, H. T. Kim, K. S. Lee [et. all.] // *Chest*. – 1993. – Vol. 103. – P. 673–677.
170. Shahzad, T. Endobronchial tuberculosis – a review / T. Shahzad, M. Irfan // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8 (12). – P. 3797–3802.
171. Siow, W. T. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review / W. T. Siow, P. Lee // *J Thorac Dis*. – 2017. – Vol. 9. – P. 71–77.
172. Son, J. W. Acute Tracheal Obstruction due to Endotracheal Tuberculosis / J. W. Son, M. J. Park // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2008. – Vol. 64 (3). – P. 206–209.
173. Soulas, A. Bronchologie technique endoscopique et pathologie tracheo-bronchique / A. Soulas, P. Mounier-Kuhn. – Paris, 1956. – Vol. 1-2.
174. Stead, W. W. Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis / W. W. Stead // *N Engl J Med*. – 1967. – Vol. 277. – P. 1008.
175. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / M. T. Marrone, V. Venkataramanan, M. Goodman [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2013. – Vol. 17 (1). – P. 6–16.
176. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis / M.-W. Kang, H. K. Kim, Y. S. Choi [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 89 (5). – P. 1597–1602.
177. The behavior of pulmonary tuberculous lesions; a pathological study / E. M. Medlar // *Am Rev Tuberc Pulm Dis*. – 1955. – Vol. 71 (3, part 2). – P. 1–244.
178. Ting, W. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review / W. Ting, P. Lee. // *J Thorac Dis*. – 2017. – Vol. 9 (1). – P. 71–77.
179. Topical mitomycin-C as an adjuvant to multimodal endoscopic treatment for tracheobronchial stenosis secondary to endobronchial tuberculosis / N.-C. Huan, K. L. Ng, M. Z. Nasaruddin [et al.] // *Respirol Case Rep*. – 2021. – Vol. 9 (3). – P. 00711.
180. Tracheobronchial tuberculosis / V. Patak, W. Ray, R. W. Shepherd, S. J. Shojaee // *Thorac. Dis*. – 2016. – Vol. 8 (12). – P. 3818–3825.

181. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? / M. Dara, G. Sotgiu, R. Zaleskis, G. B. Migliori // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 577–582.

182. Xu, H. B. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / H. B. Xu, R. H. Jiang, L. Li // *Journal of antimicrobial chemotherapy.* – 2011. – Vol. 66 (8). – P. 1687–1695.

183. Yu, W. Clinical analysis of 90 cases with endobronchial tuberculosis / W. Yu, Z. Rong // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 1999. – Vol. 22. – P. 396–398.

184. Zavala, V. An unusual case of lobar atelectasis due to endobronchial TB / V. Zavala, E. Urbina, A. Somers // *Chest journal.* – 2020. – Vol. 158 (4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.430>.

185. 소아청소년에서 기관지 내시경을 통해 진단된 기관지 결핵의 임상 경과/ 서정민, 조중범, 이정현, 안강모 // *소아알레르기 호흡기.* – 2012. – 제 22 권, 제 2 호. – P. 197–203.

186. 丁卫民. 重视气管支气管结核的综合规范治疗 / 丁卫民, 唐神结, 傅瑜 // *中华结核和呼吸杂志.* – 2021. – Vol. 44 (4). – P. 288–291. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210113-00041 [Акцент на комплексном и стандартизированном лечении трахеобронхиального туберкулеза / В. Дин, Ш. Тан, Ю. Фу // *Китайский журнал туберкулеза и респираторной медицины.* – 2021. – Vol. 44 (4). – P. 288–291].

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1.7.1 – Классификация туберкулеза бронхов Н. S. Chung (1991, 2000): А – активно казеозный, В – отечно-гиперемированный, С – фиброзный стеноз, D – опухолевый, Е – гранулематозный (зернистый), F – язвенный, G – с картиной неспецифического бронхита. С. 40
2. Рисунок 2.1.1 – Схема проведения исследования и распределения пациентов по группам. С. 45
3. Рисунок 2.1.2 – Схема исследования. С. 47
4. Рисунок 2.2.1 – Эндоскопические признаки воспалительных изменений слизистой бронхов по степеням: 1) гиперемия слизистой бронхов, смазанность сосудистого рисунка, очаговая отечность слизистой; 2) яркая гиперемия слизистой оболочки бронхов, сосудистый рисунок не прослеживается, межхрящевые промежутки сглажены за счет отека слизистой, расширение сегментарных и субсегментарных шпор; 3) яркая гиперемия слизистой бронхов, сосудистый рисунок не визуализируется, стенка бронха инфильтрирована, просветы бронхов сужены за счет отека слизистой и инфильтрации стенки бронха, межхрящевые промежутки не определяются, шпоры бронхов расширены, малоподвижны. При любой степени воспаления может встречаться эндобронхиальный секрет слизистый или гнойный. С. 59
5. Рисунок 3.3.1 – Характер течения туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп, n = 957. С. 69
6. Рисунок 3.4.1 – Распределение пациентов сравниваемых групп по уровню СРБ, n = 957. С. 77
7. Рисунок 4.1.1 – Формы выявленных локальных изменений бронхов, n = 461. С. 82
8. Рисунок 4.1.2 – Локализация выявленных изменений, n = 461. С. 83

9.	Рисунок 4.1.3 – Уровни поражения трахеобронхиального дерева, n = 461.	С. 83
10.	Рисунок 4.1.4 – Распределение пациентов по локализации поражения бронхов, n = 461.	С. 84
11.	Рисунок 4.1.5 – Распределение пациентов по степени воспалительных изменений бронхов, n = 461.	С. 85
12.	Рисунок 4.1.6 – Распределение выявленных изменений в бронхах по формам и степени воспаления у пациентов основной группы, n = 461.	С. 86
13.	Рисунок 4.3.1 – Рентгенологические признаки сужения просвета бронха.	С. 96
14.	Рисунок 4.3.2 – Деформация бронхов.	С. 97
15.	Рисунок 4.3.3 – Утолщение стенок бронхов.	С. 97
16.	Рисунок 4.3.4 – Перибронхиальная инфильтрация.	С. 98
17.	Рисунок 4.3.5 – Появление новых очагов с перифокальной инфильтрацией в S ₃ слева.	С. 104
18.	Рисунок 4.3.6 – Дренаж полости распада в S ₁₋₂ слева локальной ветвью бронха.	С. 104
19.	Рисунок 4.3.7 – Сглаженность межхрящевых промежутков.	С. 106
20.	Рисунок 4.3.8 – Содержимое в бронхе.	С. 106
21.	Рисунок 4.3.9 – Сужение просвета бронха.	С. 107
22.	Рисунок 5.1 – Дополнительные методы лечения пациентов I группы, n = 195.	С. 115
23.	Рисунок 5.2 – Скорость ликвидации ЛВИБ в I группе в зависимости от лечения пациентов полноценно сформированной схемой этиотропной терапии, n = 195.	С. 116
24.	Рисунок 5.3 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от полноценности режима химиотерапии при отсутствии дополнительных специфических методов лечения (n = 90)	С. 117

25. Рисунок 5.4 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от вида примененных дополнительных методов лечения, n = 195. С. 118
26. Рисунок 5.5 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от варианта дополнительного лечения бронхов (n = 105) С. 120
27. Рисунок 5.6 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы при включении дополнительных методов лечения (n = 195) С. 121
28. Рисунок 5.7 – Скорость ликвидации ЛВИБ с уточненной и неуточненной специфической этиологией при включении дополнительных методов лечения бронхов в комплексную терапию туберкулеза легких пациентов I группы (n = 195) С. 123
29. Рисунок 5.8 – Сроки закрытия полостей распада у пациентов сравниваемых групп, n = 286. С. 125
30. Рисунок 5.9 – Сроки прекращения бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп (n = 272) С. 127
31. Рисунок 5.10 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов I группы в зависимости от включения бедаквилина с линезолидом (Bq+Lzd) или имипенема/меропенема с амоксиклавом (Imp/Mp+Amx) в режим химиотерапии (n = 187) С. 129
32. Рисунок 5.11 – Воспалительные изменения в области трахеи, ПГБ, правого В₆ пациента В., 25 лет. С. 134
33. Рисунок 5.12 – МСКТ ОГК пациента В., 25 лет, на момент поступления в ННИИТ. В S₆ справа крупная полость распада без содержимого, с уровнем жидкости в ней, с нечетким наружным контуром, с инфильтрацией вокруг и множественными очагами в легких. С. 135
34. Рисунок 5.13 – Динамика воспалительных изменений трахеи, ПГБ, правого В₆ пациента В., 25 лет, через 3 месяца лечения в ННИИТ: исчезновение воспалительных изменений со стороны правого В₆, С. 136

- ПГБ, трахеи.
35. Рисунок 5.14 – МСКТ ОГК пациента В, 25 лет, через 6 месяцев лечения в ННИИТ. На месте полости распада в S6 правого легкого определяется небольшой участок пневмофиброза. Инфильтративные изменения рассосались. С. 137
 36. Рисунок 5.15 – МСКТ ОГК при поступлении пациента С, 1989 г. р. Описание в тексте. С. 140
 37. Рисунок 5.16 – Состояние трахеи, ЛГБ, левого В6 при повторном поступлении пациента С., 1989 г. р. Дренажный гнойный эндобронхит ЛНДБ, ЛГБ, трахеи II степени воспаления, инфильтративно-язвенный эндобронхит левого В6 III степени воспаления. С. 141
 38. Рисунок 5.17 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 4 дня положительная динамика в проксимальных отделах ТБД (трахея, ЛГБ) в виде уменьшения гиперемии и отека слизистой, рассасывания мелкобугристой диссеминации в бронхах. С. 142
 39. Рисунок 5.18 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 7 дней полное исчезновение воспалительных изменений в трахее и ЛГБ (проксимальной его части) С. 142
 40. Рисунок 5.19 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 30 дней воспалительные изменения остались только в просвете левого В6 со значительным сокращением площади некроза. С. 143
 41. Рисунок 5.20 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 пациента С, 1989 г. р. Через 30 дней воспалительные изменения остались только в просвете левого В6 со значительным сокращением площади некроза. С. 143
 42. Рисунок 5.21 – МСКТ ОГК через 5 месяцев лечения пациента С.,

- 1989 г. р. Нижняя доля левого легкого уменьшена в объеме в результате ателектаза S6, в структуре которого определяются кальцинированные включения. В базальных отделах левого легкого S9, S10 на фоне фиброзных изменений определяются множественные мелких и средних размеров очаги уплотнения с четкими контурами. С. 144
43. Рисунок 5.22 – Динамика эндобронхиальных изменений со стороны трахеи, ЛГБ, левого В6 на 5 месяце лечения пациента С, 1989 г. р. Полная регрессия воспалительных изменений со стороны слизистой трахеи, ЛГБ, ЛНДБ и левого В6. Формирование рубцового стеноза устья левого В6. С. 145
44. Рисунок 6.2.1 – МСКТ ОГК больного Т., 34 лет, при поступлении. . . С. 171
45. Рисунок 6.2.2 – Обзорная рентгенограмма ОГК в прямой проекции больного Т., 34 лет, при поступлении. С. 172
46. Рисунок 6.2.3 – Эндофотография трахеобронхиального дерева больного Т., 34 лет (а – трахея, б – ЛГБ, в – левый В₃, г – левые В₁₊₂) . . С. 173
47. Рисунок 6.2.4 – Фото микропрепарата биоптата стенки бронха больного Т., 34 лет, окраска гематоксилин-эозин (увеличение × 50). . . С. 174
48. Рисунок 6.2.5 – Обзорные рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции больного Т., 34 лет, после оперативного лечения (а – через 5 суток; б – через 15 суток после резекции) С. 175
49. Рисунок 6.2.6 – Фото микропрепарата операционного материала больного Т., 34 лет, окраска гематоксилин-эозин (увеличение × 50): а – ткань легкого (формирующаяся казеифицирующаяся гранулема в ткани легкого), б – стенка полости (разрыхленная фиброзная капсула, широкий слой специфической грануляционной ткани с обилием многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса, выраженный распад прилежащих казеозных масс), в – стенка сегментарного бронха (гранулема с гигантской клеткой Пирогова – Лангханса) С. 176

50. Рисунок 6.2.7 – МСКТ ОГК больного Т., 34 лет, через 34 месяца после операции. С. 178
51. Рисунок 6.3.1 – Сроки прекращения бактериовыделения у наблюдаемых групп пациентов перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 104) С. 183
52. Рисунок 6.3.2 – Сроки ликвидации полостных изменений у пациентов наблюдаемых групп, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 84) С. 185
53. Рисунок 6.3.3 – МСКТ ОГК больного Б., 36 лет, перед операцией. . . С. 192
54. Рисунок 6.3.4 – Эндофотография правого ВДБ больного Б., 36 лет. . . С. 192
55. Рисунок 6.3.5 – Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б., 36 лет, через 12 месяцев после операции. С. 194
56. Рисунок 6.3.6 – МСКТ ОГК больного Б., 36 лет, через 12 месяцев после операции. С. 194
57. Рисунок 6.4.1 – Активность воспалительных изменений ТБД у пациентов 1b группы (n = 108) С. 197
58. Рисунок 6.4.2 – Виды осложнений клапанной бронхоблокации, зарегистрированных у пациентов сравниваемых групп (n = 53) С. 199
59. Рисунок 6.4.3 – Эффективность клапанной бронхоблокации в зависимости от локализации установки клапана у пациентов с ЛВИБ (n = 108). С. 200
60. Рисунок 6.4.4 – Эндофотография больного Т., 63 лет. Туберкулез левых В_{1+2,3} С. 203
61. Рисунок 6.4.5 – Рентгенограммы больного Т., 63 лет, при поступлении: а) – обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции; б) – цифровые линейные томограммы 5,0; 5,5; 9; 11; 11,5; 12 см. С. 204
62. Рисунок 6.4.6 – Эндофотография больного Т., 63 лет, перед установкой эндобронхиального клапана. Туберкулез левых В_{1+2,3}. . . С. 205
63. Рисунок 6.4.7 – Рентгенограммы ОГК больного Т., 63 лет, после

проведения клапанной бронхоблокации: 1) – на 5-й день после установки клапана; 2) – на 30-е сутки после установки клапана.	C. 206
64. Рисунок 6.4.8. – МСКТ ОГК больного Т., 63 лет, на 15-м месяце лечения.	C. 207
65. Рисунок 6.4.9 – МСКТ ОГК больного Т., 63 лет, на 21-м месяце лечения.	C. 208
66. Таблица 2.1.1 – Материал и методы решения задач исследования. ...	C. 48
67. Таблица 3.1.1 – Распределение больных сравниваемых групп по возрасту, n = 957.	C. 63
68. Таблица 3.1.2 – Распределение больных сравниваемых групп по полу, n = 957.	C. 64
69. Таблица 3.2.1 – Распределение больных с бактериовыделением по формам туберкулеза, n = 957.	C. 65
70. Таблица 3.2.2 – Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных сравниваемых групп, n = 755.	C. 66
71. Таблица 3.3.1 – Длительность заболевания туберкулёзом лёгких у пациентов сравниваемых групп, n = 957.	C. 69
72. Таблица 3.3.2 – Распространенность туберкулезного процесса у пациентов сравниваемых групп с различными клиническими формами туберкулеза легких, n = 957.	C. 71
73. Таблица 3.3.3. Наличие деструктивных изменений легочной ткани у пациентов сравниваемых групп с различными клиническими формами туберкулеза легких, n = 957.	C. 72
74. Таблица 3.4.1 – Характеристика бронхолегочного синдрома у наблюдавшихся пациентов, n = 957 / 482.	C. 73
75. Таблица 3.4.2 – Симптомы общей интоксикации у наблюдаемых больных, n = 957.	C. 74
76. Таблица 3.4.3 – Частота изменений лабораторных показателей у больных, n = 957.	C. 76
77. Таблица 3.4.4 – Варианты диффузных изменений	

трахеобронхиального дерева по данным диагностической ФБС у больных, n = 957.....	C. 78
78. Таблица 3.4.5 – Структура сопутствующих заболеваний у больных сравниваемых групп, n = 908.....	C. 79
79. Таблица 4.1.1 – Сопоставление форм туберкулеза и вариантов (форм) выявленного локального эндобронхита (n = 461).....	C. 87
80. Таблица 4.1.2 – Бактериовыделение у больных основной группы (n = 461) с разными формами туберкулеза и разными формами эндобронхита.....	C. 89
81. Таблица 4.1.3 – Форма туберкулеза бронхов у наблюдавшихся пациентов с туберкулезом легких (n = 461).....	C. 92
82. Таблица 4.2.1 – Результаты пробы Диаскинтест у больных сравниваемых групп (n = 65).....	C. 94
83. Таблица 4.2.2 – Сопоставление результатов пробы Диаскинтест и форм туберкулеза у больных сравниваемых групп (n = 65).....	C. 94
84. Таблица 4.3.1 – Распределение выявленных рентгенологических (МСКТ) признаков поражения бронхов у больных сравниваемых групп (n = 957).....	C. 99
85. Таблица 4.3.2 – Соответствие рентгенологических (МСКТ) симптомов эндоскопической картине у пациентов основной группы (n = 461).....	C. 101
86. Таблица 4.3.3 – Сопоставление форм эндобронхита и рентгенологических признаков у больных основной группы (n = 461).....	C. 103
87. Таблица 4.3.4 – Распределение выявленных рентгенологических признаков поражения легочной ткани по группам (n = 957).....	C. 105
88. Таблица 5.1 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных при поступлении (n = 403).....	C. 110
89. Таблица 5.2 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных на момент включения в исследование (n = 403).....	C. 111

90. Таблица 5.3 – Распределение по наличию полости распада у сравниваемых групп больных (n = 403) С. 111
91. Таблица 5.4 – Распределение больных с бактериовыделением в зависимости от клинической формы туберкулеза легких (n = 403) ... С. 112
92. Таблица 5.5 – Распределение выявленных бактериовыделителей по спектру ЛУ (n = 272) С. 112
93. Таблица 5.6 – Распределение пациентов сравниваемых групп по режимам химиотерапии (n = 403) С. 113
94. Таблица 5.7 – Переносимость назначенной химиотерапии у больных сравниваемых групп (n = 403) С. 114
95. Таблица 5.8 – Варианты купирования возникших реакций у больных сравниваемых групп (n = 226) С. 115
96. Таблица 5.9 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от лечения пациентов I группы полноценно сформированной схемой этиотропной терапии (n = 195). С. 117
97. Таблица 5.10 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от лечения пациентов I группы полноценно сформированной схемой этиотропной терапии без дополнительных методов лечения (n = 90) С. 118
98. Таблица 5.11 – Средние значения и медианы для времени устранения ЛВИБ в зависимости от вида применения дополнительных методов лечения (n = 195) С. 119
99. Таблица 5.12 – Средние значения и медианы для времени ликвидации ЛВИБ (мес.) в зависимости от применения дополнительных методов лечения у пациентов I группы (n = 105) ... С. 120
100. Таблица 5.13 – Распределение пациентов I группы с эндоскопической и патоморфологической верификацией формы туберкулеза бронхов в соответствии с клиническими формами туберкулеза легких (n=110) С. 122
101. Таблица 5.14 – Средние значения и медианы для времени

ликвидации ЛВИБ в зависимости от результатов биопсии слизистой бронха (n = 195)	C. 122
102. Таблица 5.15 – Средние значения и медианы для времени ликвидации деструктивных изменений между наблюдаемыми группами (n = 286)	C. 124
103. Таблица 5.16 – Динамика деструктивных изменений у пациентов сравниваемых групп на стационарном этапе (n = 286)	C. 125
104. Таблица 5.17 – Динамика бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп (n = 272)	C. 126
105. Таблица 5.18 – Средние значения и медианы для времени прекращения бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп (n = 272)	C. 127
106. Таблица 5.19 – Непосредственные результаты лечения у пациентов сравниваемых групп (n = 403)	C. 128
107. Таблица 5.20 – Длительность лечения (дни) больных на госпитальном этапе в зависимости от режима химиотерапии (n = 403)	C. 129
108. Таблица 5.21 – Распределение пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя в зависимости от включения бедаквилина с линезолидом (Bq + Lzd) или имипенема/меропенема с амоксиклавом (Imp/Mp + Amx) в режим химиотерапии (n = 372).	C. 130
109. Таблица 5.22 – Отдаленные результаты лечения у пациентов сравниваемых групп с разными клиническими формами туберкулеза легких (n = 403).	C. 131
110. Таблица 6.1.1 – Распределение сравниваемых групп пациентов по полу (n = 554)	C. 148
111. Таблица 6.1.2 – Распределение сравниваемых групп больных по возрасту (n = 554)	C. 149
112. Таблица 6.1.3 – Формы туберкулеза у сравниваемых групп больных (n = 554)	C. 149

113. Таблица 6.1.4 – Распределение сравниваемых групп больных по видам проведенных вмешательств (n = 554)	C. 150
114. Таблица 6.1.5 – Сопоставление формы туберкулеза и проведенных вмешательств в сравниваемых группах (n = 554).	C. 151
115. Таблица 6.1.6 – Распределение больных хирургического профиля в 1-й группе по формам выявленного эндобронхита, форме туберкулеза и степени воспалительных изменений ТБД (n = 266)	C. 152
116. Таблица 6.1.7 – Распределение пациентов 1-й группы по формам туберкулеза и видам хирургических вмешательств (n = 266)	C. 154
117. Таблица 6.2.1 – Сопоставление групп наблюдения по объему оперативного вмешательства (n = 147)	C. 157
118. Таблица 6.2.2 – Оценка микроскопического исследования резецированной легочной ткани у сравниваемых групп больных (n = 147)	C. 158
119. Таблица 6.2.3 – Сопоставление объема оперативного вмешательства и активности туберкулезного процесса (n = 147)	C. 158
120. Таблица 6.2.4 – Оценка патоморфологических изменений в зоне резекции (n = 147)	C. 159
121. Таблица 6.2.5 – Сопоставление выявленных патоморфологических изменений в бронхе в зоне резекции и степени активности туберкулезного процесса в легком (n = 147)	C. 160
122. Таблица 6.2.6 – Сопоставление выявленных патоморфологических изменений в бронхе в зоне резекции и степени активности эндоскопических изменений у пациентов основной группы (n = 49) .	C. 162
123. Таблица 6.2.7 – Сопоставление выявленных эндоскопических изменений и степени активности туберкулезного процесса в легком (n = 49)	C. 164
124. Таблица 6.2.8 – Сопоставление бронхоплевральных осложнений и патоморфологической активности туберкулезного процесса больных, подвергшихся резекционному хирургическому лечению	

(n = 147)	C. 165
125. Таблица 6.2.9 – Непосредственный результат резекционного хирургического лечения больных сравниваемых групп (n = 147)	C. 166
126. Таблица 6.2.10 – Сопоставление непосредственного результата хирургического лечения и клинической формы туберкулеза у пациентов сравниваемых групп (n = 147)	C. 168
127. Таблица 6.2.11 – Отдаленные результаты резекционного хирургического лечения больных сравниваемых групп (n = 147)	C. 168
128. Таблица 6.3.1 – Клинические формы при включении в исследование сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 132)	C. 179
129. Таблица 6.3.2 – Непосредственные результаты коллапсохирургического лечения у больных сравниваемых групп (n = 132)	C. 180
130. Таблица 6.3.3 – Оценка непосредственных результатов лечения у больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 132).	C. 182
131. Таблица 6.3.4 – Динамика прекращения бактериовыделения у сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 131)	C. 183
132. Таблица 6.3.5 – Динамика закрытия полостей распада у сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 84)	C. 184
133. Таблица 6.3.6 – Средние показатели функции внешнего дыхания у сравниваемых групп пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 132).	C. 187
134. Таблица 6.3.7 – Отдаленные результаты лечения у пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n = 132).	C. 189
135. Таблица 6.4.1 – Клинические формы туберкулеза у сравниваемых групп больных, (n = 275)	C. 195
136. Таблица 6.4.2 – Формы эндобронхита и степень воспаления	

трахеобронхиального дерева у пациентов основной группы (n = 108)	С. 196
137. Таблица 6.4.3 – Результаты применения клапанной бронхоблокации в сравниваемых группах больных на момент удаления клапана (n = 275)	С. 198
138. Таблица 6.4.4 – Динамика прекращения бактериовыделения в сравниваемых группах, подвергшихся клапанной бронхоблокации (n = 275)	С. 198
139. Таблица 6.4.5 – Оценка отдаленных результатов лечения у больных сравниваемых групп, подвергшихся клапанной бронхоблокации (n = 275)	С. 201

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

**АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА ПРИ НАЛИЧИИ У ПАЦИЕНТА
ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО
ДЕРЕВА****I этап (прием в стационар)**

При плановом поступлении больного врач приемного отделения идентифицирует личность пациента, проверяет необходимую медицинскую и иную документацию, при внеплановом поступлении изучает сопроводительную документацию, производит осмотр больного, оценивает его состояние и наличие медицинских показаний для госпитализации, устанавливает предварительный диагноз заболевания и делает необходимые назначения, при необходимости оказывает неотложную медицинскую помощь.

II этап (обследование)

Лечащий врач отделения назначает индивидуальный план обследования:

- Параклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (количество показателей зависит от исходного состояния пациента и дальнейшей тактики лечения), гемостазиограмма при планировании хирургического лечения)
- Исследование мокроты (диагностического материала) на МБТ методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкие (Бактек) и твердые питательные среды, молекулярно-генетическим методом, проведение фенотипических и генетических тестов лекарственной чувствительности МБТ
- Обзорная рентгенография ОГК в прямой и боковой проекциях и/или МСКТ ОГК
- ЭКГ
- Спирометрия
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

- Бронхоскопия (о необходимости бронхологического дообследования в приоритетном порядке свидетельствует наличие у пациента следующих данных: кашель с обильным отхождением мокроты, гнойный характер мокроты, приступы затрудненного дыхания, выраженные лабораторные показатели интоксикации и остроты воспалительных реакций, бактериовыделение с МЛУ/преШЛУ/ШЛУ МБТ, распространенный туберкулезный процесс с деструкцией легочной ткани, выявленные при проведении МСКТ ОКГ изменения (такие как утолщение стенок бронхиального дерева и/или наличие перибронхиальной инфильтрации, и/или сужения просвета бронхиального дерева), гиперергическая и выраженная иммунологическая реакция на пробу с Диаскинтестом)

- Консультации профильных специалистов по показаниям

- Консультация торакального хирурга

III этап (определение дальнейшей тактики лечения)

После проведенного комплексного обследования лечащий врач определяет дальнейшую тактику ведения пациента и назначает лечение.

Локальные воспалительные изменения бронхиального дерева у больных туберкулезом легких следует рассматривать как вероятное специфическое поражение бронхиального дерева. Туберкулезный генез поражения бронхиального дерева подтвердить объективными методами не всегда возможно. Отсутствие патоморфологического подтверждения туберкулезного поражения бронха не позволяет считать локальные воспалительные изменения в трахеобронхиальном дереве проявлением неспецифического процесса. Так, при щипцевой биопсии слизистой бронхиального дерева специфический процесс установлен только в 48,4% случаев, при гистологическом исследовании резецированного легкого и бронха с места отсечения – в 63,3% случаев при наличии локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве при бронхоскопии. При отсутствии видимых изменений в бронхах при диагностической бронхоскопии, туберкулез бронха с места отсечения при резекции легкого определяется в 46,9% случаев. Данные факты свидетельствуют, что туберкулезное поражение бронхиального дерева и легкого (легких) – это

вызванный специфическим возбудителем единый туберкулезный процесс, который может иметь разную протяженность и степень выраженности.

В случае, когда показана консервативная терапия, при назначении лечения следует учитывать сопутствующую патологию и индивидуальную непереносимость лекарственных препаратов. Лечение назначают согласно действующим клиническим рекомендациям с учетом лекарственной устойчивости, используя современные лекарственные препараты. Если у пациента имеются респираторные жалобы, контакт с пылевыми поллютантами, курение, ХОБЛ в анамнезе, изменения функции внешнего дыхания на спирограмме, вне зависимости от наличия у него поражения бронхиального дерева при бронхоскопии, необходимо провести консультацию врача-пульмонолога. При наличии у пациента вероятного или доказанного гистологически туберкулеза бронха и невозможности сформировать полноценную схему лечения (из-за лекарственной устойчивости к препаратам, индивидуальной непереносимости ПТП, токсических реакций на ПТП), следует использовать метод перибронхиального введения ПТП.

В случаях, когда возникают показания для хирургического лечения/клапанной бронхоблокации (для установления диагноза при невозможности исключить (подтвердить) диагноз туберкулеза; с целью ликвидации полостей распада, деструкций в туберкулемах как источника выделения МБТ пациентом; когда имеют место осложнения и последствия туберкулеза легких), и отсутствуют общесоматические противопоказания, лечащий врач фтизиатр совместно с торакальным хирургом принимает решение о возможности проведения оперативного лечения.

Воспалительные изменения в бронхах I-II степени активности не являются противопоказанием для оперативного вмешательства резекционного плана. При наличии у пациента туберкулеза бронха с повреждением слизистой оболочки в виде язвенно-некротической формы или бронхо-нодулярного свища в зоне резекции, врач фтизиатр должен обеспечить продолжение консервативной терапии до эпителизации дефекта.

IV этап (лечение)

Лечащий врач фтизиатр назначает комплексную терапию, которая состоит из нескольких составляющих.

1. Этиотропное лечение, направленное на максимальное уничтожение или ингибирование роста микобактерий туберкулеза. Выбор режима химиотерапии туберкулеза врач фтизиатр осуществляет с учетом данных анамнеза и спектра лекарственной чувствительности/устойчивости выделенного возбудителя, применяя современные схемы лечения из 4–6 противотуберкулезных препаратов, включая бедаквилин, линезолид, имипенем/меропенем (Imp\Mr) с амоксиклавом и др.

2. Патогенетическая терапия является важным компонентом комплексного лечения и направлена на улучшение состояния различных систем организма больного туберкулезом, назначается, исходя из индивидуального состояния пациента, клинической формы туберкулеза, его распространенности и динамики процесса. В состав патогенетической терапии в том числе входит гигиенодиетический режим и физиолечение.

3. Терапия сопровождения – назначение препаратов для медикаментозной профилактики побочного действия химиотерапии с учетом лекарственных взаимодействий и коррекции сопутствующей патологии.

Лечащему врачу необходимо контролировать состояние бронхиального дерева, назначая бронхоскопию с периодичностью 1 раз в 30 дней и, при сохранении активности специфического эндобронхита I-II степени, следует продлить интенсивную фазу курса химиотерапии и рассмотреть возможность проведения хирургического лечения резекционного плана. При наличии воспалительных изменений слизистой бронха III степени следует продлить интенсивную фазу курса химиотерапии и провести контрольную ФБС. При сохранении активности специфического эндобронхита III степени рассмотреть возможность выполнения коллапсохирургического оперативного вмешательства и/или клапанной бронхоблокации. При невозможности назначения полноценной схемы химиотерапии рассмотреть возможность проведения локальных методов

доставки противотуберкулезных препаратов (ингаляционный, эндобронхиальный, перибронхиальный).

Клапанную бронхоблокацию важно применять в ранние сроки заболевания туберкулезом легких, в соответствии с имеющимися показаниями (наличие бактериовыделения, полостей распада, осложненное течение туберкулезного процесса). Туберкулезное поражение бронхиального дерева у пациентов (кроме язвенно-некротической формы и формирующегося бронхо-нодулярного свища) не является противопоказанием для клапанной бронхоблокации. С целью проведения мониторинга правильного стояния эндобронхиального клапана врач назначает МСКТ ОГК или диагностическую бронхоскопию с целью визуализации состояния бронхиального дерева и плотности стояния эндобронхиального клапана. В случае отсутствия динамики и появления признаков неэффективной клапанной бронхоблокации лечащему врачу следует информировать врача-эндоскописта для решения вопроса о целесообразности замены эндобронхиального клапана на клапан большего диаметра. При появлении признаков обтурационной пневмонии врачу необходимо назначить удаление эндобронхиального клапана, санацию ТБД, лечащему врачу фтизиатру следует провести неспецифическую антибактериальную терапию с учетом результатов посева мокроты на неспецифическую микрофлору и чувствительность к антибиотикам, после чего провести повторную бронхоскопию для установки клапанного бронхоблокатора большего диаметра.

Лечащий врач должен планировать в комплексном лечении туберкулеза легких различные виды хирургического лечения. Хирургическое лечение при сохраняющихся показаниях и отсутствии абсолютных противопоказаний (тотальное деструктивное поражение обоих легких; значительное нарушение функции легких, легочная-сердечная недостаточность III-IV степени (классификация NYHA); индекс массы тела (ИМТ) до 40-50 % от нормального; тяжелые сопутствующие заболевания: декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная или почечная недостаточность) выполняется в оптимальные сроки,

соответствующие характеру оперативного вмешательства. При определении объема и характера хирургического лечения врач должен учитывать, что наличие у пациентов воспалительных изменений бронха до II степени не является противопоказанием к проведению резекционного оперативного вмешательства. При выявлении воспалительных изменений бронха III степени, врачу рекомендуется провести посев промывных вод бронхов (мокроты) на неспецифическую микрофлору, врач назначает курс антибактериальной терапии согласно полученным результатам посева мокроты, к лечению в обязательном порядке добавляют бронходренирующую терапию. После купирования воспаления бронха допустимо проведение хирургического лечения резекционного плана. Также при наличии воспалительных изменений бронха III степени рекомендовано рассмотреть возможность проведения клапанной бронхоблокации вместо резекционного вмешательства.

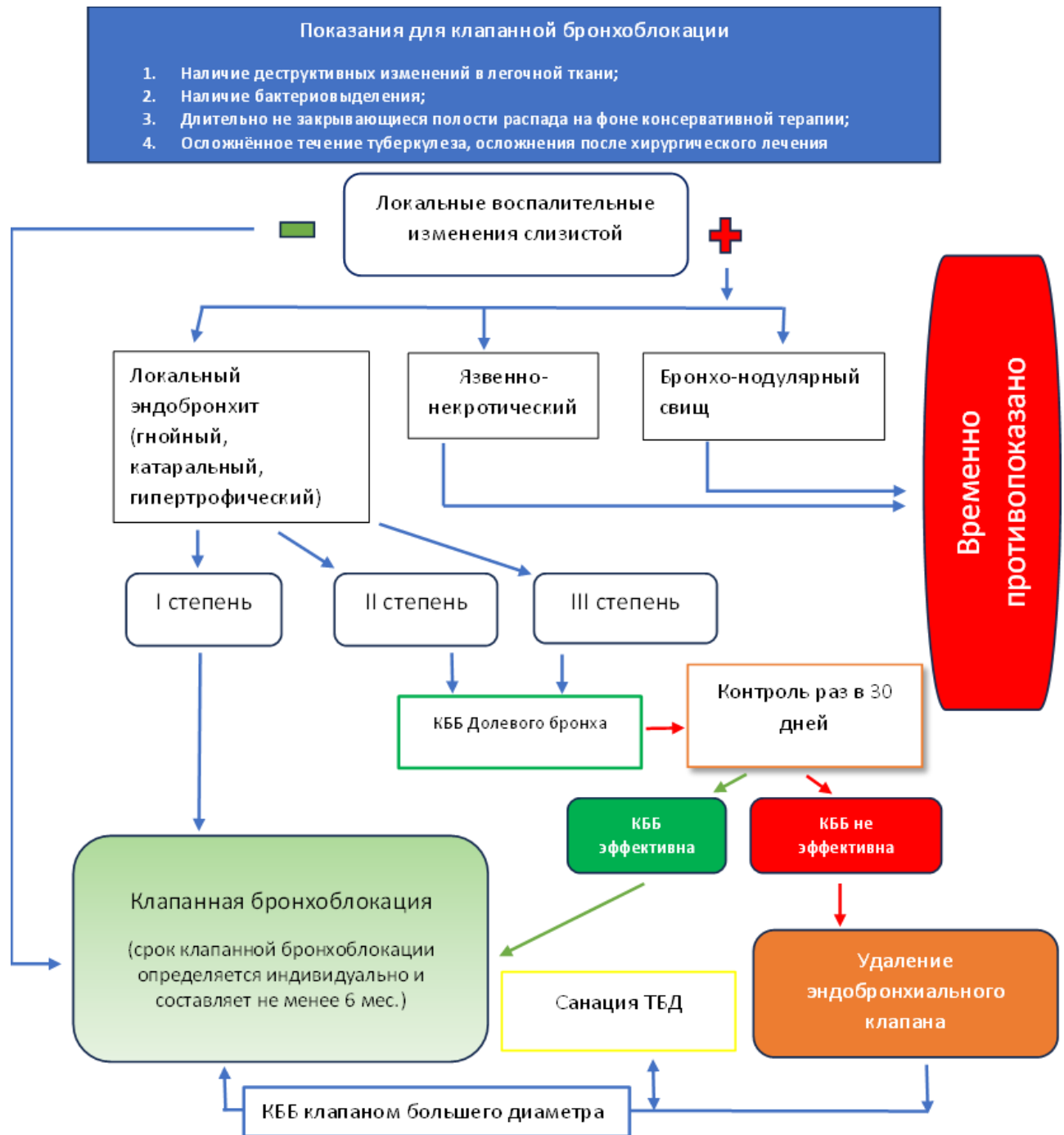


Рисунок А1 – Алгоритм клапанной бронхоблокации у пациентов с ЛВИБ

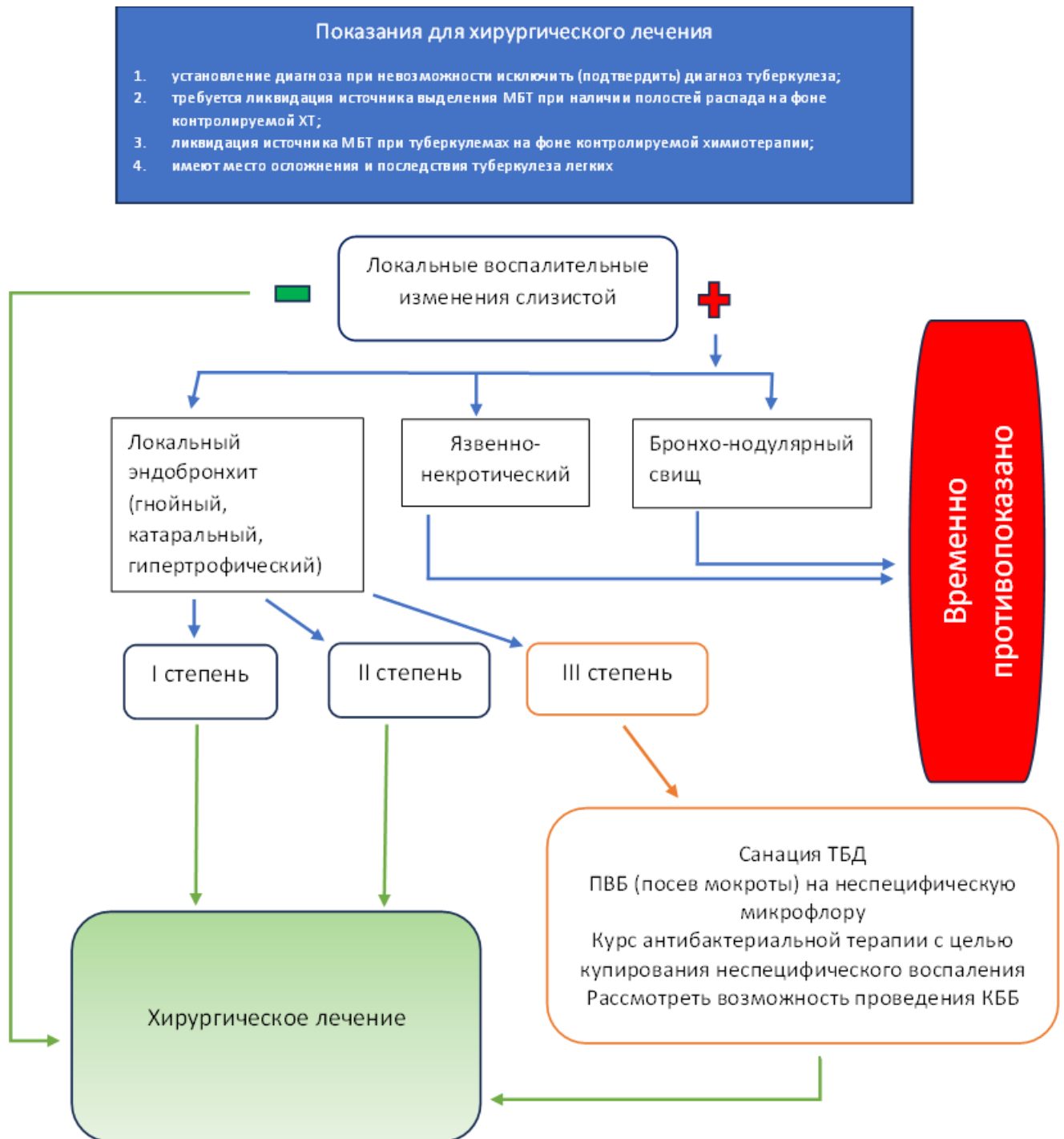


Рисунок А2 – Алгоритм тактики ведения пациента с показаниями к резекционному хирургическому лечению у пациентов с ЛВИБ