

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук, доцент

Краснов Денис Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Елькин Алексей Владимирович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

Пьянзова Татьяна Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

Синицын Михаил Валерьевич

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии))

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4835>)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Туберкулез (ТБ) в настоящее время остается опасной инфекцией, широко распространенной в мире (WHO, 2024). 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 (WHO, 2024). 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 (Васильева И. А., 2022). 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 (Афанасьев И. Е., 2021; Васильева И. А., 2022). 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 (Эргешов А. Э., 2021; WHO, 2024).

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 %) (Васильева И. А., 2022).

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 (Луговкина Т. К., 2020; Васильева И. А., 2023). 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 (WHO, 2024).

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 (Грищенко Н. Г., 2003; Отс О. Н., 2009; Перельман М. И., 2011). 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 (Kim H. J., 2007).

Частота обнаружения специфического воспаления при морфологическом исследовании стенки бронха варьируется от 30 до 84–92 % (Павлова Е. В., 2012; Kashyap S., 2003). 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 (Аветисян А. О., 2014; Яблонский П. К., 2015). 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 (Серов О. А., 2016; Chung H. S., 2000), что вносит значительные трудности в диагностику эндобронхиального туберкулеза и в определение дальнейшей лечебной тактики ведения пациента. Существующее 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 (Аветисян А. О., 2014; Яблонский П. К., 2015), что приводит к увеличению продолжительности терапевтического этапа или заставляет хирургов совсем отказаться от резекции в пользу коллапсохирургического пособия (Малиев Б. М., 2007; Серов О. А., 2016).

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 сенсibilизации 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 локальными воспалительными изменениями бронхов (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 долевого 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 клиничко-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 (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 клинико-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 бóльшую 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 ко-инфекции 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.

Личное участие 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование. Всего в исследование было включено 957 больных, находившихся 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 29.12.2014 № 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 при бронхоскопии ЛВИБ были включены в основную (I) группу – 461 пациент, в группу сравнения (II) отобрано 496 пациентов без ЛВИБ (по данным бронхоскопии). Больных в группу сравнения набирали случайно с учетом их преобладания над количеством пациентов, включенных в основную группу.

Схематичное представление материалов и методов представлено на рисунке 1.

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 функции внешнего дыхания, бактериовыделения.

Оценивали непосредственные результаты клинических, лабораторных и функциональных параметров пациентов, в том числе по следующим критериям: прекращению

бактериовыделения, закрытию полостей распада в легких, изменениям функции внешнего дыхания (ФВД). 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.

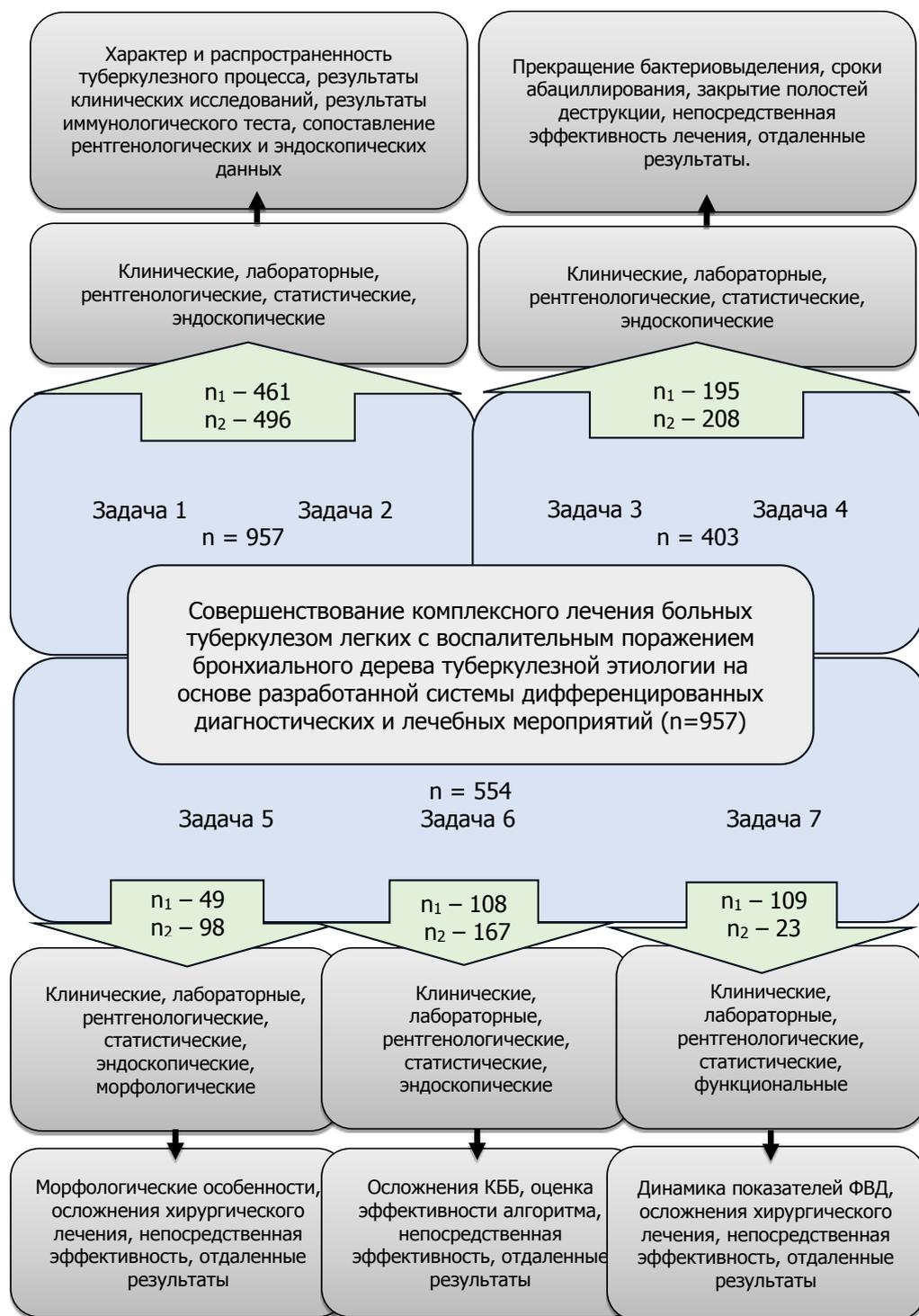


Рисунок 1 – Схема исследования

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 комплексного обследования в условиях ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России;
- ВИЧ-инфекция.

Для решения каждой задачи выбирали соответствующий дизайн исследования.

Для решения 1-й задачи проведено обсервационное когортное ретроспективно-проспективное исследование. В исследование включено 957 пациентов, которые были поделены на 2 группы: основная (461 пациент) с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве; 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), эндоскопического и патоморфологического (материала биопсии бронха) методов исследования (оценка результатов проводилась по формулам: чувствительность $Se = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$; специфичность: $Sp = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$, 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 без ЛВИБ для консервативного лечения в 2016 году и всех случаев госпитализации пациентов с ЛВИБ с 2016 по 2019 год ($n = 403$). Включенные пациенты 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, а также оценили у них эффективность комплексного лечения локальных воспалительных изменений бронхов, включающего различные дополнительные методы доставки этиотропных препаратов. На этапе стационарного лечения использовали следующую классификацию 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 (ГДН) (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 ЛВИБ с учетом разработанного алгоритма их ведения. Проведено обсервационное 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 (ФБС). Микроскопическому исследованию подвергали кусочки ткани из стенок каверн, капсулы очагов и туберкулем, макроскопически не измененных 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 в комплексном лечении больных туберкулезом легких с ЛВИБ с учетом разработанного алгоритма их ведения. Было проведено обсервационное когортное проспективное исследование. Сплошная выборка пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России с 2016 по 2019 год с показаниями к КББ (n = 275, из них 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 КББ 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. Проведена оценка отдаленных результатов.

Для решения 7-й задачи было проведено обсервационное когортное проспективное исследование. В анализ включили сплошную выборку пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России с 2016 по 2019 год с показаниями к коллапсохирургическому лечению (n = 132), составивших две 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 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 ГДН или снятых с диспансерного наблюдения в связи с выздоровлением. Причины летальных исходов изучали по результатам патологоанатомического исследования и протоколам КИЛИ.

При поступлении в клинику ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России 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 ФВД, 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; о 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 МБТ и неспецифической микрофлоры. При поступлении больного забор мокроты для определения МБТ проводили трехкратно. Для бактериоскопического исследования использовали метод люминесцентной микроскопии, для бактериологического исследования – метод посева на жидкие питательные среды в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 со стандартным определением массивности бактериовыделения. Помимо массивности бактериовыделения, определяли чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для получения быстрого молекулярно-генетического теста лекарственной чувствительности использовали метод полимеразной цепной реакции 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.

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 месяцы.

Рентгенологическое обследование проводили при поступлении для уточнения характера и распространенности воспалительного процесса в легких, размеров полостей распада, протяженности 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, при двустороннем поражении двух и более сегментов в каждом легком. По показаниям больным проводили ультразвуковое исследование плевральной полости и органов брюшной полости.

При поступлении всем больным назначали исследование ФВД, электрокардиографию. Контрольное исследование ФВД осуществляли для оценки динамики функционального состояния легких во время лечения, оценки толерантности к оперативному лечению, к КББ.

Бронхологическое исследование проводили всем больным при поступлении. Во время проведения диагностической ФБС осуществляли забор БАЛЖ на МБТ и неспецифическую микрофлору, по показаниям проводили щипцовую биопсию пораженного бронха, выполняли общую оценку состояния бронхиального дерева с определением наличия деформаций, воспалительных и иных патологических процессов. Для оценки состояния лимфатических узлов средостения при выявленных изменениях на МСКТ ОГК использовали эндобронхиальную ультрасонографию (EBUS) видеобронхоскопами со встроенными конвексными датчиками УЗИ. Размер оценивали по наибольшему сечению.

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

- 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 интенсивности воспаления слизистой бронхов использовали эндоскопическую классификацию неспецифических бронхитов J. Lemoine (1965), дополненную Г. И. Лукомским и соавт. (1982) и Н. Е. Чернеховской (2007), с выделением таких степеней активности, как минимальная (I), умеренная (II) и выраженная (III).

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

Статистическую обработку результатов исследования и создание первичной базы данных осуществляли с помощью редактора электронных таблиц Microsoft Office Excel и программы IBM SPSS Advanced Statistics, лицензионный договор № 20130214-1 от 15 февраля 2013 г. 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 Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали ТТФ для таблиц сопряженности 2×2 и $2 \times k$. Рассчитывали показатели отношения шансов (ОШ),

относительного риска (ОР) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Для сравнения переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни. Для оценки различий показателей в одной и той же группе наблюдений, выполненных в разное время, применяли T-критерий Вилкоксона. Вероятность исхода (прекращение бактериовыделения или закрытие полостей) оценивали методами Каплана – Майера и попарного сравнения с помощью логарифмического рангового критерия. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка средней. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Специфическое поражение бронхов при туберкулезе легких, по данным исследователей, встречается в 5,0–16,6 % (Антипов А. Г., 2014; Chung H. S., 2000; Seni J., 2012), есть сообщения о более высокой частоте (Kurasawa T., 1992; Jung S. S., 2015). Отношение к туберкулезу бронхов в современной фтизиатрии достаточно консервативное (Жигель И. П., 2000; Аветисян А. О., 2014; Павлушин А. В., 2017; Синицин М. В., 2022). Благодаря совершенствованию классификации лекарственной устойчивости в отечественной фтизиатрии, разработке новых схем и режимов химиотерапии с применением новейших этиотропных препаратов, достигнуты успехи в лечении различных форм туберкулеза и его осложнений, при сочетании туберкулеза с другими заболеваниями (Васильева И. А., 2023). В то же время подходы к ведению пациентов с ЛВИБ 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 противопоказаний в виде легочно-сердечной недостаточности со значительным снижением функции внешнего дыхания и кровообращения вследствие сформировавшихся необратимых массивных фиброзных изменений легочной ткани, распространенности туберкулезного процесса в легких. 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.

Наблюдавшиеся пациенты с туберкулезом легких ($n = 957$) были в возрасте от 18 лет до 81 года, средний возраст – $(37,99 \pm 0,380)$ лет. Большую часть – почти 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 %). Средний возраст в основной группе оказался равен $(37,11 \pm 11,4)$ года, в группе сравнения – $(38,81 \pm 12,00)$ года ($p=0,155$, U-тест Манна – Уитни). По половому составу группы также были идентичны ($p = 0,406$, χ^2). В основной группе и в группе сравнения преобладали мужчины – 278 (60,3 %) и

286 (57,7 %) соответственно. В анамнезе у 47 (4,9 %) пациентов имелись 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 в прошлом была выполнена коллапсохирургическая операция остеопластическая торакопластика (ОПТП), и у 13 (54,2 %) – резекционное оперативное вмешательство. В группе сравнения 7 (30,4 %) человек перенесли ОПТП, 16 (69,6 %) – оперативное вмешательство резекционного плана, 5 (31,2 %) из них перенесли пневмонэктомию; в основной группе подобных операций не встречалось.

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]). 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]) (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинические проявления туберкулеза у пациентов сравниваемых групп

Симптомы заболевания	Группы больных				p (χ^2)
	основная группа n = 461		группа сравнения n = 496		
	абс.	%	абс.	%	
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
Температура выше 37,2	259	56,2	249	50,2	0,06
Частота пульса выше 80 в 1 минуту	406	88,1	396	79,8	< 0,001

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 (Лазарева Я. В., 2002; Сметанина Е. А., 2016). 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 (Тюрин Е. И., 2003). 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 проведено сравнение результатов эндоскопического исследования (как стандарта диагностики поражения ТБД (Колокольникова О. В., 2020; Лукомский Г. И., 1982), результатов иммунодиагностики (Диаскинтест), данных рентгенологических методов обследования (МСКТ ОГК, виртуальной бронхоскопии).

В результате проведенного 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, долевого – у 181 (39,6 %) пациентов. У подавляющего большинства больных – у 419 (90,89 %) – выраженность локальных воспалительных изменений слизистой бронхов не превышала II степень воспаления, из них у четверти пациентов зафиксирована минимальная степень воспаления – 116 (25,16 %) пациентов (Рисунок 2). 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.



Рисунок 2 – Распределение выявленных изменений в бронхах по формам и степени воспаления у пациентов основной группы, n = 461

Использование пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении показало, что у всех наблюдаемых пациентов результат пробы был положителен, но в основной группе преобладали пациенты с выраженной и гиперергической реакцией на пробу с Диаскинтестом – 24 (64,9 %), в группе сравнения таких пациентов было 8 (28,6 %, $p = 0,009$, χ^2 поправкой Йетса). Риск локального поражения бронхов у пациентов основной группы с выраженной и гиперергической реакцией оказался в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95 % ДИ [1,19; 3,04]).

Слабовыраженную реакцию в сравнении с другими видами чувствительности встречали преимущественно 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 рентгенологические признаки поражения бронхиального дерева выявлены у пациентов в обеих группах. При описании МСКТ-изображений зафиксированы рентгенологические признаки, при наличии которых врачи рентгенологи предполагали у пациента поражение трахеобронхиального дерева (деформация бронхов, сужение просвета бронхиального дерева, перибронхиальная инфильтрация, увеличение региональных лимфоузлов, утолщение стенок бронхиального дерева, перибронхиальный фиброз).

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 поражения ТБД у больных туберкулезом для улучшения результатов лечения многие авторы начинают дополнительно применять ингаляционный (Морозова Т. Н., 2014; Никонов С. Д., 2014; Старшинова А. А., 2019), лимфотропный (Плетнев Г. В., 2003; Никонов С. Д., 2014; Авдиенко К. А., 2018), эндобронхиальный (Плетнев Г. В., 2003) и физические методы (Никонов С. Д., 2014) введения этиотропных препаратов.

Проведена оценка эффективности и целесообразности использования дополнительных методов лечения у пациентов с ЛВИБ ($n = 195$) с пациентами без ЛВИБ ($n = 208$) без дополнительного лечения, получавших противотуберкулезную терапию без хирургического

этапа. 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) (Рисунок 3), 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) (Рисунок 4), а также 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) на терапевтическом этапе лечения.

У 105 из 195 пациентов с ЛВИБ из-за невозможности подбора полноценного режима химиотерапии (наиболее частой причиной была непереносимость некоторых этиотропных препаратов в стандартной схеме режима химиотерапии) были назначены дополнительные методы лечения.

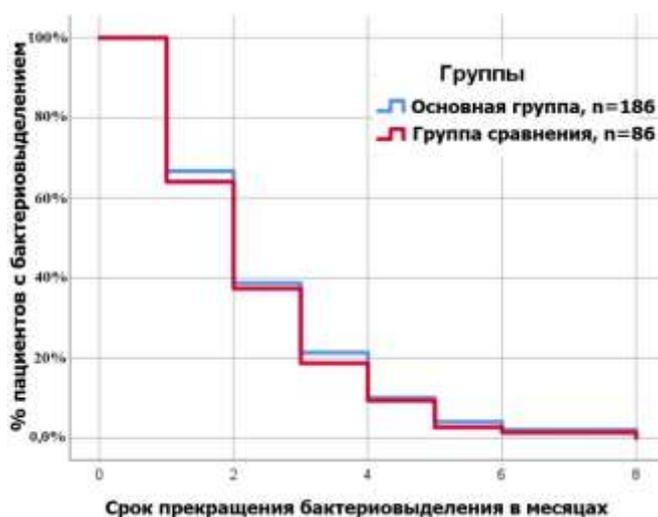


Рисунок 3 –Сроки прекращения бактериовыделения в сравниваемых группах ($n = 272$, $p = 0,74$, Log Rank (Mantel – Cox))

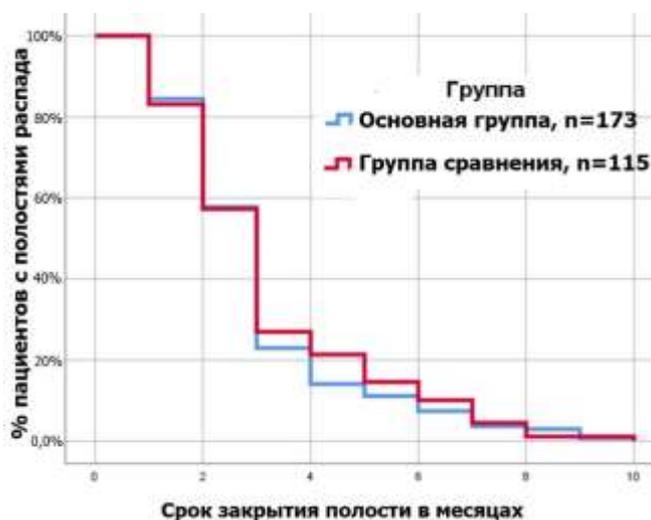


Рисунок 4 – Сроки закрытия полостей распада у пациентов сравниваемых групп ($n = 288$, $p = 0,67$, Log Rank (Mantel – Cox))

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 ($2,8 \pm 0,142$) мес.) сопоставим со сроком лечения стандартными режимами ХТ ($2,915 \pm 0,183$) мес.) ($p = 0,6$, Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунок 5).

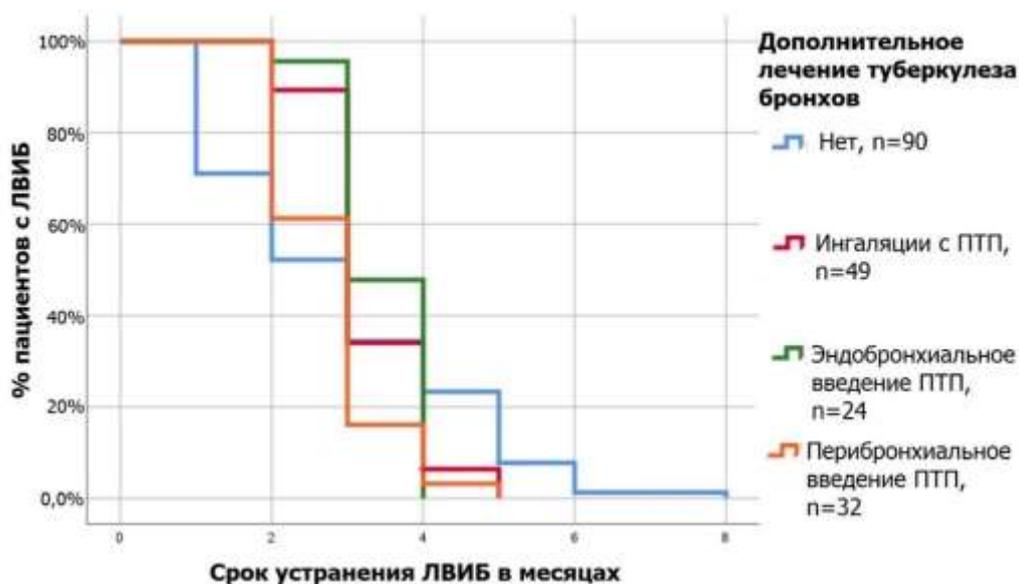


Рисунок 5 – Сроки устранения ЛВИБ в зависимости от вида применения дополнительных методов лечения, n = 195 (p = 0,6, Log Rank (Mantel – Cox))

Длительность и результативность лечения зависят от формы туберкулеза, спектра лекарственной устойчивости выявленного возбудителя и характера течения туберкулезного процесса. У пациентов с ЛВИБ с дополнительными методами лечения из-за невозможности подбора полноценного режима химиотерапии и пациентов без ЛВИБ, получавших только полноценные противотуберкулезные режимы, средний срок ликвидации ЛВИБ составил $(3,18 \pm 0,08)$ и $(2,92 \pm 0,18)$ мес. соответственно, различие в 0,25 мес. незначимо (p = 0,9, Log Rank (Mantel – Cox)).

Установлено, что ликвидация ЛВИБ у пациентов, лечившихся без применения дополнительных методов воздействия на бронхи только этиотропными препаратами без ограничений в режиме химиотерапии, 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. (p < 0,001, Log Rank (Mantel – Cox)). Внедрение современных схем химиотерапии (сочетание бедаквилина и линезолида, имипенема/меропенема (Imp\Mp) с амоксициклавом) 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)) (Рисунок 6).

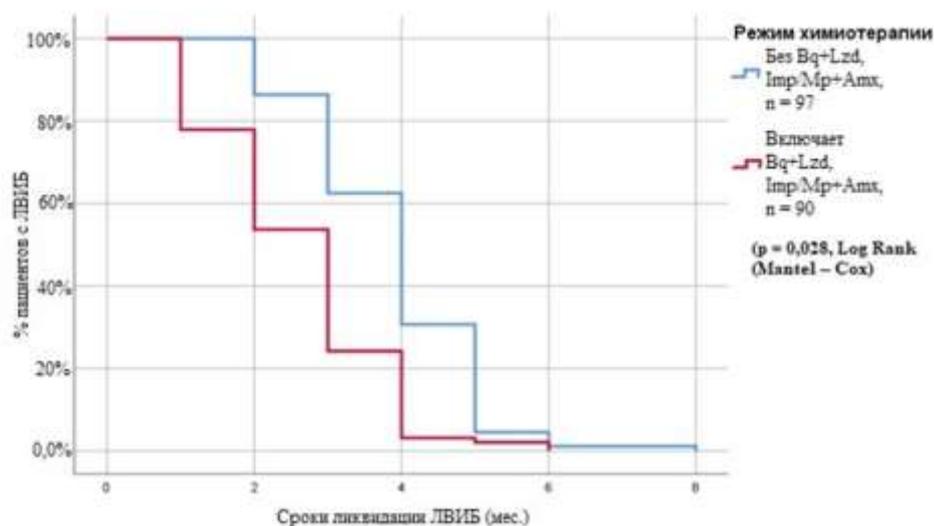


Рисунок 6 – Скорость ликвидации ЛВИБ у пациентов основной группы в зависимости от включения бедаквилаина с линезолидом (Bq+Lzd) или имипенема/меропенема с амоксициклавом (Imp/Mp+Amx) в режим химиотерапии (n = 187, p = 0,028, Log Rank (Mantel – Cox))

При оценке непосредственных результатов терапевтического 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).

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) (Таблица 2).

Таблица 2 – Отдаленные результаты терапевтического лечения у пациентов сравниваемых групп (n = 403)

Отдаленные результаты лечения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	I группа, n = 195		II группа, n = 208		
	абс.	%	абс.	%	
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 иных причин	1	0,5	0	0,0	—

Примечание: * – χ^2 с поправкой Йетса.

В четвертой части исследования представлены результаты применения инвазивных методов лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями слизистой бронхов – пациентам выполняли резекции легкого, пневмонэктомии, коллапсохирургические

операции и клапанную бронхоблокацию, 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 (Богущ Л. К., 1973; Аветисян А. О., 2014; Грищенко Н. Г., 2017; Kang M. W., 2010; Xu M. B., 2011). 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 туберкулезного процесса (Авдиенко К. А., 2018) и других (Стрелис А. К., 1980; Елькин А. В., 2009). Большинство этих исследований выполнено в начале 2000-х годов, когда фтизиатры еще не имели современных противотуберкулезных режимов лечения больных туберкулезом.

В данном исследовании также оказалось, что оперативное лечение резекционного плана хирурги ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России проводили в 1,8 раза чаще (ОР 1,86; 95 % ДИ [1,35; 2,56]) пациентам без воспалительных изменений бронхиального дерева, чем пациентам с туберкулезом легких и 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 с места отсечения (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) 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 осложнения в сравниваемых группах развивались одинаково часто – у 10 из 49 (20,4 %) больных с ЛВИБ и у 28 из 98 (28,6 %) больных без ЛВИБ, $p = 0,28$, χ^2 . Не выявлено отличий и в структуре послеоперационных осложнений между группами (Таблица 3). Развитие специфических осложнений в виде прогрессирования туберкулезного процесса после резекционного вмешательства на легких зафиксировано у 3 (6,12 %) пациентов 1г группы с ЛВИБ и у 5 (5,1 %) – группы 2г без ЛВИБ ($p = 0,89$, χ^2 с поправкой Yates). Частота развития разных видов осложнений после резекционного хирургического лечения у больных туберкулезом легких с ЛВИБ II-III степени зависит от степени патоморфологической активности туберкулезного процесса в легком (коэффициент корреляции Спирмена 0,427, $p < 0,0001$) и не связана с наличием у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ непосредственных результатов резекционного лечения показал, что наличие у пациентов ЛВИБ не повлияло на развитие осложнений и результативность хирургического лечения в целом.

Таблица 3 – Бронхоплевральные осложнения у больных, подвергшихся резекционному хирургическому лечению (n = 147)

Виды осложнений	Группы больных				p, χ^2
	1г группа (n = 49)		2г группа (n = 98)		
	абс.	%	абс.	%	
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 Йетса.					

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 ($p > 0,05$) (Таблица 4).

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 (Сметанина Е. А., 2014; Краснов Д. В., 2015; Мышкова Е. П., 2017; Рейхруд М. В., 2018).

Таблица 4 – Оценка отдаленных результатов лечения у больных сравниваемых групп, подвергшихся резекционному хирургическому лечению (n = 147)

Отдаленные результаты 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	0,50*
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	0,80*
Примечание: * – χ^2 с поправкой Йетса.					

Не получено отличий непосредственных (Таблица 5) и отдаленных (Таблица 6) результатов комплексного лечения пациентов, включавшего проведение остеопластической торакопластики (ОТПП). 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 с ЛВИБ и у 14 (60,9 %) пациентов группы 2с без ЛВИБ (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).

Таблица 5 – Непосредственные результаты коллапсохирургического лечения у больных сравниваемых групп (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*

Продолжение Таблицы 5

Непосредственные результаты лечения	Сравниваемые группы				p, χ^2
	1с группа (n = 109)		2с группа (n = 23)		
	абс.	%	абс.	%	
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.					

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).

Отдаленные результаты оценивали в обеих группах в среднем через (40,5 ± 11,1) мес. При оценке отдаленных результатов клиническое излечение зафиксировано в 1с группе у 55 (50,5 %) пациентов после ОПТП и у 30 (27,5 %) после последовавшей резекционной операции, то есть у 85 (77,8 %) пациентов. В группе 2с клиническое излечение было у 8 (34,8 %) после ОПТП и у 9 (39,1 %) второй операции резекционного плана, то есть у 17 (73,9 %) больных (p = 0,88, χ^2 с поправкой Yates). Обострение процесса отмечено у 19 (17,4 %) пациентов 1с группы и у 5 (21,7 %) – 2с группы (p = 0,84, χ^2 с поправкой Yates). Рецидив специфического процесса возник у 5 (4,6 %) пациентов 1с группы и у 1 (4,4 %) – 2с группы (p = 0,61, χ^2 с поправкой Yates).

Таблица 6 – Оценка отдаленных результатов лечения у исследуемых больных, 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.					

Бронхоплевроролегочные осложнения ОПТП зафиксированы у 41 из 109 (37,6 %) пациентов группы с ЛВИБ и у 11 из 23 (47,8 %) – группы без ЛВИБ ($p = 0,36$, χ^2). Среди интраоперационных осложнений наиболее часто встречали травматический пневмоторакс – 7 (5,3 %) случаев, остальные осложнения носили единичный характер, различий между группами не выявлено.

В данном исследовании доказано, что наличие ЛВИБ у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях ФВД: 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 %, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, U Манна – Уитни) (Таблица 7). 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 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 $83,82 \pm 12,70$, 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 PaO_2 снижалось значимо ($p = 0,003$, T Вилкоксона). На 90-е сутки после операции значения PaO_2 в обеих группах вернулись к исходному уровню: $83,94 \pm 12,20$ ($p = 0,9$, T Вилкоксона) в основной группе, и $85,57 \pm 1,64$ ($p = 0,07$, T Вилкоксона) в группе сравнения.

Таблица 7 – 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 (n = 109)	2с группа (n = 23)	1с группа (n = 109)	2с группа (n = 23)	1с группа (n = 109)	2с группа (n = 23)
ЖЕЛ в %*	73,23 ± 6,74	83,26 ± 2,43	63,06 ± 7,29	77,78 ± 2,41	70,98 ± 6,39	81,26 ± 2,15
ФЖЕЛ в %*	71,95 ± 6,78	80,13 ± 2,39	61,58 ± 7,19	75,52 ± 2,35	67,83 ± 7,33	78,43 ± 2,84
ОФВ ₁ в %*	81,39 ± 6,75	88,91 ± 2,84	75,89 ± 6,32	84,3 ± 2,99	79,11 ± 6,69	84,96 ± 3,08
Индекс Тиффно	75,33 ± 6,73	85,65 ± 2,74	71,31 ± 6,73	81,13 ± 2,89	73,56 ± 6,69	83,78 ± 2,82
PaO_2 , мм рт. ст.	83,82 ± 12,7	85,17 ± 1,89	83,01 ± 12,5	84,78 ± 1,9	83,94 ± 12,2	85,57 ± 1,64
$PaCO_2$, мм рт. ст.	44,4 ± 4,18	40,52 ± 1,50	44,55 ± 4,41	40,57 ± 1,23	44,18 ± 4,17	39,96 ± 1,02
Примечание: * – % от должной величины.						

Большинство авторов относили ЛВИБ к прямым противопоказаниям для проведения клапанной бронхоблокации (Краснов Д. В., 2009; Фадеев П. А., 2011; Ловачева О. В., 2016), часть авторов считали возможным применение данного метода после курса санационных бронхоскопий (Акимов А. С., 2015).

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, что позволяет рекомендовать использование метода КББ у пациентов с туберкулезом легких независимо от наличия ЛВИБ. 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).

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 Йетса). 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 ТБД, проводили курс бронходрирующей, 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 (ОШ 2,15; 95 % ДИ [1,86; 2,45], $p = 0,03$, лог-ранговый критерий Log Rank (Mantel – Cox) (Рисунок 7).

Комплексное лечение 108 пациентов по предложенному нами алгоритму в отдаленном периоде показало клиническое излечение у 86 (80 %) больных с ЛВИБ и у 128 (76,7 %) группы сравнения. Шансы на положительный результат лечения у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы (ОШ = 1,19; 95 % ДИ [1,13; 1,25]).

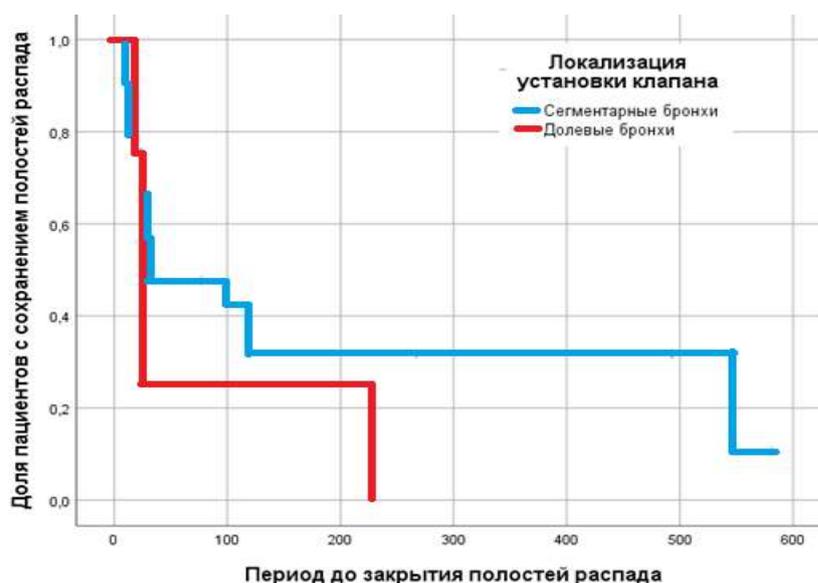


Рисунок 7 – Эффективность клапанной бронхоблокации в зависимости от локализации установки клапана (n = 108, p = 0,03, Log Rank (Mantel – Cox)).

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 – у 128 (76,7 %), (ОШ = 1,19; 95 % ДИ [1,13; 1,25]). 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.

На фоне проводимого лечения динамика воспалительных изменений слизистой ТБД оказалась сопоставима как при гистологически подтвержденном, так и при неподтвержденном туберкулезном поражении бронха (p = 0,6; Log Rank (Mantel – Cox), что доказывает специфический характер поражения при наличии ЛВИБ у пациентов с туберкулезом легких. Полученные данные позволяют трактовать наличие ЛВИБ как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» у больных туберкулезом легких без патоморфологического подтверждения диагноза. При наличии патоморфологической верификации диагноз следует трактовать как «подтвержденный диагноз туберкулеза бронхов». Воспаление слизистой бронхиального дерева неразрывно связано с туберкулезными изменениями в легочной ткани, представляет собой единый специфический легочный туберкулезный процесс с вовлечением дренирующих бронхов с преимущественно спутогенным распространением от мелких дистальных бронхов к более крупным.

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 легких и бронхов, 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 долевыми 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis / A. Levin, S. Sklyuev, I. Felker [et al.] // **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. – 2016. – Vol. 20, № 11. – P. 1539–1545.

2. **Склюев, С. В.** Эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексной терапии больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких / **С. В. Склюев** // Consilium medicum. Болезни органов дыхания (Прил.). – 2016. – С. 48–51.

3. Мышкова, Е. П. Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. П. Мышкова, **С. В. Склюев** // **Русский медицинский журнал**. – 2017. – № 18. – С. 1296–1299.

4. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с вич-инфекцией / Я. К. Петрова, Д. В. Краснов, **С. В. Склюев**, Т. В. Зырянова // **Туберкулез и болезни легких**. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 67–72.

5. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Краснов, Я. К. Петрова, **С. В. Склюев**, Е. П. Мышкова // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 25-30.

6. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis / D. V. Krasnov, **S. V. Skluev**, Ya. K. Petrova [et al.] // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2019. – Т. 29, № 1. – Р. 47–58.

7. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Я. К. Петрова, Д. В. Краснов, **С. В. Склюев**, Т. В. Зырянова // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 45–49.

8. Фадеев, П. А. Клапанная бронхоблокация в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и пребыванию в стационаре / П. А. Фадеев, Д. В. Краснов, **С. В. Склюев** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – № 97(12). – С. 46–53.

9. Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом / Е. П. Мышкова, **С. В. Склюев**, Е. М. Жукова [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2020. – № 98 (7). – С. 31–36.

10. Мышкова, Е. П. Результаты использования комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом / Е. П. Мышкова, **С. В. Склюев**, Д. В. Краснов // **Медицинский альянс**. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 25–30.

11. Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению / П. А. Фадеев, Д. В. Краснов, В. А. Краснов [и др., в том числе **С. В. Склюев**] // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2021. – № 1 (83). – С. 46–50.

12. **Склюев, С. В.** Опыт использования клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве / **С. В. Склюев**, Д. В. Краснов // **Туберкулез и болезни легких**. – 2023. – № 101 (1S). – С. 21–25.

13. Ближайшие и отдаленные результаты резекционных вмешательств у больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в бронхиальном дереве / Ж. А. Лаушкина, **С. В. Склюев**, Д. В. Краснов [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2023. – № 101 (1S). – С. 26–31.

14. Патент 2727760 С1 Российская Федерация, МПК А61М15/00. Способ лечения туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя: № 2019143721: заявл. 23.12.2019: опубл. 23.07.2020 / Мышкова Е. П., **Склюев С. В.**, Краснов Д. В.,

Жукова Е. М., Баранчукова А. А., Вохминова Л. Г.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

15. Оценка значимости локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективности лечения туберкулеза легких / Т. И. Петренко, **С. В. Склюев**, Н. В. Турсунова [и др.] // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С. 64–70.

16. **Склюев, С. В.** Влияние локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после коллапсохирургических вмешательств / С. В. Склюев, Д. В. Краснов, Т. И. Петренко // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С. 99–105.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛЖ	жидкость бронхоальвеолярного лаважа
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ЖЕЛ	жизненная ёмкость легких
КББ	клапанная бронхоблокация
КИЛИ	комиссия по изучению летальных исходов
ЛВИБ	локальные воспалительные изменения бронхов
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МСКТ ОГК	мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки
ОПТП	остеопластическая торакопластика
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПТП	противотуберкулезные препараты
ТБ	туберкулез
ТБД	трахеобронхиальное дерево
ТТФ	точный тест Фишера
ФБС	фибробронхоскопия
ФВД	функция внешнего дыхания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость

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.

- Фиброзофагогастродуоденоскопия.

- 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 ОГК 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 бекдаквилин, линезолид, имипенем/меропенем (Imp\Mp) 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 бронходилатирующую 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.

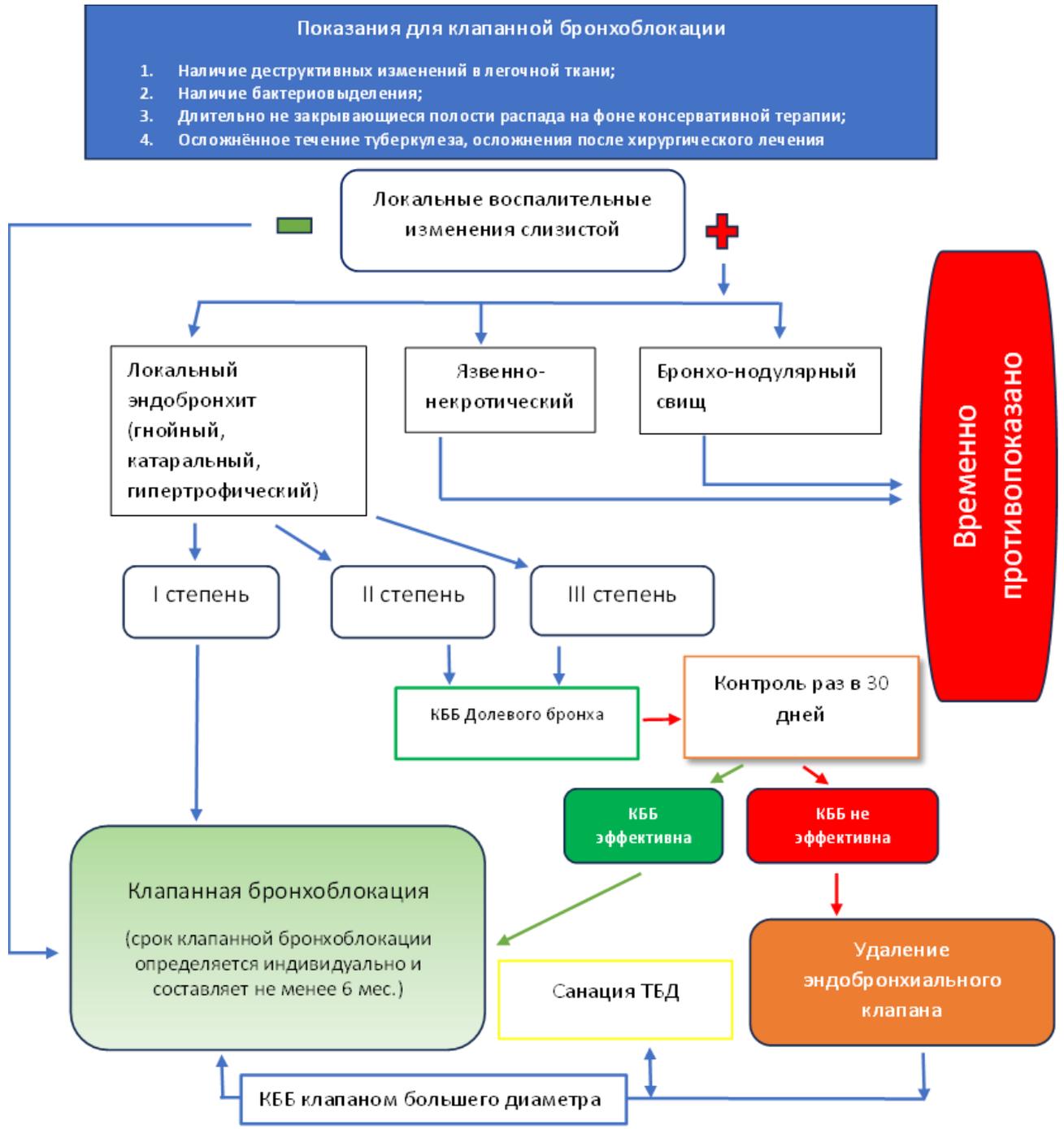


Рисунок А1 – Алгоритм клапанной бронхоблокации у пациентов с ЛВИБ

- Показания для хирургического лечения**
1. установление диагноза при невозможности исключить (подтвердить) диагноз туберкулеза;
 2. требуется ликвидация источника выделения МБТ при наличии полостей распада на фоне контролируемой ХТ;
 3. ликвидация источника МБТ при туберкулемах на фоне контролируемой химиотерапии;
 4. имеют место осложнения и последствия туберкулеза легких

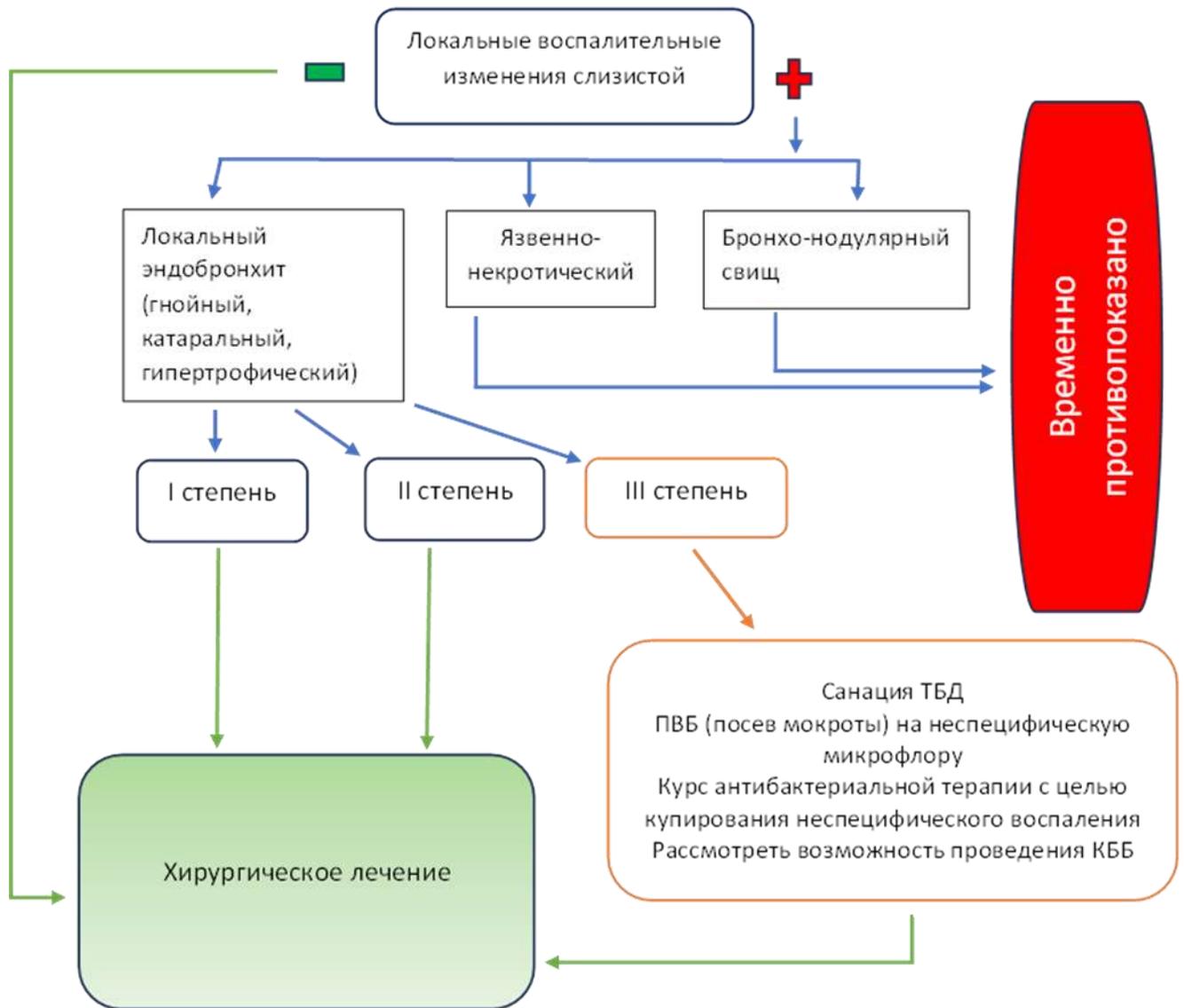


Рисунок А2 – Алгоритм тактики ведения пациента с показаниями к резекционному хирургическому лечению у пациентов с ЛВИБ