

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Я. К. ПЕТРОВА¹, Д. В. КРАСНОВ², С. В. СКЛЮЕВ^{1,2}, Т. В. ЗЫРЯНОВА²

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Цель исследования: изучить эффективность клапанной бронхооблокации (КББ) при комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Сформировано две сопоставимые по клинико-рентгенолабораторным данным группы больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В основную группу (ОГ) включено 68 пациентов, давших согласие на проведение КББ. В группу сравнения (ГС) – 57 пациентов, отказавшихся от проведения КББ.

Результаты исследования. При лечении деструктивного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией КББ позволяет увеличить шансы на прекращение бактериовыделения (ОШ = 4,13; 95%-ный ДИ 3,50-4,75) и закрытие полостей распада (ОШ = 3,89; 95%-ный ДИ 3,30-4,48). Применение КББ показано больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией даже при низком иммунном статусе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция и туберкулез, клапанная бронхооблокация

Для цитирования: Петрова Я. К., Краснов Д. В., Склюев С. В., Зырянова Т. В. Эффективность клапанной бронхооблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 45-49. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-45-49

EFFICIENCY OF VALVE BRONCHIAL BLOCK AS A PART OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

YA. K. PETROVA¹, D. V. KRASNOV², S. V. SKLYUEV^{1,2}, T. V. ZYRYANOVA²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The objective of the study: to assess the efficiency of valve bronchial block as a part of the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection

Subjects and methods. Two groups of patients with concurrent destructive pulmonary tuberculosis and HIV infection were formed, both groups were compatible regarding clinical and X-ray data. The main group included 68 patients who agreed to have valve bronchial block. The comparison group included 57 patients who refused to have valve bronchial block.

Results of the study. When managing HIV patients with destructive pulmonary tuberculosis, valve bronchial block increases the chances of sputum conversion (OR = 4.13; 95% CI 3.50-4.75) and healing of cavities (OR = 3.89; 95% CI 3.30-4.48). Valve bronchial block is indicated to tuberculosis patients with concurrent HIV infection even if the immunity is severely suppressed.

Key words: HIV infection and tuberculosis, valve bronchial block

For citations: Petrova Ya.K., Krasnov D.V., Sklyuev S.V., Zyryanova T.V. Efficiency of valve bronchial block as a part of the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 9, P. 45-49. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-45-49

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России остается неблагоприятной: сохраняется высокий уровень заболеваемости, эпидемия из уязвимых групп населения выходит в общую популяцию, также растет заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-позитивных лиц [1]. Данная сочетанная патология обуславливает особый подход к назначению как противотуберкулезной (ПТТ), так и высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ). Лечение таких пациентов сложно [3, 6, 7], поскольку больному необходимо принимать большое количество лекарственных препаратов (противотуберкулезных и антиретровирусных), между которыми

существуют лекарственные взаимодействия [8]. Асоциальное поведение большинства больных с сочетанной патологией, низкая приверженность к приему ПТТ и ВААРВТ, распространенность среди них туберкулезной инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, низкая доступность противотуберкулезных препаратов для проведения IV и V режимов в ряде регионов страны, особенности течения туберкулезного процесса на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом обуславливают низкую эффективность лечения [2, 3, 6, 9]. Методом, позволяющим повысить эффективность лечения деструктивного

туберкулеза у больных этой сложной категории, является хорошо зарекомендовавший себя во фтизиатрии [5] метод клапанной бронхоблокации (КББ), разработанный А. В. Левиным [4].

Цель исследования: изучить эффективность КББ при комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе клиники ННИИТ с 2013 по 2016 г. при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МД-7123.2015.7). Проведено открытое интервенционное многоцентровое исследование, в котором выделено две сопоставимые по клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания группы больных, находившихся на стационарном лечении. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» Минздрава РФ. Всего в исследование включено 125 больных. Критерии включения: возраст 18-65 лет, наличие сочетания деструктивного туберкулеза легких и ВИЧ-инфек-

ции; наличие лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза; состояние бронхов и состояние функции дыхания, позволяющее провести КББ. Критерии невключения: наличие декомпенсации органов или систем.

В основную группу (ОГ) включено 68 пациентов, давших согласие на проведение КББ. В группу сравнения (ГС) – 57 пациентов, отказавшихся от проведения КББ. Группы сравнивались между собой по ряду показателей, характеризующих туберкулез и ВИЧ-инфекцию, и установлено отсутствие статистически значимых различий (табл. 1-4).

Все пациенты ОГ и ГС получали лечение туберкулеза согласно Федеральным клиническим рекомендациям [8]. Всем пациентам ОГ проведена КББ, используя положения Федеральных клинических рекомендаций [5]. Во всех случаях использовали эндобронхиальный клапан фирмы «Медланг», Россия. В большинстве случаев – 64/68 (94,1%) – установку эндобронхиального клапана выполняли при бронхоскопии под наркозом.

Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) проводили с помощью методов лю-

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза легких у больных сравниваемых групп

Table 1. Clinical forms of pulmonary tuberculosis in the patients from compared groups

Клиническая форма туберкулеза легких	Группы наблюдения				p
	ОГ (n = 68)		ГС (n = 57)		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративная	35	51,4	34	59,6	0,30*
Диссеминированная	24	35,2	18	31,5	0,66*
Фиброзно-кавернозная	9	13,2	5	8,7	0,31**

Примечание: здесь и далее * – χ^2 Пирсона; ** – ТТФ

Таблица 2. Локализация каверн в легких у пациентов сравниваемых групп

Table 2. Sites of cavities in the lungs of the patients from compared groups

Локализация каверн в легких	Группы наблюдения				p
	ОГ (n = 68)		ГС (n = 57)		
	абс.	%	абс.	%	
Верхняя доля	49	72,1	46	80,7	0,26*
Верхняя доля и шестой сегмент	9	13,2	4	7,0	0,20**
Нижняя доля	10	14,7	7	12,3	0,69*

Таблица 3. Частота лекарственной устойчивости МБТ у пациентов сравниваемых групп

Table 3. The frequency of drug resistance in the patients from compared groups

Устойчивость МБТ	Группы наблюдения				p
	ОГ (n = 68)		ГС (n = 57)		
	абс.	%	абс.	%	
Монорезистентность	8	12,3	8	15,3	0,41**
Полирезистентность	12	18,6	13	25,0	0,39*
МЛУ (без ШЛУ)	38	58,4	29	55,7	0,77*
ШЛУ	7	10,7	2	3,8	0,15**

Таблица 4. Выраженность иммуносупрессии у пациентов сравниваемых групп

Table 4. The level of immune suppression in the patients from compared groups

Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов (кл/мкл)	Группы больных				p
	ОГ (n = 68)		ГС (n = 57)		
	абс.	%	абс.	%	
< 100	10	14,7	9	15,7	0,53**
100-249	30	44,1	24	42,1	0,82*
250-350	20	29,4	12	21,1	0,29*
> 350	8	11,8	12	21,1	0,12**

минесцентной микроскопии и посева на стандартную среду Левенштейна – Йенсена.

Рентгенологическое обследование включало обзорную и мультисрезовую компьютерную томографию органов грудной клетки. Диагностику ВИЧ-инфекции проводили с использованием метода иммуноблоттинга.

Эффективность результатов комплексного лечения оценивали в ОГ после удаления эндобронхиального клапана, в ГС – через 12-15 мес. от момента включения в исследование. При оценке использовали следующие градации, определяемые по клинико-рентгенологическим и лабораторным исследованиям: «значительное улучшение», «улучшение», «ухудшение». Определялось: «значительное улучшение», если произошло заживление всех полостей распада при стойком прекращении бактериовыделения; «улучшение» – при уменьшении размеров полостей распада (заживление части из них) при прекращении или уменьшении интенсивности бактериовыделения; «ухудшение» – прогрессирование туберкулезного процесса.

Статистическую обработку данных выполняли по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, если в таблице 2 × 2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали точный тест Фишера (ТТФ). Для определения шансов благоприятного исхода вычисляли отношения шансов (ОШ), их 95%-ные доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В ОГ мужчин было 54/68 (79,4%), в ГС – 47/57 (82,4%) ($p = 0,67, \chi^2$).

В возрасте от 20 до 40 лет были 52/68 (76,4%) пациента в ОГ и 39/57 (68,4%) – в ГС ($p = 0,31, \chi^2$). Длительность заболевания туберкулезом легких у всех пациентов обеих групп не превышала двух лет.

Формы туберкулеза легких представлены в табл. 1, статистически значимой разницы в их частоте между группами не установлено.

Фаза распада на момент начала исследования наблюдалась у всех больных обеих групп. Полост-

ные изменения располагались преимущественно в верхних долях легких (табл. 2).

Одностороннее расположение деструктивных изменений наблюдалось у 59/68 (86,8%) пациентов ОГ и 50/57 (87,7%) пациентов ГС ($p = 0,87, \chi^2$). Двусторонняя локализация полостей распада была у 9/68 (13,2%) пациентов ОГ и у 7/57 (12,3%) – ГС ($p = 0,55$ ТТФ).

У всех больных на момент начала исследования сохранялось бактериовыделение (метод люминесцентной микроскопии и/или метод посева), несмотря на проводимую химиотерапию. У большинства пациентов отмечался скудный и умеренный рост МБТ – у 52/68 (76,5%) пациентов ОГ и у 46/57 (80,7%) – ГС ($p = 0,57; \chi^2$).

У всех пациентов имелись данные о чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам (табл. 3), статистически значимая разница по видам лекарственной устойчивости МБТ между группами отсутствовала.

У всех пациентов ОГ и ГС диагностировано одно или несколько из нижеперечисленных сопутствующих заболеваний: опиоидная зависимость – у 30/68 (44,1%) и 27/57 (47,3%), вирусные гепатиты (В, С, В + С) – у 47/68 (69,1%) и 45/57 (78,9%), алкогольная зависимость – у 3/68 (4,4%) и 5/57 (8,7%) соответственно.

Средняя длительность наблюдения после выявления ВИЧ-инфекции у пациентов составила 11 ± 7 мес. Для установления у пациента стадии ВИЧ-инфекции определяли вирусную нагрузку и уровень CD3⁻, CD4⁻, CD8-лимфоцитов, иммуносупрессию оценивали по количеству CD4⁺-лимфоцитов (табл. 4). Все пациенты обеих групп имели IVБ стадию вторичных заболеваний.

ВААРВТ получали 43/68 (63,2%) пациента ОГ и 20/57 (35,0%) – ГС ($p < 0,01, \chi^2$).

Таким образом, сформированы в зависимости от согласия пациента на проведение КББ две группы пациентов с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции. Между группами (ОГ и ГС) не было статистически значимой разницы по клиническому диагнозу, распространенности изменений в легких, бактериовыделению, лекарственной устой-

чивости МБТ, сопутствующей патологии, уровню CD4⁺-лимфоцитов.

Результаты исследования

В течение 1-х сут после проведения КББ у 1/68 (1,5%) пациента возникла миграция клапана в нижележащие отделы легкого, эндоскопически выполнено удаление мигрировавшего клапана и проведена повторная установка. Иных осложнений при КББ не было.

Длительность КББ составила в среднем 488 дней и колебалась от 10 до 19 мес. и у каждого пациента определялась индивидуально с учетом распространенности процесса, клинико-рентгенологической динамики и срока прекращения бактериовыделения.

При комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующей ВИЧ-инфекцией применение КББ (ОГ) позволило добиться прекращения бактериовыделения (по методу посева) у 51/68 (75,0%) пациента, а в ГС это удалось достигнуть только у 24/57 (42,1%) больных ($p = 0,0002$, χ^2 ; ОШ = 4,13; 95%-ный ДИ 3,50-4,75).

При разной степени иммуносупрессии (табл. 4) прекращение бактериовыделения у больных было следующим: при CD4⁺ менее 100 кл/мкл достигнуто в ОГ у 5/10 (50,0%), в ГС – у 3/9 (33,3%), ($p = 0,40$, ТТФ); при CD4⁺ 100-350 клеток достигнуто в ОГ у 38/50 (76,0%), в ГС – у 12/36 (33,3%), ($p = 0,046$, χ^2); при CD4⁺ более 350 клеток достигнуто в ОГ у 8/8 (100%) пациентов, в ГС – у 9/12 (75,0%) человек ($p = 0,19$, ТТФ).

Достигнуто заживление полостей распада: в ОГ – у 38/68 (55,9%), в ГС – у 14/57 (24,6%) пациентов ($p = 0,0004$, χ^2 ; ОШ = 3,89; 95%-ный 3,30-4,48).

По закрытию полостей распада при разной степени иммуносупрессии больные распределились следующим образом: при CD4⁺ менее 100 кл/мкл достигнуто закрытие полостей в ОГ у 3/10 (30,0%) пациентов, в ГС – у 2/9 (22,2%), ($p = 0,55$, ТТФ); при CD4⁺ 100-350 клеток достигнуто в ОГ – у 27/50 (54,0%), в ГС – у 3/36 (8,3%), ($p = 0,0001$, χ^2); при CD4⁺ более 350 клеток достигнуто в ОГ у всех 8/8 (100%) больных, в ГС – у 9/12 (75,0%), ($p = 0,10$, ТТФ).

По данным общей оценки результатов лечения туберкулеза легких, представленной в табл. 5, применение КББ позволило повысить эффективность лечения туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Летальный исход во время этого исследования был у 1/68 (1,4%) пациента из ОГ и у 2/57 (3,5%) – из ГС, все случаи из-за прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Заключение

В комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией целесообразно использование метода КББ. Данная методика в комплексном лечении позволяет увеличить шансы на прекращение бактериовыделения (ОШ = 4,13; 95%-ный ДИ 3,50-4,75) и закрытие полостей распада (ОШ = 3,89; 95%-ный ДИ 3,30-4,48).

Применение КББ показано больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией даже при низком иммунном статусе.

Таблица 5. Результаты комплексного лечения туберкулеза легких у пациентов сравниваемых групп

Table 5. Outcomes of comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis in the compared groups

Результат лечения	Группы больных				p
	ОГ (n = 68)		ГС (n = 57)		
	абс.	%	абс.	%	
Значительное улучшение	38	55,9	14	24,6	0,0004*
Улучшение	22	32,4	30	52,6	0,02*
Ухудшение	7	10,3	11	19,3	0,12**
Летальный исход	1	1,4	2	3,5	0,43**

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 40 // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2015. – С. 56. [Электронный ресурс] – режим доступа <http://hivruussia.org/stat/bulletin.shtml#40>.

REFERENCES

1. *VICH-infektsiya: inform. byul. no. 40.* [HIV-infection: Inform. Bull. no. 35]. Federal Scientific Methodical Center for AIDS Prevention and Control Publ., Moscow, 2015, pp. 56. Epub. Available at: <http://hivruussia.org/stat/bulletin.shtml#40>.

2. Добкина М. Н. и др. Организация лечения больных с сочетанной патологией ВИЧ. Туберкулез в Томской области // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 78.
3. Зими́на В. Н., Васи́льева И. А., Баты́ров Ф. А., Само́йлова А. Г. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 15-21.
4. Левин А. В., Цеймах Е. А., Самуиленков А. М., Зими́нин П. Е., Омелченко С. А., Чу́канов И. В. Клапанная бронхоблокация в лечении больных с распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2007. – № 4. – С. 13-16.
5. Ловачева О. В., Елькин А. В., Зими́нин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2015. – с. 24 http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
6. Мордык А. В. и др. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // Омский научный вестник. – 2015. – № 2 (144). – С. 23-26.
7. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2012. – С. 45.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – С. 28.
9. Хоффман К., Рокшто Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции. – 2011. – С. 377-379.
2. Dobkina M.N. et al. Organization of treatment in patients with TB/HIV co-infection in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 78.
3. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Samoylova A.G. Batyrov F.A. Chemotherapy efficiency in tuberculosis patients with HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)
4. Levin A.V., Tseymakh E.A., Samuylenkov A.M., Ziminin P.E., Omelchenko S.A., Chukanov I.V. Valve bronchial block in the treatment of disseminated drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2007, no. 4, pp. 13-16. (In Russ.)
5. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Ziminin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skorniyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 24. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
6. Mordyk A.V. et al. Tuberculosis with concurrent HIV infection: causes of treatment failures. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2015, no. 2 (144), pp. 23-26. (In Russ.)
7. Pantelev A.M. *Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. Diss. dokt. med. nauk. [Pathogenesis, symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients. Doct. Diss.]. 2012, pp. 45.
8. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, pp. 28.
9. Khoffman K., Rokshro Y.K. *Lecheniye VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: C. Hoffmann, Y.K. Rockstroh. HIV Book). 2011, pp. 377-379. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Петрова Яна Константиновна

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
врач-фтизиатр, аспирант.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: kamenskaya_85@bk.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630099, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Склюев Сергей Валерьевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел.: 8 (383) 286-41-84.
E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

Зырянова Татьяна Валентиновна

доцент кафедры фтизиопульмонологии.
Тел.: 8 (383) 222-17-80.
E-mail: fd_sofia@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Yana K. Petrova

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Phthisiologist, Post-Graduate Student.
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: kamenskaya_85@bk.ru

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630099.

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: krasnov77@bk.ru

Sergey V. Sklyuev

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Phone: +7 (383) 286-41-84.
Email: sklyuev.sergey@gmail.com

Tatiana V. Zyryanova

Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Phone: +7 (383) 222-17-80.
Email: fd_sofia@mail.ru