Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

На правах рукописи

Маликова Ольга Геннадьевна

Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов в современных условиях

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Эргешов Атаджан

Научный консультант:
кандидат медицинских наук
Сивокозов Илья Владимирович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ БРОНХОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 13
1.1 Особенности эндоскопической картины туберкулеза трахеи и бронхов. 15
1.2 Механизмы развития туберкулеза трахеи и бронхов. 17
1.3 Диагностика туберкулеза трахеи и бронхов 19
1.4 Лечение туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов ... 22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 29
2.1 Материалы исследования 29
2.2 Методы исследования 31
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ТРАХЕИ И БРОНХОВ 36
3.1 Клинико-лабораторные и функциональные проявления туберкулеза легких у больных с туберкулезным поражением трахеи и бронхов 36
3.2 Рентгенологические признаки поражения воздухоносных путей у больных туберкулезом легких с сочетанным поражением туберкулеза трахеи и бронхов 53
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ТРАХЕИ И БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. 63
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С СОЧЕТАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА 76
5.1 Эффективность применения комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов 76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 114

ВЫВОДЫ 122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 127
ПРИЛОЖЕНИЕ А 141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на определенные успехи в борьбе с ТБ, эпидемическая ситуация в мире остается непростой. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2023 г. заболеваемость ТБ составила 10,8 млн человек. Число умерших от ТБ в 2023 г. в мире составило 1,25 млн смертей, 1,09 млн среди ВИЧ-инфицированных и 161 000 тыс. среди ВИЧ-больных (Global tuberculosis report 2024).

В Российской Федерации за последние годы заболеваемость ТБ имела выраженную тенденцию к снижению. Так, в период с 2010 по 2021 г. уровень заболеваемости снизился на 59,6%. Если в 2010 г. она составляла 77,19 человек на 100 000 населения, то в 2021 г. ее уровень снизился до 31,15 человека на 100 000 населения (И.Б. Куликова, 2022). Необходимо отметить, что снижение заболеваемости ТБ ОД происходило ежегодно, несмотря на влияние пандемии COVID-19 (И.А. Васильева, 2024). За 2023 год в Российской Федерации отмечалась положительная динамика показателей по снижению заболеваемости туберкулезом- 29,6 на 100 000 тысяч населения, в 2022 году данный показатель составил 31,1 на 100 000 населения (И.А. Васильева 2022, 2024; Global tuberculosis report, 2024)

Снижение смертности от ТБ происходило еще более быстрыми темпами по сравнению с заболеваемостью, и за период с 2010 по 2021 г. этот показатель снизился на 71,9%. Смертность от ТБ в 2021 г. составила 4,3 на 100 000 населения (В.Б. Галкин, 2018; И.Б. Куликова, 2022; О.Б. Нечаева, 2021). В 2023 году смертность в РФ составила 3,5 на 100 000 населения, в то время как в 2022 году данный показатель составил 3,8 на 100 000 населения. Показатель распространенности МЛУ ТБ в 2022 году составил 16,6 на 100 000 населения, в 2023 году – 15,0 на 100 000 населения (И.А. Васильева, 2024).

Однако с 2021г. в России стало отмечаться увеличение числа впервые выявленных больных ТБ с бактериовыделением по данным микроскопии мокроты. Данный показатель увеличился с 10,0 до 10,2 на 100 000 населения. Также отмечался рост доли впервые выявленных больных ТБ с деструкцией легочной

ткани, составив 2,9%, частота фиброзно-кавернозного ТБ повысилась на 0,2% (И.А. Васильева, 2022, 2024; Клинические рекомендации ВИЧ у взрослых, 2024).

ТБ трахеи и бронхов, как осложнение ТБ ОД, особенно при деструктивных процессах, остается актуальной проблемой в связи с отсутствием комплексного подхода к лечению данной категории больных, несмотря на успехи фтизиатрической службы Российской Федерации в снижении эпидемических показателей.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени нет точных данных встречаемости туберкулеза трахеобронхиального дерева среди больных туберкулезом легких. Имеются исследования в которых описывается распространенность ТБ ТБД у 6-50% пациентов (W. Hartung, 1982; W. Moon, 1997). Имеются данные об изолированной встречаемости туберкулеза трахеи и бронхов, без поражения легочной ткани у 5,7-15.8% (Н.Г. Ершова, 2025; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2024).

В результате неправильной интерпретации изменений, выявленных в трахеобронхиальном дереве, диагноз туберкулеза устанавливается спустя длительное время. Проблема диагностики ТБ бронхов является наиболее важной. Основным методом диагностики туберкулеза трахеи и бронхов является эндоскопическое исследование (Д.М. Кутузова, 2024).

Применение конкретного режима химиотерапии для лечения ТБ бронхов и предотвращения стенозов до настоящего времени не описано (Б.М. Малиев, 2007; U. Wang, 1994; N. Wilson, 1945). Поэтому изучение частоты встречаемости туберкулеза трахеобронхиального дерева, функциональных, лабораторных, рентгенологических и эндоскопических проявлений, разработка комплексного лечения данной категории больных, оценка эффективности лечения туберкулеза трахеи и бронхов представляет большой интерес.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева путем разработки комплексного подхода к диагностике и лечению больных.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные, рентгенологические и функциональные особенности туберкулеза легких у пациентов с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов

2. Определить особенности проявления туберкулеза бронхов по данным компьютерно-томографического исследования

3. Изучить эндоскопические особенности туберкулезного поражения трахеи и бронхов у больных туберкулезом легких.

4. Изучить эффективность применения комплексного подхода при лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов.

5. Разработать комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов.

Научная новизна

Впервые установлено, что в современных условиях туберкулез органов дыхания в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с больными без поражения бронхов протекает с более выраженной клинической симптоматикой, распространенностью процесса в легких более 2 долей, бактериовыделением, значимым снижением функциональных показателей внешнего дыхания и частым повышением уровня маркеров системного воспаления.

Впервые у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов детально изучена частота встречаемости «больших» (изменения диаметра, деформации и обтурации) и «малых» (утолщение стенки бронхов, очаги бронхогенного обсеменения, эктазии) КТ-симптомов на уровне трахеи и бронхов

различного порядка и установлено, что чаще эти признаки выявляются на уровне долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов.

Впервые с применением эндоскопических методов исследования установлено, что у больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов значимо чаще выявляется инфильтративный туберкулез главных и долевых бронхов с наличием гранулематозного типа воспаления с признаками специфичности.

Впервые показано, что комплексный подход к диагностике (с применением КТ и эндоскопических методов) и лечению пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов с применением патогенетических методов позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза легких по срокам прекращения бактериовыделения по сравнению с больными, которым не применялся такой подход и добиться результатов сопоставимых с результатами лечения пациентов без поражения трахеи и бронхов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные представляют высокую теоретическую и практическую ценность, поскольку выявлены клинические, рентгенологические и эндоскопические особенности проявления туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов в современных условиях. Было показано, что туберкулез легких в сочетании туберкулезом трахеи и бронхов чаще проявляется более выраженной клинической симптоматикой при разной распространенности туберкулезного поражения в легких, бактериовыделением, частым повышением уровня маркеров системного воспаления и снижением показателей функции внешнего дыхания. При МСКТ ОГК выявлено, что большие и малые признаки туберкулезного поражения бронхов чаще выявляются на долевом, сегментарном и субсегментарном уровне слева, а при эндоскопическом исследовании чаще выявляется поражение главных и долевых бронхов, что указывает на необходимость комплексного подхода к диагностике туберкулеза органов дыхания,

с применением как лучевых методов исследования, так и своевременным проведением эндоскопического исследования.

Разработанный комплексный подход, включающий раннюю диагностику и лечение с включением патогенетической терапии, позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, как по прекращению бактериовыделения, так и по раннему излечению туберкулеза бронха и снизить риск формирования рубцовых стенозов.

Методология и методы исследования

Исследование по дизайну представляло собой открытое ретроспективно-проспективное, когортное.

В исследование были включены 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Исследование проводили в 4 этапа. На первом этапе оценивали клинические особенности течения туберкулеза с поражением трахеобронхиального дерева в сравнении с пациентами без патологии бронхов. Для этого пациенты были разделены на 2 группы, в основную группу были включены 80 больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТиБ), в группу сравнения вошли 80 пациентов только с ТБ легких (ТБЛ), находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг. На втором этапе изучали особенности рентгенологических проявлений туберкулеза бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На третьем этапе изучались эндоскопические особенности проявления туберкулеза трахеи и бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На четвертом этапе оценивалась эффективность комплексного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Для этого пациенты были распределены на три группы: основную группу составили пациенты (набранные проспективно с 2022 по 2024гг) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, которым применяли комплексное лечение с применением патогенетических методов (40 человек) (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ), в группу сравнения вошли (40 больных, набранных ретроспективно с 2018 по 2021) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом

трахеи и бронхов с применением только противотуберкулезной химиотерапии (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ), в группу контроля вошли 80 пациентов с туберкулезом легких (группа ТБЛ) с применением только противотуберкулезной химиотерапии.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p<0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Туберкулез легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с туберкулезом легких протекает с более выраженной клинической симптоматикой, при разной распространенности процесса в легких, с наличием бактериовыделения, нарушением вентиляционной способности легких и повышением уровня маркеров системного воспаления.

2. По данным МСКТ ОГК у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось левостороннее поражение бронхов с наличием больших и малых КТ признаков чаще визуализирующиеся в долевых, сегментарных и субсегментарных бронхах.

3. При эндоскопическом исследовании у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось поражение главных и долевых бронхов слева, преимущественно с инфильтративной формой процесса и гранулематозным типом воспаления с признаками специфичности.

4. Комплексное лечение пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов с применением разработанного подхода позволяет добиться прекращения бактериовыделения в более ранние сроки по сравнению с пациентами, получавшими только противотуберкулезную химиотерапию, что сопоставимо с пациентами с туберкулезом легких. При этом удается добиться более раннего излечения туберкулеза трахеи и бронхов при меньшем формировании рубцовых стенозов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, направлениям исследования пункт 1 – общие вопросы фтизиатрии, пункт 4 – средства и методы диагностики социально – значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения, пункт 6 – персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниям.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом набранного материала (160 больных), с использованием современных методов диагностики и разработанного комплексного лечения в соответствии с поставленными задачами, а также применением современных методик статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на конференциях и конгрессах: XI Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология» 05-06 апреля 2024 года, г. Москва; Международный конгресс, посвященный 100-летию академика РАН М. И. Перельмана, 11-13 декабря 2024 года, г. Москва; XXV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием, посвященная всемирному дню борьбы с туберкулезом «Фундаментальные и прикладные исследования во фтизиатрии: первые шаги в науке», г. Москва, 20-21 марта 2025г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, отделения эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации и последипломного образования ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии. Рег.№ 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

Личный вклад автора

Диссертация и автореферат написаны автором лично. Автором осуществлялось непосредственное участие на всех этапах работы от выбора темы исследования, формулировки и реализации его задач до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского клинического и лабораторного материала, проведено информированное согласие пациентов (проспективный анализ), дано научное обоснование.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 4 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. 1 Патент № 2826098 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/00, A61K 31/137, A61K 31/58. Способ лечения туберкулеза легких и бронхов при различных рентгенологических синдромах.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Библиографический указатель включает 112 источников,

из них 61 публикация отечественных авторов, 51 – иностранных. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками, 35 таблицами, клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ БРОНХОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Несмотря на определенные успехи в борьбе с ТБ, эпидемическая ситуация в мире остается непростой. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2023 г. заболеваемость ТБ составила 10,8 млн человек. Число умерших от ТБ в 2023 г. в мире составило 1,25 млн смертей, 1,09 млн среди ВИЧ-инфицированных и 161 000 тыс. среди ВИЧ-больных [74].

В Российской Федерации за последние годы заболеваемость ТБ имела выраженную тенденцию к снижению. Так, в период с 2010 по 2021 г. уровень заболеваемости снизился на 59,6%. Если в 2010 г. она составляла 77,19 человек на 100 000 населения, то в 2021 г. ее уровень снизился до 31,15 человека на 100 000 населения [26]. Необходимо отметить, что снижение заболеваемости ТБ ОД происходило ежегодно, несмотря на влияние пандемии COVID-19 [8]. За 2023 год в Российской Федерации отмечалась положительная динамика показателей по снижению заболеваемости туберкулезом- 29,6 на 100 000 тысяч населения, в 2022 году данный показатель составил 31,1 на 100 000 населения [7,8,74]

Снижение смертности от ТБ происходило еще более быстрыми темпами по сравнению с заболеваемостью, и за период с 2010 по 2021 г. этот показатель снизился на 71,9%. Смертность от ТБ в 2021 г. составила 4,3 на 100 000 населения [9,26,37]. В 2023 году смертность в РФ составила 3,5 на 100 000 населения, в то время как в 2022 году данный показатель составил 3,8 на 100 000 населения. Показатель распространенности МЛУ ТБ в 2022 году составил 16,6 на 100 000 населения, в 2023 году – 15,0 на 100 000 населения [8].

Однако с 2021г. в России стало отмечаться увеличение числа впервые выявленных больных ТБ с бактериовыделением по данным микроскопии мокроты. Данный показатель увеличился с 10,0 до 10,2 на 100 000 населения. Также отмечался рост доли впервые выявленных больных ТБ с деструкцией легочной ткани, составив 2,9%, частота фиброзно-кавернозного ТБ повысилась на 0,2% [7,8,23].

ТБ трахеи и бронхов, как осложнение ТБ ОД, особенно при деструктивных процессах, остается актуальной проблемой в связи с отсутствием комплексного подхода к лечению данной категории больных, несмотря на успехи фтизиатрической службы Российской Федерации в снижении эпидемических показателей.

Туберкулез бронхов – это специфическое воспалительное поражение бронхиальной стенки, вызванное *M. tuberculosis* и обычно осложняющее течение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и легких [4].

Ни в мире, ни в Российской Федерации точной статистики по заболеваемости ТБ ТБД нет. Имеется ряд исследований, в которых описывается частота встречаемости, особенности клинических проявлений и лечения ТБ ТБД среди фтизиатрических пациентов в пределах локальных фтизиатрических учреждений [81, 89]. По данным современной литературы увеличилась частота встречаемости осложненного ТБ ОД, которым является и ТБ ТБД [7, 8, 94]. Распространенность ТБ ОД в сочетании с ТБ бронхов составляет от 6 до 50% по данным разных авторов [75, 89]. В то же время в 5,7–15,8% случаев ТБ бронхов является единственным проявлением ТБ ОД [20, 25]. Жингель И.П. приводил данные о наблюдении за больными с различными формами ТБ ОД и отмечал, что в 15,8% случаев ТБ бронхов был основным и единственным проявлением ТБ ОД [20].

Следует также отметить классификацию ТБ бронхов, принятую на VI съезде фтизиатров СССР в 1957 г., в которой были выделены 4 формы туберкулезного поражения бронхов:

– инфильтративное поражение слизистой оболочки бронхов со стенозом и без него;

– инфильтративно-язвенный ТБ бронхов со стенозом и без него;

– бронхо-фистулезный ТБ со стенозом и без него;

– рубцовый стеноз бронха [28].

В классификации ТБ бронхов, принятой в 1961 г и модифицированной Лапиной А.А., выделяли три его формы: инфильтративную, инфильтративно-язвенную и бронхонодулярный свищ [28].

1.1 Особенности эндоскопической картины туберкулеза трахеи и бронхов.

Особенности эндоскопической картины ТБД при различных формах ТБ бронхов описаны рядом авторов [53, 55, 68, 85, 93, 96].

Инфильтративная форма характеризуется развитием гиперемии и отека в стенке бронха на ограниченном участке с образованием нерезко очерченного инфильтрата, часто покрытого бело-серым или бело-желтым налетом. При казеозном некрозе и распаде инфильтрата на покрывающей его слизистой оболочке образуется язва, развивается язвенный ТБ бронха.

Разрастания грануляционной ткани в просвет бронха вызывают воспалительный стеноз и симулируют опухоль. При свищевой форме в стенке бронха формируется фистула из подлежащего лимфатического узла. Исходом выявленного ТБ ТБД на поздних стадиях является развитие фиброзной деформации и стеноза бронхов, частота которых может достигать 68% в первые 4–6 месяцев заболевания и далее возрастает в случае хронизации процесса [25].

При ТБ бронхов часто наблюдаются бронхонодулярные свищи, которые имеют несколько стадий развития: грануляции, бугорок с «казеозной» головкой свища, выпадение казеифицированного лимфатического узла в просвет бронха, рубцевание, образование дивертикулов [30].

Изменения бронхов при туберкулезе легких могут носить специфический, неспецифический и смешанный характер [32,83].

Стоить отметить, что в исследованиях, проведенных в Южной Корее, по бронхоскопическим признакам ТБ бронхов разделяют на семь подтипов: активно-казеозный, фибростенотический, отечно-гиперемический, опухолевидный, язвенный, гранулярный, неспецифический бронхит. Данное исследование было проведено у 114 пациентов Сеульской больницы, соотношение мужчин и женщин составляло 1:5. Активно казеозный тип ТБ бронхов выявлялся чаще всего – в 43% случаев. Наименее распространенным был язвенный тип ТБ бронхов – около 2,7% [68].

Liu R. et al. (2010) на основании анализа 288 случаев ТБ бронхов выделили 5 типов: воспалительно-инфильтративный 47,9% (138 из 288), язвенно-некротический 33,3% (96 из 288), гранулематозная гиперплазия 5,2% (15 из 288), рубцовая стриктура 7,3% (21 из 288), бронхомаляция 0,4% (1 из 288) [85].

По данным V. Pathak et al. (2016), туберкулезное поражение левого главного бронха отмечалось чаще всего, что было обусловлено особенностью его анатомического расположения и сдавления дугой аорты и левыми внутригрудными паратрахеальными лимфатическими узлами средостения [93]. Однако результаты исследования Y.S. Shim (1996) показали, что поражение правого главного бронха выявлялось чаще – в 44,9% случаев, тогда как левый главный бронх поражался в 37,8% случаев. Частота встречаемости поражения ТБ долевых бронхов была следующей: левый верхнедолевой бронх вовлекался в процесс в 18,4% случаев, правый верхнедолевой бронх – в 17,9%, правый нижнедолевой бронх – в 15,1%, двухстороннее поражение бронхов наблюдалось в 15% наблюдений [100].

Имеются данные о том, что ТБ бронхов наиболее часто заболевают женщины репродуктивного возраста [66, 69, 78, 85, 104, 109, 111]. Вероятно, это связано с особенностями гормонального фона. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Гендерные соотношения изучены в исследовании Fu J. et al (2022). В данном исследовании участвовал 331 пациент, среди них женщин – 238 (71,9%), мужчин – 93 (28,1%) с диагнозом ТБ. У 6,3% пациентов (17,2% у пациентов мужского пола и 2,1% у пациентов женского пола) имелся сопутствующий сахарный диабет. Было установлено, что ТБ ТБД чаще встречался у молодых женщин, а у пациентов мужского пола наиболее часто встречались свищи и бактериовыделение при ТБ ТБД [72]. М. Ір и соавт. в исследовании 1986 г. отмечали, что туберкулез бронха чаще всего встречался у лиц мужского пола. [95].

ТБ бронхов у детей чаще всего развивается в сочетании с ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в результате эрозии лимфатических узлов в ТБД [21, 85]. У подростков до 15 лет происходит бурный рост сегментарных бронхов, что приводит к спадению бронхов из-за их удлинения на 5-6 см, эластичные волокна к этому времени развиты недостаточно, что приводит к задержке слизи, где создается

благоприятная среда для внедрения и размножения различных микроорганизмов [6].

У пожилых людей ТБ бронхов возникает вследствие реактивации старого туберкулезного процесса в легочной ткани или ВГЛУ [19, 25, 60, 96]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией также отмечается широкое распространение ТБ бронхов как осложнения ТБ ВГЛУ [5, 23, 33, 42, 47, 71]. У таких пациентов часто регистрируют бронхонодулярные свищи, развитие которых объясняется разрушением тесно прилежащих к бронхам лимфатических узлов средостения и расплавлением стенки бронха с формированием свищевых ходов. Соответствующие данные приводят в своем исследовании Синицын М.В. и др. В их работе установлено, что выявление бронхонодулярной (свищевой) формы ТБ бронхов наблюдалось у 40,4% больных с ВИЧ-инфекцией, в то время как язвенная форма ТБ бронхов чаще наблюдалась у пациентов без ВИЧ-инфекции [40,47].

1.2 Механизмы развития туберкулеза трахеи и бронхов.

Существуют разные взгляды ученых на механизм развития ТБ бронхов. По данным некоторых авторов, ТБ бронхов является осложнением ТБ легких, а также ТБ ВГЛУ [30, 52, 59, 77]. Еще в 1904 г. Абрикосов А.И. отметил факт аэрогенного инфицирования ТБ стенки бронхов мелкого калибра с последующим образованием очагов первичного аффекта, а также развитие очагового и инфильтративного ТБ легких [1]. Huzly A. (1973) и Шестерина М.В. (1976) доказали лимфогематогенный путь возникновения ТБ стенки бронхов более крупного калибра [59, 76].

Smart J. продемонстрировал пять механизмов развития ТБ бронхов: прямое проникновение из инфицированной легочной паренхимы, гематогенное распространение, через инфицированную мокроту, эрозия лимфоузлов в просвет бронха при туберкулезном расплавляющем лимфадените средостения, лимфодренаж (лимфоканаликулярный механизм) [103].

Аналогичные механизмы формирования ТБ бронхов приводили Moon W.K. et al.: прямое инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) из пораженной

легочной паренхимы или каверн, по лимфатическим сосудам по току лимфы из пораженной легочной ткани происходит распространение МБТ [89]. По данным Daly J.F. et al., при прямом механизме, подтвержденном гистологическим исследованием биоптатов пораженных бронхов, слизистая интактна, подслизистая основа имеет признаки специфического воспаления. При образовании бронхонодулярного свища происходит инфицирование бронха из прилежащих бронхопульмональных и медиастинальных лимфатических узлов. Данный механизм распространен у детей, так как у них диаметр бронха меньше, а местная иммунная система не достигает функциональной зрелости [70]. Возможно также проникновение МБТ в слизистую бронхов воздушно-капельным путем, т. е. прямое инфицирование [88].

Необходимо отметить, что ТБ бронхов часто может протекать бессимптомно, в связи с чем возможны трудности ранней диагностики ТБ ТБД.

Для клинической картины чаще всего характерно наличие длительно сохраняющегося кашля, выделения мокроты, слабости, потливости, повышения температуры тела. Боли в грудной клетке, кровохарканье, одышка могут появиться вследствие развития осложнений длительно текущего ТБ [62, 84, 91, 94, 97, 100, 102].

Клиническая картина эндобронхиального ТБ может симулировать обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, наличие опухоли бронхолегочной системы, инородного тела, развитие неспецифической пневмонии [97, 100].

По данным рентгенологического обследования, изменения в легочной ткани при ТБ ТБД выявляются не всегда, лишь в 10% случаев. Наиболее частыми рентгенологическими синдромами при ТБ бронха являются: «раздутые» каверны, гиповентиляция легкого (вплоть до ателектаза), выявление сужения просвета бронха и утолщение бронхиальной стенки, наличие полостей в лимфатических узлах средостения [30, 48, 49, 97].

Проблема диагностики ТБ бронхов является наиболее важной. В результате неправильной интерпретации изменений, выявленных в бронхах, диагноз ТБ устанавливается спустя длительное время.

1.3 Диагностика туберкулеза трахеи и бронхов

Для точной постановки диагноза ТБ бронхов используют диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с биопсией и взятием материала для микробиологического и/или гистологического исследования [50]. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученного при ФБС, а также мокроты в течение последующих двух дней после ФБС, применение молекулярно-генетических методов, люминесцентной микроскопии, выполнение посевов патологического материала на твердые и жидкие питательные среды повышают частоту обнаружения МБТ и позволяют выявить лекарственную устойчивость МБТ [27]. Однако по данным некоторых исследований, частота обнаружения МБТ при ТБ бронхов составляет лишь 16–53,3% случаев [41].

Для точной диагностики ТБ ТБД применяют различные виды биопсии: трансбронхиальную классическую игловую аспирационную биопсию, эндобронхиальную биопсию бронха (браш-биопсию и прямую щипцовую биопсию). Также применяют БАЛ, бронхиальный смыв [41, 57, 85, 89]. Результаты аспирационной бронхобиопсии бывают малоинформативными и подходят лишь для цитологической верификации диагноза. По данным многих исследователей информативность браш-биопсии составляет 84,88% случаев, БАЛ в этиологической верификации туберкулеза органов дыхания информативен в 10–37,5% случаев и применяется, в основном, для получения данных теста лекарственной чувствительности. Эффективность щипцовой биопсии в верификации диагноза ТБ бронхов варьирует в интервале от 30,35 до 84% случаев [41, 81, 101].

При щипцовой биопсии стенки бронха частота обнаружения специфического туберкулезного воспаления при морфологическом исследовании составляет, по данным разных авторов, от 10 до 85% [7, 45, 89].

Серов О.А. и др. (2013) проводили исследование, в котором участвовали 379 пациентов с ТБ легких, у 98 из них был выявлен ТБ бронхов. У 50% из 49 пациентов с ТБ бронхов диагностировали фиброзно-кавернозный ТБ легких, из них с бактериовыделением – в 85,7% (n = 42) случаев. Из 37 (37,8%) пациентов с инфильтративным ТБ легких имелись распад легочной ткани у 35 (94,6%) и бактериовыделение у 31 (83,8%). Туберкулема легкого наблюдалась у 12 (12,2%) больных, во всех случаях с распадом, бактериовыделение определялось у 82,7% (n = 8) пациентов. При сравнении с группой больных, не имевших поражения бронхов, среди пациентов с ТБ бронхов выявлено более частое наличие бактериовыделения. В группе больных с ТБ бронхов бактериовыделение встречалось у 69,4% (n = 68) пациентов, в то время как в другой группе – только у 29,9% (n = 84). При сравнении частоты бактериовыделения у пациентов из двух групп с одинаковыми клиническими формами выявилась значительная разница: у больных с инфильтративным ТБ – у 70,3% (n = 26) и 34,4% (n = 22), при фиброзно-кавернозном – у 75,7% (n = 37) и 56,3% (n = 36), при туберкулемах – у 41,7% (n = 5) и 17,0% (n = 26) соответственно. Было обнаружено, что более распространенный процесс в бронхе соответствовал более интенсивному бактериовыделению [46].

Агеевой Т.С. и соавт. (2014) приводится клинический пример истории болезни молодой девушки с клиническими проявлениями заболевания в виде длительно сохранявшегося кашля, невозможности сделать полноценный вдох, которой в течение 5 месяцев проводилось лечение по поводу бронхиальной астмы. Только после исследовании биоптатов слизистой бронхов и патологических образований, взятых во время бронхоскопии выделения МБТ в БАЛ, был установлен диагноз ТБ бронха. При лечении по I режиму химиотерапии сформировался стеноз бронха II степени, как исход туберкулезного процесса [3].

В исследовании Пухальской В.Н. и соавторов, изучались особенности поражения слизистой бронхов по данным бронхологического исследования у 113

больных туберкулезом подростков в возрасте от 13–18 лет в период с 2006 по 2009 гг. Среди наблюдаемых 77% составляли подростки 15–17 лет; девочек – 53,1%, мальчиков – 46,9%. По результатам бронхоскопии было отмечено, что изолированное специфическое туберкулезное поражение бронхов отмечалось у 6 (5,3%) подростков, в сочетании с неспецифическими эндобронхитами – у 22 (19,5%), изолированные неспецифические эндобронхиты диагностировались у 62 (54,9%) пациентов. Было отмечено, что изменения в трахеобронхиальном дереве диагностировались у всех пациентов с диссеминированным туберкулезом (100%), казеозной пневмонией (100%), в большем количестве наблюдений у больных с инфильтративной (85,3%) и очаговой (66,7%) формами туберкулеза. При этом в структуре эндоскопической патологии преобладал неспецифический эндобронхит или туберкулез бронхов в сочетании с неспецифическим эндобронхитом. Из подростков, проходивших бронхологическое исследование у 79,7% пациентов встречались воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов. Чаще всего наблюдался неспецифический эндобронхит у (54,9%) пациентов, который преобладал над туберкулезным процессом в бронхах (5,3%). У 20% пациентов отмечалось наличие как специфического, так и не неспецифического поражения слизистой бронхов [44].

В исследовании Павловой Е.В. и соавторов (2012г), было набрано 113 пациентов с туберкулезом легких, которым выполнялась фибробронхоскопия перед оперативным вмешательством. У 104 (92,1%) отмечались изменения в трахеобронхиальном дереве различной степени выраженности и требовали коррекции терапии перед хирургическим вмешательством. После оперативного лечения по результатам морфологического исследования пациенты были разделены по группам: I группа – обнаружен неспецифический бронхит у 44 (38,9%) пациентов; IA подгруппа – эндоскопически и гистологически подтвержден неспецифический бронхит у 42 (37,2%) человек; IБ подруппа – эндоскопически изменения в трахее и бронхах не определялись, однако гистологически отмечался неспецифический бронхит у 2 (1,8%) человека; II группа – эндоскопически и гистологически изменений в бронхах не было – 69 (61,1%) человек. По результатам

было отмечено, что пациентам с бактериовыделением в предоперационном периоде необходимо проводить бронхологическое исследование. При отсутствии визуальных признаков воспаления слизистой оболочки бронхов-производить экспресс-биопсию в предполагаемом месте пересечения бронха для минимизирования послеоперационных осложнений [39].

Обсуждаются вопросы своевременного проведения бронхологического исследования для раннего выявления туберкулезного поражения ТБД, что позволяет получить наиболее оптимистичные результаты при лечении ТБ бронхов и предотвратить развитие клинически значимого осложнения – стеноза крупных воздухоносных путей (трахеи и главных бронхов) [3].

1.4 Лечение туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов

При лечении ТБ бронхов выделяют два основных принципа: уничтожение/подавление размножения МБТ и предотвращение развития наиболее частого осложнения – рубцового стеноза [98, 105, 108].

Лечение ТБ трахеи и бронхов прежде всего осуществляется проведением химиотерапии, согласно разработанным режимам. В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» (2022, 2024гг) лечение ТБ осуществляется по данным лекарственной чувствительности/лекарственной устойчивости (ЛЧ/ЛУ) МБТ. Разработаны 5 режимов противотуберкулезной химиотерапии: режим для больных ЛЧ ТБ, изониазид-резистентным ТБ, ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, пред-широкой ЛУ (пре-ШЛУ) и широкой ЛУ (ШЛУ) [22,24].

В литературе нет описанных случаев применения конкретного режима химиотерапии для лечения ТБ бронхов и предотвращения стенозов [32, 106, 112].

По данным отечественных авторов, применение стандартных режимов противотуберкулезной химиотерапии и дополнительных методов (эндобронхиального введения ПТП, ингаляции с ПТП, перибронхиальное введение

ПТП) не приводит к значимому ускорению сроков излечения локальных воспалительных реакций в трахеобронхиальном дереве [29,43].

В исследовании Chung H. et al. (2000) проводилось лечение пациентов с ТБ бронхов препаратами: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин. Продолжительность лечения составляла 9 месяцев, но могла быть продлена в зависимости от полученных бронхоскопических данных в динамике Несмотря на назначение адекватной схемы химиотерапии, после завершения курса лечения у 43 из 62 (69,4%) пациентов сохранялся активный ТБ бронхов, и у 22 (51,2%) из них сформировался стеноз бронхов [68].

Chen Q и др, провели исследование в котором в схему лечения включали бедаквелин и деламанид у пациентов с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева с множественной лекарственной устойчивостью. В данное исследование был включен 101 пациент: 32 пациента в группе, принимавшей бедаквилин, 25 пациентов в группе, принимавшей деламанид и 44 пациента в контрольной группе. Применение деламанида и бедаквелина приводит к отсутствию роста МБТ уже ко 2 месяцу лечения, включение в схему деламанида улучшает состояние при стенозах трахеобронхиального дерева [67].

Благодаря применению комплексного подхода у больной с распространенным туберкулезом органов дыхания, была достигнута выраженная положительная рентгенологическая динамика и регресс туберкулеза трахеи и бронхов [56].

Ловачева О.В. и соавт. (2006) проводили сравнительный анализ лечения 46 пациентов с активным ТБ ТБД. Все пациенты принимали от 4 до 7 противотуберкулезных препаратов в зависимости от индивидуальной переносимости и ЛЧ МБТ. В основную группу вошли 24 человека, в контрольную – 22. Пациентам основной группы было проведено 8 сеансов эндобронхиального лазерного облучения слизистой бронхов с использованием терапевтического ультрафиолетового лазера, по одному сеансу еженедельно. Было обнаружено, что у пациентов, которым проводилась лазеротерапия, проявления ТБ бронхов через 8 недель лечения регрессировали достоверно чаще. Так кашель уменьшился у 87,5 и

59,09% пациентов в основной и контрольной группах, гиперемия слизистой оболочки бронха – у 54,17 и 18,18%, инфильтрация слизистой оболочки бронха – у 95,83 и 63,64%, отсутствие МБТ в материале браш-биопсии определялось у 100 и 86,36% больных соответственно. Кроме того, стеноз бронхов I–II степеней в исходе туберкулезного процесса сформировался у пациентов основной группы в 16,67% случаев, а у пациентов контрольной группы – в 36,36%, и у 9% из них сформировался стеноз III степени [31].

Филиппов В.П. и соавторы для лечения туберкулеза бронхиального дерева применяли CO_2-лазерное облучение слизистой бронхов [54].

Существуют различные взгляды на эффективность применения глюкокортикостероидов (ГКС) у больных с ТБ бронхов. В исследовании Um S.W et al. (2008) применение системных ГКС в дозе более 30 мг в сутки не влияло на исход туберкулезного процесса в бронхах. Более того, применение ГКС приводило к более длительному сохранению симптомов по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС [108].

Результаты исследования Мышковой Е.П. и соавт. (2020) показали эффективность применения препарата Гианеб (Hyaneb®) – раствора гиалуроната натрия и натрия хлорида для лечения больных ТБ легких и ТБД с МЛУ/ШЛУ МБТ. В исследовании этих авторов 30 пациентов принимали противотуберкулезную терапию, состоящую из 6 препаратов с обязательным включением в схему внутримышечного введения амикацина. Через 7 дней после начала химиотерапии в схему лечения добавлялись ингаляции через небулайзер препарата Гианеб по 7 мл 2 раза в день (через 2 часа после инъекционного введения противотуберкулезных препаратов утром и через 1 час после ужина) в течение 10 дней подряд с последующим повтором курса через 10 дней. Всего было проведено 40 процедур. По результатам контрольного исследования, наблюдались устранение респираторных симптомов, улучшение и нормализация эндоскопической картины [34].

По данным ряда авторов, использование ингаляций с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида и изониазида лиофилизата для лечения ТБ

бронхов приводит к более быстрому исчезновению симптомов, регрессу туберкулезного процесса в бронхах по данным эндоскопии. Также было отмечено сокращением сроков достижения прекращения бактериовыделения с заживление полостей распада [10, 45, 51].

Применение методов клапанной бронхоблокации, искусственного пневмоторакса, резекционных хирургических вмешательств у больных ТБ легких противопоказано при наличии активного туберкулезного поражения ТБД [2, 22, 24].

Отсутствие разработанных оптимальных методов лечения ТБ ТБД способствует развитию частых осложнений в виде рубцовых стенозов и ателектазов. Стеноз трахеи и бронхов является наиболее значимым осложнением ТБ легких и требует своевременной диагностики и лечения [87, 107].

Среди стенозов трахеобронхиального дерева выделяют конусовидные, парусовидные, мембранные (циркулярные). По степени выраженности различают стенозы I, II и III степени. Для стеноза I степени характерно сужение просвета бронха на одну треть, II степени – на две трети, при стенозе III степени отмечается сужение просвета бронха вплоть до закрытия. Бронхостеноз при ТБ ТБД может развиться в 60–95% случаев и поражать главные бронхи и трахею [36].

Зарубежные авторы приводят данные о лечении стеноза бронхов с помощью эндоскопических методик: баллонной дилатации с установкой стента или без нее, лазерной фоторезекции, коагуляции с помощью аргоновой плазмы и криотерапии [61, 68, 80, 89, 90, 99].

По данным Vu Huu Vinh и соавторов, у 7 пациентов, взятых в исследование, был туберкулез трахеобронхиального дерева. Одному пациенту для лечения стеноза трахеи применялся метод-резекция и наложение анастомоза, второму пациенту применялось хирургическое лечение- слайдинговая трахеопластика. У 5 пациентов имелись стенозы бронхиального дерева, им проводилась сегментарная резекция и наложение анастомоза. Все 5 пациентов с туберкулезом бронха после операции имели хороший результат восстановления: вентилируемое легкое и нормальную дыхательную функцию. Пациент, которому проводилась

трахеопластика имел хороший результат восстановления, однако пациент у которого был наложен анастомоз-умер [110].

Cavaliere S. et al. (1988) получили данные об эффективности применения YAG-лазерной терапии у 6 пациентов с трахеобронхиальным стенозом. Проходимость бронхов была достигнута не полностью, однако произошло значительное улучшение вентиляционной способности [64].

Для лечения трахеобронхиального стеноза использовали также методы баллонной дилатации. По данным Mondoni M. et al., Shitrit D. et al. при лечении фиброзного процесса с фиксированным стенозом методом баллонной дилатации установили, что этот метод может быть более эффективным, чем у пациентов с активным воспалением или в случаях разрушения окружающего хряща [88, 101].

Установка эндобронхиальных стентов является важной частью лечения эндобронхиального стеноза [79,82]. Стентирование обычно проводится после баллонной дилатации при условии прекращения бактериовыделения. В исследовании Iwamoto Y. et al. (2004) была проанализирована эффективность установки долгосрочных стентов по типу Dumon (как трубчатых, так и Y-образных) у шести пациентов для восстановления проходимости дыхательных путей без осложнений. Также применялся расширяемый металлический стент (Ultraflex). Исследователи отмечали рост грануляционной ткани при применении стента Ultraflex, при применении стентов Dumon роста грануляционной ткани не отмечалось [78].

Low S.Y. et al. (2004) описали быстрое и долгосрочное клиническое выздоровление у 7 из 11 (63,6%) пациентов, которым были установлены стенты по типу Dumon [86].

Подобные результаты получили в своем исследовании Ryu Y.J. et al. (2006). У 75 пациентов с трахеобронхиальным туберкулезным стенозом были установлены силиконовые стенты Dumon и натуральные стенты, которые привели к быстрому уменьшению выраженности симптомов и улучшили функцию легких в 88% случаев. Частыми осложнениями были миграция стента – в 51% случаев, рестеноз

– в 40%, образование грануляционных разрастаний – в 49%, мукостаз – в 19% наблюдений [98].

Методика предотвращения рецидива стеноза с помощью местной аппликации Митомицина-С на слизистую бронхов была описана несколькими авторами в качестве дополнительного лечения к интервенционным бронхоскопическим процедурам. Исследователи считают, что применение данного метода может способствовать предотвращению повторного стеноза и заменить стентирование [65, 89].

Бронхопластическая хирургия является лучшим методом лечения стриктуры бронхов при неактивном ТБ ТБД. Хирургическое лечение, такое как бронхопластика, может быть рассмотрено, в частности, при рубцовом стенозе, когда переносимость противотуберкулезной химиотерапии плохая [85].

Резюме

Как видно из приведенных литературных данных, туберкулез легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов является актуальной проблемой.

Взаимосвязь развития и более тяжелого течения туберкулеза легких, осложненного туберкулезом трахеи и бронхов показана во многих исследованиях. Большое количество исследований указывают на необходимость своевременного проведения бронхологического исследования с различными видами биопсии для диагностики туберкулеза трахеи и бронхов. Наличие туберкулеза трахеобронхиального дерева чаще всего сопровождается более выраженной клинической картиной заболевания. Однако, своевременной диагностике туберкулеза трахеобронхиального дерева уделяется недостаточное внимание, что в свою очередь приводит к развитию грозного осложнения-значимого рубцового стеноза бронхов. Стоит отметить, что до настоящего времени не существовало разработанных алгоритмов диагностики и комплексного лечения туберкулеза трахеи и бронхов среди больных туберкулезом легких. Имеется ряд исследований, в которых применяются различные методы лечения туберкулеза трахеи и бронхов,

но не в комплексном применении. Проведенный литературный анализ продемонстрировал отсутствие актуального комплексного подхода для повышения эффективности лечения туберкулеза легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование по дизайну представляло собой когортное ретроспективно-проспективное продольное (рисунок 1).

В исследование были включены 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Исследование проводили в 4 этапа. На первом этапе оценивали клинические особенности течения туберкулеза с поражением трахеобронхиального дерева в сравнении с пациентами без патологии бронхов. Для этого пациенты были разделены на 2 группы, в основную группу были включены 80 больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТиБ), в группу сравнения вошли 80 пациентов только с ТБ легких (ТБЛ), находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг. На втором этапе изучали особенности рентгенологических проявлений туберкулеза бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На третьем этапе изучались эндоскопические особенности проявления туберкулеза трахеи и бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На четвертом этапе оценивалась эффективность комплексного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Для этого пациенты были распределены на три группы: основную группу составили пациенты (набранные проспективно с 2022 по 2024гг) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, которым применяли комплексное лечение с применением патогенетических методов (40 человек) (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ), в группу сравнения вошли (40 больных, набранных ретроспективно с 2018 по 2021) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов с применением только противотуберкулезной химиотерапии (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ), в группу контроля вошли 80 пациентов с туберкулезом легких (группа ТБЛ) с применением только противотуберкулезной химиотерапии.

Представлены и изучены результаты диагностики и комплексного лечения больных туберкулезом легких с одновременным поражением трахеи и бронхов.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Отбор пациентов проходил согласно критериям включения и невключения.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 18 до 75 лет;
- установленный клинический диагноз туберкулеза органов дыхания в сочетании с туберкулезом ТБД, подтвержденный по результатам видеобронхоскопии и цитоморфологического исследования эндобронхиальных биопсий;
- возможность и желание пациента принять участие в исследовании, выраженное в подписании формы информированного согласия для участия в исследовании.

Критериями невключения служили:

- наличие сахарного диабета 1 и 2 типа в стадии декомпенсации;
- наличие ряда соматических заболеваний в стадии декоменсации;
- ВИЧ-инфекция,
- онкологические заболевания.

Из 160 пациентов, входивших в исследование мужчины составляли 42 (26%) больных, женщины 118 (74%) больных. Среди них 116 (72,5%) впервые выявленных пациентов, ранее леченных- 25 (15,7%), рецидив- 19 (11,8%). Превалировали пациенты в возрасте от 18 до 45 лет-131 (82%), наиболее частыми клиническими формами туберкулеза легких являлись инфильтративная- 91 (57%) и фиброзно-кавернозная 23 (14,3%).

Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим и эндоскопическим характеристикам.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада, сроки достижения излечения туберкулеза трахеи и бронхов и предотвращение формирования клинически значимого рубцового стеноза по данным контрольных бронхоскопий.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, в том числе: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, учитывались временные отрезки заболевания туберкулезом до момента госпитализации, характер туберкулезного процесса (впервые выявленные, ранее леченный или рецидив), наличие контакта с туберкулезным больным. Так же учитывалось наличие сопутствующих заболеваний. При осмотре оценивался рост, вес пациента, цвет кожных покровов, наличие дефицита массы тела, увеличение периферических лимфатических узлов. При аускультации легких учитывалось наличие патологического дыхания, наличие или отсутствие сухих/влажных хрипов. При сборе жалоб отмечались: лихорадка, одышка, сухой или влажный

кашель, выделение мокроты, характер мокроты, снижение массы тела, наличие кровохарканья;

Проводилось детальное обследование всем больным: лабораторные методы исследования, лучевые и инструментальные.

1. К лабораторным методам исследования относились:
   - общий клинический анализ крови (ОАК) (выполнялся при поступлении и далее ежемесячно),
   - биохимический анализ крови (выполнялся при поступлении и далее ежемесячно),
   - коагулограмма, которые выполнялись при поступлении и далее ежемесячно в течение 3-х месяцев нахождения в стационаре.
   - микробиологическое исследование биологического материла (мокрота) при поступлении и далее ежемесячно, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) при поступлении.

В ОАК учитывались такие показатели как: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, снижение гемоглобина, лимфопения. В биохимическом анализе крови: повышение С-реактивного белка (СРБ). К показателям коагулограммы относились: фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, Д-димер.

Микробиологическое исследование материала: всем пациентам при поступлении и далее ежемесячно проводился сбор анализа мокроты на МБТ. Использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением генетического материала МБТ мокроте и для определения лекарственной чувствительности МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам по методу СИНТОЛ. Также учитывался тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, который выполнялся ежемесячно при помощи посева на жидкие питательные среды в автоматизированной системе учета микроорганизмов (BACTEC MGIT 960), а также культивированием на плотные питательные среды. При люминесцентной микроскопии определяли степень массивности бактериовыделения: скудное бактериовыделение («+») -при обнаружении КУМ в

количестве 50 в 300 полях зрения), умеренное («++») – при обнаружении КУМ в количестве от 10 до 50 в 100 полях зрения и массивное («+++») – при обнаружении КУМ в количестве более 50 в 100 полях зрения).

2. К инструментальным методам относились:

– Спирометрия, при поступлении и далее ежемесячно, с оценкой жизненного объема легких (FVC), объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), максимальная объемная скорость при выдохе 25% (FEV_{25}), максимальная объемная скорость при выдохе 50% (FEV_{50}), максимальная объемная скорость при выдохе 75% (FEV_{75}), индекс Тиффно.

– Каждому пациенту при поступлении проводилась видеобронхоскопия (ВБС) под местной анестезией или в условиях наркоза (эндоскоп Pentax EB15J10, видеоэндоскопическая система Pentax DEFINA, HOYA Corp., Tokyo, Japan), при необходимости выполнялись бронхобиопсии (БАЛ, ТББЛ). При выявлении эндоскопических признаков туберкулеза трахеи и бронхов всем пациентам выполнялась эндобронхиальная биопсия с цитоморфологическим, молекулярно-генетическим и культуральным исследованием биоптатов. Для оценки динамики специфического процесса на фоне проводимого лечения каждые четыре недели после установления поражения ТБД выполнялись контрольные бронхоскопии до полного излечения туберкулеза трахеи и бронхов. Оценивался объем поражения трахеобронхиального дерева, клиническая форма туберкулеза бронхов (в соответствии с классификацией 1961г), наличие поражения внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Клиническое излечение туберкулеза бронха интерпретировалось в ситуации, когда при осмотре трахеобронхиального дерева было определено под визуальным контролем полное отсутствие ранее выявленных изменений.

3. К лучевым методам относились:

– компьютерная томография (КТ) и

– рентгенография (Rg) органов грудной клетки.

Всем пациентам с туберкулезом легких (160 человек), при поступлении проводилось рентгенологическое обследование органов грудной клетки (Rg ОГК),

далее ежемесячно для оценки динамики специфического процесса. Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки проводилась на аппарате Somatom Emotion 16 и Somatom goUp 32 фирмы Siemens с использованием алгоритма – компьютерной томографии высокого разрешения с толщиной среза 0,6 мм и шагом 1,5 мм всем пациентам каждые 2 месяца лечения для оценки динамики специфического процесса на фоне проводимого лечения.

При МСКТ ОГК оценивались рентгенологические признаки поражения трахеобронхиального дерева: прямые (сужение просвета бронха, деформация просвета бронха, содержимое в просвете бронха) и косвенные (вентильная эмфизема, ателектаз, «раздутые каверны»), также оценивалась распространенность туберкулезного процесса в легочной ткани, форма туберкулеза легких, наличие инфильтрации легочной ткани, наличие полостей распада и их размер.

В лечении туберкулеза применялись режимы химиотерапии, согласно Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также учитывая Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022, 2024 годов. Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания у разной категории больных, применяли 5 режимов химиотерапии в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ: режим лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ ТБ) для пациентов с лекарственной чувствительностью МБТ (в интенсивную фазу назначались рифампицин (R), изониазид (H), этамбутол (E), пиразинамид (Z)), изониазид-резистентный режим химиотерапии – при резистентности как правило, к H и сохранении чувствительности к R, Z, фторхинолонам (Fq), амикацину (Am)/ капреомицину (Cm), режим множественной лекарственной устойчивости (МЛУ)ТБ: режим химиотерапии – при доказанной МЛУ МБТ, то есть лекарственной устойчивости МБТ к R или R и H или ее риске, режим преширокой лекарственной устойчивости (Пре-ШЛУ ТБ) режим химиотерапии – при пре-ШЛУ МБТ, то есть устойчивости к R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx. Режим широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ ТБ),

при выявленной лекарственной устойчивости к R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx или Sfx и Lzd или Bq.

Для лечения туберкулеза трахеобронхиального дерева помимо противотуберкулезной химиотерапии использовалась разработанная нами комплексная патогенетическая терапия. Подробное описание методики представлено в главе 5.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5.

Анализировались количественные и качественные признаки. В связи с тем, что вид распределения количественных данных изучаемой совокупности был непараметрическим, рассчитывались медиана (англ. Median) и нижний и верхний квартили — Me [Q1; Q3]; для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни; статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$. Анализ различия групп по частоте встречаемости качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности с применением χ^2-критерия; при малом размере выборки в таблицах сопряженных признаков (частоте менее 5) использовался точный критерий Фишера (F).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ТРАХЕИ И БРОНХОВ

3.1 Клинико-лабораторные и функциональные проявления туберкулеза легких у больных с туберкулезным поражением трахеи и бронхов

Нами было проведено ретроспективно-проспективное исследование среди пациентов с туберкулезом легких, проходивших стационарное лечение в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 годы.

В исследование были включены 160 пациентов, разделенных на 2 группы. В основную группу были включены 80 больных туберкулезом легких и туберкулезом трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТиБ), в группу сравнения были набраны 80 пациентов только с ТБ легких (ТБЛ), находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг.

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости мужчин и женщин в исследуемых группах

Пол	ТБЛ+ТБ ТиБ	ТБЛ	χ^2	P
Мужчины:	29 (36,2%)	13 (16,2%)	8,26	0,006
Женщины:	51 (63,7%)	67 (83,7%)		
	$p<0,001$; $\chi^2=12,1$	$p<0,001$; $\chi^2=72,9$		

Из таблицы 1 следует, что в обеих группах преобладали пациенты женского пола: в группе с ТБЛ 67 (83,7%), что чаще, чем в группе ТБЛ + ТБ ТиБ – 51 (63,7%) (p=0,006). Однако, в группе пациентов с ТБЛ+ ТБ ТиБ чаще встречался мужской пол 29 (36,2%) по сравнению с группой ТБЛ-13 (16,2%) (p=0,006)

Возрастная структура пациентов анализируемых групп с распределением по стратам представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота встречаемости различных возрастных групп в обследуемых группах

ТБЛ+ТБ ТиБ n=80			ТБЛ n=80			p
Возраст (годы)	Абс	%	Возраст (годы)	Абс	%	
18-25	15	18,7%	18-25	13	16,2%	>0,05
26-35	23	28,7%	26-35	31	38,7%	>0,05
36-45	28	35%	36-45	21	26,2%	>0,05
46-55	9	11,2%	46-55	8	10%	>0,05
56-65	2	2,5%	56-65	5	6,2%	>0,05
66-75	3	3,7%	66-75	2	2,5%	>0,05

Из таблицы 2 видно, что среди обследуемых пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ преобладали пациенты молодого возраста от 18-25 лет в группе с ТБЛ+ТБ ТиБ встречались у 15 (18,7%), против 13 (16,2%) без достоверной разницы (p>0,05), 26-35 лет встречались чаще в группе ТБЛ у 31 (38,7%) и у 23 (28,7%) группы ТБЛ+ ТБ ТиБ (p>0,05). Пациенты среднего возраста в группе ТБ+ТБ ТиБ (36-45 лет) встречались в 28 (35%) случаях, а в группе ТБЛ – в 21 (26,2%) (p>0,05). Пациенты в возрасте от 46-55 лет: отмечались в 9 (11,2%) случаев, против 8 (10%) (p>0,05) Возрастной диапазон от 56-65 лет в группах сравнения отмечался у 2 (2,5%) и 5 (6,2%) пациентов соответственно. Пациенты пожилого возраста (66-75 лет) встречались в 3 (3,7%) случаях в группе ТБЛ+ТБ ТиБ и в 2 (2,5%) в группе с ТБЛ (p>0,05).

Был проведен анализ частоты пациентов в группах сравнения в зависимости от регистрационного статуса (рисунок 2).

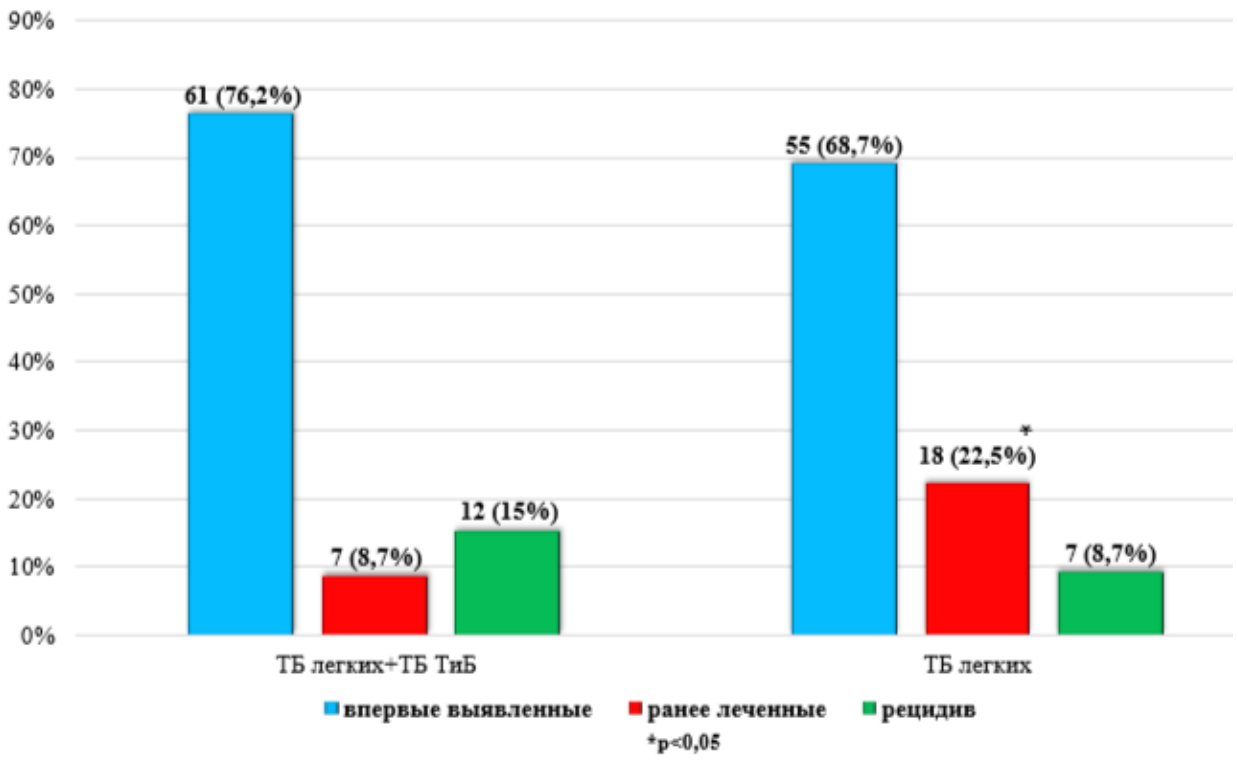

Рисунок 2 – Регистрационные группы обследуемых больных

Как видно из рисунка 2, среди обследованных пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ наиболее часто регистрировались случаи впервые выявленного туберкулеза у 76,2% (61) пациентов, как и у пациентов группы ТБЛ – 68,7% (55) (p>0,05). Ранее леченные пациенты достоверно чаще наблюдались в группе ТБЛ – 22,5% (18) против 8,7% (7) группы ТБЛ+ТБ ТиБ (p=0,027). Рецидив процесса отмечался у 12 (15%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и 7 (8,7%) пациентов группы ТБЛ (p>0,05).

Особый интерес представляла оценка структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания среди пациентов анализируемых групп (таблице 3).

Таблица 3 – Частота встречаемости различных форм туберкулеза легких у обследуемых больных

Формы ТБ легких		ТБЛ+ТБ ТиБ n=80	ТБЛ n=80	χ^2	p
Инфильтративный:	абс	43	48		>0,05
	%	53,7%	60,0%		
Диссеминированный:	абс	6	1		>0,05
	%	7,5%	1,2%		

Продолжение таблицы 3

Кавернозный:	абс	1	6		>0,05
	%	1,2%	7,5%		
ФКТ	абс	16	7	4,11	0,046*
	%	20,0%	8,7%		
Туберкулема	абс	4	9		>0,05
	%	5%	11,2%		
ТБ ВГЛУ	абс	1	1		>0,05
	%	1,2%	1,2%		
Казеозная пневмония	абс	4	3		>0,05
	%	5%	3,7%		
Цирротический	абс	5	5		>0,05
	%	6,2%	6,2%		
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2.					

Из таблицы 3 следует, что среди клинических форм туберкулеза органов дыхания в обеих группах наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких – у 48 (60%) пациентов в группе ТБЛ+ ТБ ТиБ и у 43 (53,7%) больных в группе с ТБЛ (p>0,05). При этом фиброзно-кавернозный туберкулез легких значимо чаще встречался в группе ТБЛ+ТБ ТиБ – у 16 (20%) пациентов против 7 (8,7%) в группе ТБЛ (p=0,046). Остальные формы туберкулеза легких встречались в единичных случаях.

Был проведен анализ наличия сопутствующей патологии у всех пациентов, включенных в исследование. В группах пациентов как с наличием туберкулезного поражения трахеобронхиального дерева, так и без него в единичных случаях встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринологические заболевания. Наиболее часто в группах сравнения отмечали наличие сопутствующего хронического бронхита – 32,5% и 33,7% соответственно. Достоверной разницы по сопутствующим заболеваниям в группах исследования не было выявлено (p>0,05) (таблица 4).

Таблица 4 – Частота встречаемости сопутствующей патологии в исследуемых группах

	ТБ легких+ТБ ТиБ	ТБ легких	p
Хронический пиелонефрит	-	3 (3,7%)	>0,05
Заболевания щитовидной железы	3 (3,7%)	-	>0,05
Иммунная тромбоцитопения	1 (1,2%)	-	>0,05
Сахарный диабет в стадии компенсации	10 (12,5%)	7 (8,7%)	>0,05
ГБ	4 (5%)	13 (16,2%)	>0,05
ИБС	3 (3,7%)	1 (1,2%)	>0,05
ХСН	1 (1,2%)	-	>0,05
Хронический панкреатит	5 (6,2%)	1 (1,2%)	>0,05
Хронический гастрит	3 (3,7%)	4 (5%)	>0,05
Хронический холецистит	2 (2,5%)	-	>0,05
БЭБ	7 (8,7%)	6 (7,5%)	>0,05
Хронический бронхит	26 (32,5%)	27 (33,7%)	>0,05

Результаты анализа сроков установления диагноза от появления симптомов заболевания (кашель с мокротой, повышение температуры тела, одышка) представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота пациентов в зависимости от сроков от начала появления симптомов до установления диагноза туберкулеза в группах сравнения

Сроки установления диагноза	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	P
1-3 месяца	40 (50,0%)	39 (48,7%)	>0,05
4-6 месяца	24 (30,0%)	36 (45,0%)	>0,05
7-9 месяца	7 (8,7%)	1 (1,25%)	>0,05
10-12 месяцев	1 (1,25%)	2 (2,5%)	>0,05
1-2 года	7 (8,7%)	2 (2,5%)	>0,05
Более 2-х лет	1 (1,25%)	0	>0,05

Из данных таблицы 5, следует, что появление первых симптомов заболевания до верификации диагноза регистрировалось чаще в период 1-3 месяцев у 40 (50%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и у 39 (48,7%) пациентов группы ТБЛ соответственно (p>0,05). Отмечено, что период от начала клинической

симптоматики до установления диагноза в срок от 4-6 месяцев доля пациентов группе ТБЛ – составила 36 (45,0%) наблюдений, что выше, чем в группе ТБЛ+ТБ ТиБ – 24 (30,0%) (p>0,05). Начало жалоб в срок за 7-9 месяцев до установки диагноза в группе ТБЛ+ТБ ТиБ отмечали 7 (8,7%) пациентов, что чаще, чем в группе ТБЛ – 1 (1,25%) (p>0,05). В единичных случаях отмечались пациенты, которых имели клинические проявления и жалобы до верификации диагноза длительностью от 10 месяцев до 2-х и более лет.

Была проведена оценка структуры основных клинических жалоб пациентов до верификации диагноза в группах сравнения (рисунок 3).

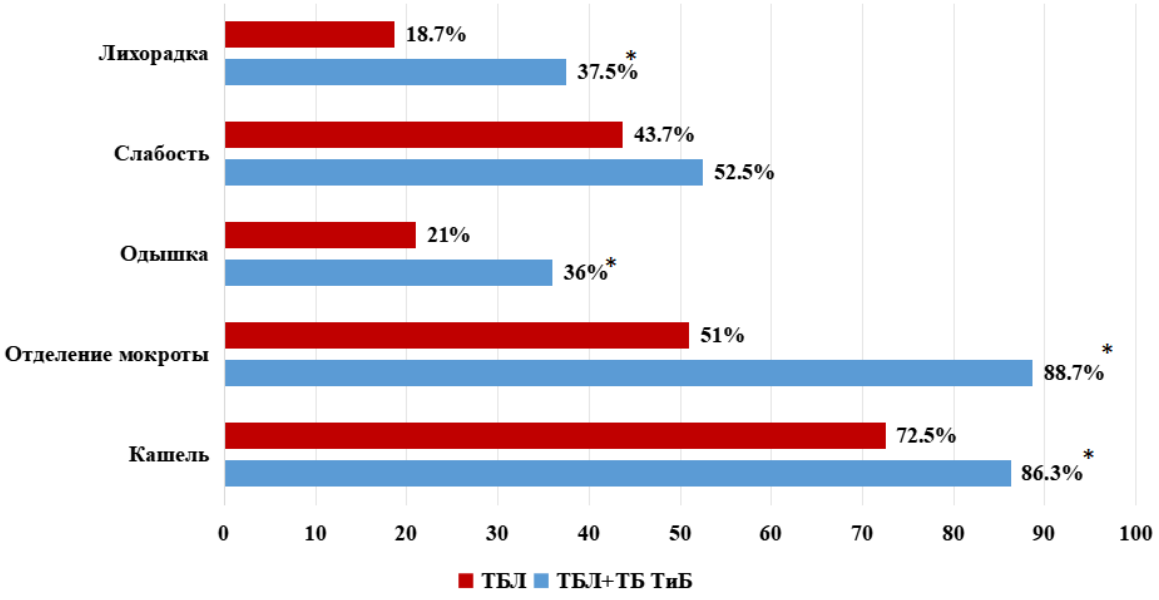

Рисунок 3 – Частота клинической симптоматики до верификации диагноза в группах сравнения, *p<0,05

Как видно из рисунка 3, до выявления туберкулеза у пациентов следующие клинические проявления: кашель, отделение мокроты, одышка, лихорадка, слабость в группе ТБЛ+ТБ ТиБ отмечались чаще, чем в группе без поражения трахеи и бронхов (ТБЛ) со статистически значимой разницей.

Кашель в группе ТБЛ+ ТБ ТиБ достоверно чаще регистрировался, чем в группе ТБЛ: 86,3% (69) против 58 (72,5%) пациентов (χ^2=4,62, p=0,049). Отделение мокроты также отмечалось чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ, чем в группе ТБЛ: в 88,7%

(71) пациентов против 51% (41) (χ^2=26,79, p<0,001). Одышка в группе ТБЛ+ТБ ТиБ достоверно чаще выявлялась у 36% (29) пациентов, в группе ТБЛ лишь у 21% (17) (χ^2=4,39 p=0,049). Слабость регистрировалась в обеих группах без достоверной разницы: 52,5% (42) и 43,7% (35) соответственно (p>0,05). Лихорадка в группе ТБЛ+ТБ ТиБ определялась в 2 раза чаще у 37,5% (30) пациентов и у 18,7% (15) в группе ТБЛ соответственно (χ^2=6,96 p=0,013).

Была проанализирована также частота и выраженность лихорадки у пациентов обследуемых групп (таблица 6).

Таблица 6 – Частота и выраженность лихорадки у пациентов обследуемых групп на момент поступления в стационар

Лихорадка	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	p
Наличие лихорадки	23 (28,7%)	12 (15,0%)	4,43	0,037*
Субфебрильная	17 (21,2%)	8 (10,0%)		>0,05
Фебрильная	6 (7,5%)	4 (5,0%)	0,427	0,514
Нормальная	57 (71,2%)	68 (85,0%)	4,42	0,036*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

Как видно из данных, представленных в таблице 6 на момент поступления в стационар наличие лихорадки чаще отмечалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 23 (28,7%) против 12 (15,0%) в группе ТБЛ (p=0,037). Субфебрильная температура чаще отмечалась в группе пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ, чем в группе ТБЛ – 17 (21,2%) против 8 (10,0%) соответственно (p>0,05). Фебрильная лихорадка группе ТБЛ+ТБ ТиБ встречалась у 6 (7,5%) пациентов, в группе ТБЛ у 4 (5,0%) пациентов без достоверной разницы (p>0,05).

Была проведена оценка частоты проявлений бронхолегочных симптомов у обследуемых групп пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Частота проявлений бронхолегочных симптомов в обследуемых группах пациентов

Кашель	ТБЛ+ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	P
Наличие кашля	69 (86,3%)	58 (72,5%)	4,62	0,049*
Влажный	51 (63,7%)	21 (26,2%)	22,73	0,003*
Сухой	18 (22,5%)	37 (46,2%)	10,02	0,002*
Отсутствует	11 (13,7%)	22 (27,5%)	4,62	0,032*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

Как видно из таблицы 7, наличие кашля чаще отмечалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 69 (86,9%) пациентов и у 58 (72,5%) пациентов группы ТБЛ соответственно (p=0,049). Влажный кашель значимо чаще имел место в группе ТБЛ+ТБ ТиБ – у 51 (63,7%) пациентов против 21 (26,2%) в группе ТБЛ (p=0,003). При этом сухой кашель чаще отмечался в группе ТБЛ, чем в группе ТБЛ+ТБ ТиБ – 37 (46,2%) против 18 (22,5%) пациентов (p=0,002). Обращает на себя внимание, что отсутствие кашля наблюдалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ отмечен у 11 (13,7%) пациентов, в то время как в группе ТБЛ число пациентов было значимо выше – 22 (27,5%) (p=0,032).

Была проанализирована оценка частоты встречаемости кровохарканья и и характер отделяемой мокроты у обследуемых групп пациентов (таблица 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости кровохарканья и характер выделяемой мокроты в обследуемых группах пациентов

Оцениваемые параметры	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	p
Кровохаркание			
Есть	3 (3,7%)	8 (10,0%)	>0,05
Нет	77 (96,2%)	72 (90,0%)	>0,05
Характер выделяемой мокроты			
слизистая	5 (6,25%)	19 (23,7%)	0,002*
слизисто-гнойная	37 (46,2%)	25 (31,2%)	p>0,05
гнойная	21 (26,2%)	8 (10%)	0,008*
нет	17 (21,2%)	28 (35%)	p>0,05
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2			

Как видно из таблицы 8, кровохарканья отмечено в 3,7% и 10,0% наблюдений в обследуемых группах без достоверной разницы (p>0,05).

Отделение гнойной мокроты при кашле значимо чаще наблюдалось в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ – у 21 (26,2%) против 8 (10%) пациентов группы ТБЛ (p=0,008), а мокроты слизистого характера, наоборот, значимо реже – у 5 (6,25%) и 19 (23,7%) соответственно (p=0,002). Отделение слизисто-гнойной мокроты отмечалось у 37 (46,2%) пациентов группы ТБЛ+ ТБ ТиБ, что чаще, чем у пациентов группы ТБЛ – 25 (31,2%) (p>0,05). Отсутствие отделения мокроты наблюдалось у 17 (21,2%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и у 28 (35%) пациентов группы ТБЛ (p>0,05).

Проведена оценка частоты встречаемости и виды одышки у обследуемых групп пациентов (таблица 9).

Таблица 9 – Частота встречаемости и виды одышки у больных обследуемых групп

Одышка	ТБ легких+ ТБ ТБД n-80	ТБ легких n-80	P
Экспираторная	9 (31,0%)	5 (29,4%)	>0,05
Инспираторная	9 (31,0%)	7 (41,1%)	>0,05
Смешанная	11 (37,9%)	5 (29,4%)	>0,05
Наличие одышки	29 (36,2%)	17 (21,2%)	0,050*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2			

Как видно из данных, представленных в таблице 9, у пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ одышка встречалась значимо чаще по сравнению с пациентами с ТБЛ – 29 (36,2%) против 17 (21,2%) соответственно (p=0,050).

Из пациентов, имеющих явления одышки- экспираторная одышка отмечалась в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 9 (31,0%) пациентов, против 5 (29,4%) в группе ТБЛ (p>0,05). Инспираторная одышка регистрировалась у 9 (31,0%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и у 7 (41,1%) пациентов группы ТБЛ соответственно (p>0,05). Смешанная одышка отмечалась у 11 (37,9%) больных ТБЛ+ТБ ТиБ, против 5 (29,4%) у пациентов ТБЛ (p>0,05).

Проведен анализ особенностей аускультативной картины у больных обследуемых групп (таблица 10).

Таблица 10 – Особенности аускультативной картины у больных обследуемых групп

Аускультативные данные	ТБ легких+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	p
Влажные хрипы	54 (67,5%)	32 (40,0%)	12,17	0,001*
Сухие хрипы	11 (13,7%)	20 (25,0%)		>0,05
Отсутствуют	15 (18,7%)	28 (35,0%)	5,375	0,021*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

По данным таблицы 10 отсутствие хрипов при аускультации легких в группе ТБЛ отмечалось у трети обследуемых – 28 (35,0%), в то время как в группе ТБЛ+ТБ ТиБ доля таких пациентов составляла лишь – 15 (18,7%) (p=0,021). Было отмечено, что влажные хрипы при аускультации легких значимо чаще выслушивались у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ – у 54 (67,5%) больных против 32 (40,0%) в группе ТБЛ (p=0,001). Сухие хрипы отмечались в обеих группах у 11 (13,7%) и 20 (25,0%) пациентов соответственно (p>0,05).

Была проанализирована частота встречаемости воспалительных реакций по лабораторным данным у пациентов обследуемых групп при поступлении в стационар (рисунок 4).

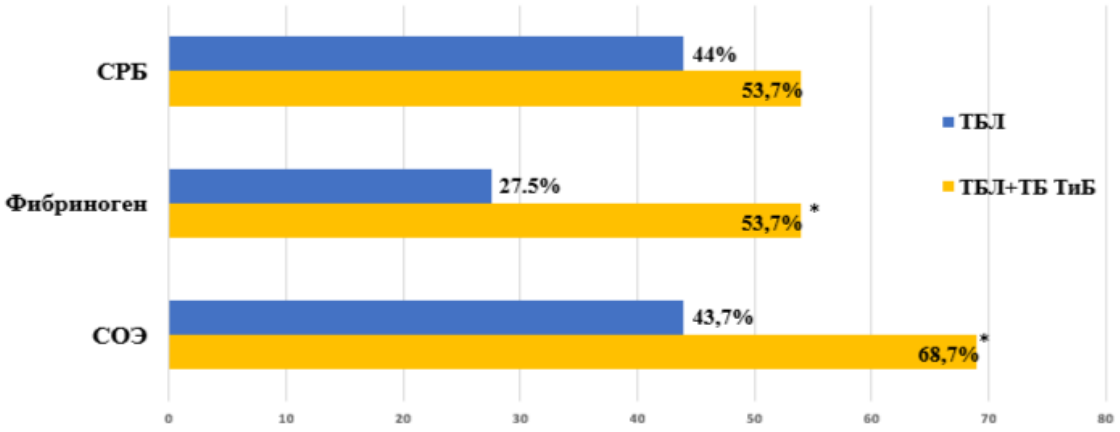

Рисунок 4 – Частота встречаемости воспалительных реакций по лабораторным данным у больных обследованных групп при поступлении, *p<0,05

Из представленных данных рисунка 4 следует, что при анализе частоты повышения маркеров системного воспаления среди обследуемых отмечалось, что у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще было выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у 55 (68,7%) пациентов против 35 (43,7%) пациентов группы ТБЛ (χ^2=10,16, p=0,002). Повышение уровня фибриногена у пациентов с туберкулезом трахеобронхиального дерева также отмечалось значимо чаще, чем у пациентов только с туберкулезом легких – 43 (53,7%) против 22 (27,5%) (χ^2=7,37, p=0,001). Частота повышения уровня С-реактивного белка чаще наблюдалась у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ – 43 (53,7%) и 36 (45%) пациентов группы ТБЛ без статистически значимой разницы (p>0,05).

Была также проанализирована доля пациентов с нарушениями вентиляционной способности легких среди обследуемых групп (таблица 11).

Таблица 11 – Доля пациентов с нарушениями вентиляционной способности легких среди обследуемых групп

Тип нарушения вентиляционной способности легких	ТБЛ+ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	P
Без нарушений	42 (52,5%)	72 (90,0%)	<0,001*
По обструктивному типу			
Легкой степени	12 (31,5%)	2 (25,0%)	>0,05
Средней степени	13 (34,0%)	1 (12,5%)	>0,05
Тяжелой степени	4 (10,5%)	0	
По рестриктивному типу	2 (5,0%)	4 (50%)	>0,05
Смешанная	7 (18,0%)	0	>0,05
Суммарно с нарушениями	38 (47,5%)	8 (10,0%)	<0,001*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2			

По данным таблицы 11 видно, что у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ отмечалось статистически значимое преобладание пациентов с нарушением вентиляционной способности легких, чем в группе ТБЛ (по обструктивному, рестриктивному и смешанному типу) – 38 (47,5%) против 8 (10,0%) (χ^2=25,66,

p<0,001). По остальным показателям ФВД статистически значимых различий в частоте пациентов в группах сравнения не наблюдалось (p>0,05).

Учитывая, что в группах сравнения показатели вентиляционной способности более чем у половины пациентов находились в пределах референсных значений (% от д.в.) был проведен анализ медианных значений различных параметров ФВД с границами 25-75% квартилей: Me; [Q_1-Q_3] для выявления более значимых различий (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели ФВД в обследуемых группах при поступлении

Группы	ТБЛ+ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	Различия Me	p
Показатели	При поступлении			
	Me; [Q_1-Q_3]			
FEV_1 % от д.в.	90,4 (67,2,99,8)	102,7 (92,4;110,3)	-12	<0,001
FVC % от д.в.	97,3 (80,5,107,9)	108,8 (97,0;116,3)	-11	<0,001
FEV_{25} % от д.в.	84,2 (55,2; 95,6)	98,0 (85,6;100,7)	-14	<0,001
FEV_{50} % от д.в.	69,2 (49,3; 89,6)	89,4 (71,6;95,6)	-20	<0,001
FEV_{75} % от д.в.	72,6; (43,5; 86,0)	80,2 (70,4;90,3)	-7	0,002
Индекс Тиффно	0,917 (0,847;0,973)	0,942 (0,893; 0,991)	-0,25	>0,05

По данным таблицы 12 видно, что при анализе функции внешнего дыхания, различия в Me снижения уровня FEV_{50} и FEV_{75} между группами сравнения были статистически значимыми и показывали нарушение вентиляционной способности легких. Было отмечено, что снижение медианы показателей максимальной объемной скорости при выдохе 50%, эквивалентной обструкции бронхов среднего калибра (FEV_{50}) значимо чаще наблюдалось при наличии ТБ бронха, чем при его отсутствии – 69,2% против 89,4% от д.в. (p<0,001). Снижение медианы показателей максимальной объемной скорости при выдохе 75%, эквивалентной обструкции бронхов более крупного калибра (FEV_{75}) значимо чаще регистрировалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ: 72,6% против 80,2% от д.в. в группе ТБЛ (p=0,002). Несмотря на значимые различия в Me показателей FEV_1 между группами их значения (90,4% от д.в., и 102,7% от д.в. соответственно (p<0,001)) находились в пределах

допустимости референса нормальной вентиляционной способности легких (70% д.в. и более). Такие же различия отмечены для медианы по показателям FVC и FEV_{25}.

Для оценки течения туберкулеза органов дыхания проведено изучение частоты и массивности выявления бактериовыделения по данным микробиологического исследования мокроты у пациентов обследованных групп (таблица 13–14).

Таблица 13 – Частота выявления бактериовыделения по данным микробиологического исследования мокроты у больных обследованных групп

Группы	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	p
ПЦР-РВ				
Положительные результаты ДНК МБТ +	67 (83,7%)	52 (65,0%)	7,38	0,007*
Люминисцентная микроскопия				
Выявление КУМ +	59 (73,7%)	39 (48,7%)	10,53	0,002*
Посев				
Рост выявлен	65 (81,2%)	54 (67,5%)	3,97	0,047*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

По данным таблицы 13 видно, что обнаружение ДНК МБТ по данным МГМ мокроты значимо чаще наблюдалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 67 (83,7%) пациентов, чем в группе ТБЛ у 52 (65%) больных (p=0,007). По данным люминесцентной микроскопии бактериовыделение также наблюдалось достоверно чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 59 (73,7%), против 39 (48,7%) пациентов в группе ТБЛ (p=0,002). По результатам культуральных методов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ преимущественно чаще отмечался рост МБТ – у 65 (81,2%) пациента и у 54 (67,5%) в группе ТБЛ (p=0,047).

Таблица 14 – Массивность бактериовыделения у обследованных групп больных

Бактериовыделение	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-59	ТБЛ n-39	p
скудное	24 (40,6%)	22 (56,4%)	>0,05

Продолжение таблицы 14

умеренное	12 (20,3%)	7 (17,9%)	>0,05
обильное	23 (39,0%)	10 (25,6%)	>0,05

Результаты, представленные в таблице 14 демонстрируют, что по данным люминесцентной микроскопии в отношении разных вариантов массивности бактериовыделения достоверных различий в группах сравнения не найдено (p>0,05).

Была проанализирована частота обнаружения МБТ по данным микробиологического и молекулярно-генетического исследования БАЛ (таблица 15).

Таблица 15 – Частота обнаружения МБТ по данным микробиологического и молекулярно-генетического исследования БАЛ

Группы	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	χ^2	p
ПЦР-РВ				
ДНК МБТ +	72 (90,0%)	58 (72,5%)	8,04	0,007*
ДНК МБТ -	8 (10,0%)	22 (27,5)		
Люминесцентная микроскопия				
КУМ +	73 (91,2%)	58 (72,5%)	9,48	0,003*
КУМ -	7 (8,7%)	22 (27,5%)		
Посев				
Рост выявлен	67 (83,7%)	55 (68,7%)	4,176	0,042*
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2				

Как видно из таблицы 15, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, получение положительного результата в выявлении возбудителя ТБ молекулярно-генетическими, микроскопическими и культуральными методами у пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов было значимо выше. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ частота обнаружения ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была достоверно выше, чем в группе ТБЛ: 72 (90,0%) против 58 (72,5%) соответственно (p=0,007). По результатам люминесцентной микроскопии также было отмечено более частое обнаружение КУМ в группе ТБЛ+ТБ ТиБ, чем в группе ТБЛ у 73

(91,2%) против группы ТБЛ у 58 (72,5%) пациентов (p=0,003). По данным культуральных методов рост МБТ выявлялся достоверно чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 67 (83,7%) против 55 (68,7%) в группе ТБЛ (p=0,042).

Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам проводили у всех 160 пациентов в обеих группах. Было отмечено, что достоверных различий по спектру лекарственной устойчивости в группах сравнения не наблюдалось (таблица 16). Отмечено, что суммарно частота выявления ЛУ-ТБ в каждой из групп сравнения была значимо выше, чем ЛЧ-ТБ: 64,0% против 36,0% в группе ТБЛ+ТБ ТиБ и 65,0% против 35,0% в группе ТБЛ. Частота пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ была значительно выше 103 (64,3%), чем пациентов с лекарственной чувствительностью МБТ -57 (35,6%) (p<0,001).

Таблица 16 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ в обследуемых группах

Группы пациентов	Всего		Лекарственная устойчивость									
			ЛЧ -57		ЛУ-ТБ (51+ 52)							
			ЛЧ МБТ		ЛУ к Н		МЛУ МБТ		Пре-ШЛУ МБТ		ШЛУ МБТ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ТБЛ+ТБ ТиБ	80	100,0	29	36,2	14	17,5	21	26,2	10	12,5	6	7,5
ТБЛ	80	100,0	28	35,0	7	8,75	27	33,7	12	15,0	6	7,5
p			>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Далее была проанализирована особенность туберкулезного поражения в легких у больных обследуемых групп по данным МСКТ ОГК.

Как видно из таблицы 17 одностороннее поражение легочной ткани наблюдалось у 61 (76,2%) пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ и у 64 (80,0%) пациентов группы ТБЛ (p>0,05). При этом двустороннее поражение несколько чаще наблюдалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ у 19 (23,7%) больных, против 16 (20,0%) в группе с ТБЛ (p>0,05).

Таблица 17 – Локализация легочного поражения в обследуемых группах

Группы пациентов	Всего		Локализация			
			1-сторонняя		2-сторонняя	
	абс	%	Абс	%	Абс	%
ТБЛ+ТБ ТиБ	80	100,0	61	76,2%	19	23,7%
ТБЛ	80	100,0	64	80,0%	16	20,0%
p			>0,05		>0,05	

Далее была проанализирована распространенность легочного поражения в зависимости от доли или сегмента легкого. Из данных, представленных на рисунке 5 видно, что у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще встречались ограниченные поражения легочной ткани, занимающие объем до 1-2 сегментов 5 (6,25%) и 0% соответственно. Поражение до одной доли – 30 (37,5%) пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ встречалось значимо чаще, чем в группе ТБЛ 5 (6,25%) пациентов (χ^2=22,86, p=0,001).

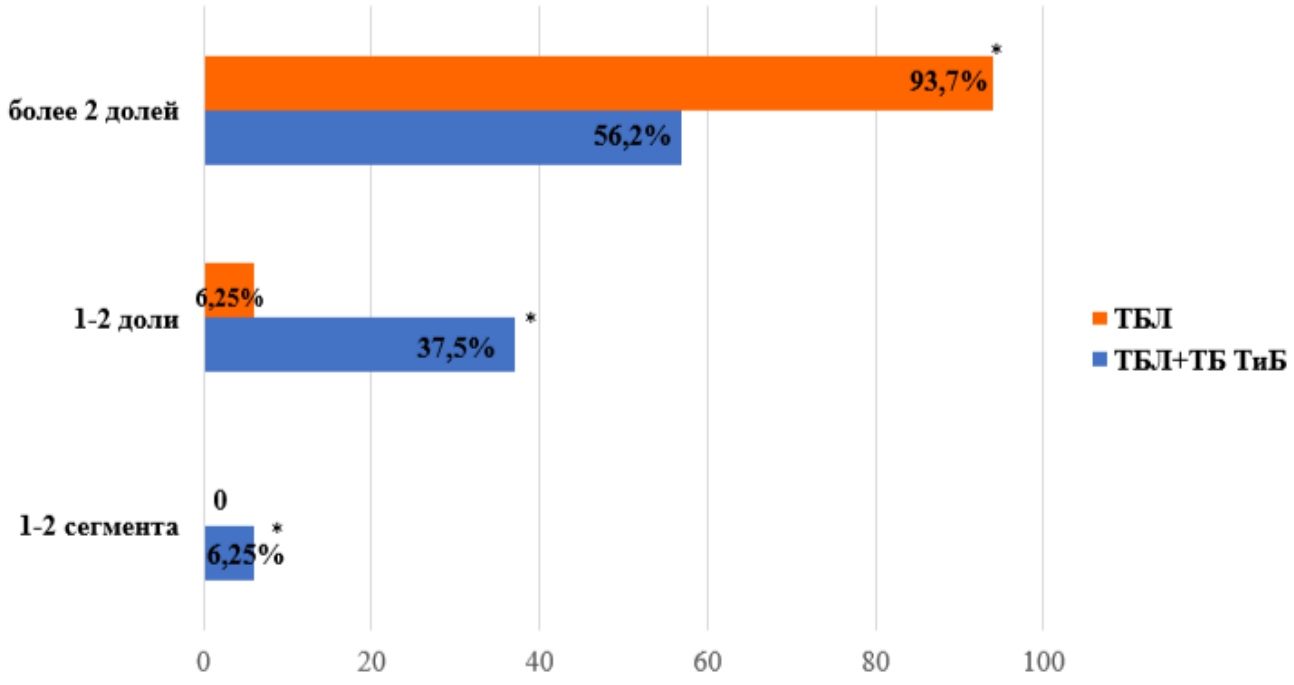

Рисунок 5 – Распространенность туберкулезного поражения легочной ткани у больных обследуемых групп, *p<0,05

Также следует отметить, что распространенность туберкулезного воспаления объемом на две и более доли встречалось у пациентов обеих групп более чем в половине наблюдений, но значимо чаще в группе ТБЛ, по сравнению с группой ТБЛ+ТиБ – 75 (93,7%) против 45 (56,2%) (χ^2=30, p=0,001).

Произведен анализ частоты встречаемости и размеров полостей деструкции в обследуемых группах (таблица 18).

Таблица 18 – Частота встречаемости полостей деструкции в обследуемых группах

Группы пациентов	Всего		Распад			
			Есть		Нет	
	Абс	%	абс	%	абс	%
ТБЛ+ТБ ТиБ	80	100,0	49	61,2%	31	38,7%
ТБЛ	80	100,0	56	70,0%	24	30,0%
p			p>0,05		p>0,05	

Из данных таблицы 18, видно, что полости распада в обеих группах наблюдались более чем у половины обследованных с одинаковой частотой – у 49 (61,2%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ и у 56 (70,0%) – группы ТБЛ (p>0,05).

По размерам полостей распада сравниваемые группы не различались (p>0,05). Однако, следует отметить, что в обеих группах деструкции в легком по данным КТ ОГК в большинстве случав не превышали размеры 4 см по большой оси (таблица 19).

Таблица 19 – Частота различных размеров полостей распада по данным КТ ОГК у обследованных групп больных

Размеры каверн	ТБЛ+ ТБ ТиБ	ТБЛ	p
до 2 см	21 (42,9%)	24 (42,8%)	>0,05
2-4 см	20 (40,8%)	24 (42,8%)	>0,05
4-6 см	4 (8,1%)	5 (8,9%)	>0,05
Более 6 см	4 (8,1%)	3 (5,4%)	>0,05

Был произведен анализ поражения ВГЛУ в группах сравнения по данным МСКТ ОГК (таблица 20).

Таблица 20 – Поражение ВГЛУ в обследуемых группах по данным МСКТ ОГК

Группы ВГЛУ	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	ТБЛ n-80	p
Есть поражение	14 (17,5%)	6 (7,5%)	>0,05
Нет поражения	66 (82,5%)	74 (92,5%)	
Бифуркационные	3 (21,4%)	2 (33,3%)	>0,05
Паратрахеальные	3 (21,4%)	2 (33,3%)	
Бронхопульмональные	7 (50,0%)	2 (33,3%)	
Парааортальные	1 (7,1%)	-	

Отдельно мы проанализировали частоту поражения ВГЛУ в сравниваемых группах. Результаты исследования показали, что достоверной разницы по наличию поражения внутригрудных лимфатических узлов в обеих группах не отмечалось. Нами было выявлено, что поражение ВГЛУ у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТБД встречалось в 14 (17,5%) случаях и у 6 (7,5%) пациентов группы ТБЛ без значимых различий (p>0,05). Чаще всего поражались бронхопульмональные лимфатические узлы у 7 (50,0%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ против 2 (33,3%) группы ТБЛ. Остальные группы ВГЛУ поражались в единичных случаях (p>0,05).

3.2 Рентгенологические признаки поражения воздухоносных путей у больных туберкулезом легких с сочетанным поражением туберкулеза трахеи и бронхов

По данным компьютерной томографии, среди обследуемых больных, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с туберкулезом трахеи и бронхов (80 пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ) имелись прямые или косвенные рентгенологические признаки поражения трахеи и бронхов.

По результатам анализа МСКТ ОГК все лучевые проявления изменений трахеобронхиального дерева с определением топографической локализации и рентгеноморфологического субстрата поражений в воздухоносных путях были объединены с выделением трех групп рентген-симптомов, к которым отнесены:

а) выявление изменений диаметра трахеи и бронхов;

б) различные деформации стенок;

в) непосредственная обтурация просвета бронхов разного порядка.

Внутри каждой группы симптомов отмечалось разнообразие (больших и малых) проявлений и комбинаций этих видов поражения с преобладанием той и или иной лучевой семиотики.

Изменение диаметра трахеи и бронхов-сужение или расширение бронхов.

Обтурация просвета бронха — это закупорка бронха патологическим содержимым с нарушением его проходимости

Деформация – необратимое состояние, при котором бронхи сильно расширены и деформированы, изменяя нормальный просвет и анатомическую структуру «дерева» (рисунок 6–8).

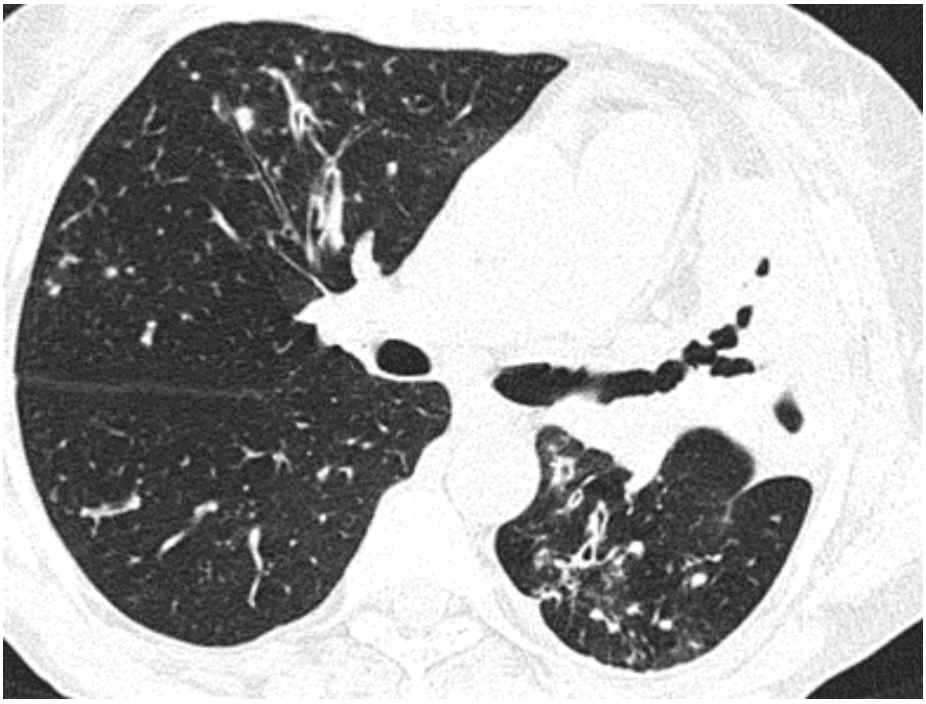

Рисунок 6 – ВРКТ. Аксиальный срез. Легочное окно. В верхней доле слева частичный ателектаз, в котором четко прослеживаются просветы деформированных бронхов 1-3 порядка («воздушная бронхограмма»). Средостение смещено в левый гемиторакс

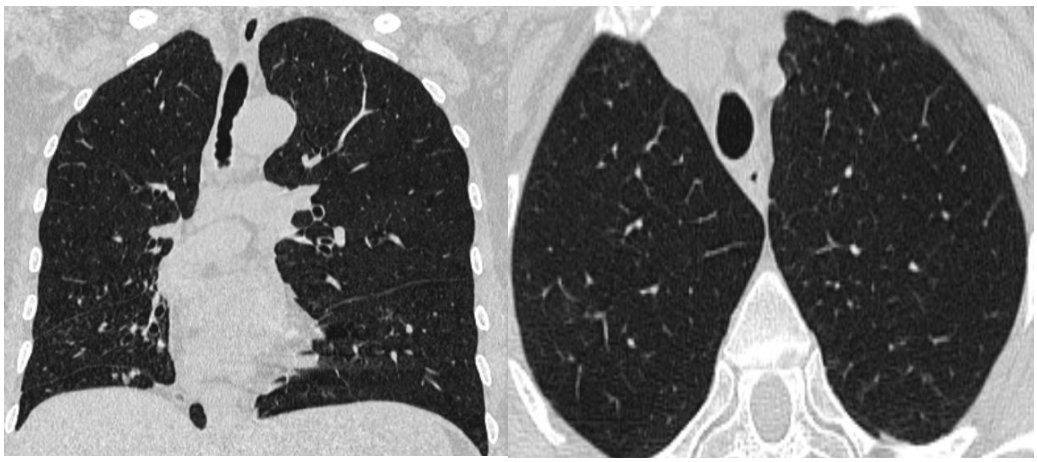

Рисунок 7 – ВРКТ. Коронарный и аксиальный срез. Легочное окно. Стеноз шейного отдела трахеи до 2-3 степени

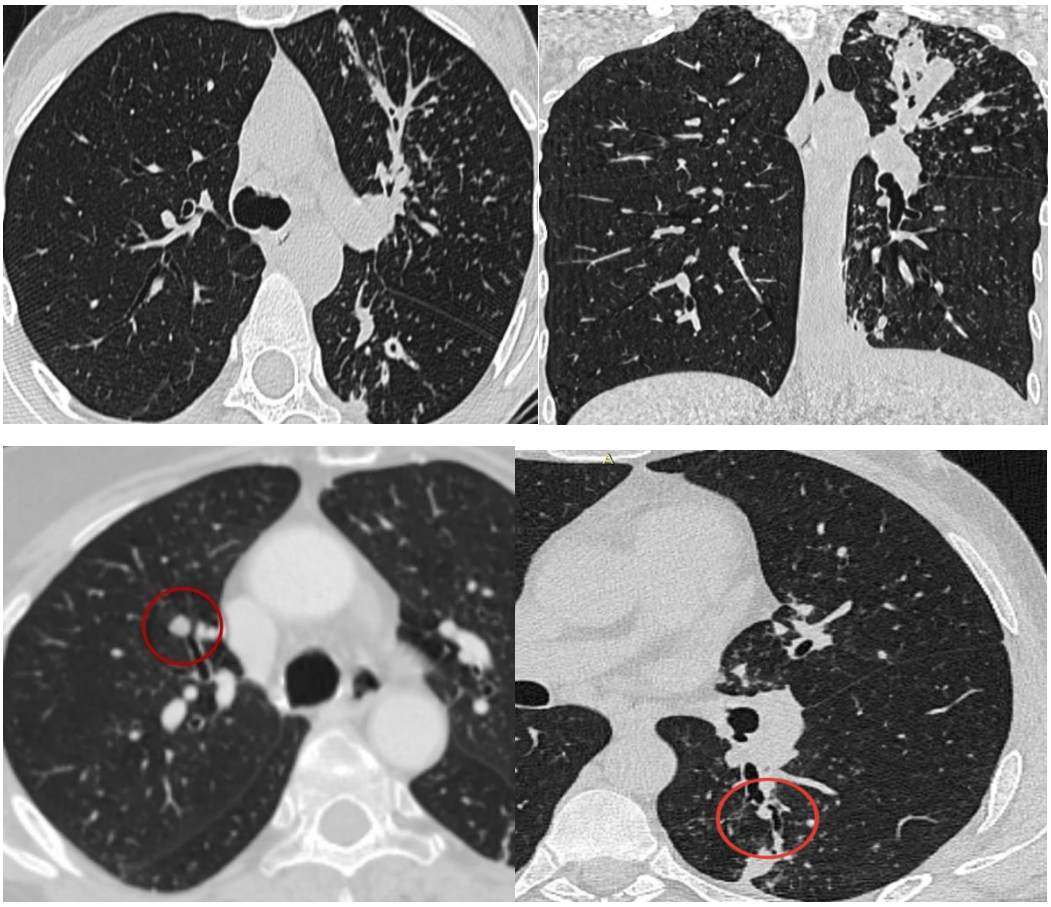

Рисунок 8 – Обтурация просвета бронхов верхней доли правого и левого легкого

Проведен анализ локализации поражения воздухоносных путей по данным МСКТ ОГК (таблица 21).

Таблица 21 – Локализация поражения воздухоносный путей по данным МСКТ ОГК

Поражение бронхов	ТБЛ+ ТБ ТиБ n-80	χ^2	p
Слева	51 (63,7%)	12,1	0,001
Справа	29 (36,3%)		

Из таблицы 21 видно, что поражение бронхов левого легкого регистрировалось чаще, чем правого: у 51 (63,7%) и 29 (36,3%) пациентов соответственно ($p<0,001$), что вероятнее всего было обусловлено анатомическим расположением органов в грудной полости (угла отхождения верхнезонального, верхнедолевого и левого главных бронхов). Двустороннее поражение выявлялось у 6 (7,5%) пациентов.

Была проанализирована частота КТ-симптомов (больших) изменений воздухоносных путей у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких (таблица 22).

Таблица 22 – Частота встречаемости и типы КТ-симптомов изменений воздухоносный путей у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза	%	число б-х	КТ-типы изменений ТБД											
			Изменения диаметра				Деформации				Обтурация			
			трахеи и гл. бронха	бронхов			трахеи и гл. бронха	Бронхов			трахеи и гл. бронха	бронхов		
				долевые.	сегм	субсегмент		долевые.	Сегм	субсегмент		долевые.	сегм	субсегмент
			p_1	p_2	p_3	p_4	p_1	p_2	p_3	p_4	p_1	p_2	p_3	p_4
Инфильтративный	53	43	13 (30,2%)	21 (48,8%)	20 (46,5%)	17 (39,5%)	8 (18,6%)	18 (41,8%)	16 (37,2%)	14 (32,5%)	7 (16,2%)	15 (34,8%)	8 (18,6%)	6 (13,9%)
Диссеминированный	7,5	6	1 (16,6%)	4 (66,6%)	3 (50%)	2 (33,3%)	-	6 (100%)	5 (83,3%)	3 (50%)	-	2 (33,3%)	2 (33,3%)	-
Кавернозный	1,25	1	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)		-	-	-
Фиброзно-кавернозный	20	16	5 (31,2%)	7 (43,7%)	8 (50%)	6 (37,5%)	4 (25%)	9 (56,2%)	7 (43,7%)	6 (37,5%)		5 (31,2)	3 (18,7%)	3 (18,7%)
Цирротический	6,25	5	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	-	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)
Туберкулема	5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ТБ ВГЛУ	1,25	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Казеозная пневмония	5	4	1 (25%)	1 (25%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (25%)	1 (25%)	-
Всего	100	80	23 (28,7%)	37 (46,2%)	34 (42,5%)	28 (35%)	14 (17,5%)	37 (46,2%)	31 (38,7%)	25 (31,2%)	7 (8,7%)	25 (31,2%)	15 (18,7%)	10 (12,0%)

По данным таблицы 22, при оценке частоты и типов КТ-симптомов (больших) изменений воздухоносный путей у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких установлено, что частота встречаемости признаков туберкулезного поражения воздухоносных путей не зависит от клинической формы туберкулеза легких. Так же было отмечено, что частота поражения бронхов не зависит от их размера.

Изменения диаметра трахеи и главного бронха одновременно встречались у 23 (28,7%) пациентов, поражение долевых бронхов у 37 (46,2%) пациентов, поражение сегментарных бронхов – у 34 (42,5%), субсегментарных – у 28 (35,0%) (p_{1-2}> 0,05) (p_{2-3}>0,05). При этом изменения диаметра долевых бронхах значимо чаще выявлялась по сравнению с трахеей и главными бронхами (соответственно 37/46,2% и 23/28,7%; p=0,033).

Деформация трахеи и главных бронхов выявлена у 14 (17,5%) пациентов, долевых у 37 (46,2%), сегментарных бронхов – у 31 (38,7%), субсегментарных – у 25 (31,2%), (p_{1-2}>0,05) (p_{2-3}>0,05). При этом значимо чаще отмечалась деформация в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами (соответственно 37/46,2% и 14/17,5%; p<0,001).

Обтурация воздухоносных путей с вовлечением трахеи и главных бронхов наблюдалась у 7 (8,7%) больных, долевых бронхов у 25 (31,2%) сегментарных бронхов – у 15 (18,7%), субсегментарных – у 10 (12%), (p_{1-2}> 0,05) (p_{2-3}> 0,05). При этом обтурация значимо чаще выявлялась в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами (соответственно 25/31,2% и 7/8,7%; p<0,001).

Была проанализирована частота КТ-симптомов (малых) изменений воздухоносных путей у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких (таблица 23).

Таблица 23 – Частота встречаемости и типы КТ-симптомов (малые) поражений воздухоносный путей у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза	абс%	число б-х	КТ типы изменений воздухоносных путей																				
			утолщение стенки			очаговые грануляции			изменения топографии			бронхогенные отсевы			эктазии			эмфизема			стеноз		
			трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи	трахеи	гл. бронхи	бронхи
			p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3
Инфильтративный	53	43	6(13,9%)	7 (16,2%)	15 (34,8%)	4 (9,3%)	4 (9,3%)	3 (6,9%)	4 (9,3%)	7 (16,2%)	14 (32,5)			22(51,1%)		8 (18,6%)	11 (25,5%)				7 (16,2%)	8 (18,6%)	19 (44,1%)
Диссеминированный	7,5	6		4 (66,6%)	5 (83,3%)			3 (50%)			5 (83,3%)			5 (83,3%)									4 (66,6%)
Кавернозный	1,25	1			1						1												
Фиброзно-кавернозный	20	16	5 (31,2%)	5 (31,2%)	8 (50%)			4 (25%)			10 (62,5%)		-	11 (68,7%)		3 (18,7%)	10 (62,5%)				3 (18,7%)		8 (50%)

Продолжение таблицы 23

Всего	Туберкулема	Казеозная пневмония	Цирротический
100	5	5	6,25
80	4	4	5
11(13,7%)			
22 (27,5%)	2 (50%)	3 (75%)	1(500,0%)
35 (43,7%)	2 (50%)	3 (75%)	1(500,0%)
4 (5,0%)			
4 (5,0%)			
10 (12,5%)			
4 (5,0%)			
10 (12,5%)		2 (50%)	1(500,0%)
32 (40%)		1 (25%)	1(500,0%)
41 (51,2%)		1 (25%)	2(100,0%)
13 (16,2%)		1 (25%)	1(500,0%)
22 (27,5%)			1(500,0%)
2 (2,5%)			2(100,0%)
1 (12,5%)0			
8 (10,0%)			
34 (42,5%)		1 (25%)	2(100,0%)

В таблице 23 представлены наиболее часто выявляемые «малые признаки» поражения воздухоносных путей при туберкулезе, такие как: утолщение стенки трахеи, которые наблюдались у 11 (13,7%) обследуемых больных, главных бронхов – у 22 (27,5%) (χ^2_{1-2}= 4,62; p_{1-2}=0,049), бронхов различного порядка (долевого, сегментарного, субсегментарного) – у 35 (43,7%) по сравнению с трахеей и главными бронхами (χ^2_{1-3}= 17,57; p_{1-3}<0,001) (χ^2_{2-3}= 4,61; p_{2-3}=0,033) .

Изменения в виде очаговых утолщений стенок главных бронхов наблюдались у 4 (5%) пациента, бронхов различного порядка- у 10 (12,5%) (p_{1-2}>0,05), изменения в топографическом расположении трахеи – у 4 (5,0%), главных бронхов – у 10 (12,5%) (p_{1-3}>0,05), бронхов различного порядка – у 32 (40,0%) (p_{2-3}>0,05).

Очаги бронхогенного обсеменения чаще на уровне бронхов различного порядка выявлены у 41 (51,2%) больных. Эктазии главных бронхов наблюдались у 13 (16,2%), бронхов различного порядка – у 22 (27,5%) (p_{2-3}<0,05), эмфизема бронхов – у 2 (2,5%) пациентов.

Признаки стеноза трахеи визуализировались у 1 (2,5%), главных бронхов- у 8 (10,0%), бронхов различного порядка – у 34 (42,5%) пациента. ($\chi 2_{1-3}$= 39,83; p_{1-3}=0,001) ($\chi 2_{2-3}$= 21,82; p_{2-3}=0,001)

Резюме

Проведенное исследование демонстрирует, что туберкулез легких, осложненный туберкулезом трахеи и бронхов чаще встречался у женщин среднего возраста с впервые выявленным процессом и сопровождался более выраженной клинической симптоматикой не зависимо от клинической формы туберкулеза легких по сравнению с больными с изолированным поражением легких, частым повышением уровня маркеров системного воспаления, снижением функциональных показателей внешнего дыхания, массивным бактериовыделением, независимо от распространенности туберкулезного воспаления в легочной ткани.

При этом в данной группе чаще отмечалось наличие интоксикационного синдрома, кашля, одышки и влажных хрипов, выделение мокроты с бактериовыделением. Преобладающей клинической формой туберкулеза легких в обеих группах был инфильтративный туберкулез легких, однако, у пациентов с поражением трахеобронхиального дерева значимо чаще диагностировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Обращает на себя внимание факт, что туберкулез бронхов часто сочетается с ограниченными до одной доли поражениями легочной ткани. Следует отметить, что распространенность туберкулезного процесса на 2 и более долей встречалась более чем в половине случаев у больных с поражением бронхов, что было, однако, значимо реже, чем у больных без туберкулеза трахеобронхиального дерева.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ТРАХЕИ И БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Всем больным с туберкулезом органов дыхания проводилось бронхологическое исследование. Пациентам с наличием туберкулеза трахеи и бронхов, включенным в исследование, при выполнении диагностической видеобронхоскопии (ВБС), оценивалась форма туберкулеза по классификации Лапиной А.А. (1961), локализация (сторона поражения, основная поражаемая генерация бронха) и степень распространенности эндобронхиальных изменений трахеи и бронхов. В последующем с целью контроля за динамикой течения туберкулеза трахеи и бронхов проводилась ВБС 1 раз в месяц.

В анализируемой выборке в зависимости от частоты клинической формы туберкулеза бронхов установлено, что ведущей эндоскопической формой туберкулеза бронха, наблюдаемой в 63,7% случаев, являлась инфильтративная (51/80), на втором месте выявлялись бронхонодулярные свищи – 20,0% (16/80), инфильтративно-язвенный туберкулез отмечен в 16,2% (13/80) случаев (рисунок 9).

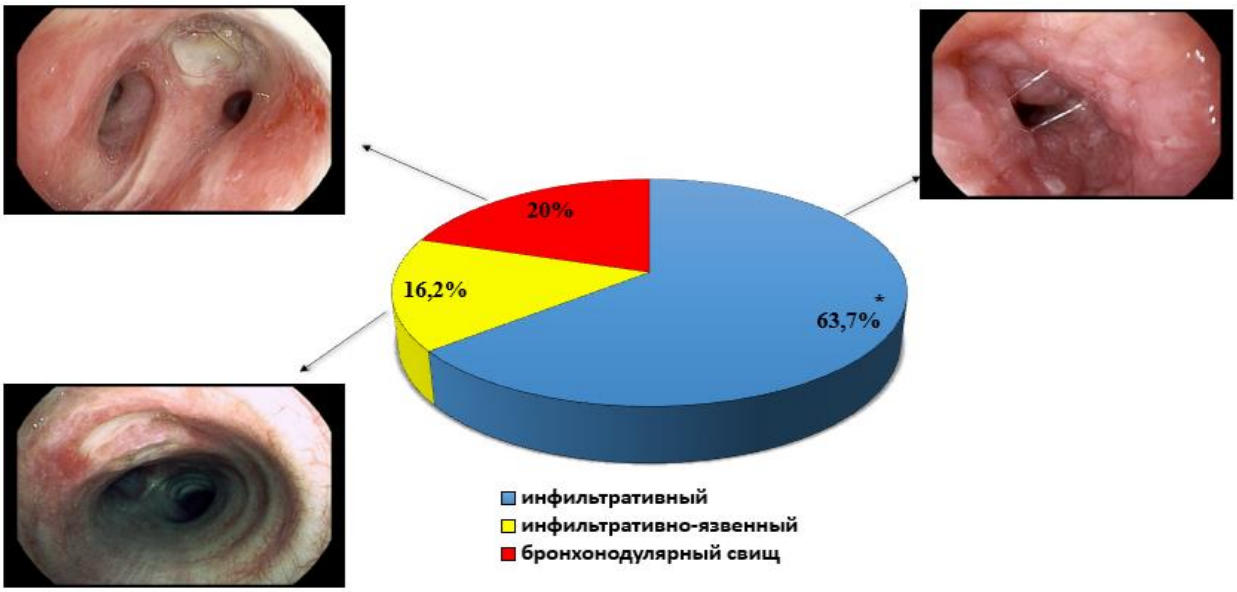

Рисунок 9 – Форма туберкулеза бронхов, *p<0,05

При анализе генераций бронхов при туберкулезном воспалении трахеобронхиального дерева преобладало поражение на уровне главных и долевых бронхов 36 (45%) и 23 (28,7%) соответственно (χ^2 =4,54; p=0,048), в то время как признаки специфического процесса на уровне сегментарных ветвей определялись в 21 (26,2%) случаев. Наиболее часто в патологический процесс были вовлечены бронхи левого легкого 51 (63,7%) наблюдений, в то время как поражение бронхов справа отмечено в 29 (36,3%) наблюдений (χ^2 =12,1; p<0,001). Результаты проведенной оценки приведены на рисунке 10.

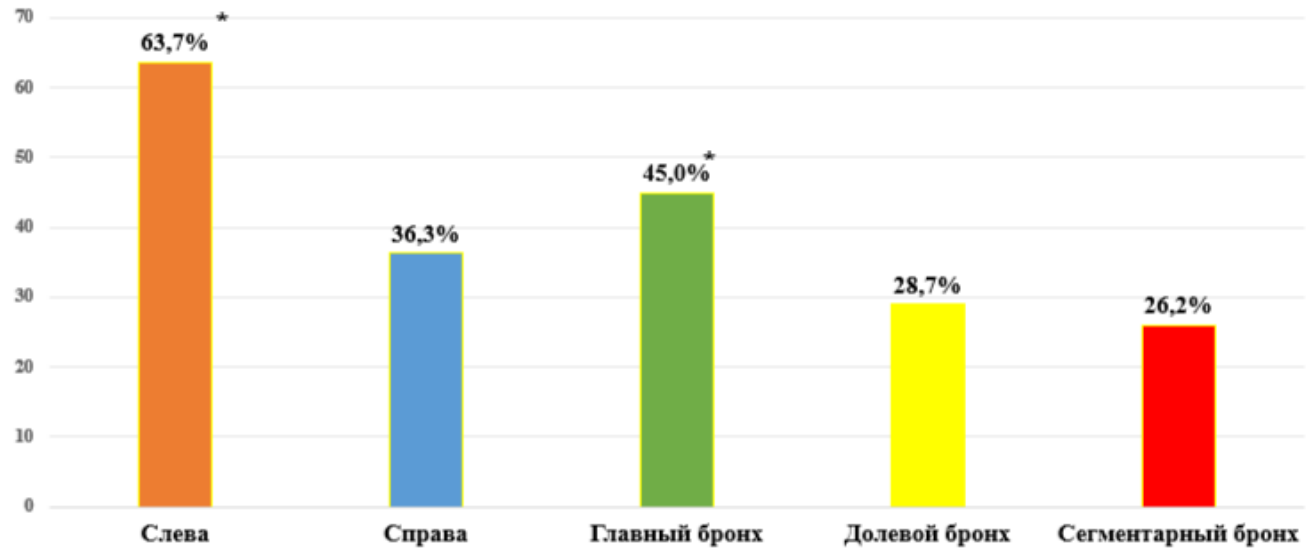

Рисунок 10 – Локализация туберкулезного поражения по данным эндоскопического исследования, *p<0,05

В ходе исследования выполнен анализ особенностей эндоскопической картины туберкулеза бронха в зависимости от ведущей формы последнего. Результаты анализа данных представлены на рисунке 11.

При инфильтративной форме туберкулеза ТБД левостороннее поражение отмечалось достоверно чаще у 35 (63,6%) пациентов, правостороннее у 20 (26,4%) (p=0,019). С одинаковой частотой отмечалось поражение бронхов левого и правого легкого у 7 (50%) и 7 (50%) соответственно при бронхонодулярном свище. При

язвенно-некротической форме превалировало левостороннее поражение бронхов у 7 (63,6%), против 4 (36,4%) справа – без значимой разницы (p>0,05).

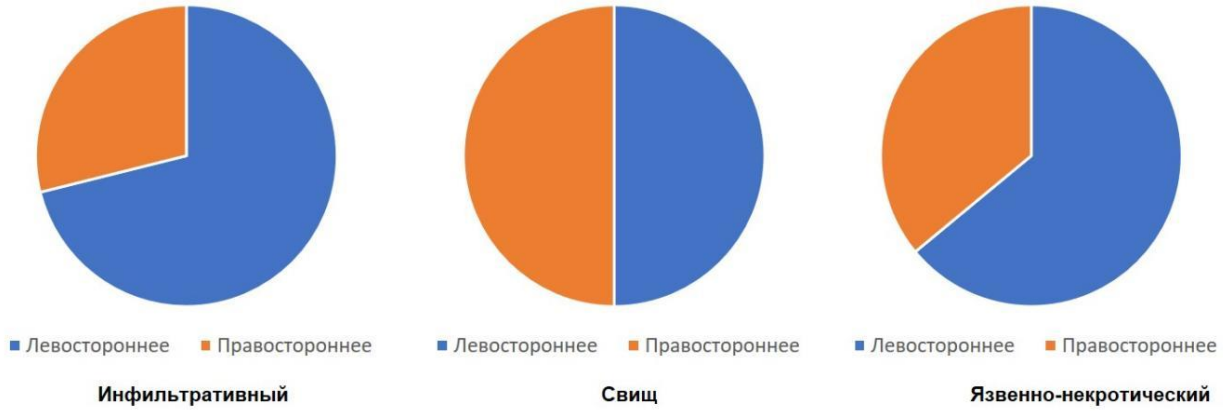

Рисунок 11 – Локализация специфического поражения в зависимости от ведущей эндоскопической формы туберкулеза бронха

Следует отметить, что при сочетании ТБЛ с ТБ ТиБ туберкулезное поражение стенок бронхов зачастую не ограничивается в пределах исключительно одной генерации ТБД (только главные, только долевые, только сегментарные бронхи). Так, при выполнении бронхоскопии довольно часто наблюдается вовлечение трахеи, наряду с несколькими генерациями бронхов – 1-2-3-4 и более дистальных порядков, что определяет необходимость оценки туберкулеза трахеи и бронхов по степени распространенности.

Частота распределения пациентов по распространенности туберкулезного процесса в трахее и бронхах, в соответствии с классификацией, разработанной в отделении эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», (Сивокозовым И.В., Шабалиной И.Ю., Чесалиной Я.О. (2025) представлена на рисунке 12 [58].

Исходя из этой классификации в зависимости от уровня/калибра поражения воздухоносных путей выделены 3 степени тяжести:

а) степень I – локализованный процесс в бронхах с вовлечением одной/двух генераций бронхов 2–4-го порядка (долевой, сегментарные бронхи и дистальнее);

б) степень II – распространенный процесс в ТБД без вовлечения гортани или трахеи – более трех генераций крупных бронхов (главный, промежуточный, долевой, сегментарный и дистальнее) ипсилатерально или билатерально;

в) степень III – тотальный процесс в ТБД с вовлечением гортани, трахеи и более дистальных генераций бронхов 1–2–3-го порядка (главный, промежуточный, долевой, сегментарный) ипсилатерально или билатерально (рисунок 12).

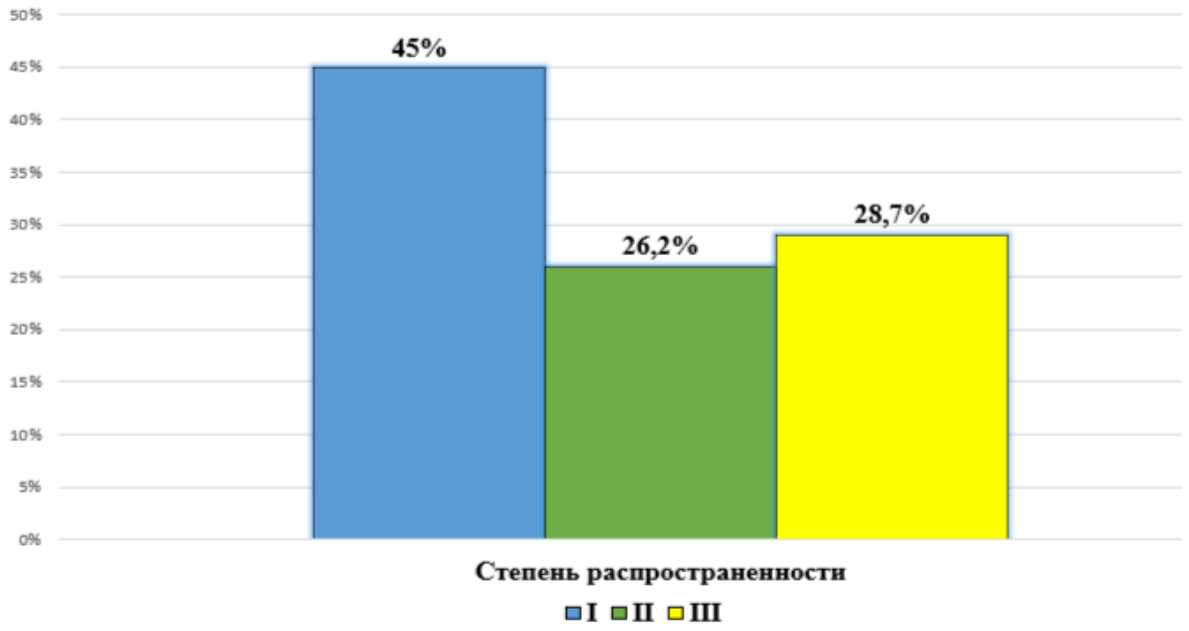

Рисунок 12 – Частота распространенности туберкулезного процесса в трахеобронхиальном дереве в общей когорте

Из рисунка 12 видно, что локализованная форма туберкулеза бронха отмечалась в 36 (45%) наблюдений. В тоже время распространенность туберкулезного процесса на главные и долевые бронхи (степень II), а также на трахею и гортань (степень III) отмечена у 21 (26,2%) и 23 (28,7%) пациентов соответственно, что суммарно составляет более половины случаев, отражая тяжесть воспаления бронхиальной стенки в исследуемой когорте с ухудшением прогноза выздоровления ТБД в случае развития клинически значимых рубцовых стенозов магистральных воздухоносных путей.

При проведении бронхоскопии в случае выявления эндобронхиальной патологии у 60/80 пациентов выполнялись эндобронхиальные биопсии (браш, шипцовая биопсия, эндобронхиальная криобиопсия), материал которых направлялся на цитологическое и морфологическое исследование.

Результаты, полученные по данным морфологического исследования у пациентов исследуемой когорты в зависимости от выявленных воспалительных реакций представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Типы воспалительной реакции по данным морфологического исследования у пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов

Тип воспалительной реакции	Абс (%)
гранулематозное воспаление по туберкулезному типу	32 (53,3%)
гранулематозное воспаление без признаков специфичности	14 (23,3%)
хроническое неспецифическое воспаление	14 (23,3%)

Исходя из таблицы 24, в общей когорте пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов по данным морфологического исследования эндобронхиальных биопсий (среди пациентов, которым они выполнялись) отмечено, что наиболее часто в 53,3 % наблюдений выявлялось гранулематозное воспаление по туберкулезному типу (эпителиоидно клеточные гранулемы, фокусы рыхлого некроза гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса, на фоне воспалительной инфильтрации смешанного генеза из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и развития грануляционной ткани). Также в материале бронхобиопсий описывалось гранулематозное воспаление без признаков специфичности (макрофагально-гистициоцитарные гранулемы без казеозного некроза) и выраженные хроническое неспецифическое воспаление стенки бронхов (дисплазия неороговевающим многослойным эпителием с признаками атипии без нарушения целостности базальной мембраны, фокусы грануляционной ткани, лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация) (23,3% и 23,3% соответственно) (χ^2 =11,42; p=0,001). Несмотря на отсутствие характерных для туберкулезного процесса

гранулем у части пациентов наличие бактериовыделения с мокротой или в материале бронхобиопсий и характерных для ТБ процесса анамнестически-клинико-рентген-лабораторных данных не вызывало сомнений в диагнозе туберкулеза трахеи и бронхов. Результаты морфологического исследования свидетельствуют об преобладающем числе пациентов с активным туберкулезным процессом (гранулематозное воспаление по туберкулезному типу), длительность которого не превышала полугода, что соответствует доле пациентов с длительности жалоб не более 3-4 месяцев. Эти аспекты показывают ожидаемую эффективность выбора различных терапевтических стратегий с использованием комплексного лечения, как минимум, у половины пациентов.

В то же время примерно у четверти пациентов, получены данные о наличии выраженного хронического воспаления стенки бронхов, в том числе с явления метаплазии и дисплазии эпителия, что является отражением длительности туберкулезного воспалительного поражения стенки трахеи и бронхов. Именно эти пациенты представляют наибольшую сложность для выбора лечения, поэтому сравнительная оценка эффективности комплексного патогенетического лечения и противотуберкулезной терапии является наиболее значимой (таблица 25).

Таблица 25 – Частота выявления при эндоскопии различных форм ТБ бронхов при различных типах воспаления по результатам морфологического исследования эндобронхиальных биопсий

Пациенты с ТБЛ+ТБ ТиБ				
Клинические формы ТБ бронхов n-60	гранулематозное воспаление по туберкулезному типу	гранулематозное воспаление без признаков специфичности	хроническое неспецифическое воспаление	Р
	1	2	3	
Инфильтративный n-40	20 (50,0%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	p_{1-2}>0,05
Инфильтративно-язвенный n-10	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	p_{1-2}= 0,008*
Бронхонодулярный свищ, n-10	4 (40,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	p_{1-3} >0,05
Примечание: *p<0,05.				

По данным таблицы 25 видно, что при выявлении инфильтративного туберкулеза бронха в анализируемой выборке гранулематозное воспаление с признаками специфичности выявлялось в 50,0% наблюдений, что было значимо чаще по сравнению с гранулематозным воспалением без признаков специфичности -27,5% (p_{1-2}>0,05).

Инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов был выявлен достоверно чаще в случаях туберкулезного типа гранулематозного воспаления в материале бронхобиопсий по сравнению с гранулематозным воспалением стенки бронха без признаков специфичности – 80,0% против 10,0% (p_{1-2}=0,008). Хроническое воспаление стенки бронха при подобных процессах отмечено только в 10,0% наблюдений.

В случаях выявления бронхонодулярных свищей с выраженными грануляционно-инфильтративными изменениями окружающей слизистой туберкулезный тип гранулематозного воспаления в биоптатах встречался несколько чаще, чем хроническое воспаление стенки бронха – в 40,0% и 30,0% наблюдений соответственно (p_{1-3}>0,05), гранулематозное воспаление без признаков специфичности – в 30,0%. Таким образом, независимо от клинической формы туберкулеза в материале ЭББ отмечен значимо чаще туберкулезный тип гранулематозного воспаления, что важно для выбора различных вариантов терапии.

Важность оценки эндоскопической картины поражения трахеобронхиального дерева при туберкулезе органов дыхания иллюстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример № 1

Пациентка П., 37 лет, женщина трудоспособного возраста.

Анамнез: работала кухонным работником в детском дошкольном учреждении. Туберкулез легких впервые выявлен в октябре 2021 г, по контакту с больным туберкулезом братом, без данных по лекарственной чувствительности МБТ. Лечилась в стационаре по месту жительства по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза с положительным эффектом. Ухудшение

самочувствия с 02.07.2023г., отмечала появление слабости, кашля со слизисто-гнойной мокротой в течение дня. Самостоятельно провела МСКТ ОГК 28.07.2023г., данные за левостороннюю полисегментарную пневмонию. Лечилась антибиотиками широкого спектра, клинически отметила положительную динамику. Контрольная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) от 10.08.2023 с положительной динамикой в виде частичного рассасывания участков «матового стекла». 11.08.2023 г. планово осматривалась фтизиатром в ПТД по месту жительства. 30.08.2023г. выявлен рост МБТ 1+. Видеобронхоскопия (ВБС) не проводилась. 05.09.2023г. выявлена устойчивость к H,R,E. Самостоятельно обратилась в ФГБНУ «ЦНИИТ». 04.10.2023г. поступила на лечение в 3 т.о.

Жалобы при поступлении: на слабость, тахикардию, кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты в течение дня,

Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, без высыпаний. Вес 52 кг. Рост 165 см (ИМТ 19,1 кг/м^2). Температура тела 36.7 ^{0}С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание ослабленное везикулярное над всеми легочными полями выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы над верхними отделами левого легкого. ЧДД 17 в мин. SpO2-98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС=Пульс=77 в мин. АД 110/70 мм. рт. ст. Физические отправления в норме.

Клинико-лабораторное обследование: в гемограмме показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение СРБ – 26,5 мг/л, электролиты в пределах вариантов нормы. В коагулограмме отмечалось состояние динамического равновесия, уровень фибриногена составил 2,72 г/л (при норме от 2 до 4 г/л). Другие показатели были в пределах нормы.

Микроскопия и культуральные исследования мокроты: выявлена ДНК МБТ методом ПЦР. Установлена МЛУ МБТ по методу «СИНТОЛ» – лекарственная устойчивость к рифампицину, изониазиду, лекарственная чувствительность к фторхинолонам. КУМ++ – по данным микроскопии. Выявлен рост МБТ по данным посева в системе BACTEC MGIT 960.. Культуральным

методом подтверждена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду.

Функциональные тесты: по данным ЭКГ – синусовая тахикардия. ЧСС 110 уд. в мин. По данным спирометрии: ФЖЕЛ – 121,1%, ОФВ$_1$ – 105,6%, ОФВ$_1$/ФЖЕЛ – 0,87.

На аксиальных срезах КТ ОГК апикальная плевра утолщена и деформирована плевропульмональными спайками. В S2 правого легкого определяется единичные очаги и кальцинат на фоне локального уплотнения интерстиции. В S1-2 левого легкого на фоне неравномерного утолщения апикальной и костальной плевры, плевропульмональных тяжей, локального утолщения интерстиция и частично выполненных секретом и несколько расширенных просветов бронхов определяются разномерные плотные очаги округлой и неправильной формы, единичные с признаками кальцинации и очаговые структуры по типу «дерево в почках» средней плотности (рисунок 13).

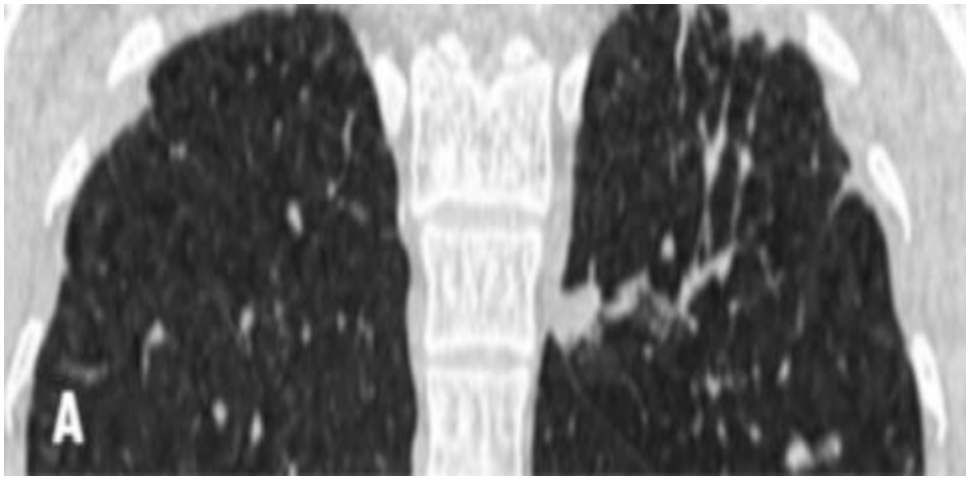

Рисунок 13 – Компьютерная томография ОГК при поступлении

Видеобронхоскопия при поступлении: Гортань без особенностей. Трахея свободна, карина острая. На слизистой в дистальной части трахеи определяются единичные просовидные высыпания на гиперемированной слизистой. СПРАВА: Устья бронхов 1 – 5 порядков, деформированы за счет полуциркулярных рубцов, шпоры острые. Слизистая бронхов бледно-розовая, сосудистый рисунок

прослеживается. СЛЕВА: в дистальном отделе слизистой ЛГБ по задней ее стенке определяется выбухание в просвет размерами до 5-7мм, которое покрыто некротическим налетом (свищ?) – взята биопсия, также на 5-7мм дистальнее определяется плоскоприподнятое образование размерами до 5-6мм, покрытое некротическим налетом. Слизистая ЛГБ отечна, на гиперемированном фоне определяется мелкобугорковые высыпания, просвет ЛГБ стенозирован за счет рубцово-воспалительных изменений до 1-2 ст. ВДБ и НДБ детальному осмотру не подлежат (из-за стеноза ЛГБ слева) (рисунок 14).

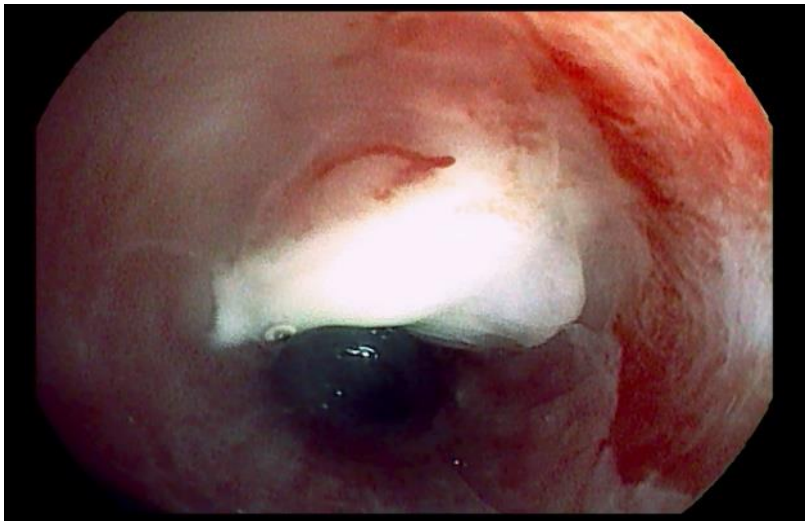

Рисунок 14 – Эндоскопическое исследование при поступлении

Морфологическое исследования бронхобиоптатов: один фрагмент представлен стенкой бронха с отдельными фокусами некроза по поверхности. На большем протяжении стенка бронха покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. В стенке бронха определяется обширное разрастание грануляционной ткани с выраженной воспалительной инфильтрацией смешанного характера из лимфоцитов, плазматических клеток, сегментоядерных лейкоцитов, в том числе и эозинофильных. Клетки воспалительного инфильтрата проникают в стенки сосудов. В просвете сосудов – краевое стояние сегментоядерных лейкоцитов, преимущественно эозинофилов. На этом фоне обнаружены единичные скопления клеток, имеющих сходство с эпителиоидоподобными. Второй фрагмент представлен тканью в состоянии

некроза с прилежащими рыхлыми некротическими массами, включением немногочисленных клеток эпителия стенки бронха. **Заключение:** гранулематозное воспаление стенки бронха по туберкулезному типу, метаплазия эпителия.

Клинический диагноз: Очаговый туберкулез верхней доли левого легкого в фазе частичного рассасывания, уплотнения и частичной кальцинации, МБТ (+), МЛУ (HREEto), ГДН 1, рецидив.

Осложнение: Инфильтративный туберкулез дистальной части трахеи, левого главного бронха, бронхонодулярный свищ в проекции ВГЛУ 10L. Рубцово-воспалительный стеноз левого главного бронха до 1-2 степени

Согласно заключению врачебной комиссии рекомендовано развернуть лечение по режиму МЛУ ТБ. Назначенный режим терапии включал в себя: бедаквилин по схеме (0,4 г в течение 14 дней, затем 0,2 г х3 раза в неделю) per os, линезолид 0,6 г в/в per os, циклосерин 0,5г в сутки per os, амикацин 0,75г в/м в выходные дни, амикацин 0,75г лимфотропно по непрямому методу с понедельника по пятницу, пиразинамид 1,5 г в сутки per os , моксифлоксацин 0,4 /сут per os.

В дополнение к комплексной химиотерапии с целью снижения выраженности воспалительных изменений пораженного трахеобронхиального дерева была назначена патогенетическая терапия в следующем объеме: метилпреднизолон 8 мг/сут per os утром сроком на 4 недели, далее с постепенным снижением дозы каждые три дня по 2 мг до полной отмены. Дополнительно была назначена ингаляционная терапия через небулайзер в объеме: Пульмикорт 0,5 мг дважды в сутки через небулайзер в течение 1 месяца, далее Диоксидин (0,5% раствор) 2 мл+ 4,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9% дважды в сутки в течении 1 месяца. Переносимость лечения была удовлетворительной. От применения беродуала было решено отказаться в связи с явлениями тахикардии у пациентки.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует особенности течения туберкулеза легких с сочетанием поражение туберкулеза трахеи и бронхов.

Несмотря на ограниченный очаговый туберкулез легких у пациентки наблюдалась выраженная клиническая симптоматика в виде кашля с выделением

слизисто-гнойной мокроты, умеренным бактериовыделением, умеренным повышением реактантов острой фазы (СРБ) и выраженным распространенным туберкулезным поражением в виде инфильтративной формы туберкулеза трахеи и бронхов, а также наличием бронхонодулярного свища.

Резюме

Изучение особенностей эндоскопической картины туберкулеза трахеи и бронхов позволило получить новые данные. Было установлено, что при туберкулезе бронхов чаще всего в патологический процесс вовлекаются главные и долевые бронхи с левосторонним поражением. Наиболее частой формой туберкулеза бронхов является инфильтративная (64%). Среди пациентов с туберкулезом трахеи и бронхов по данным морфологического исследования эндобронхиальных биопсий отмечено, что наиболее часто в (53,4%) наблюдений выявлялось гранулематозное воспаление по туберкулезному типу. Суммарно в 55% наблюдений отмечался распространенный туберкулезный процесс, который затрагивал трахею и бронхи различного калибра (главный, промежуточный, долевой, сегментарный).

Распространенность туберкулезного процесса на главные и долевые бронхи (степень II), а также на трахею и гортань (степень III) суммарно составляла более половины случаев, отражая тяжесть воспаления бронхиальной стенки в исследуемой когорте с ухудшением прогноза выздоровления ТБД в случае развития клинически значимых рубцовых стенозов магистральных воздухоносных путей.

По частоте выявления при эндоскопическом исследовании различных форм ТБ бронхов по результатам морфологического исследования эндобронхиальных биопсий преобладал гранулематозный тип воспаления.

В то же время примерно у четверти пациентов, получены данные о наличии выраженного хронического воспаления стенки бронхов, в том числе с явления метаплазии и дисплазии эпителия, что является отражением длительности туберкулезного воспалительного поражения стенки трахеи и бронхов. Именно эти пациенты представляют наибольшую сложность для выбора лечения, поэтому

сравнительная оценка эффективности комплексного патогенетического лечения и противотуберкулезной терапии является наиболее значимой.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С СОЧЕТАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

5.1 Эффективность применения комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов

Все пациенты были разделены на три группы: основную группу составили пациенты (набранные проспективно) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, которым применяли комплексное лечение с применением патогенетических методов (40 человек) (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ), в группу сравнения вошли (40 больных, набранных ретроспективно) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов с применением только противотуберкулезной химиотерапии (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ), в группу контроля вошли 80 пациентов с туберкулезом легких (группа ТБЛ) с применением только противотуберкулезной химиотерапии.

Мы проанализировали частоту встречаемости клинических форм туберкулеза бронхов, степень туберкулезного поражения трахеи и бронхов у среди больных с диагностированным поражением трахеобронхиального дерева. Данные результаты представлены в таблицах 26-27.

Таблица 26 – Частота встречаемости клинических форм туберкулеза бронхов среди обследуемых групп больных

Клинические формы ТБ бронхов	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ КЛ n=40 абс (%)	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n=40 абс (%)	p (χ^2)
Инфильтративный	27 (67,5%)	24 (60,0%)	>0,05
Инфильтративно -язвенный	7 (17,5%)	6 (15,0%)	>0,05
Бронхонодулярный свищ	6 (15,0%)	10 (25,0%)	>0,05

Из таблицы 26 следует, что достоверных различий по частоте встречаемости эндоскопических форм туберкулеза бронхов среди обследуемых групп не наблюдалось (p>0,05), что показывает сопоставимость групп для корректной сравнительной оценки пациентов по эффективности выбранного того или иного метода лечения.

Таблица 27 – Распространенность ТБ бронхов в группах сравнения.

Уровень вовлечения ТБД в туберкулезный процесс	Всего в когорте	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ КЛ n=40	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n=40	p
III степень	23	11 (27,5%)	12 (30,0%)	>0,05
II степень	21	10 (25,0%)	11 (27,5)	>0,05
I степень	36	19 (47,5%)	17 (42,5)	>0,05

По данным таблицы 27, видно, что локализованная форма (I степень) туберкулеза бронха в общей когорте распространенности туберкулезного процесса в бронхах отмечалась в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – у 19 (47,5%) и 17 (42,5%) пациентов соответственно (p>0,05). Несколько чаще встречались распространенные туберкулезные процессы трахеобронхиального дерева (II-III степени) в обеих группах суммарно достигая в каждой более половины наблюдений у 21 (52,5%) и 23 (57,5%) пациентов соответственно (p>0,05), что также показывает сопоставимость групп по этой характеристике.

Далее были проанализированы результаты морфологического исследования эндобронхиальных биопсий (таблица 28).

Таблица 28 – Результаты морфологического заключения эндобронхиальных биопсий у пациентов с туберкулезом бронхов

Типы воспаления бронхов по данным ЭББ	Всего в когорте n=60	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ КЛ n=31	Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n=29	p
гранулематозное воспаление по туберкулезному типу	32 (53,3%)	15 (48,3%)	17 (58,6%)	p>0,05
гранулематозное воспаление без признаков специфичности	14 (23,3%)	10 (32,2%)	4 (13,7%)	p>0,05
хроническое неспецифическое воспаление	14 (23,3%)	8 (25,8%)	6 (20,6%)	p>0,05

В таблице 28 показано, что в группах сравнения разницы по частоте выявления воспалительных реакций в материале эндобронхиальных биопсий при морфологическом исследовании не обнаружено (p>0,05), что показывает сопоставимость групп по этому параметру.

Нами была разработана методика комплексного лечения больных туберкулезом со специфическим поражением трахеобронхиального дерева, которая включала в себя: противотуберкулезную химиотерапию, патогенетическую терапию (лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, индивидуальную ингаляционную терапию, терапию пероральными системными глюкокортикостероидами).

1. Противотуберкулезная химиотерапия применялась в соответствии с данными теста ЛЧ/ЛУ МБТ, учитывая сопутствующие заболевания и включала в себя 5 режимов в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2022, 2024 года и Приказом МЗ РФ №951 от 29.12.2014 г. К режимам противотуберкулезной химиотерапии относились: режим лекарственно-чувствительного туберкулеза, изониазид-резистентного туберкулеза, МЛУ туберкулеза, пре-ШЛУ туберкулеза, ШЛУ-туберкулеза. Расчет дозировок противотуберкулезных препаратов производился согласно весу пациента [22,24].

2. Патогенетическая терапия, включающая в себя индивидуализированную ингаляционную терапию, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов и системное применение кортикостероидных препаратов.

Для ингаляционной терапии использовали компрессорный небулайзер, применялись лекарственные средства с различными фармакологическими свойствами:

бронхолитические препараты: раствор для ингаляций, в частности ипратропия бромид [11], или комбинация ипратропия бромида моногидрат/фенотерола гидробромид [12], или комбинация ипратропия бромид + фенотерол [13].

Дозировка бронхолитиков подбиралась индивидуально, согласно весу пациента (при отсутствии противопоказаний) и при выявлении бронхиальной обструкции. Рекомендованная дозировка составляла 15-20 капель препарата (0,75-1,0 мл), разведенного в 2,0 мл физиологического раствора, дважды в день через 1,5 часа после еды в течение 1 месяца;

муколитические препараты: раствор для ингаляций амброксол или ацетилцистеин. Рекомендуемая доза амброксола составляла 2,0 мл раствора, разведенного в 2,0 мл физиологического раствора, ежедневно дважды в день после ингаляции бронхолитиков утром и в обед в течение 10 дней [14]. Муколитики назначались пациентам с трудноотделяемой мокротой. Рекомендуемая доза Флуимуцила составляла 3,0 мл раствора ежедневно дважды в день после ингаляции бронхолитических препаратов в течение 14 дней [15].

ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), будесонид в виде суспензий для ингаляций дозированной. Однократная дозировка будесонида подбиралась индивидуально. Рекомендованная доза составляла 2,0 мл будесонида (0,5 мкг в 1 мл) [17], ежедневно дважды в день после применения муколитических препаратов в течение одного месяца.

-*ингаляционные антисептические (противомикробные) препараты*, гидроксиметилхиноксалиндиоксид в виде раствора для внутриполостного введения, местного и наружного применения 0,5% раствор, 10мг/мл, курсом в

течение одного месяца после применения ингаляционных ГКС: в однократной ингаляционной дозировке 0,5% раствор диоксидина 2 мл (из ампулы 10 мл) + 4,0 мл физиологического раствора), ежедневно (дважды в день) [16].

После каждого применения ингаляционных средств пациенту рекомендовалось хорошо полоскать ротовую полость кипяченой водой. Ингаляционная терапия проводилась в течение двух месяцев.

Лимфотропная терапия – непрямой метод введения противотуберкулезных препаратов. Режим лечения предусматривал лимфотропное введение изониазида при сохранении ЛЧ МБТ к нему. При выявлении ЛУ МБТ- лимфотропное введение амикацина/капреомицина при сохранении ЛЧ к ним. Расчет дозировки препарата проводился с учетом веса пациента. Противотуберкулезный препарат вводился после предварительной инъекции 1,0 мл гепарина, разведенного в 9 мл 5% раствора новокаина. Процедура проводилась в течение пяти дней в неделю в течение двух месяцев. Осуществлялась по непрямому методу по схеме: понедельник, среда, пятница – инъекция в область подмышечного пространства, вторник – в область над мечевидным отростком, четверг – в область шеи. Препарат вводили в подкожно- жировую клетчатку согласно стандартной методике [35,38]. Лимфотропная терапия проводилась в течение двух месяцев.

Терапия системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолон/ преднизолон):

Системные глюкокортикостероиды назначались пациентам только после проведения противотуберкулезной терапии в течении 1 месяца. Начальная суточная дозировка системных ГКС (метипреднизолона) составляла 8-12 мг, преднизолона 10-15 мг, при приеме *per os* [17]. Длительность приема запланированной дозы ГКС составляла 28 дней, с последующей постепенной отменой препарата на 2-2,5мг каждые 3 дня до полной отмены.

В другой группе пациентов (набранных ретроспективно) с туберкулезом легких с сочетанным поражением трахеи и бронхов применялась только противотуберкулезная химиотерапии (ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ) в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2022, 2024гг.

Ингаляционная терапия проводилась с применением бронхолитиков и муколитиков в течение 14 дней только тем пациентам, у которых была выявлена бронхиальная обструкция и затруднение выделения мокроты.

Группой контроля были пациенты с туберкулезом легких без поражения трахеи и бронхов (ТБЛ), которым также применялась только противотуберкулезная химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2022, 2024гг. Ингаляционная терапия проводилась с применением бронхолитиков и муколитиков в течение 14 дней только тем пациентам, у которых была выявлена бронхиальная обструкция и затруднение отделения мокроты.

Группы были сопоставимы по клинико-рентгенологическим характеристикам.

Была проведена оценка сроков нормализации температуры тела и исчезновения кашля (таблица 29)

Таблица 29 – Сроки нормализации температуры тела и отсутствие кашля у обследуемых групп больных

	Сравниваемые группы					
	Сроки	ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n=40	ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n=40	ТБЛ n=80	χ^2	P
Наличие лихорадки	При поступлении	ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n=13	ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n=10	ТБЛ n=12		
Отсутствие лихорадки		1	2	3		
	Через 1 месяц	12 (92,3%)	8 (80,0%)	8 (66,6%)	-	$p_{1-2-3}>0,05$
	Через 2 месяца	13 (100,0%)	10 (100,0%)	12 (100,0%)	-	$p_{1-2-3}>0,05$
Наличие кашля		n=44	n=25	n=58		
Отсутствие кашля	Через 1 месяц	27 (61,3%)	9 (36,0%)	29 (50,0%)	$\chi^2_{1-2}=4,9$	$p_{1-2}=0,043$* $p_{1-3}>0,05$
	Через 2 месяца	39 (88,6%)	18 (72%)	48 (82,7%)		$p_{1-2-3}>0,05$
	Через 3 месяца	44 (100,0%)	25 (100,0%)	58 (100,0%)		$p_{1-2-3}>0,05$
Примечание: *p<0,05.						

Как видно из таблицы 29, достоверной разницы между всеми группами по нормализации температуры тела в течение 3 месяцев не наблюдалось. Однако, стоит отметить, что через 1 месяц лечения в группе пациентов с туберкулезом легких и туберкулезом трахеи и бронхов с применением комплексного лечения (ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ) у 12 (92,3%) пациентов отмечалась нормализация температуры тела, что было чаще по сравнению с пациентами как в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ -8 (80,0%), так и в группе ТБЛ у 8 (66,6%) пациентов ($p>0,05$). Уже ко 2 месяцу лечения в трех группах у всех пациентов нормализовалась температура тела.

По частоте исчезновения кашля было отмечено, что достоверно чаще отсутствие кашля определялось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ у 27 (61,3%) пациентов уже через 1 месяц комплексного лечения, против 9 (36,0%) пациентов в группе с применением только противотуберкулезной терапии (ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ) ($p_{1-2}=0,043$; $\chi^2_{1-2}=4,9$). Ко 2 месяцу лечения отсутствие кашля отмечалось без достоверной разницы во всех группах ($p>0,05$).

Далее была проанализирована частота и сроки прекращения бактериовыделения в динамике в обследуемых группах (таблица 30).

Таблица 30 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения в динамике у пациентов обследуемых групп

Группы	ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40				ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40				ТБЛ n-80			
	Прекращение бактериовыделения											
		1	2	3		4	5	6		7	8	9
Методы выявления МБТ в мокроте	Всего (n)	1 мес	2 мес	3 мес	Всего (n)	1 мес	2 мес	3 мес	Всего	1 мес	2 мес	3 мес
ПЦР-РВ	n=34	4 (11,7%)	12 (35,2%)	20 (58,8%)	n=33	4 (12,1%)	10 (30,3%)	16 (48,4%)	n=52	16 (30,7%) p_{1-7}=0,038* p_{4-7}=0,066*	34 (65,4%) p_{2-8}=0,008* p_{5-8}=0,001*	46 (88,4%) p_{3-9}=0, 003* p_{6-9}=0,001*
Люминесцентная микроскопия	n=27	6 (22,2%)	18 (66,6%)	22 (81,4%)	n=30	7 (23,3%)	12 (40%)	22 (73,3%)	n=39	20 (51,2%) p_{1-7}=0,022* p_{4-7}=0,025*	31 (79,4%) p_{5-8}=0,001*	33 (84,6%)
Посев	n=33	9 (27,2%) p_{1-4}=0,012*	22 (66,6%)	28 (84,8%)	n=32	1 (3,1%)	14 (43,7%)	24 (75%)	n=54	26 (48,1%) p_{4-7}=0,001*	45 (83,3%) p_{5-8}=0,001*	50 (92,6%) p_{6-9}=0,049*
Примечание: *p<0,05.												

Как видно из таблицы 30, по данным культуральных методов уже к 1 месяцу лечения отмечалась достоверная разница по прекращению бактериовыделения среди пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ у 9 (27,2%), против 1 (3,1%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ (χ^2=7,28; p_{1-4}=0,012). Применение комплексной методики патогенетической терапии у пациентов с ТБЛ+ТБ ТиБ имеет тенденцию к прекращению бактериовыделения, сравнимой с пациентами без ТБ ТиБ. Через 3 месяца лечения частота встречаемости негативации мокроты по посеву в группе больных с комплексным подходом значимо не отличалась (соответственно 28/84,8% и 50/92,6%; p>0,05), а в группе больных, получавших только химиотерапию, была значимо ниже по сравнению с больными туберкулезом легких (соответственно 24/75,0% и 50/92,6%; p=0,049).

Особый научный и практический интерес представляла оценка динамики прекращения бактериовыделения на фоне проводимой терапии в зависимости от превалирующей формы туберкулеза бронха. С этой целью был выполнен эксплоративный анализ включенных в исследование групп пациентов в отношении динамики сроков прекращения бактериовыделения по данным люминесцентной микроскопии и посева. Результаты анализа с построением кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 15.

Негативация мокроты по данным люминесцентной микроскопии у пациентов анализируемых групп быстрее всего наступала при инфильтративной форме туберкулеза бронха – уже через месяц лечения бактериовыделение сохранялось лишь у 57,0% пациентов, в дальнейшем закономерно снижаясь до 31,0% и 17,0%, соответственно. Вместе с тем, негативация мокроты при свищевой форме туберкулеза бронха наступала медленнее – ко второму месяцу лечения доля бактериовыделителей снижалась до 75,0%, а к третьему месяцу – до 25,0%, соответственно. Наиболее длительно сохранялось бактериовыделение при язвенно-некротической форме туберкулеза бронха – так, после 12 недель лечения бактериовыделение сохранялось у 40; пациентов этой группы.

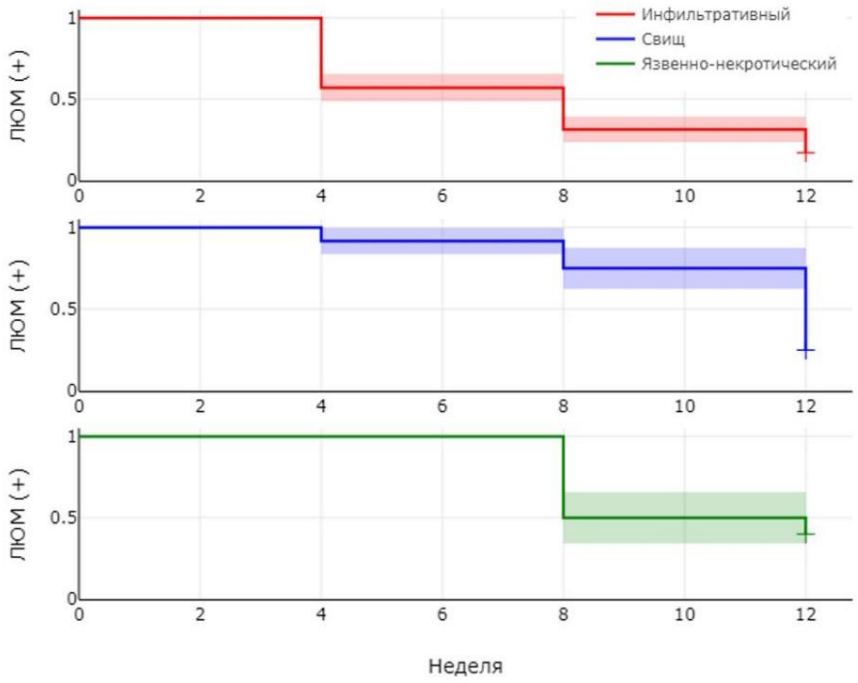

Рисунок 15 – Динамика абациллирования по данным люминесцентной микроскопии в зависимости от ведущей эндоскопической формы туберкулеза бронха

Как следует из рисунка 16, результаты посева в целом конкордантны результатам люминесцентной микроскопии мокроты пациентов, с достижением наилучших результатов лечения при инфильтративной и свищевой форме туберкулеза бронха (22,0% и 15,0% пациентов имели положительные результаты посева на МБТ к 3 месяцу лечения), в то время как при язвенном поражении слизистой бронхиального дерева к исходу 12 недели терапии бактериовыделение сохранялось у 36,0% пациентов.

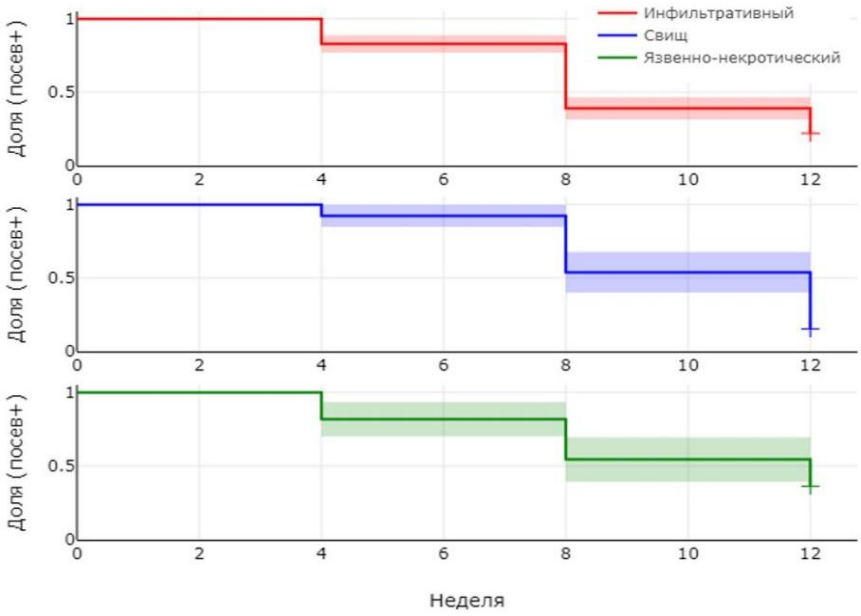

Рисунок 16 – Динамика абациллирования по данным посева в зависимости от ведущей эндоскопической формы туберкулеза бронха

Далее была проанализирована частота закрытия полостей распада и рассасывание инфильтрации легочной ткани в динамике у обследуемых групп пациентов (таблица 31).

Таблица 31 – Частота закрытия полостей распада в динамике у обследуемых групп больных

Показатели	Сроки наблюдения, мес	Группы больных						
		ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40		ТБЛ n-80		
		Наличие полости распада в группах						
		ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-25		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-22		ТБЛ n-55		Р
		1		2		3		
		абс	%	Абс	%	Абс	%	
Закрытие полостей распада	1 месяц	2	8,0	2	9,1	7	12,7	$p_{1-3}>0,05$
	2 месяца	4	16,0	2	9,1	16	29,1	$p_{1-3}>0,05$
	3 месяца	7	28,0	6	27,3	41	74,5	$p_{1-3}<0,001$* $\chi^2=15,52$ p_{2-3}-0,002* $\chi^2=14,77$
Примечание: *p<0,05.								

Как видно из приведенных данных, среди групп с применением комплексного лечения ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и группы ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, различия между сравниваемыми группами по показателю закрытия полостей распада были статистически не значимыми. Однако, в группе только с ТБЛ отмечалось достоверно значимое закрытие полостей распада к 3 месяцу лечения у 41 (74,5%) пациентов при сравнении с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ у 7 (28,0%) (p_{1-3}<0,001;χ^2=15,52), с группой ТБЛ у 6 (27,3%) (p_{2-3}=0,002; χ^2=14,77). Данные результаты показывают, что наличие туберкулеза трахеи и бронхов существенно влияют на возможность закрытия полостей распада.

Результаты представленные в таблице 32, показывают, что через 1 и 2 месяца лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ значимой динамики по рассасыванию инфильтрации в легочной ткани не наблюдалось и составило 24,0% и 13,6% соответственно. При этом в группе ТБЛ рассасывание инфильтрации ко второму месяцу лечения наблюдалось в 47,3% случаев (p_{1-3}>0,05**;** p_{2-3}=0,008), что показывает негативное влияние туберкулеза бронхов на положительную динамику. К 3 месяцу лечения терапии в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ чаще наблюдалось рассасывание инфильтрации в легочной ткани у 21 (84,0%) больного по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – 12 (54,5%) (p_{1-2}>0,05).

Таблица 32 – Частота рассасывания инфильтрации легочной ткани в динамике у обследуемых групп

Показатели	Сроки наблюдения, мес	Группы больных						
		ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40		ТБЛ n-80		
		Наличие инфильтрации в группах						
		ТБЛ+ТБ ТиБ +КЛ n-25		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-22		ТБЛ n-55		Р
		1		2		3		
		Абс	%	абс	%	Абс	%	
Рассасывание инфильтрации	1 месяц	1	4,0	0	0	9	16,3	
	2 месяца	6	24,0	3	13,6	26	47,3	p_{1-3}>0,05 p_{2-3}=0,008* χ^2=7,57

Продолжение таблицы 32

	3 месяца	21	84,0	12	54,5	46	83,6	p_{1-2}>0,05; p_{2-3}=0,016; χ^2=7,15
Примечание: *p<0,05.								

Частота излечения туберкулеза трахеобронхиального дерева представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Частота излечения ТБ трахеи и бронхов дерева в динамике в обследуемых группах

Показатель	Сроки наблюдения, мес.	Группы		p	χ^2
		ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40	ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40		
Излечение туберкулеза ТБД по данным эндоскопии	1 месяц	8 (20%)	3 (7,5%)	p>0,05	
	2 месяца	19 (47,5%)*	7 (17,5%)	0,007	8,21
	3 месяца	36 (90%)*	17 (42,5%)	<0,001	20,18
Примечание: *Статистически значимые различия по критерию χ^2					

Из таблицы 33, следует, что к 1 месяцу лечения достоверной разницы в группах по частоте излечения туберкулеза трахеобронхиального дерева не отмечалось (p>0,05). Однако, уже ко 2 месяцу лечения наблюдалось более быстрое излечение туберкулеза трахеи и бронхов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ – у 19 (47,5%) по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ у 7 (17,5%) пациентов (p=0,007). К 3 месяцу лечения в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ эффективное излечение бронхов наблюдалось уже у 36 (90%) больных по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – 17 (42,5%) пациентов (p<0,001).

Особый научный и практический интерес представляла оценка динамики как эндоскопических проявлений специфического поражения трахеобронхиального дерева, на фоне проводимой терапии в зависимости от превалирующей формы туберкулеза бронха. С этой целью был выполнен эксплоративный анализ включенных в исследование групп пациентов в отношении динамики эндоскопических проявлений туберкулеза бронха. Результаты анализа с построением кривых Каплана-Мейера представлены на рисунке 17.

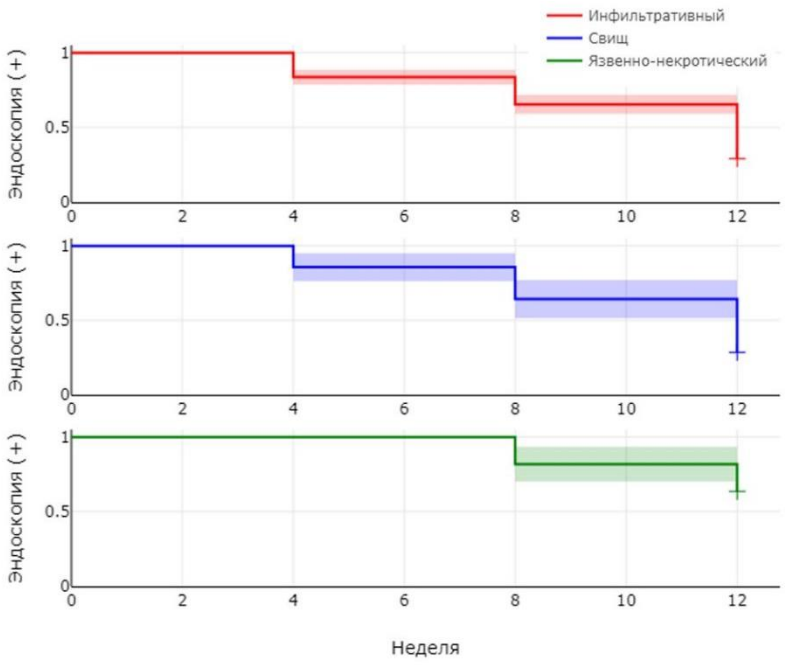

Рисунок 17 – Динамика эндоскопических проявлений в зависимости от ведущей эндоскопической формы туберкулеза бронха

Как следует из рисунка 18, сроки достижения излечения туберкулеза бронха по данным эндоскопического исследования различаются при различной форме специфического поражения трахеобронхиального дерева. Так, при инфильтративной и свищевой форме туберкулеза бронха к 12 неделе лечения (3 месяца) излечение процесса по данным бронхоскопии определялось более чем у 70,0% пациентов, в то время как при язвенном поражении слизистой даже после 3 месяцев терапии признаки активного туберкулезного процесса сохранялись почти у 2/3 пациентов (65,0%).

Результат оценки динамики показателей функции внешнего дыхания представлен в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели функции внешнего дыхания в динамике (Me, Q1;Q3)

Показатели	ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40		ТБЛ n-80		P
	Сроки						
	при поступлении	3 мес	при поступлении	3 мес	при поступлении	3 мес	
	1	2	3	4	5	6	
FEV_1	90,4 (66,9; 103,8)	96,1 (73,3; 102,8)	90,6 (68,0; 97,5)	93,8 (70,4; 99,7)	102,7 (92,4; 110,3)	102,2 (89,6; 106,3)	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{1-5}=0,003$ $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}=0,004$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
FVC	97,1 80,7 113,4	99,2 85,6 115,2	97,5 79,4 106,1	99,1 81,5 107,6	108,8 97,0 116,3	110 92,3 115,2	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{1-5}=0,013$ $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}=0,019$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
FEV_{25}	83,3 54,8 96,8	90,9 71,7 97,2	84,7 55,2 95,2	87,5 68,5 96,0	98,0 85,6 100,7	95,6 85,4 100,5	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{1-5}=0,001$ $p_{2-6}=0,027$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}=0,006$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
FEV_{50}	67,5 46,5 92,0	78,4 60,6 92,3	71,1 49,5 86,9	77,1 54,1 88,6	89,4 71,6 95,6	88,8 67,9 94,2	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4-3}>0,05$ $p_{1-5}=0,006$ $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}=0,020$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$
FEV_{75}	74,4 43,5 92,1	67,1 50,2 88,9	69,5 43,8 78,2	55 25 75	80,2 70,4 90,3	78,5 59,8 88,6	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{1-5}>0,05$ $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$

Продолжение таблицы 34

							$p_{3-4}>0,05$ $P_{5-6}>0,05$
Индекс Тиффно	0,922 0,848 0,972	0,933 0,811 1,006	0,905 0,838 0,976	0,914 0,869 0,967	0,942 0,893 0,991	0,917 0,893 0,974	$p_{1-3}>0,05$ $p_{2-4}>0,05$ $p_{1-5}>0,05$ $p_{2-6}>0,05$ $p_{3-5}<0,001$ $p_{4-6}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{5-6}>0,05$

Как видно из таблицы 34, в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ показатель FEV_1 несколько вырос в динамике к 3 месяцу лечения. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ через 3 месяца показатель FEV_1 несколько вырос по сравнению с исходным и значимо не отличался от пациентов группы ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ FEV_1 повысился, но был значимо ниже чем в группе ТБЛ.

FEV_{25} до начала лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже чем в группе ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ показатель FEV_{25} вырос и значимо не отличался от группы ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ показатель FEV_{25} оставлся на прежнем уровне и был значимо ниже по сравнению с пациентами группы ТБЛ**.**

До начала лечения FEV_{50} в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже чем в группе ТБЛ. В процессе лечения FEV_{50} несколько увеличился в группах с поражением трахеи и бронхов, однако в группе с ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ показатель значимо не отличался от группы ТБЛ, а в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже по сравнению с группой ТБЛ.

По показателям FEV_{75} и индекса Тиффно в обследуемых группах значимых различий не наблюдалось.

Далее была проанализирована динамика лабораторных показателей системного воспаления на фоне лечения у обследуемых групп больных (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика лабораторных показателей системного воспаления у обследованных групп больных

Показатели	ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ n-40		ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ n-40		ТБЛ n-80		Р
	Сроки						
	при поступлении	3 мес	при поступлении	3 мес	при поступлении	3 мес	
	1	2	3	4	5	6	
СОЭ	56,5 (16,2; 113,7)	20 (10,2; 41,7)	57,5 (22,5; 101,2)	24,5 (10,5; 37,7)	25 (13; 71,5)	21,0 (10,0; 43,7)	p_{1-3}>0,05; p_{2-4} >0,05; p_{1-5}>0,05; $p_{2-6=}$>0,05;; p_{3-5}=0,006 p_{4-6}=>0,05; p_{1-2}=0,014 p_{3-4}<0,001 p_{5-6}>0,05;
Фибриноген	3,685 (2,827; 4,697)	2,975 (2,685; 3,455)	4,25 (3,367; 5,560)	3,040 (2,640; 3,843)	3,105 (2,475; 4,042)	2,875 (2,653; 3,680)	p_{1-3}>0,05;; p_{2-4}>0,05; ; p_{1-5}= 0,017; p_{2-6}>0,05;; p_{3-5}<0,001 p_{4-6}>0,05; $p_{1-2=}$0,002 p_{3-4}<0,001 p_{5-6}>0,05;
СРБ	8,500 (3,625; 44,900)	3,000 (2.000; 6,750)	8,950 (2,000; 48,475)	3,000 (2.000; 7,375)	4,000 (3,000; 15,00)	3,000 (2,000; 5,000)	p_{1-3}>0,05;; p_{2-4}>0,05; p_{1-5}=0,034 ; p_{2-6}>0,05; p_{3-5}>0,05; p_{4-6}>0,05; p_{1-2}<0,001 p_{3-4}=0,005 p_{5-6}<0,001

При анализе уровня маркеров системного воспаления видно, что до начала лечения уровень фибриногена и СОЭ в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо выше, чем в группе ТБЛ. К третьему месяцу лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ уровень фибриногена значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ уровень фибриногена при поступлении и через 3 месяца лечения был в пределах референсных значений,

уровень СОЭ находился в пределах референсных значений как при поступлении, так и через 3 месяца лечения.

Выраженность воспаления по уровню СРБ была больше в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ до начала лечения по сравнению с группой ТБЛ. К 3 месяцу лечения уровень СРБ в этих группах значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ до начала лечения уровень СРБ был (в пределах референсных значений) как при поступлении, так и в динамике.

Нами была проанализирована частота развития рубцовых стенозов к 3 месяцу лечения (рисунок 18).

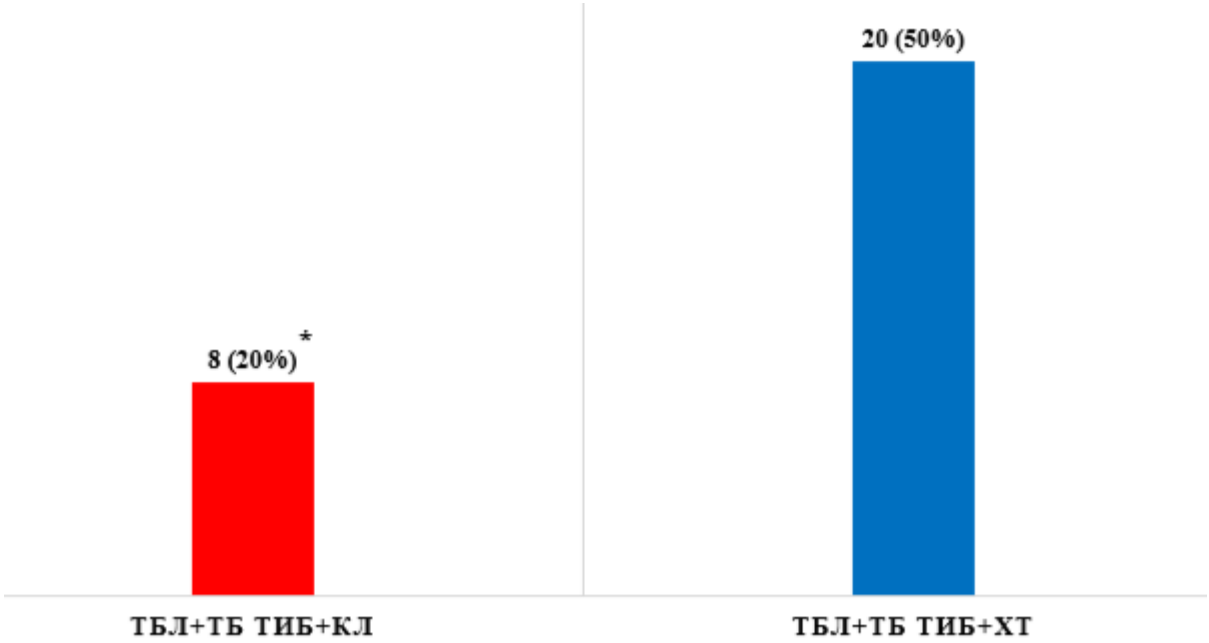

Рисунок 18 – Частота формирования рубцовых стенозов через 3 месяца у обследуемых групп больных, *p<0,05

На рисунке 19 видно, что применение комплексного подхода патогенетической терапии в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ к 3 месяцу лечения достоверно реже приводит к формированию рубцовых стенозов у 8 (20,0%) пациентов против 20 (50,0%) в группе с применением только противотуберкулезной терапии (ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ) (p=0,009; χ^2=7,91).

С целью наглядности применения/отсутствия комплексного подхода в терапии пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеобронхиального дерева приводим следующие клинические примеры.

Клиническое наблюдение № 2

(Применение комплексного патогенетического лечения)

Пациент С., 39 лет, спортсмен.

Анамнез: ранее туберкулезом не болел. Контакт с больным туберкулезом другом, обследование не проходил. Сахарный диабет 1 типа выявлен с 7 лет. В августе 2021 года была выявлена новая коронавирусная инфекция Sars-CoV-2 с поражением легочной ткани до 97 %. Находился на лечении в городской клинической больнице г. Смоленска в отделении ОАРИТ около 2 месяцев. На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в 2021 году выявлено образование нижней доли правого легкого, расцененное как туберкулема. Направлен к фтизиатру, по данным анализа мокроты: ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. Отправлен на динамическое наблюдение. Ежегодно выполнял рентгенологический контроль, без динамики. С мая 2023 года беспокоил влажный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты. Самостоятельно выполнил компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) 02.11.2023г.- выявлены очагово-инфильтративные изменения в обоих легких, плотное образование (по типу туберкулемы) в нижней доле правого легкого, в верхних отделах левого легкого полость распада размерами 52*43*47 мм. Обратился к фтизиатру. В ноябре выполнена проба АТР «Диаскинтест»-гиперемия 20 мм. Бронхоскопия не выполнялась. 03.11.2023г поступил на лечение в Смоленский областной противотуберкулезный диспансер с диагнозом: Инфильтративный туберкулез S1+S2 левого и S6 правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) 1ГДУ. Лечение проводилось по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза до 15.11.2023 года, далее после получения данных о МЛУ МБТ лечение продолжено в объеме: Этамбутол 1,6, Пиразинамид 1,5, Циклосерин 0,5, ПАСК 6,0, Левофлоксацин 1,0. Пациент самостоятельно обратился в ФГБНУ

«ЦНИИТ». 20.11.2023г. поступил в 3 терапевтическое отделение для дальнейшего лечения.

Жалобы при поступлении: на постоянный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты в течение дня, слабость.

Данные объективного осмотра: состояние оценено как удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, без высыпаний. Вес 88 кг. Рост 175 см (ИМТ 28,7 кг/м^2). Температура тела 36.5^{O}С. Видимые слизистые розового цвета. Суставы без видимых деформаций, при пальпации безболезненные. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС=PS=92 уд в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги, край печени гладкий безболезненный при пальпации. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные, симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный.

В общем анализе крови показатели были в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение СРБ – 38,6 мг/л, незначительное повышение АЛТ до 40 ЕД/л, АСТ до 42 ЕД/л, ГГТ-П до 67,2 ЕД/л, электролиты в пределах варианта нормы. В коагулограмме отмечалась тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена составил 4,56 г/л (при норме от 2 до 4 г/л). Другие показатели были в пределах нормы.

Глюкоза крови 12,5 ммоль/л. Целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c 8 %.

При анализе мокроты трехкратно выявлена ДНК МБТ методом ПЦР, Установлена пре-ШЛУ МБТ по методу «СИНТОЛ» – лекарственная устойчивость к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам. КУМ++ по данным микроскопии. Выявлен рост МБТ по данным посева на жидкие питательные среды в системе BACTEC MGIT 960, пре-ШЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину.

По данным электрокардиограммы (ЭКГ)- синусовая тахикардия с ЧСС 106 ударов в минуту. Горизонтальное положением ЭОС.

По данным спирометрии: FVC – 67,5; FEV1- 66,9; FEF25-83,9; FEF50 – 62,7; FEF 75 -44,9. Умеренное снижение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу, ЖЕЛ умеренно снижена.

Консультация эндокринолога: Сахарный диабет 1 типа (целевой уровень гемоглобина HbA1c 8%). Диабетическая ретинопатия, полинейропатия. Назначения: Апидра 10 МЕ подкожно (п/к) в область живота после еды, Туджео 30МЕ в 21:00, Октолипен 600 мг в сутки per os, Комбилипен 2,0 мл внутримышечно (в/м) 1 раз в день №10.

Компьютерная томография (КТ ОГК): На аксиальных срезах выявлены очагово-инфильтративные изменения в обоих легких, плотное образование (по типу туберкулемы) в нижней доле правого легкого размерами 2*3 см, в верхних отделах левого легкого в прикорневой области полость распада размерами 52*43*47 мм с очагами отсева в окружающую легочную ткань (рисунок 19).

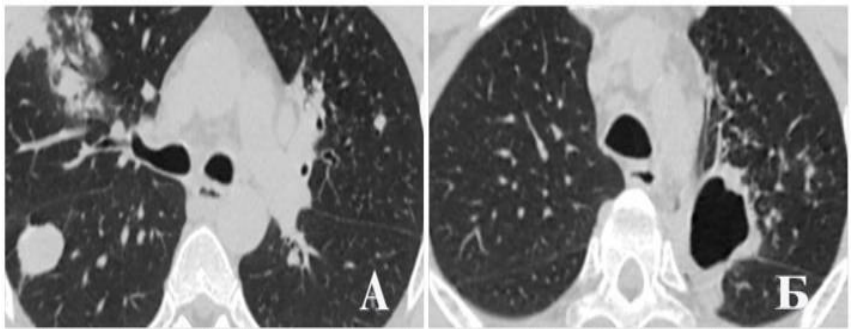

Рисунок 19 – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

Видеобронхоскопия (ВБС): в области верхнедолевого бронха и верхнезонального бронха слева отмечается гиперемия и отек слизистой, на фоне инфильтрации отмечаются мелкие просовидные высыпания. Отмечается пристеночный гнойный секрет в виде "комочков". Деформация трахеи. Эндоскопическая картина инфильтративного туберкулеза ВДБ, верхнезонального бронха слева. Диффузный двусторонний неспецифический бронхит 1ст. интенсивности воспаления (рисунок 20).

Рисунок 20 – Видеобронхоскопия при поступлении

Морфологическое исследования бронхобиоптатов: гранулематозное воспаление стенки бронха по туберкулезному типу, метаплазия эпителия. Заключение: микроскопическая картина не противоречит клиническому диагнозу туберкулеза.

Учитывая полученные клинико-лабораторные, рентгенологические данные, результаты бронхоскопии и лабораторного исследования материала эндобронхиальной биопсии слизистой в зоне воспаления, а также консультацию специалистов: эндоскописта, эндокринолога установлен клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) пре-ШЛУ МБТ (H,R,E,Eto,Am,Cm,Lfx). Осложнения: инфильтративный туберкулез левого верхнедолевого бронха, верхнезонального бронха слева. Фоновые заболевания: Сахарный диабет 1 типа (целевой уровень гемоглобина HbA1c 8%).

Согласно заключению Врачебной комиссии было развернуто лечение по режиму пре-ШЛУ ТБ: бедаквилин по схеме (0,4 г в течение 14 дней, затем 0,2 г х3 раза в неделю) per os, линезолид 0,6 г внутривенно капельно, циклосерин 0,75г в сутки per os, амикацин 1,0 г внутримышечно в выходные дни, амикацин 1,0 г лимфотропно по непрямому методу с понедельника по пятницу, деламанид 0,2 /сутки per os, моксифлоксацин 0,4 /сутки per os.

В дополнение к комплексной химиотерапии с целью снижения выраженности воспалительных изменений пораженного трахеобронхиального

дерева была назначена небулайзерная ингаляционная терапия в объеме: Атровент 20 капель+2,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9%, Амброксол 2,0 мл+2,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9% утро/ обед в течение 14 дней. Далее Атровент 20 капель+2,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9%, через 20 минут суспензия для ингаляций- Пульмикорт 0,5 мг дважды в сутки через небулайзер в течение 1 месяца. Через месяц: Атровент 20 капель+2,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9%, далее раствор Диоксидина (0,5%) 2,0 мл +3,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9% дважды в сутки в течение еще 1 месяца [11,16,17]. Переносимость лечения была удовлетворительной. От применения беродуала было решено отказаться в связи с явлениями тахикардии у пациента.

От применения системных кортикостероидов было решено отказаться, учитывая наличие сахарного диабета у пациента.

Одновременно пациенту проводилась назначенная эндокринологом терапия в объеме: Апидра 10 МЕ подкожно в область живота после еды, Туджео 30 МЕ подкожно в 21:00, Октолипен 600 мг утром per os. Комбилипен 2,0 внутримышечно. Жалоб на проявления нежелательных побочных явлений не было отмечено.

Через 1 месяц проведена ВБС в динамике: в области верхнедолевого бронха и верхнезонального бронха слева по сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение гиперемии и отека слизистой, на фоне сохраняющейся инфильтрации отмечались единичные мелкие просовидные высыпания (рисунок 21).

Рисунок 21 – Эндоскопическое исследование через 1 месяц лечения

Через 2 месяца от начала терапии:

Клинически отмечено значительное улучшение общего самочувствия пациента: значительное уменьшение кашля, уменьшение количества отделяемой мокроты, отсутствие слабости. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧДД 17 в минуту. АД 125/70 мм.рт.ст, ЧСС 80-90 ударов в минуту.

Клинико-лабораторное обследование: В гемограмме без видимой динамики показатели были в пределах варианта нормы. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня СРБ до 18,1 г/л (при поступлении 38,6 г/л), уровень глюкозы крови составил 10,5 ммоль/л; по данным коагулограммы-состояние динамического равновесия. Полученные лабораторные данные свидетельствовали об уменьшении проявлений воспалительной реакции и незначительном улучшении уровня глюкозы в крови при сравнении с анализами при поступлении.

В анализе мокроты ДНК МБТ обнаружена, по данным микроскопии КУМ+. При посеве на жидкие питательные среды рост МБТ не выявлен.

По данным ЭКГ – ритм синусовый с ЧСС 85 ударов в минуту. Горизонтальное положением ЭОС.

ФВД: FVC – 65,4; FEV1- 69,5; FEF25-93,1; FEF50 – 69,1; FEF 75 -63,1. Снижение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу, ЖЕЛ умеренно снижена.

Этапный осмотр эндокринолога: Назначения: Апидра 8 МЕ подкожно в область живота после еды, Туджео 28МЕ подкожно в 21:00. Противопоказаний для продолжения противотуберкулезной терапии нет.

Через 2 месяца на аксиальных срезах КТ ОГК- отмечалась выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде: значительного рассасывания инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого и закрытие полости распада в S1+2; рассасывание инфильтративных изменений в S3 справа, в S6-визуализируется наблюдаемое солидное образование с четкими и ровными контурами, с тяжами к плевре прежних размеров 27х22 мм. В верхней доле левого легкого на фоне утолщенного междолькового интерстиция и стенок бронхов

сохранялись разноразмерные очаги, в прикорневом отделе S1+2 и частично с переходом на S6 прослеживался участок консолидации неправильной формы с локальной реакцией плевры и со сближенными просветами бронхов в структуре, аналогичный участок наблюдается в сегменте S5, в базальных отделах отмечались немногочисленные очаговые изменения (рисунок 22).

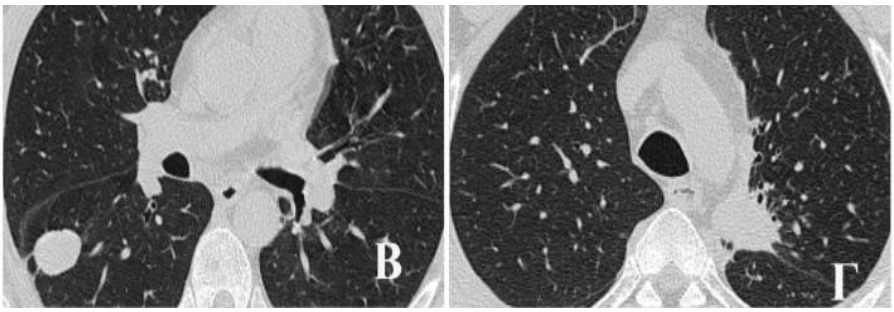

Рисунок 22 – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца лечения

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью на фоне сопутствующей терапии.

Через 3 месяца лечения:

Эндоскопическое исследование: эндоскопическая картина излечения инфильтративного туберкулеза верхнедолевого бронха слева, верхнезонального бронха слева (рисунок 23).

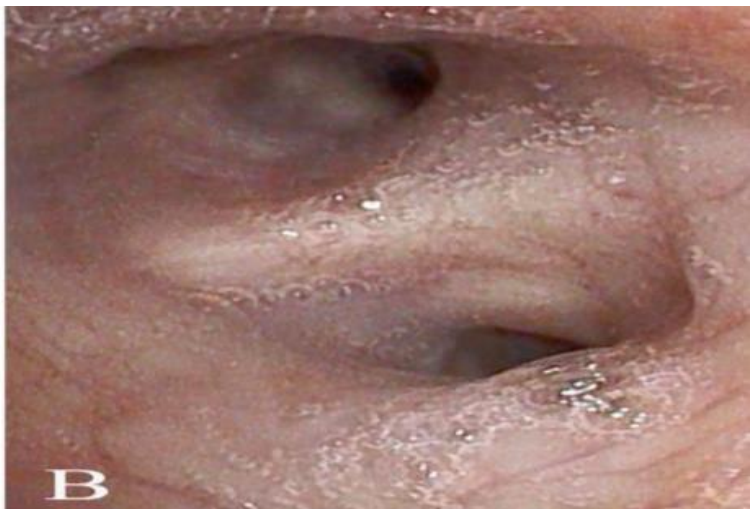

Рисунок 23 – Эндоскопическое исследование в динамике через 3 месяца

Через 4 месяца лечения:

Состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. Кашель с мокротой были купированы, явления тахикардии значительно уменьшились до 75-80 ударов в минуту.

В общем анализе крови: без отрицательной динамики. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение СРБ до 7,5 г/л, АЛТ 38 ЕД/л, АСТ 37,2 ЕД/л, ГГТП 47,5 ЕД/л. Глюкоза крови 7,5 ммоль/л (HbA1c 7,0%). По данным коагулограммы отмечалось состояние динамического равновесия, уровень фибриногена составил – 2,75 г/л; остальные показатели были в пределах нормы. Полученные лабораторные результаты указывали на значительное купирование воспалительной реакции на фоне проводимого лечения.

При проведении контрольного анализа мокроты: методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, по данным микроскопии КУМ не определяются, по данным посева на жидкие питательные среды роста МБТ не выявлено.

По данным ЭКГ – ритм синусовый ЧСС 76 ударов в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС);

ФВД: FVC – 62,6; FEV1- 65,1; FEF25-80,3; FEF50 – 68,4; FEF 75 -54,7. Снижение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу средней степени тяжести, ЖЕЛ умеренно снижена.

Через 4 месяца на КТ ОГК – отмечалось уменьшение размера большинства ранее определявшихся мелких очагов на 0,1-0,2 см, уменьшение инфильтративно-ателектатических изменений в S1/2 и в язычковых сегментах левого легкого. В парамедиастинальных отделах S1/2, с распространением в S6 левого легкого, субплеврально у междолевой плевры определялась зона консолидации неправильной формы, в толще зоны определяются единичные суженные просветы бронхов, подтягивающее на себя междолевую плевру. В базальных отделах язычковых сегментов левого легкого также определялась зона консолидации с единичными расширенными просветами бронхов. В S6 правого легкого образование овальной формы с четкими неровными контурами, до 2,7х2,0 см, с тяжами к междолевой и костальной плевре (рисунок 24).

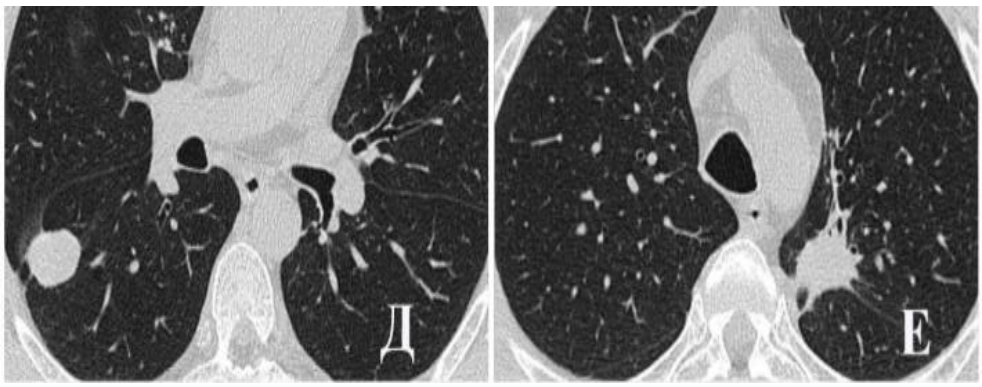

Рисунок 24 –Аксиальные срезы КТ ОГК через 4 месяца лечения (Д, Е)

Пациент был представлен на расширенный хирургический консилиум, рекомендовано этапное хирургическое лечение. 1 этап – резекция нижней доли правого легкого. 2 этап резекция верхней доли левого легкого. После подготовки пациента к оперативному вмешательству, было проведено хирургическое лечение, ВАТС справа, атипичная резекция S6, S8 правого легкого по поводу туберкулемы.

По заключению патогистологического исследования: малая гомогенная солитарная туберкулема S6, S8 правого легкого, фаза организации.

Через 6 месяцев лечения выполнено оперативное вмешательство (2 этап): ВАТС слева комбинированная резекция легкого: анатомическая S1-2, атипичная S4-5 и атипичная S6 по поводу туберкулемы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По решению врачебной комиссии через 6 месяцев лечения, противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме: бедаквилин (2 курс) по схеме (0,2 г х3 раза в неделю) per os, линезолид 0,6 г per os, циклосерин 0,75г в сутки per os, амикацин 1,0 г внутримышечно, моксифлоксацин 0,4 /сут per os, учитывая 2 этапа хирургического лечения, пре-ШЛУ МБТ, с удовлетворительной переносимостью на фоне сопутствующей терапии.

Пациент был выписан в противотуберкулезный диспансер (ПТД) по месту через 10 месяцев стационарного лечения в институте для продолжения лечения по месту жительства. Рекомендовано: лечение продолжить по режиму пре-ШЛУ ТБ в объеме: бедаквилин по схеме (2 курс в течение 1,5 месяцев), деламанид 0,2/сутки per os, линезолид 0,6г в сутки per os, моксифлоксацин 0,4г в сутки per os,

циклосерин 0,75 в сутки per os в течение 3 месяцев, далее переход на фазу продолжения; КТ ОГК в конце сентября 2024 года.

Данный клинический пример представлен с целью демонстрации влияния комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением бронха. Применение метода позволило добиться прекращения бактериовыделения к 3 месяцу лечения по данным как микроскопии, так и ПЦР, достичь закрытия крупной полости распада уже 2 месяцу, а также добиться раннего излечения инфильтративного туберкулеза бронха и избежать формирования стеноза. Данные результаты позволили провести пациенту хирургическое вмешательство по удалению туберкулемы, что является важным фактором профилактики рецидива заболевания у такого сложного контингента как больные сахарным диабетом.

С целью повышения наглядности эффективности применения комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева приводим пример лечения пациентки, в терапии которой не применялся данный метод в виду отсутствия ранее разработанного комплексного подхода**.**

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка С. 38 лет, неработающая, не курит.

Анамнез: туберкулезом в прошлом не болела. Флюорографическое обследование не регулярное, последнее более 10 лет назад. В течение 2 месяцев беспокоил кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты. В апреле 2019 года почувствовала ухудшение самочувствия: появилось повышение температуры тела в вечерние часы до 39°С. Обратилась в частную клинику, выполнила рентгенологическое исследование органов грудной полости (Rg ОГП), где отмечалась полость распада в нижних отделах левого легкого. Установлен диагноз: внебольничная левосторонняя деструктивная пневмония. Назначена антибактериальная терапия: Цефтриаксон 1,0 гр 2 раза в день внутримышечно, с эффектом в виде нормализации температуры тела. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), отмечалась полость распада в

нижней доле левого легкого с окружающей ее инфильтрацией и очагами в левом легком. Направлена на консультацию к фтизиатру. Самостоятельно обратилась в ФГБНУ «ЦНИИТ». Проба АТР «Диаскинтест» от 06.05.2019г. – гиперемия 21 мм, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 19 мм. Госпитализирована 14.05.2019г в 3 терапевтическое отделение для установления диагноза и лечения.

При поступлении:

Жалобы: на слабость, постоянный мучительный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты в течение дня.

Данные объективного осмотра: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, без высыпаний. Вес 62 кг. Рост 165 см (ИМТ 22,8 кг/м^2). Температура тела 36.7 ^{0}С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание жесткое, над нижними отделами левого легкого выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 17 в мин. SpO2-98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС=Пульс=77 ударов в минуту. АД 110/70 мм. рт. ст. Движения в суставах не ограничены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги гладко-эластичная, при пальпации безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В общем анализе крови: отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 88 мм/ч, снижение уровня гемоглобина до 105 г/л. По данным биохимического анализа крови: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 23,7 мг/л. В коагулограмме отмечалась тенденция к гиперкоагуляции (фибриноген 5,2 г/л). Данные изменения были обусловлены распространенностью специфического процесса и воспалительной реакцией организма.

В мокроте на МБТ: ДНК МБТ обнаружена, КУМ ++. СИНТОЛ: лекарственная устойчивость к H,R,Fq. BACTEC: лекарственная устойчивость МБТ к H,R,E,Eto,Lfx,Mfx.

ФВД:- FVC – 95,6; FEV1 – 65,7; FEF25 – 41,3; FEF50 – 37,0; FEF75 – 28,0 Снижение вентиляционной функции легких по обструктивному типу умеренной степени.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 77. Нормальная электрическая ось сердца (ЭОС). Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков.

На КТ ОГК-отмечалась полость распада в нижней доле левого легкого размерами 29*29 мм с перикавитарной инфильтрацией в окружающей легочной ткани. Мелкоочаговая диссеминация нижней доли левого легкого, расширенные просветы бронхов в данной области (рисунок 25).

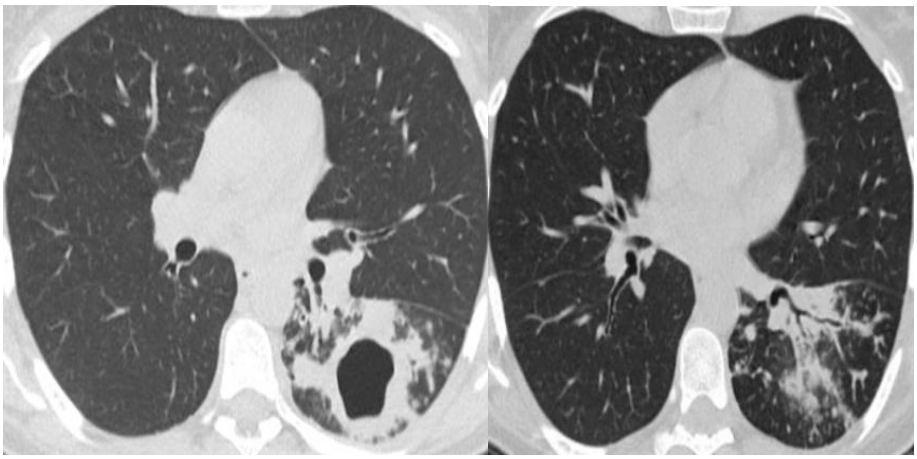

Рисунок 25 – Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме при поступлении

ВБС: инфильтративный туберкулез левого нижнедолевого бронха, В6 слева. Дренажный гнойный бронхит нижнедолевого бронха слева. Выполнено: эндобронхиальная браш-биопсия измененной слизистой устья В6 слева – 3 фрагмента для цитологического и гистологического исследования (рисунок 26).

Рисунок 26 – Эндоскопическое исследование при поступлении

Гистологическое исследования бронхобиоптатов: гистологические фрагменты стенки бронха с наличием структур макрофагально-клеточных гранулем и выраженной лимфо-гистиоцитарной воспалительной инфильтрацией. Заключение: гранулематозное воспаление стенки бронха.

Пациентке установлен **клинический диагноз**: Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) пре-ШЛУ МБТ (HREEtoLfxMfx). Осложнение: Инфильтративный туберкулез левого нижнедолевого бронха слева, В6 слева.

По решению врачебной комиссии рекомендовано развернуть лечение по режиму пре-ШЛУ ТБ: бедаквилин по схеме (0,4 г в течение 14 дней, затем 0,2 г х3 раза в неделю) per os, линезолид 0,6 г внутривенно капельно, циклосерин 0,5г в сутки per os, амикацин 1,0 г внутримышечно ежедневно, моксифлоксацин 0,4 /сут внутривенно капельно. Переносимость противотуберкулезной терапии была удовлетворительная.

Для улучшения дренажной функции бронхов применялась ингаляционная небулайзерная терапия в объеме: Амброксол 2,0 мл +2,0 мл физиологического раствора NaCl 0,9% 2 раза в день утром и в обед в течение 14 дней.

Через 2 месяца лечения:

сохранялись жалобы на периодическое отделение мокроты слизистого характера. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7 ^{0}С. В легких дыхание жесткое, единичные мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами левого легкого. ЧДД 17 в минуту. ЧСС 70 ударов в минуту. АД 120/70 мм.рт.ст.

В общем анализе крови: отмечалась положительная динамика в виде снижения СОЭ до 33 мм/ч, повышения уровня гемоглобина до 115 г/л при сравнении с ОАК при поступлении.

По данным биохимического анализа крови наблюдалось снижение СРБ до 16,5 мг/л (было 23,7 мг/л). В коагулограмме отмечалсь состояние динамического равновесия (фибриноген 3,88 г/л), что было обусловлено некоторым уменьшением воспалительной реакции.

В мокроте: ДНК МБТ обнаружена, КУМ +. Сохранялся рост МБТК в системе BACTEC.

ФВД: наблюдалась положительная динамика в виде исчезновения признаков обструкции: FVC – 92,5; FEV1 – 86,4; FEF25 – 57,8; FEF50 – 65,5; FEF75 – 79,4. Вентиляционная функция легких в норме.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72. Нормальная электрическая ось сердца (ЭОС). Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. Без отрицательной динамики при сравнении с предыдущим исследованием.

КТ ОГК: на аксиальных срезах наблюдалась разнонаправленная динамика в виде: уменьшения размеров полости распада с 29х29 мм до 13х7мм, а также частичное рассасывание перикавитарной, перебронхиальной инфильтрации в S6 слева и расширения просветов отдельных бронхов, но в тоже время нарастание инфильтративных изменений вдоль междолевой плевры в данной области (рисунок 27).

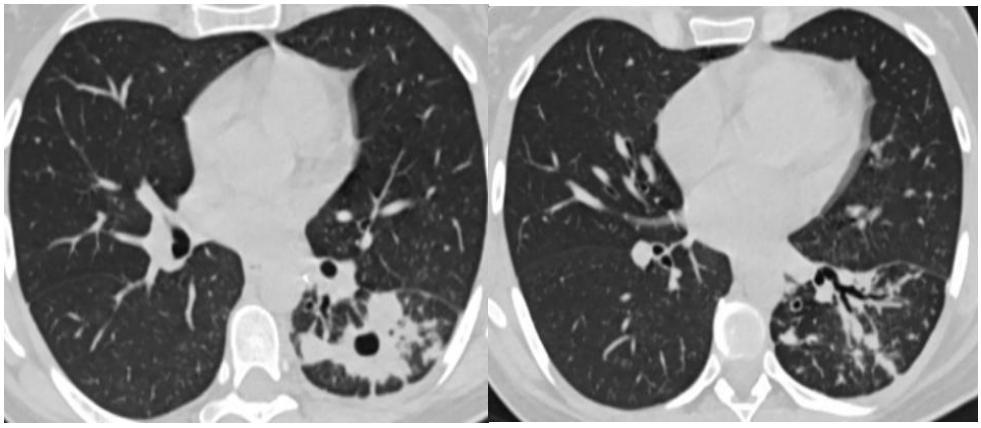

Рисунок 27 – Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме через 2 месяца

Нарастание мелкоочаговой диссеминации в нижнем отделе левого легкого с перифокальной реакцией. В верхушке левого легкого сохранялась зона интерстициального уплотнения по типу «матового стекла». В нижней доле левого легкого на фоне расширенных просветов бронхов и многочисленных разнокалиберных очагов, местами сливного характера, определяются участки

инфильтративного уплотнения легочной ткани с полостью распада в S6, а также- единичные крупные кальцинаты. Просвет трахеи неизменен, свободные просветы бронхов не расширены, прослеживаются до субсегментарных ветвей, стенки их уплотнены, местами утолщены.

ВБС через 2 месяца: наблюдалась отрицательная динамика: прогрессирование мелкобугристых высыпаний на слизистой нижнедолевых бронхов слева, которые распространялись на левый главный бронх, бифуркацию и нижнюю треть трахеи, слизистая в данной зоне умеренно гиперемирована и отечна. Заключение: инфильтративный туберкулез нижней трети трахеи, бифуркации, левого главного бронха, нижнедолевого бронха слева, В6 слева (рисунок 28).

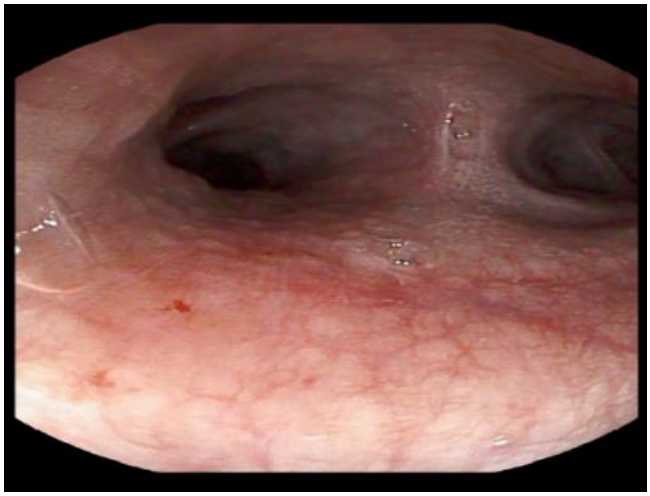

Рисунок 28 – Эндоскопическое исследование через 2 месяца лечения

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме. Учитывая отрицательную динамику по данным ВБС, к лечению была добавлена лимфотропная терапия в объеме: амикацин 1,0 гр в сутки с понедельника по пятницу по непрямому методу.

Через 4 месяца месяца лечения:

Пациентка жалоб не предъявляла. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 ^{0}С. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧДД 17 в минуту. ЧСС 70 ударов в минуту. АД 115/70 мм.рт.ст.

В общем анализе крови: отмечалась нормализация уровня гемоглобина до 125 г/л, снижение СОЭ до нормальных значений-18 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня СРБ до 6,2 мг/л при сравнении с предыдущими анализами. В коагулограмме сохранялось состояние динамического равновесия (фибриноген 3,45 мг/л)

В анализе мокроты: ДНК МБТ обнаружена, КУМ не обнаружены. Рост МБТ не выявлен.

ФВД: FVC – 96,6; FEV1 – 91,5; FEF25 – 83,4; FEF50 – 80,1; FEF75 – 77,7. Вентиляционная функция легких и насыщение крови O_2 в норме.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 77. Нормальная ЭОС. Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. Без отрицательной динамики.

На КТ ОГК: в сравнении с КТ ОГК от 15.07.2019г. – отмечалась разнонаправленная динамика в виде: уменьшения размеров полости распада с 13х8 мм до 8х5 мм, а также частичное рассасывание перикавитарной, перибронхиальной инфильтрации в S6 слева, но в тоже время в некоторых отделах данного сегмента определялось небольшое нарастание инфильтративных изменений и уменьшения просветов отдельных бронхов; выраженное рассасывание мелкоочаговой диссеминации в нижнем отделе левого легкого; частичное уплотнение зоны «матового стекла» в верхушке левого легкого. В верхушке левого легкого сохранялась зона «матового стекла» с частичным ее уплотнением. В нижней доле левого легкого на фоне расширенных, деформированных просветов бронхов и многочисленных разнокалиберных очагов, местами сливного характера, определяются участки инфильтративного уплотнения легочной ткани с полостью распада в S6, а также- единичные крупные кальцинаты. Просвет трахеи неизменен, свободные просветы бронхов не расширены, прослеживались до субсегментарных ветвей, стенки их уплотнены, местами утолщены (рисунок 29).

Рисунок 29 – Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки в легочном режиме пациентки С через 4 месяца лечения

ВБС: сохранялись признаки сохраняющейся умеренности активности специфического воспаления слизистой устья левого нижнедолевого бронха и устья В6 слева без существенной динамики (рисунок 30).

Рисунок 30 – Эндоскопическое исследование через 4 месяца лечения

После 4,5 месяцев лечения в стационаре ФГБНУ «ЦНИИТ» пациентка была выписана в противотуберкулезный диспансер (ПТД) по месту жительства в связи с семейными обстоятельствами с **диагнозом:** Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе частичного рассасывания. МБТ (+) пре-ШЛУ МБТ (HREEtoLfxMfx). Осложнение: Инфильтративный туберкулез левого нижнедолевого бронха слева, В6 слева. Было рекомендовано: продолжить

противотуберкулезную терапию по режиму Пре-ШЛУ МБТ в объеме: Бедаквилин 0,2 3р/нед per os, Линезолид 0,6/сутки per os, Моксифлоксацин 0,4/сутки per os, Циклосерин 0,75/сутки per os, Амикацин 1,0 внутримышечно; Контроль КТ ОГК через 2-3 месяца; Контрольная видеобронхоскопия через 2 месяца.

Данное клиническое наблюдение представлено с целью демонстрации ограниченных возможностей лечения при применении только химиотерапии у больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением бронхов. В результате такого подхода замедляется рассасывание инфильтрации, более длительно сохраняются полости деструкции в легочной ткани, длительно сохраняется бактериовыделение. Кроме того, даже инфильтративный туберкулез бронха длительно сохраняет активность. Такое течение осложненного туберкулеза в перспективе, очевидно, может способствовать хронизации процесса или формированию больших остаточных изменений.

На основании полученных данных нами был разработан комплексный подход к диагностике и лечению больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов (рисунок 31).

Рисунок 31– Комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов

Резюме

Результаты проведенных исследований показали, что применение разработанного нами комплексного лечения больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов значимо повышает эффективность лечения пациентов данной категории. Так уже через 1 месяц лечения в группе пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ у 12 (92,3%) пациентов отмечалась нормализация температуры тела, что было чаще по сравнению с пациентами как в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ -8 (80%), так и в группе ТБЛ -у 8 (66,6%) пациентов. Бактериовыделение методом люминисцентной микроскопии достоверно чаще прекращалось в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ- у 18 (67%) пациентов уже ко 2 месяцу лечения, против 12 (40%) пациентов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ (p=0,007). По данным культуральных методов уже к 1 месяцу лечения отмечалась достоверная разница по прекращению бактериовыделения среди пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ – у 9 (27%), против 1 (3%) пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ (p=0,012).

К 3 месяцу лечения терапии в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ значимо чаще наблюдалось рассасывание инфильтрации в легочной ткани у 21 (84%) больного по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – 12 (54,5%) (p=0,053).

Результаты анализа бронхологической картины у пациентов с сочетанным туберкулезом легких и туберкулезом бронхов показали, что к 1 месяцу лечения достоверной разницы в сравниваемых группах по частоте излечения туберкулеза трахеобронхиального дерева не отмечалось. Однако, уже ко 2 месяцу лечения наблюдалось более быстрое излечение туберкулеза трахеи и бронхов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ – у 19 (47,5%) по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ -у 7 (17,5%) пациентов (p=0,0079). К 3 месяцу лечения в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ эффективное излечение бронхов наблюдалось уже у 36 (90%) больных по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ – 17 (42,5%) пациентов (p=0,00001).

При этом применение комплексного подхода к патогенетической терапии в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ к 3 месяцу лечения достоверно реже приводило к формированию рубцовых стенозов – у 8 (20%) пациентов против 20 (50%) p=0,009.

Нами выявлено, что сроки достижения излечения туберкулеза бронха по данным эндоскопического исследования различаются при различной форме специфического поражения трахеобронхиального дерева. Так, при инфильтративной и свищевой форме туберкулеза бронха к 12 неделе лечения (к 3 месяцам) излечение процесса по данным бронхоскопии определялось более чем у 70% пациентов, в то время как при язвенном поражении слизистой даже после 3 месяцев терапии признаки активного туберкулезного процесса сохранялись почти у 2/3 пациентов (65%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема туберкулеза у больных остается актуальной несмотря на значимые успехи, достигнутые Российской Федерацией по снижению заболеваемости и смертности. Связано это, помимо сохраняющейся высокой доли МЛУ туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, а также частым выявлением распространенных осложненных форм заболевания. В последнее время наиболее часто встречается туберкулез легких с сочетанным поражением трахеи и бронхов бронха. Течение данной патологии часто осложняется формированием значимого рубцового стеноза, приводящего к инвалидизации пациентов. Эффективность лечения данной категории больных остается низкой и зависит от своевременной диагностики и подходов к лечению. До настоящего времени научно-обоснованных подходов к диагностике и лечению пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов не было разработано. В связи с этим целью диссертационного исследования явилось повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеобронхиального дерева путем разработки комплексного подхода.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинико-лабораторные, рентгенологические и функциональные особенности туберкулеза легких у пациентов с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронха.

2. Определить особенности проявления туберкулеза бронхов по данным компьютерно-томографического исследования

3.Изучить эндоскопические особенности туберкулезного поражения трахеи и бронха у больных туберкулезом легких.

4. Изучить эффективность применения комплексного подхода при лечении больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов.

5. Разработать комплексный подход по диагностике и лечению туберкулеза легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов.

Для решения поставленных в работе задач нами было проведено проспективно-ретроспективное, когортное исследование на базе ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза» в период с 2018 по 2024гг. В исследование были включены 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Исследование проводили в 4 этапа. На первом этапе оценивали клинические особенности течения туберкулеза с поражением трахеобронхиального дерева в сравнении с пациентами без патологии бронхов. Для этого пациенты были разделены на 2 группы, в основную группу были включены 80 больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТиБ), в группу сравнения вошли 80 пациентов только с ТБ легких (ТБЛ), находившихся на лечении в отделе фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2018 по 2024 гг. На втором этапе изучали особенности рентгенологических проявлений туберкулеза бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На третьем этапе изучались эндоскопические особенности проявления туберкулеза трахеи и бронхов у 80 пациентов при поступлении (ТБЛ+ТБ ТиБ). На четвертом этапе оценивалась эффективность комплексного лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания. Для этого пациенты были распределены на три группы: основную группу составили пациенты (набранные проспективно с 2022 по 2024гг) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, которым применяли комплексное лечение с применением патогенетических методов (40 человек) (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ), в группу сравнения вошли (40 больных, набранных ретроспективно с 2018 по 2021) с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов с применением только противотуберкулезной химиотерапии (Группа ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ), в группу контроля вошли 80 пациентов с туберкулезом легких (группа ТБЛ) с применением только противотуберкулезной химиотерапии. Из исследования исключались пациенты: имеющие наличие сахарного диабета 1 и 2 типа в стадии декомпенсации; наличие ряда соматических заболеваний в стадии декоменсации; ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания.

Всем больным проводилось детальное обследование с применением общеклинических, лучевых, инструментальных, эндоскопических и лабораторных методов исследования. Для диагностики туберкулеза трахеобронхиального дерева проводилось эндоскопическое исследование всем пациентам с диагнозом туберкулеза легких при поступлении, пациентам с выявленным туберкулезом трахеи и бронхов бронхоскопия выполнялась ежемесячно до излечения специфического поражения трахеобронхиального дерева. Для оценки воспалительной реакции организма проводился общий анализ крови (с определением уровня СОЭ), биохимический анализ крови (уровня фибриногена, СРБ). Оценка функции внешнего дыхания проводилась всем пациентам на момент поступления в стационар и далее ежемесячно, с оценкой жизненного объема легких (FVC), объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), максимальной объемной скорости при выдохе 25% (FEV25), максимальной объемной скорости при выдохе 50% (FEV50), максимальной объемной скорости при выдохе 75% (FEV75), индекс Тиффно. Для оценки динамики специфического процесса в легочной ткани проводилось рентгенологическое обследование при поступлении и далее ежемесячно, компьютерная томография органов грудной клетки проводилась каждые 2 месяца лечения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p<0,05$).

Сравнительный анализ особенностей течения туберкулеза легких у больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов и без поражения трахеи и бронхов показал, что в обеих группах преобладали пациенты женского пола, однако, в группе пациентов с туберкулезом ТБЛ+ТБ ТиБ чаще встречался мужской пол по сравнению с группой ТБЛ. Ранее леченные пациенты достоверно чаще наблюдались в группе ТБЛ по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ. В обеих группах регистрировались пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких и рецидиво процесса без достоверной разницы.

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания в обеих группах наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез легких. При этом

фиброзно-кавернозный туберкулез легких значимо чаще встречался в группе ТБЛ+ТБ ТиБ. Остальные формы туберкулеза легких встречались в единичных случаях.

В группах пациентов как с наличием туберкулезного поражения трахеобронхиального дерева, так и без него в единичных случаях встречались болезни желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринологические заболевания. Наиболее часто в группах сравнения отмечали наличие сопутствующего хронического бронхита.

На момент поступления в стационар наличие лихорадки чаще наблюдалось в группе пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ по сравнению с пациентами группы ТБЛ.

Кашель с мокротой значимо чаще имел место в группе ТБЛ+ТБ ТиБ пациентов по сравнению с пациентами группы ТБЛ. Отделение гнойной мокроты при кашле так же значимо чаще наблюдалось в группе больных ТБЛ+ТБ ТиБ по сравнению с пациентами ТБЛ. Одышка у пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ встречалась значимо чаще по сравнению с пациентами с ТБЛ. Было отмечено, что влажные хрипы при аускультации легких значимо чаще выслушивались у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ по сравнению с группой ТБЛ.

При анализе маркеров системного воспаления при поступлении в стационар у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ значимо чаще было выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена и СРБ по сравнению с пациентами группы ТБЛ.

У пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ отмечалось статистически значимое преобладание пациентов с нарушением вентиляционной способности легких, чем в группе ТБЛ (по обструктивному, рестриктивному и смешанному типу).

Бактериовыделение по данным люминесцентной микроскопии и культуральных методов наблюдалось достоверно чаще в группе ТБЛ+ТБ ТиБ по сравнению с больными группы ТБЛ. Так же значимо чаще отмечалось обнаружение ДНК МБТ по данным МГМ мокроты в группе ТБЛ+ТБ ТиБ.

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа, получение положительного результата в выявлении возбудителя ТБ молекулярно-генетическими,

микроскопическими и культуральными методами у пациентов ТБЛ+ТБ ТиБ было значимо выше.

По данным МСКТ ОГК у пациентов группы ТБЛ+ТБ ТиБ распространенность туберкулезного процесса в легочной ткани, занимающие объем до 1-2 долей встречалась значимо чаще. При этом в обеих группах у более половины пациентов распространенность процесса в легких составила более двух долей, больше в группе ТБЛ. Полости распада в обеих группах наблюдались более чем у половины обследованных с одинаковой частотой. По размерам полостей распада сравниваемые группы значимо не различались.

по наличию поражения внутригрудных лимфатических узлов в группах ТБЛ+ТБ ТиБ и ТБЛ значимые различия не обнаруживались, преимущественно поражались бронхопульмональные лимфатические узлы.

При детальном анализе особенностей проявления туберкулеза трахеобронхиального дерева по данным компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки было обнаружено, что чаще выявлялось левостороннее поражение бронхов разного порядка. При этом из «больших КТ-признаков» изменения диаметра, наличие деформации и обтурация значимо чаще выявлялись в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами. Там же чаще обнаруживались «малые КТ-признаки» в виде утолщения стенки, изменения топографии, эктазии и стеноза.

При анализе результатов эндоскопического исследования трахеи и бронхов было отмечено, что поражение бронхов левого легкого регистрировалось чаще чем правого. При этом преобладало поражение главных и долевых бронхов. Распространенные формы туберкулеза бронхов (II, III степень) наблюдалась в более чем в половине случаев. По данным морфологического исследования эндобронхиальных биопсий (среди пациентов, которым они выполнялись) отмечено, что наиболее часто выявлялось гранулематозное воспаление по туберкулезному типу, реже наблюдалось гранулематозное воспаление без признаков специфичности и хроническое неспецифическое воспаление.

Нами был разработан комплексный подход к лечению пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов, который включал в себя помимо противотуберкулезной химиотерапии, индивидуальную ингаляционную терапию, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, назначение системных пероральных глюкокортикостероидов. Изучение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с сочетанным поражением трахеи и бронхов (ТБЛ+ТБ ТБД+КЛ) мы проводили путем сравнения с группой больных туберкулезом легких с поражением трахеобронхиального дерева (ТБЛ ТБ ТиБ+ХТ), взятых в исследование ретроспективно, а так же с больными только с туберкулезом легких (ТБЛ). Анализ эффективности лечения показал, что клинические симптомы туберкулеза раньше исчезали в группе ТБЛ+ТБ ТБД+КЛ по сравнению с группой больных ТБЛ ТБ ТиБ+ХТ.

Изучение эффективности лечения показало, что в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ прекращение бактериовыделения по данным культуральных методов происходило значимо раньше (уже к 1 месяцу лечения) по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, что значимо не различалось от пациентов группы ТБЛ. Через 3 месяца лечения частота встречаемости негативации мокроты по посеву в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ была сопоставима с группой ТБЛ, а в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, была значимо ниже. По частоте закрытия полостей распада и рассасывагнию инфильтрации легочной ткани сравниваемые группы значимо не различались.

При анализе уровня маркеров системного воспаления видно, что до начала лечения уровень фибриногена и СОЭ в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо выше, чем в группе ТБЛ. К третьему месяцу лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ уровень фибриногена значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ уровень фибриногена при поступлении и через 3 месяца лечения был в пределах референсных значений, уровень СОЭ находился в пределах референсных значений как при поступлении, так и через 3 месяца лечения. Выраженность воспаления по уровню СРБ была больше в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ до начала лечения по

сравнению с группой ТБЛ. К 3 месяцу лечения уровень СРБ в этих группах значимо снизился и достиг референсных значений. В группе ТБЛ до начала лечения уровень СРБ был (в пределах референсных значений) как при поступлении, так и в динамике.

В группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ показатель FEV_1 несколько вырос в динамике к 3 месяцу лечения. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ через 3 месяца показатель FEV_1 несколько вырос по сравнению с исходным и значимо не отличался от пациентов группы ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ FEV_1 повысился, но был значимо ниже, чем в группе ТБЛ.

FEV_{25} до начала лечения в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже, чем в группе ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ показатель FEV_{25} вырос и значимо не отличался от группы ТБЛ. В группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ показатель FEV_{25} оставлся на прежнем уровне и был значимо ниже по сравнению с пациентами группы ТБЛ**.**

До начала лечения FEV_{50} в группах ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ и ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже чем в группе ТБЛ. В процессе лечения FEV_{50} несколько увеличился в группах с поражением трахеи и бронхов, однако в группе с ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ показатель значимо не отличался от группы ТБЛ, а в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ был значимо ниже по сравнению с группой ТБЛ.

По показателям FEV_{75} и индекса Тиффно в обследуемых группах значимых различий не наблюдалось.

Необходимо отметить, что более быстрое излечение туберкулеза ТБД наблюдалось в группе с применением комплексного лечения ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ уже ко 2 месяцу лечения по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ. К 3 месяцу лечения в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ излечение бронхов наблюдалось у большинства пролеченных больных в отличие от группы ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ, где излечение бронхов было достигнуто в менее половины случаев. При этом развитие рубцовых стенозов в группе ТБЛ+ТБ ТиБ+КЛ наблюдалось в 2,5 раза реже по сравнению с группой ТБЛ+ТБ ТиБ+ХТ. Таким образом, результаты проведенного исследования показывают высокую эффективность применения разработанного комплексного

подхода в лечении больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов.

На основании полученных данных нами был разработан комплексный подход по диагностике и лечению больных туберкулезом легких с сочетанным туберкулезом трахеи и бронхов.

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с пациентами без туберкулеза бронхов проявлялся более выраженной клинической симптоматикой в виде: лихорадки (23/28,7% и 12/15,0%; p=0,037), наличия кашля (69/86,3% и 58/72,5%; p=0,049) с мокротой (51/63,7% и 21/26,2%; p=0,003) гнойного характера (21/26,2% и 8/10%; p=0,008) и одышки (29/36,2% и 17/21,2%; p=0,050).

2. У большинства больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов и у пациентов без туберкулеза трахеи и бронхов распространенность туберкулезного процесса в легких составляла более 2 долей (56,2 и 93,7% соответственно; p=0,001), вместе с тем у больных с туберкулезом трахеи и бронхов значимо чаще наблюдалась распространенность процесса от 1 до 2 долей (30/37,5% и 5/6,2%; p<0,001).

3. У больных туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов по сравнению с пациентами без туберкулеза трахеи и бронхов чаще наблюдалось бактериовыделение как по методу люминисцентной микроскопии (59/73,7% и 39/48,7%; p=0,002), так и по посеву мокроты (65/81,2% и 54/67,5%; p=0,047), повышение СОЭ (55/68,7% и 35/43,7%; p=0,002), фибриногена (43/53,7% и 22/27,5%; p=0,001) и более частое нарушение вентиляционной способности легких (35/47,5% и 8/10,0%; p<0,001).

4. По данным МСКТ ОКГ, у пациентов с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов чаще отмечалось левостороннее поражение бронхов (63,7%). При этом «большие» КТ-признаки: изменение диаметра (соответственно 37/46,2% и 23/28,7%; p=0,033), деформация (соответственно 37/46,2% и 14/17,5%; p<0,001) и обтурация (соответственно 25/31,2% и 7/8,7%; p<0,001) значимо чаще выявлялись в долевых бронхах по сравнению с трахеей и главными бронхами. «Малые» КТ- признаки в виде утолщения стенки, изменения топографии, эктазии и стеноза чаще визуализировались в бронхах различного

порядка (долевого, сегментарного, субсегментарного) по сравнению с трахеей и главными бронхами.

5. По данным эндоскопического исследования, чаще отмечалось поражение бронхов слева (63,7%). При этом инфильтративная форма встречалась в 51/63,7%, бронхонодулярный свищ – в 16/20,0% (p<0,001) и язвенно-некротическая – в 13/16,2% (p<0,001) случаев. Гранулематозное воспаление по туберкулезному типу выявлялось чаще как по сравнению с гранулематозным воспалением без признаков специфичности (соответственно 32/53,3% и 14/23,3%; p=0,001), так и по сравнению с хроническим неспецифическим воспалением (соответственно 32/53,3% и 14/23,3%; p=0,001).

6. Прекращение бактериовыделения по посеву мокроты в группе больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезным поражением трахеи и бронхов, которым применено разработанное комплексное лечение, чаще наблюдалось в более ранние сроки по сравнению с пациентами, получавшими только противотуберкулезную химиотерапию (к 1-му месяцу лечения – 9/27,2% и 1/3,0% соответственно; p=0,012), но значимо не отличалось от пациентов с туберкулезом легких (соответственно 9/27,2% и 26/48,1%; p>0,05). Через 3 месяца лечения частота встречаемости негативации мокроты по посеву в группе больных с комплексным подходом значимо не отличалась (соответственно 28/84,8% и 50/92,6%; p>0,05), а в группе больных, получавших только химиотерапию, была значимо ниже по сравнению с больными туберкулезом легких (соответственно 24/75,0% и 50/92,6%; p=0,049). Частота закрытия полостей распада в сравниваемых группах значимо не различалась.

7. Излечение туберкулеза трахеи и бронхов наблюдалось ко 2-му месяцу лечения у 19 (47,5%) в группе больных с комплексным подходом по сравнению с группой сравнения -7 (17,5%) пациентов (p<0,001). К 3-му месяцу лечения эффективное излечение бронхов наблюдалось у 36 (90%) и 17 (42,5%) пациентов соответственно (p<0,001). Частота формирования рубцовых стенозов составила 20% и 50% соответственно (p=0,009).

8. Разработан комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с туберкулезом легких с сочетанным туберкулезным поражением трахеи и бронхов, способствующий повышению эффективности лечения и минимизации значимых рубцовых стенозов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным туберкулезом легких, имеющим выраженную клиническую симптоматику: лихорадку, кашель с выделением гнойной мокроты, бактериовыделение вне зависимости от распространенности туберкулезного процесса в легких, в стационаре перед началом химиотерапии с целью своевременной диагностики туберкулеза трахеи и бронхов обязательно выполнять бронхологическое исследование при отсутствии противопоказаний.

2. В случае выявления любого обоснованного подозрения на туберкулез бронха в ходе эндоскопического исследования биопсия является обязательной с молекулярно-генетическим, культуральным и цитоморфологическим исследованием материала.

3. При анализе КТ картины органов дыхания с целью ранней диагностики туберкулеза трахеи и бронхов не зависимо от клинической формы туберкулеза легких необходимо обращать внимание на «большие признаки» туберкулеза бронхов -деформацию, изменение диаметра и обтурацию трахеи и бронхов различного калибра. Отдельно необходимо анализировать «малые признаки» туберкулеза бронхов – утолщение стенки, эктазии и эмфизему.

4. В случае установления диагноза туберкулеза трахеи и/или бронхов пациентам помимо противотуберкулезной химиотерапии рекомендуется применять комплексный подход в лечении с включением патогенетической терапии (Приложение А).

5. Для оценки эффективности проводимой терапии бронхологическое исследование необходимо проводить ежемесячно до момента излечения туберкулеза трахеи и бронхов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В/В – впервые выявленный туберкулез

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

КЛ – комплексное лечение

КТ – компьютерная томография

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Р/Л – ранее леченный

РФ – Российская Федерация

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБ – туберкулез

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ТБЛ – туберкулез легких

ТиБ – трахея и бронхи

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

ХТ – химиотерапия

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрикосов, А.И. Частная патологическая анатомия / А.И. Абрикосов. – М.: Медгиз, 1947. – Т. 3. – 576 с.

2. Авдиенко, К.А. Морфологическая картина стенки бронха в месте резекции у больных туберкулезом легких после перибронхиальной лимфотропной или ингаляционной терапии / К.А. Авдиенко, В.А. Краснов, Д.В. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 49–54. – doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-49-54.

3. Агеева, Т.С. Туберкулез бронхов в общеврачебной практике / Т.С. Агеева, Л.И. Волкова, Е.Л. Мишустина, С.П. Мишустин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10(7). – С. 1265–1268.

4. Аксенова, В.А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации / В.А. Аксенова, А.В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1(83). – С. 80–84. – doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84.

5. Антипов, А.Г. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных / А.Г. Антипов, И.С. Аралова, М.В. Матросов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 91(9). – С. 8–9. – doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-8-9.

6. Ариэль, Б.М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Б.М. Ариэль, Л.И. Арчакова, В.С. Баринов [и др.]; под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 516 с.

7. Васильева, И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12. – doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.

8. Васильева, И.А. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2024. – 95 с.

9. Галкин, В.Б. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в российской федерации: динамика в XXI в. / В.Б. Галкин, А.Ю. Мушкин, А.Н. Муравьев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 17–26. – doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26.

10. Глушков, Р.Г. Новый противотуберкулезный препарат Хиксозид / Р.Г. Глушков, Г.Б. Соколова // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53, № 5–6. – С. 11–13.

11. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Атровент®, раствор для ингаляций / Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ. – Германия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing Guid=88851cb7-2f48-4a38-a7f0-6d56a4d28406 (дата обращения: 10.08.2024).

12. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беродуал®, раствор для ингаляций / Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ. – Германия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx? routingGuid=19a53ebb-45aa-4fa2-b559-10f4319fb416 (дата обращения: 10.08.2024).

13. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бифрадуал® раствор для ингаляций / ООО "ЮжФарм". – Россия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ef6dce5-a754-4510-a40b-6d9e825c8f75 (дата обращения: 10.08.2024).

14. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лазолван®, раствор для приема внутрь и ингаляций / ООО "Атолл". – Россия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid= 4288ead0-e798-4a5c-aab7-0746e2fc9abf (дата обращения: 10.08.2024).

15. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флуимуцил® раствор для внутривенного введения и ингаляций / Замбон С.п.А. – Италия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx? routingGuid=4d360f0d-5c83-4e96-bcd8-e79776993300 (дата обращения: 10.08.2024).

16. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диоксидин®, раствор для внутриполостного введения, местного и наружного применения / АО "Валента Фарм". – Россия. – URL:

https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7608888-d5d9-4bc7-89d3-77f3ac1a2647 (дата обращения: 10.08.2024).

17. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт®, суспензия для ингаляций дозированная / АстраЗенека АБ. – Швеция. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing Guid=0047dcf7-46e0-4f9a-b3b0-1177390c39ef (дата обращения: 10.08.2024).

18. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Преднизолон®, таблетки / ПАО "Биосинтез". – Россия. – URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=99e35a6f-c515-4d91-925e-651bf9075140 (дата обращения: 10.08.2024).

19. Ершова, Н.Г. Рецидив туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого возраста. Трудности диагностики / Н.Г. Ершова, Т.А. Наумова, Г.М. Куклина, О.В. Ловачева // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 84–89. – doi: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89.

20. Жингель, И.П. Туберкулез бронхов – проблемы патогенеза и дифференциальной диагностики / И.П. Жингель // Лечащий врач. – 2000. – № 3. – С. 81–84.

21. Киселевич, О.К. Бронхолегочное поражение у ребенка раннего возраста, больного туберкулезом / О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова, Е.Е. Власова, И.В. Ширшов // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 64–66. – doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-64-66.

22. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых / РОФ. – Москва, 2022. – 151 с.

23. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 143 с.

24. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых / РОФ. – Москва, 2024. – 166 с.

25. Кольникова, О.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента

пожилого возраста / О.В. Кольникова, С.В. Гудова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 154. – doi: 10.17513/spno.30224.

26. Куликова, И.Б. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации / И.Б. Куликова, Л.Е. Паролина, В.В. Тестов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 6–12. – doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.

27. Кутузова, Д.М. Инвазивные методы обследования в диагностике туберкулеза / Д.М. Кутузова, Т.Е. Тюлькова, О.В. Ловачева // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1(45). – С. 66–67.

28. Лапина, А.А. Туберкулез бронхов: Диагностика, клиника, лечение / А.А. Лапина. – М.: Медгиз, 1961. – 183 с.

29. Лаушкина, Ж.А. 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. – Т. 101, № S1. – С. 26–31. – doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-1S-26-31.

30. Ловачева, О.В. Туберкулез верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов / О.В. Ловачева, И.Ю. Шабалина // Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей. – 2017. – С. 173–181.

31. Ловачева, О.В. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов / О.В. Ловачева, И.Ю. Шумская, Н.Ф. Сидорова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 20–24.

32. Малиев, Б.М. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких / Б.М. Малиев, М.П. Грачева, Д.Л. Беляев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 8. – С. 19–24.

33. Мальцев, Р.В. Эндоскопическая диагностика и лечение трахеопищеводного и бронхонодулярных свищей при осложненном течении

туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у больных ВИЧ-инфекцией / Р.В. Мальцев, М.В. Матросов, М.Н. Решетников [и др.] // Эндоскопия. – 2013. – № 3. – С. 2–4.

34. Мышкова, Е.П. Патент № 2727760 C1 Российская Федерация, МПК A61M 15/00, A61K 31/728, A61K 33/14. Способ лечения туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя : № 2019143721 : заявл. 23.12.2019 : опубл. 23.07.2020 / Е. П. Мышкова, С. В. Склюев, Д. В. Краснов [и др.] ; заявитель Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "ННИИТ" Минздрава России).

35. Наумов, А.Г. Эффективность применения непрямого эндолимфатического введения противотуберкулезных препаратов в клинике туберкулеза органов дыхания в сравнении с регламентированными способами терапии / А.Г. Наумов, А.В. Павлунин, Д.В. Сутягина, И.В. Чистякова // Медицинский альманах. – 2018. – № 4 (55). – С. 98–102.

36. Никитин, А.В. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов / А.В. Никитин, О.В. Ловачева, И.Ю. Шумская, Н.Ф. Сидорова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 20–24.

37. Нечаева, О.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций российской федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.

38. Овсянкина, Е.С. Применение регионального лимфотропного метода введения лекарственных препаратов в дифференциальной диагностике и комплексном лечении туберкулеза у подростков / Е.С. Овсянкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 53–57.

39. Павлова, Е.В. Морфологические особенности бронхолегочной системы больных туберкулезом легких / Е.В. Павлова // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 67–70. – doi: 10.24060/2076-3093-2012-0-3-67-70.

40. Павлова, Е.В. Особенности эндоскопической картины бронхов и пищевода у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез / Е.В. Павлова, А.Ю. Сурдул // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 72–73.

41. Пак, А.В. Диагностическая ценность бронхоскопии при подозрении на туберкулез бронхов / А.В. Пак // Фтизиопульмонология. – 2016. – Т. 27, № 1. – С. 34–37. – doi: 616-002.5:579.252.55-07.

42. Пантелеев, А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16–22.

43. Петренко, Т.И. 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, № 5. – С. 64–70. – doi: 10.20969/VSKM.2024.17(5).64-7.

44. Пухальская, Н.С. Частота и характер патологии слизистой бронхиального дерева у подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Н.С. Пухальская, А.С. Шальмин, В.Н. Хлыстун [и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 91–95.

45. Разнатовская, Е.Н. Эффективность лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких при наличии полостей распада в S6 легких и сопутствующей эндобронхиальной патологией с использованием в комплексном лечении изониазид-гидроксиметилхиноксалиндиоксида / Е.Н. Разнатовская, В.Н. Хлыстун, Н.А. Грицова [и др.] // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4(9). – С. 55–58. – doi: 616.24-002.5.015.8-06:616.233-002]08-085.28-036.8.

46. Серов, О.А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексном обследовании больных туберкулезом легких / О.А. Серов, Т.А. Колпакова, В.А. Краснов // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 136–138. – doi: 10.20538/1682-0363-2013-1-136-138.

47. Синицын, М.В. Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом / М.В. Синицын, С.В.

Быков, М.Н. Решетников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 28–33. – doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33.

48. Склюев, С.В. Вклад современных рентгенологических методов обследования в диагностику воспалительных изменений бронхиального дерева у больных туберкулезом легких / С.В. Склюев, Т.И. Петренко, Д.В. Краснов [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2024. – № 4. – С. 41–50. – doi: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-41-50.

49. Соловьева, И.П. Основные формы туберкулеза (по гистотопограммам и компьютерным томограммам) / И.П. Соловьева, Я.В. Лазарева. – М., 2001. – С. 54–58.

50. Сосюра, В.Х. Место бронхоскопии в диагностике и лечении бронхолегочных поражений у детей раннего возраста с первичной туберкулезной инфекцией / В.Х. Сосюра, А.Я. Шершевская, И.В. Ширшов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 19–21.

51. Старшинова, А.А. Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов / А.А. Старшинова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 30–34. – doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34.

52. Филиппов, В.П. Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей / В.П. Филиппов. – М.: Медицина, 1981. – 315 с.

53. Филиппов, В.П. Бронхоскопия при заболеваниях легких / В.П. Филиппов, Н.В. Черниченко. – М.: Издательство Бином, 2014. – 183 с.

54. Филиппов, В.П. Использование СО2-лазера при эндобронхиальной патологии / В.П. Филиппов, К.М. Лебедев, О.В. Ловачева // Проблемы туберкулеза. – 1989. – № 4. – С. 33–36.

55. Чернеховская, Н.Е. Туберкулез трахеи и бронхов: Учебное пособие для врачей / Н.Е. Чернеховская, А.С. Свистунова, Б.Д. Свистунов [и др.]. – М., 1999. – С. 26–27.

56. Чумоватов, Н.В. Комплексный подход в лечении больной с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева / Н.В. Чумоватов, О.Г.

Комиссарова, Н.А. Черных // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 113–122. – doi: 10.52420/umj.23.2.113.

57. Шабалина, И.Ю. Возможности диагностической и лечебной бронхоскопии в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания / И.Ю. Шабалина // Вестник ЦНИИТ. Специальный выпуск. – 2020. – № 1. – С. 165–176. – doi: 10.7868/S2587667820050738.

58. Шабалина, И.Ю. Типы воспалительных реакций в материале эндобронхиальных биопсий у пациентов с туберкулезом бронхов / И.Ю. Шабалина, Я.О. Чесалина, Л.А. Семенова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2025. – Т. 9, № 2(31). – С. 14–27. – doi: 10.57014/2587-6678-2025-9-2-14-27.

59. Шестерина, М.В. Изменения бронхов при туберкулезе легких / М.В. Шестерина. – М.: Медицина, 1976. – 168 с.

60. Штейнер, М.Л. Выявляемость и этиологическая принадлежность субэпителиальных пигментных пятен трахеобронхиального дерева, по данным бронхоскопии / М.Л. Штейнер // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 52–55.

61. Шумская, И.Ю. Эндоскопическое лечение активного туберкулеза крупных бронхов / И.Ю. Шумская, Н.Ф. Сидорова, О.В. Ловачева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 5. – С. 242–243.

62. Ahmadi Hoseini, S.H. Clinical and para-clinical presentations of endobronchial tuberculosis / S.H. Ahmadi Hoseini, E. Ghalenavi, M. Amini // Journal of Cardiothoracic Medicine. – 2015. – Vol. 3. – P. 371–374.

63. Neki, N.S. Endobronchial Tuberculosis: an overview / N.S. Neki // Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 9. – P. 105–109.

64. Cavaliere, S. Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients / S. Cavaliere, P. Foccoli, P.L. Farina // Chest. – 1988. – Vol. 94, № 1. – P. 15–21. – doi: 10.1378/chest.94.1.15.

65. Cary, C. A rare case of stenotic endobronchial tuberculosis of trachea / C. Cary, M. Jhajj, J. Cinicola // Annals of Medicine and Surgery. – 2015. – Vol. 4. – P. 479–482. – doi: 10.1016/j.amsu.2015.10.007.

66. Chen, Q. Differences in epidemiological and clinical features between adult and pediatric tracheobronchial tuberculosis patients in Southwest China / Q. Chen, T. Huang, L. Zou [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2023. – Vol. 11. – Art. 1225267. – doi: 10.3389/fpubh.2023.1225267.

67. Chen, Q. Clinical outcomes of multidrug-resistant tracheobronchial tuberculosis receiving anti-tuberculosis regimens containing bedaquiline or delamanid / Q. Chen, T. Huang, L. Zou [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – Art. 17347. – doi: 10.1038/s41598-024-68550-0.

68. Chung, H.S. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis / H.S. Chung, J.H. Lee // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 385–392. – doi: 10.1378/chest.117.2.385.

69. Chiang, C.Y. Exogenous reinfection in tuberculosis / C.Y. Chiang, L.W. Riley // The Lancet Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 5, № 10. – P. 629–636. – doi: 10.1016/S1473-3099(05)70240-1.

70. Daly, J.F. Endobronchial tuberculosis in children / J.F. Daly, D.S. Brown, E.M. Lincoln // Diseases of the Chest. – 1952. – Vol. 22, № 4. – P. 380–398. – doi: 10.1378/chest.22.4.380.

71. Du Plessis, D.G. Demonstration of reinfection and reactivation in HIv-negative autopsied cases of secondary tuberculosis: multilesional genotyping of Mycobacterium tuberculosis utilizing Is6110 and other repetitive element-based dna fingerprinting / D.G. Du Plessis, R. Warren, M. Richardson // Tuberculosis. – 2001. – Vol. 81. – P. 211–220. – doi: 10.1054/tube.2000.0278.

72. Fu, J. Sex-Specific Differences in the Clinical Profile Among Patients with Tracheobronchial Tuberculosis: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Shenzhen, China / J. Fu, J. Li, Z. Liu [et al.] // International Journal of General Medicine. – 2022. – Vol. 15. – P. 5741–5750. – doi: 10.2147/IJGM.S367070.

73. Galy, P. Tuberculous bronchoceles / P. Galy // Schweizerische Zeitschrift für Tuberkulose und Pneumonologie. – 1959. – № 16. – P. 16–22.

74. Global tuberculosis report 2024. – Geneva: World Health Organization, 2024. – URL: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024 (дата обращения: 20.04.2025).

75. Hartung, W. Handbuch der Tuberkulose / W. Hartung. – Thime Verlag, 1982. – Vol. 1. – P. 33–36.

76. Huzly, A. Bronchus and tuberculosis from the current viewpoint / A. Huzly // Der Internist (Berlin). – 1973. – Vol. 14, № 3. – P. 88–95.

77. Idrees, F. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions / F. Idrees, K. Saima, I. Muhammad // International Journal of Mycobacteriology. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 154–157. – doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.005.

78. Iwamoto, Y. Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis / Y. Iwamoto, T. Miyazawa, N. Kurimoto [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 1344–1352. – doi: 10.1378/chest.126.4.1344.

79. Jin, F. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial / F. Jin, D. Mu, Y. Xie [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 145, № 6. – P. 1650–1653. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.042.

80. Kashyap, S. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management / S. Kashyap, A. Solanki // Pulmonary Medicine. – 2014. – Vol. 59. – P. 1–9. – doi: 10.1155/2014/594806.

81. Kashyap, S. Endobronchial tuberculosis / S. Kashyap, P.R. Mohapatra, V. Saini // Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences. – 2003. – Vol. 45, № 4. – P. 247–256.

82. Kim, H. Rigid Bronchoscopy for Post-tuberculosis Tracheobronchial Stenosis / H. Kim // Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul). – 2023. – Vol. 86, № 4. – P. 245–250. – doi: 10.4046/trd.2023.0017.

83. Kim, H. Endobronchial tuberculosis presenting as right middle lobe syndrome: clinical characteristics and bronchoscopic findings in 22 cases / H. Kim, H.S. Lee, S.J. Jeong [et al.] // Yonsei Medical Journal. – 2008. – Vol. 49, № 4. – P. 615–619.

84. Lee, T.H. Endobronchial tuberculosis simulating bronchial asthma / T.H. Lee, K.N. Sin Fai Lam // Singapore Medical Journal. – 2004. – Vol. 45. – P. 390–392.

85. Liu, R. Clinical classification of 288 cases of bronchial tuberculosis based on an expert consensus / R. Liu, Q. Wu, X.P. Chen [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2010. – Vol. 33, № 12. – P. 896–899.

86. Low, S.Y. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis / S.Y. Low, A. Hsu, P. Eng // European Respiratory Journal. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 345–347. – doi: 10.1183/09031936.04.00003604.

87. Mariotta, S. Airway stenosis after tracheobronchial tuberculosis / S. Mariotta, L. Guidi, M. Aquilini // Respiratory Medicine. – 1997. – Vol. 91, № 2. – P. 107–110. – doi: 10.1016/s0954-6111(97)90076-7.

88. Mondoni, M. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis / M. Mondoni, A. Repossi, P. Carlucci, S. Centanni // International Journal of Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 64. – P. 27–37. – doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008.

89. Moon, W.K. Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease / W.K. Moon, J.G. Im, K.M. Yeon, M.C. Han // American Journal of Roentgenology. – 1997. – Vol. 169. – P. 649–653. – doi: 10.2214/ajr.169.3.9275870.

90. Mu, D. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis / D. Mu, D. Nan, W. Li // Respiration. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 268–272. – doi: 10.1159/000322142.

91. Neki, N.S. Endobronchial Tuberculosis: an overview / N.S. Neki // Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 9. – P. 105–109.

92. Ozkaya, S. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results / S. Ozkaya, S. Bilgin, S. Findik // Multidisciplinary Respiratory Medicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 34. – doi: 10.1186/2049-6958-7-34.

93. Pathak, V. Tracheobronchial tuberculosis / V. Pathak, R.W. Shepherd, S. Shojaee // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 3818–3825. – doi: 10.21037/jtd.2016.12.75.

94. Paul, M. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients / M. Paul, P.M. Van den Brande, F. Van de Mierop [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1990. – Vol. 150, № 10. – P. 2105–2108. – doi: 10.1001/archinte.150.10.2105.

95. Pi, M.S. Endobronchial tuberculosis revisited / M.S. Pi, W.K. Lam, C.K. Mok // Chest. – 1986. – Vol. 89, № 5. – P. 727–730. – doi: 10.1378/chest.89.5.727.

96. Qingliang, X. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases / X. Qingliang, W. Jianxin // European Journal of Medical Research. – 2010. – Vol. 15, № 7. – P. 309–313. – doi: 10.1186/2047-783x-15-7-309.

97. Rikimaru, T. Endobronchial tuberculosis / T. Rikimaru // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2004. – Vol. 2, № 2. – P. 245–251. – doi: 10.1586/14787210.2.2.245.

98. Ryu, Y.J. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis / Y.J. Ryu, H. Kim, C.M. Yu [et al.] // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 1029–1035. – doi: 10.1183/09031936.00020906.

99. Samardziu, N. Clinical features of endobronchial tuberculosis / N. Samardziu // Vojnosanitetski Pregled. – 2014. – Vol. 71, № 2. – P. 156–160. – doi: 10.2298/vsp1402156s.

100. Shim, Y.S. Endobronchial tuberculosis / Y.S. Shim // Respirology. – 1996. – Vol. 1, № 2. – P. 95–106. – doi: 10.1111/j.1440-1843.1996.tb00017.x.

101. Shitrit, D. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up / D. Shitrit, M. Kuchuk, V. Zismanov // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 198–202. – doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.056.

102. Singla, R. Endobronchial tuberculosis presenting as tumorous mass / R. Singla, A. Kumar, D. Chauhan [et al.] // Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences. – 2007. – Vol. 49. – P. 45–47.

103. Smart, J. Endo-bronchial tuberculosis / J. Smart // British Journal of Tuberculosis and Diseases of the Chest. – 1951. – Vol. 45, № 2. – P. 61–68. – doi: 10.1016/s0366-0869(51)80003-0.

104. Su, Z. Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: A multicentre, large-scale and prospective study in Southern China / Z. Su, C. Yanqiuzi, W. Zhilong [et al.] // Respiration. – 2019. – Vol. 97, № 2. – P. 153–159. – doi: 10.1159/000492335.

105. Tong, M.C. Tuberculous tracheobronchial strictures: clinicopathological features and management with the bronchoscopic carbon dioxide laser / M.C. Tong, C.A. Van Hasselt // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 1993. – Vol. 250, № 2. – P. 110–114. – doi: 10.1007/BF00179309.

106. Wang, U. Endobronchial Tuberculosis: Report of 102 Cases / U. Wang, X.-S. Zhang // Chest. – 1994. – Vol. 105, № 6. – P. 1910. – doi: 10.1378/chest.105.6.1910a.

107. Um, S.W. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis / S.W. Um, Y.S. Yoon, S.M. Lee // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 57–62.

108. Van Rie, A. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment / A. Van Rie, R. Warren, M. Richardson [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, № 16. – P. 1174–1179. – doi: 10.1056/NEJM199910143411602.

109. Verver, S. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis / S. Verver, R.M. Warren, N. Beyers [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 171, № 12. – P. 1430–1435. – doi: 10.1164/rccm.200409-1200OC.

110. Vinh, V.H. Surgical repair for post-tuberculosis tracheobronchial stenosis / V.H. Vinh, N.V. Khoi, N.V.D. Quang, H.Q. Khanh // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. – 2021. – Vol. 29, № 1. – P. 26–32. – doi: 10.1177/0218492320963972.

111. WHO. Tuberculosis deaths and disease increase during the COVID-19 pandemic. – 2022. – URL: https://www.who.int/ru/news/item/27-10-2022-tuberculosis-

deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic (дата обращения: 10.01.2023).

112. Wilson, N.J. Bronchoscopic observation in tuberculous tracheobronchitis — Clinical and pathological correlation / N.J. Wilson // Diseases of the Chest. – 1945. – Vol. 11, № 1. – P. 34–36. – doi: 10.1378/chest.11.1.36.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Рисунок А.1 – Комплексный подход лечения больных с туберкулезом легких в сочетании с туберкулезом трахеи и бронхов