

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ХЛИСТУН ВАЛЕНТИН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.233-08:616.24-002.5-085.281.9.015.8]-06

**ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У
ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ
УРАЖЕННЯМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ**

14.01.26 - фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті

Науковий керівник

доктор медичних наук, доцент

Разнатовська Олена Миколаївна,

Запорізький державний медичний університет,
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач
кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

Процюк Раду Георгійович,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, професор кафедри
фтизіатрії та пульмонології

Захист відбудеться “ 26 ” березня 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук
України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний
інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії
медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий “ 23 ” лютого 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Україна входить до переліку 30 країн з найгіршою ситуацією з хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) легень (ВНО, 2015). Згідно Глобальної доповіді ВООЗ, в Україні у 2016 році ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень склала 39 %, коли індикатор ефективності лікування у хворих цієї категорії по закінченню основного курсу антимікобактеральної терапії (АМБТ) має становити 60-65 %. ХРТБ легень є причиною втрати працездатності пацієнта, частой його інвалідності та смертності населення, що становить загрозу національній безпеці країн (Мельник В. П. з співав., 2012; Феценко Ю. І. з співав., 2014, 2016).

За останні роки відбувся патоморфоз не лише туберкульозу, але й ураження слизової оболонки бронхів (Ільницька Л. І., 2008; Миценко А. Н., 2010; Кузиев А. А. з соавт., 2011), розвиток якого знижує ефективність лікування, що потребує її своєчасної діагностики та лікування (Хуе Q. et al., 2011; Анежа А. et al., 2014). Високоінформативним методом як діагностики ураження слизової оболонки бронхів, так і його лікування залишається фібробронхоскопія (ФБС) (Процюк Р. Г., 2010; Филиппов В. П., Черниченко Н. В., 2014).

Одними із залишкових змін після перенесеного туберкульозу легень є стеноз та деформація бронхів, які призводять до функціональної неповноцінності уражених відділів легень і частому розвитку неспецифічних ускладнень, одним з яких є неспецифічний ендобронхіт (Jung S. S. et al., 2015). Встановлено, що такі залишкові зміни потребують тільки оперативного втручання (Павлова Е. В., 2012).

Частота неспецифічних ендобронхітів тісно взаємопов'язана з виразністю специфічних морфологічних змін у легенях (Курило С. М., 2006). Токсини мікобактерій туберкульозу (МБТ) активно впливають на бар'єри слизової оболонки бронхів, що пов'язано з порушенням факторів, які забезпечують стерильність бронхіального секрету, що є причиною гіперреактивності бронхів та накопичення надлишкової кількості секрету у бронхах, який в подальшому інфікується неспецифічною мікрофлорою. Внаслідок цього до специфічного запалення приєднується неспецифічне запалення слизової оболонки бронхів, що призводить до ураження ворсинчастого епітелію, поглиблюючи запальні зміни.

Отже, своєчасне виявлення ураження слизової оболонки бронхів як специфічного, так і неспецифічного характеру у хворих на ХРТБ легень потребує змін тактики лікування шляхом застосування ендобронхіальної терапії. Важливість вивчення цієї проблеми стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертація є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Дослідження динаміки стану імунітету, встановлення критеріїв його порушення та розробка своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969) та «Дослідження патогенетичних механізмів прогресування специфічного процесу, встановлення

критеріїв неефективного лікування та розробка своєчасної їх корекції у хворих на туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0116U005830).

Мета дослідження – обґрунтувати застосування ендобронхіальної терапії хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів на основі оцінки її ефективності залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.

Задачі дослідження:

1. Дослідити характер ураження слизової оболонки бронхів та визначити особливості перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів.
2. Дослідити стан дренажної функції бронхів у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів.
3. Розробити методи ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.
4. Оцінити ефективність та переносимість специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки дренажних бронхів V_6 , V_1 , V_2 (V_{1+2}) при наявності деструкцій у відповідних сегментах легень у хворих на ХРТБ.
5. Дослідити зміни стану дренажної функції бронхів на тлі застосування специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки дренажних бронхів V_6 , V_1 , V_2 (V_{1+2}) при наявності деструкцій у відповідних сегментах легень у хворих на ХРТБ.
6. Обґрунтувати доцільність застосування специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів.

Об'єкт дослідження: хіміорезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні, функціональні та бронхологічні особливості перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів; ефективність та переносимість ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів у цих хворих.

Методи дослідження: клінічні (анамнестичні дані, історії хвороби і попереднього лікування, огляд і фізикальне обстеження), рентгенологічні (рентгенографія, томографія), мікробіологічні (визначення МБТ методом мікроскопії й посіву, тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до АМБП I та II ряду), інструментальні (ФБС), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнено наукові дані щодо характеру змін слизової оболонки бронхів, дренажної функції бронхів та особливостей перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів, які свідчать про те, що наявність ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень не лише значно ускладнює перебіг захворювання і погіршує дренажну функцію бронхів, але й сприяє зниженню усіх показників ефективності АМБТ.

Обґрунтована доцільність застосування у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S_6 легені та ураження слизової оболонки бронху V_6 ендобронхіального введення в дренажний бронх V_6 протитуберкульозного

препарату ізоніазид-гідроксиметилхіноксаліндіоксид (ІГМХД), що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,9 %.

Обґрунтована доцільність застосування у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S_{1+2} легені та ураження слизової оболонки бронхів B_1 , B_2 (B_{1+2}) ендобронхіального введення в дренажні бронхи B_1 , B_2 (B_{1+2}) чутливого до МБТ АМБП з подальшим накладенням внутрішньоорганного електрофорезу на зону S_{1+2} легені, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 19,9 %.

Обґрунтована доцільність застосування у хворих на ХРТБ легень терапії гнійного ендобронхіту при наявності деструкцій у S_{1+2} чи S_6 легень шляхом включення в комплексну терапію антибіотика широкого спектру дії доксицикліну та муколітика амброксолу гідрохлорид, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 26 %.

Встановлено, що застосування ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів сприяє підвищенню частоти нормалізації дренажної функції бронхів.

Обґрунтована доцільність застосування у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 22 %.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено нові способи ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів (отримано 2 патенти на корисну модель України «Спосіб ендобронхіального лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» та «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, ускладнений ендобронхіальною патологією», опубліковано 2 нововведення «Спосіб ендобронхіального лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» та «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, ускладнений ендобронхіальною патологією»), методику ендобронхіального введення АМБП в дренажні бронхи B_1 , B_2 (B_{1+2}) при локалізації деструктивного процесу у S_{1+2} легень (отримано патент на корисну модель України «Спосіб ендобронхіального введення протитуберкульозних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень з локалізацією специфічного процесу у верхівкових сегментах», опубліковано нововведення «Спосіб ендобронхіального введення протитуберкульозних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень з локалізацією специфічного процесу у верхівкових сегментах легень») та методику діагностики порушень мукоциліарного транспорту (МЦТ). Обґрунтована доцільність застосування ендобронхіальної терапії хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів в інтенсивну фазу АМБТ залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» (ЗОПТКД), протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя та Мелітополю, у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження. Самостійно визначив актуальні напрямки дослідження, сформулював мету та завдання роботи. Особисто проводив відбір, клінічне обстеження хворих, ФБС та розробив ендобронхіальну терапію хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів. Автором складена база даних усіх проведених досліджень, статистично опрацьований матеріал, проведена інтерпретація одержаних результатів та зіставлена з літературними даними. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації, що виносяться на захист.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на XXIII Національному Конгресі з хвороб органів дихання (м. Казань, 2013 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2017 р.), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання фтизіатрії і пульмонології» (м. Запоріжжя, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2017» (м. Запоріжжя, 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із яких 7 статей (в тому числі 4 – у журналах, що затверджені МОН України (ДАК), 1 – у міжнародному виданні, 2 – у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометричних базах), 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура дисертації. Дисертація обсягом 194 сторінок, ілюстрована 51 таблицями, 8 рисунками, 13 фотографіями. Складається зі вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій; переліку використаних джерел, який становить 214 найменувань, із них 65 іноземних посилань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежені в динаміці 214 хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів, які лікувалися в ЗОПТКД у період з 2008 по 2016 рр.

Дослідження складалося з 3-х фрагментів:

1. Перший фрагмент був присвячений дослідженню характеру ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень, визначенню особливостей перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів та дослідженню стану дренажної функції бронхів. Розподіл хворих на групи дослідження представлено у табл. 1. Дослідження стану дренажної функції бронхів проведено у 133 хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки дренаючих бронхів.

Таблиця 1

Розподіл хворих на групи дослідження

Групи	Тип специфічного процесу	Дані ФБС
Основна група (n=85)	Нові випадки ХРТБ легень	Ураження бронхів
Група порівняння 1 (n=27)	Нові випадки ХРТБ легень	Без ураження бронхів
Група порівняння 2 (n=33)	ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП	Ураження бронхів

Групи були ідентичні за віком та статтю, групи хворих на ХРТБ – за спектром медикаментозної резистентності МБТ та призначеними режимами АМБТ.

2. Другий фрагмент було присвячено розробці та обґрунтуванню ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях. З цією метою було призначено відповідне лікування та проведено три контрольованих дослідження щодо вивчення ефективності різних методів ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих на ХРТБ легень на групи, залежно від специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів

№ з/п	Вид дослідження	Хворі на ХРТБ легень (n=214)	
		Основна група (n=108)	Група порівняння (n=106)
1	Вивчення ефективності ендобронхіального введення в дренажуючий бронх В ₆ протитуберкульозного препарату ІГМХД при наявності деструкції в S ₆ легені та ураження слизової оболонки В ₆	n=27	n=31
2	Вивчення ефективності ендобронхіального введення в дренажуючі бронхи В ₁ , В ₂ (В ₁₊₂) одного із АМБП (Н чи Km), з урахуванням даних ТМЧ, з подальшим накладенням внутрішньоорганного електрофорезу на зону S ₁₊₂ легені при наявності деструкції у цих сегментах та ураження слизової оболонки В ₁ , В ₂ (В ₁₊₂)	n=27	n=48
3	Вивчення ефективності терапії неспецифічного гнійного ендобронхіту при наявності деструкцій у S ₁₊₂ чи S ₆ легень шляхом включення в комплексну терапію антибіотика широкого спектру дії доксицикліну та муколітика амброксолу гідрохлорид	n=54	n=27

Для вивчення ефективності ендобронхіального введення в дренажуючий бронх В₆ протитуберкульозного препарату ІГМХД при наявності деструкції в S₆ легені та ураження слизової оболонки В₆ в дослідження було включено 58 хворих на ХРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: основну групу склали 27 хворих, яким застосовували на тлі АМБТ ендобронхіальне введення в дренажувальний бронх В₆ протитуберкульозного препарату ІГМХД. У групу порівняння увійшли 31 хворий, які отримували лише АМБТ. Групи були ідентичні між собою за віком та статтю, призначеними режимами хіміотерапії, тяжкістю процесу та характером ураження слизової оболонки бронхів.

Для вивчення ефективності ендобронхіального введення в дренажуючі бронхи В₁, В₂ (В₁₊₂) одного із АМБП (ізоніазид (Н) чи канаміцин (Km)), з урахуванням даних ТМЧ, з подальшим накладенням внутрішньоорганного електрофорезу на зону S₁₊₂ легені при наявності деструкції у цих сегментах та ураження слизової оболонки В₁, В₂ (В₁₊₂) в дослідження було включено 75 хворих на ХРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: основну групу склали 27 хворих, яким застосовували на тлі АМБТ ендобронхіальне введення в дренажуючі бронхи В₁, В₂ (В₁₊₂) чутливого

до МБТ АМБП (Н чи Km) з подальшим накладенням внутрішньоорганного електрофорезу на зону S_{1+2} легені. У групу порівняння увійшли 48 хворих, які отримували лише АМБТ. Групи були ідентичні між собою за віком та статтю, спектром медикаментозної резистентності МБТ до АМБП, призначеними режимами АМБТ, тяжкістю процесу та характером ураження слизової оболонки бронхів.

Для вивчення ефективності терапії неспецифічного гнійного ендобронхіту при наявності деструкцій у S_{1+2} чи S_6 легень шляхом включення в комплексну терапію антибіотика широкого спектру дії доксицикліну та муколітика амброксолу гідрохлорид в дослідження було включено 81 хворий на ХРТБ легень, яких розподілили на 2 групи: основну групу склали 54 хворих, які отримували на тлі АМБТ додатково антибіотик широкого спектру дії доксициклін та муколітик амброксолу гідрохлорид. У групу порівняння увійшли 27 хворих, які отримували лише АМБТ. Групи були ідентичні між собою за віком та статтю, спектром медикаментозної резистентності МБТ до АМБП, призначеними режимами АМБТ, тяжкістю процесу та характером ураження слизової оболонки бронхів.

3. Третій фрагмент дослідження проводився для оцінки впливу ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки дренажних бронхів B_6 , B_1 , B_2 (B_{1+2}) при наявності деструкцій у відповідних сегментах легень на ефективність лікування ХРТБ легень. Основну групу склали 108 пацієнтів, які отримували на тлі АМБТ ендобронхіальну терапію ураження слизової оболонки бронхів, групу порівняння склали 106 пацієнтів, які отримували лише АМБТ. Групи були ідентичні між собою за віком та статтю, спектром медикаментозної резистентності МБТ до АМБП, призначеними режимами АМБТ, тяжкістю процесу та характером ураження слизової оболонки бронхів.

Усім хворим проводилося комплексне обстеження та стандартизоване лікування за 4 категорією з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). Всі хворі підписали інформовану письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні.

Стан слизової оболонки бронхів вивчали під наркозною анестезією бронхоскопом Фріделя та під місцевою анестезією фібробронхоскопом фірми "Olympus" (Японія). ФБС проводили на початку ІФ АМБТ, через 2 місяці та по завершенню ІФ АМБТ.

Оцінку швидкості МЦТ проводили шляхом визначення часу виведення із бронхіальним вмістом індикатору – власного гемоглобіну обстежуваних пацієнтів.

Вибір ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів залежав від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях:

- при наявності деструкції в S_6 легені та специфічного і неспецифічного ураження слизової оболонки дренажного бронху B_6 застосовували ендобронхіальне введення в B_6 протитуберкульозного препарату ІГМХД по 100 мг/250 мг, розведеного у 10 мл води для ін'єкцій, через день 1 раз на добу у відповідності до маси тіла (до 40 кг – 2 мл, 40-50 кг – 8 мл, 60 кг и більше – 10 мл); курс лікування – 21 ендобронхіальне введення (42 доби);

- при наявності деструкцій у S_{1+2} легень та специфічного ураження слизової оболонки дренажних бронхів $B_1, B_2 (B_{1+2})$ застосовували ендобронхіальне введення в $B_1, B_2 (B_{1+2})$ одного із АМБП (Н чи Км), з урахуванням даних ТМЧ, по 5 мл 10 % розчину ізоніазиду або 1 г канаміцину у фізіологічному розчині хлориду натрію. Після цього хворому накладали внутрішньоорганний електрофорез на зону S_{1+2} легені, який проводили за допомогою гальванізатору «Поток-1» (тривалість процедури 25-30 хвилин). Курс лікування – 2 місяці, щоденно;

- при наявності деструкцій у S_{1+2} чи S_6 легень та неспецифічного гнійного ендобронхіту застосовували включення в комплексну терапію антибіотика широкого спектру дії доксицикліну та муколітика амброксолу гідрохлорид: доксициклін по 200 мг у перший день лікування, надалі по 100 мг на добу та муколітика амброксолу гідрохлорид по 30 мг двічі на добу щоденно у перші 2 місяці лікування.

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712 D833214FAN5).

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження характеру ураження слизової оболонки бронхів проведено на початку ІФ АМБТ, а вивчення особливостей перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів – по завершенню ІФ АМБТ: у 85 хворих з новими випадками ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів (основна група), 27 хворих з новими випадками ХРТБ легень без ураження слизової оболонки бронхів (група порівняння 1) та 33 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП та ураженням слизової оболонки бронхів (група порівняння 2).

Дослідження характеру ураження бронхів проведено в основній групі та групі порівняння 2. Встановлено, що в основній групі переважав туберкульоз бронхів (ТБ) – 56 пацієнтів (65,9 %), у порівнянні з ендобронхітом – у 29 (34,1 %) ($p < 0,05$). У групі порівняння 2 ендобронхіт діагностувався на 21,2 % частіше, ніж ТБ (20 (60,6 %) проти 13 (39,4 %) відповідно; $p > 0,05$).

Встановлено, що у групах порівняння частота інфільтративного та інфільтративно-норицевого ТБ достовірно не відрізнялася: в основній групі 89,2 % і 10,8 % відповідно, та 84,6 % і 15,4 % у групі порівняння 2. В основній групі ТБ супроводжувався стенозом частіше на 24,7 % (78,5 % проти 53,8 %; $p < 0,01$). Частота поєданого перебігу ТБ з ендобронхітом між групами достовірно не відрізнялася: 49,4 % та 53,8 % відповідно. В у всіх 100 % випадків основної групи ендобронхіт носив гнійний характер, що на 14,3 % частіше, ніж у групі порівняння 2 (85,7 %). В основній групі дифузний ендобронхіт діагностувався частіше на 16,7 % (31 % проти 14,3 %). Ендобронхіт був переважно І стадії: у 73,4 % основної групи та у 71,4 % групи порівняння 2.

Неспецифічний ендобронхіту в основній групі був на 100 % гнійного характеру, що на 45 % частіше, ніж у групі порівняння 2 (100 % проти 55 %; $p < 0,05$). В основній групі він був частіше на 44,8 % дифузним (72,4 % проти 27,6 %), що на 17,4 % частіше, ніж у групі порівняння 2 (72,4 % проти 55 %). В обох групах ендобронхіт був переважно І стадії (86,2 % і 85 %).

Таким чином, у хворих з новими випадками ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів специфічне ураження бронхів характеризується: переважанням інфільтративного ТБ (89,2 %), який у 78,5 % супроводжується стенозом (що частіше на 24,7 %, ніж у хворих на ВДТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів) та у 49,4 % ТБ поєднано з ендобронхітом, який у 100 % випадків гнійний, у 92,8% - однобічний та у 76,1 % випадків I стадії.

Характерними проявами ендобронхіту у хворих з новими випадками ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів є: 100 % гнійний характер, що на 45 % частіше, ніж у хворих на ВДТБ легень із ураженням бронхів (100 % проти 55 %). Частіше на 44,8 % дифузний (72,4 % проти 27,6 %), що на 17,4 % частіше, ніж у групі порівняння. Переважно I стадії (86,2 % проти 13,8 %).

При вивченні особливостей перебігу ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів встановлено, що на початку ІФ АМБТ деструкції діагностувалися у 100 % випадків основної групи, у 24 хворих (88,8 %) – групи порівняння 1 та у 23 (69,7 %) – групи порівняння 2. Серед хворих усіх 3-х груп переважала локалізація деструкцій в S_{1+2} легень: в основній групі – у 64,7 %, у групі порівняння 1 – у 62,5 % та у групі порівняння 2 – у 73,9 %.

На початку ІФ АМБТ в основній групі частота клінічних симптомів не відрізнялася від таких у групі порівняння 1 (рис. 1), але відносно групи порівняння 2, частіше на 21,7 % діагностувалися симптоми інтоксикації та на 28,5 % - кашель.

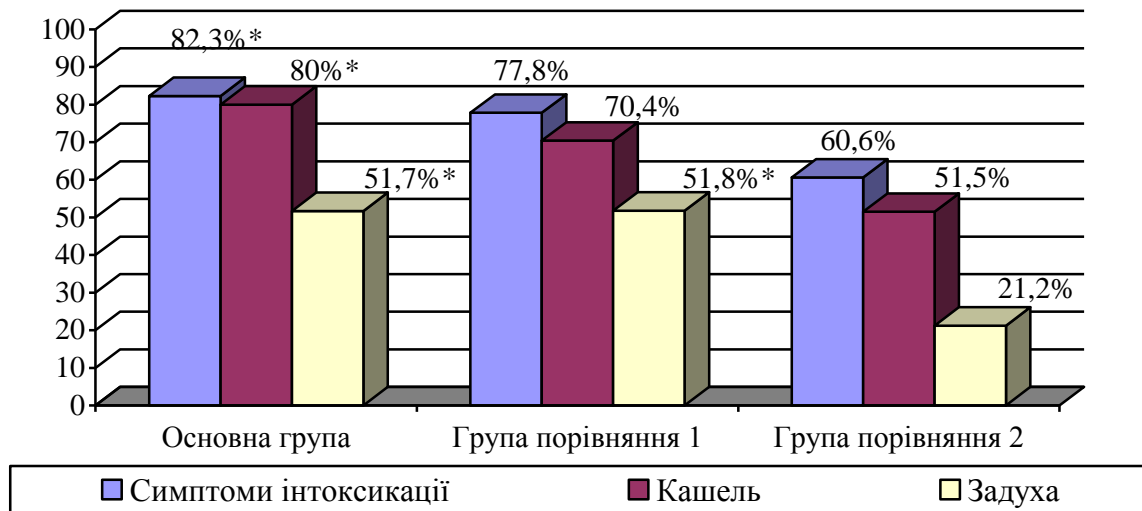


Рис. 1 Виразність клінічних симптомів у групах дослідження на початку ІФ АМБТ

Примітка. * - достовірна відмінність показника відносно до групи порівняння 2 ($p < 0,05$).

Встановлено, що ураження бронхів у хворих на ХРТБ легень без застосування ендобронхіальної терапії (табл. 3) призводить до подовження термінів припинення бактеріовиділення на 1,3 місяці та загоєння деструкцій на 1,7 місяці, зниження частоти загоєння деструкцій на 20,8 %. У порівнянні групою 2 частота припинення бактеріовиділення нижча на 19,6 %, терміни припинення бактеріовиділення довші на 3,1 місяці, частота загоєння деструкцій нижча на 10 %, терміни загоєння деструкцій довші на 3,6 місяці.

Таблиця 3

Показники ефективності лікування хворих з новими випадками ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів

Показник	Основна група (n=30)		Група порівняння 1 (n=27)		Група порівняння 2 (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бактеріовиділення на початку ІФ АМБТ	30	100	27	100	26	78,8
Частота припинення бактеріовиділення	23	76,6	21	77,8	25	96,2#
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	5,4 ± 0,4		4,1 ± 0,3*		2,3 ± 0,2#	
Деструктивні зміни:	х	х	х	х	х	х
на початку ІФ АМБТ	30	100	24	88,9	23	85,2
- зникнення	15	50,0	17	70,8	14	60,9
- регресія	6	20,0	4	16,7	8	37,8
- збільшення	3	10,0	1	4,2		
- без змін	6	20,0	2	8,3	1	1,3
Середні терміни загоєння деструкції, міс	7,4 ± 0,4		5,7 ± 0,6*		3,8 ± 0,3#	

Примітки:

1. *- достовірна відмінність показника між основною та групою порівняння 1 ($p < 0,05$);
2. # - достовірна відмінність показника між основною та групою порівняння 2 ($p < 0,05$).

Дослідження стану МЦТ проведено у 133 хворих на ХРТБ легень із ураженням бронхів. Встановлено, що у 126 хворих (94,7 %) визначалися порушення МЦТ, переважно I ступеня мукоциліарної недостатності (МЦН) – у 68 пацієнтів (51,1 %) ($p < 0,001$). МЦН II ступеня діагностовано – у 50 (37,6 %), III ступеня – у 8 (6 %). Встановлено, що частота порушення МЦТ у хворих із ТБ у поєднанні з ендобронхітом вища на 14,3 %, ніж у осіб лише із ТБ (93 (98,9 %) проти 33 (84,6 %)); $p < 0,01$) (табл. 4). Приєднання до ТБ ендобронхіту призводить до наростання ступеня тяжкості МЦН за рахунок дифузної його локалізації, де частіше на 40,3 % діагностується МЦН II ступеня.

Таблиця 4

Залежність МЦН від характеру ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень на початку ІФ АМБТ

Показник	Всього	Ступінь МЦН							
		Норма		I ступінь		II ступінь		III ступінь	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ	39	6	15,4	21	53,8	12	30,8	0	0
ТБ у поєднанні з гнійним ендобронхітом	94	1	1,3	47	50,0*	38	40,2*	8	8,5
- обмежений	57	1	1,7	40	70,2*#	14	24,6	2	3,5
- дифузний	37	0	0	7	18,9	24	64,9*#	6	16,2

Примітки:

1. * - достовірна відмінність показника у межах однієї групи ($p < 0,05$);
2. # - достовірна відмінність показника між групами ($p < 0,05$).

Другий фрагмент присвячено розробці та обґрунтуванню методів ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.

Встановлено, що у хворих на ХРТБ легень застосування на тлі АМБТ ендобронхіального введення в дренажуючий бронх В₆ протитуберкульозного препарату ІГМХД при наявності деструкції в S₆ легені та ураження слизової оболонки дренажуючого бронху В₆ по завершенню ІФ АМБТ (табл. 5) дозволило: підвищити частоту зникнення симптомів інтоксикації на 21,6 % (66,7 % проти 45,1 %; p<0,05), кашлю на 37,2 % (63 % проти 25,8 %; p<0,05) та задухи на 24,2 % (37 % проти 12,8 %; p<0,05); досягти 100 % вилікування ТБ В₆; досягти вищої на 50,3 % частоти вилікування ендобронхіту (94,7 % проти 44,4 %; p<0,05) та знизити на 63,5 % частоту розвитку метатуберкульозного стенозу (МТС) дренажуючого бронху В₆ (7,4 % проти 70,9 %; p<0,05); підвищити на 23,9 % частоту припинення бактеріовиділення (85,2 % проти 61,3 %; p<0,05) зі скороченням термінів його припинення на 1,5 місяці (4,5 ± 0,4 проти 6,0 ± 0,6; p<0,05); підвищити на 32,6 % частоту загоєння деструкцій S₆ легені (77,8 % проти 45,2 %; p<0,05) зі скороченням середніх термінів їх загоєння на 1,6 місяці (5,4 ± 0,4 проти 7,0 ± 0,5; p<0,05). Все це сприяло підвищенню ефективності лікування по завершенню ІФ АМБТ на 23,9 %.

Таблиця 5

Показники ефективності ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S₆ легені та ураження слизової оболонки В₆

Показник	Основна група (n=27)		Група порівняння (n=31)		ВШ	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Симптоми інтоксикації	3	11,1	11	35,5	0,21	0,04-0,90	<0,05
Кашель	1	3,7	10	32,3	0,04	0,005-0,43	<0,01
Задуха	4	14,8	18	58,1	0,08	0,01-0,43	<0,01
Вилікування туберкульозу бронху	27	100	30	96,7	1,11	0,06-18,64	>0,05
Вилікування гнійного ендобронхіту	18	94,7	8	44,4	0,44	0,005-0,40	<0,01
МТС дренажуючого бронху В ₆	2	7,4	22	70,9	0,03	0,006-0,16	<0,01
Частота припинення бактеріовиділення	23	85,2	19	61,3	0,11	0,03-0,39	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	4,5 ± 0,4		6,0 ± 0,6		x	x	<0,05
Деструктивні зміни у S ₆ легені:							
- зникнення	21	77,8	14	45,2	4,25	1,34-13,42	<0,05
- регресія	0	0	6	19,3	0	0	0
- збільшення	1	3,7	6	19,3	0,16	0,01-1,42	>0,05
- без змін	5	18,5	5	16,2	1,18	0,30-4,62	>0,05
Середні терміни загоєння деструкції у S ₆ легені, міс	5,4 ± 0,4		7,0 ± 0,5		x	x	<0,05

Побічні реакції на ендобронхіальне введення протитуберкульозного препарату ІГМХД визначалося у 3-х пацієнтів (11,1 %) у вигляді підвищення температури тіла до 38⁰С та сухого кашлю, які були усунені на протязі 1 доби.

Застосування на тлі АМБТ ендобронхіального введення в дренажуючі бронхи В₁, В₂ (В₁₊₂) чутливого до МБТ АМБП з подальшим накладенням

внутрішньоорганного електрофорезу на зону S₁₊₂ легені при наявності деструкції у цих сегментах та ураження слизової оболонки бронхів В₁, В₂ (В₁₊₂) (табл. 6) дозволило: підвищити частоту зникнення інтоксикації на 19,9 % (74,1 % проти 54,2 %; p<0,05), кашлю на 22,9 % (66,7 % проти 43,8 %; p<0,01) та задухи на 6 % (18,5 % проти 12,5 %; p<0,05); досягти 100 % загоєння ТБ В₁, В₂ (В₁₊₂); підвищити частоту вилікування ендобронхіту на 36,4 % (85 % проти 48,6 %; p<0,05) та знизити частоту розвитку МТС дренуючих бронхів В₁, В₂ (В₁₊₂) на 61,3 % (7,4 % проти 68,7 %; p<0,05); підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 19,7 % (92,6 % проти 72,9 %; p<0,05) зі скороченням термінів його припинення на 2,1 місяці (4,0 ± 0,4 проти 6,1 ± 0,5; p<0,05); підвищити частоту загоєння деструкцій у S₁₊₂ легені на 26,2 % (74,1 % проти 47,9 %; p<0,05) зі скороченням термінів їх загоєння на 1,6 місяці (5,4 ± 0,4 проти 7,0 ± 0,5; p<0,05). Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 19,7 %. Побічні реакції на ендобронхіальне введення АМБП та накладення електрофорезу не визначалося.

Таблиця 6

Показники ефективності ендобронхіального терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S₁₊₂ легені та ураження слизової оболонки дренуючих бронхів В₁, В₂ (В₁₊₂)

Показник	Основна група (n=27)		Група порівняння (n=48)		ВШ	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Симптоми інтоксикації	3	11,1	16	33,3	0,24	0,06-0,95	<0,05
Кашель	2	7,4	16	33,3	0,14	0,02-0,72	<0,01
Задуха	3	11,1	22	45,8	0,16	0,03-0,88	<0,05
Вилікування туберкульозу дренуючих бронхів В ₁ , В ₂ (В ₁₊₂)	27	100	46	95,8	0,85	0,07-9,84	>0,05
Вилікування гнійного ендобронхіту	17	85,0	18	48,6	0,16	0,04-0,66	<0,01
МТС дренуючих бронхів В ₁ , В ₂ (В ₁₊₂)	2	7,4	33	68,7	0,03	0,008-0,17	<0,01
Частота припинення бактеріовиділення	25	92,6	35	72,9	0,21	0,04-1,0	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	4,0 ± 0,4		6,1 ± 0,5		x	x	<0,05
Деструктивні зміни у S ₁₊₂ легені:	x	x	x	x	x	x	x
- зникнення	20	74,1	23	47,9	0,32	0,11-0,90	<0,05
- регресія	4	14,8	8	16,7	1,15	0,31-4,24	>0,05
- збільшення	1	3,7	7	14,6	0,22	0,02-1,93	>0,05
- без змін	2	7,4	10	20,8	0,30	0,06-1,50	>0,05
Середні терміни загоєння деструкції у S ₁₊₂ легені, міс	5,4 ± 0,3		7,0 ± 0,3		x	x	<0,05

Встановлено, що застосування терапії гнійного ендобронхіту шляхом включення в комплексну АМБТ антибіотика широкого спектру дії доксицикліну та муколітика амброксолу гідрохлорид по завершенню ІФ АМБТ дозволило (табл. 7): підвищити частоту зникнення інтоксикації на 18,5 % (70,4 % проти 51,9 %; p<0,05) та кашлю на 38,9 % (98,2 % проти 59,3 %; p<0,05); підвищити частоту вилікування ендобронхіту на 42,6 % (94,4 % проти 51,8 %; p<0,05); підвищити на 26 % частоту припинення бактеріовиділення (88,9 % проти 62,9 %; p<0,05); скоротити терміни

загоєння деструкцій на 1,6 місяці ($5,6 \pm 0,3$ проти $7,4 \pm 0,3$; $p < 0,05$). Все це сприяло підвищенню ефективності лікування на 26 %.

Таблиця 7

Показники ефективності терапії неспецифічного гнійного ендобронхіту при наявності деструктивного процесу в S₁₊₂ чи S₆ легень у хворих на ХРТБ легень

Показник	Основна група (n=54)		Група порівняння (n=27)		ВШ	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Симптоми інтоксикації	7	12,9	9	33,3	0,28	0,09-0,91	<0,05
Кашель	1	1,8	11	40,7	0,02	0,003-0,22	<0,01
Задуха	18	33,3	8	29,6	0,56	0,12-2,55	>0,05
Вилікування гнійного ендобронхіту	51	94,4	14	51,8	0,06	0,01-0,25	<0,05
Частота припинення бактеріовиділення	48	88,9	17	62,9	0,21	0,06-0,67	<0,05
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	$4,0 \pm 0,3$		$4,6 \pm 0,5$		x	x	>0,05
Деструктивні зміни:	x	x	x	x	x	x	x
- зникнення	33	61,1	11	40,7	0,43	0,17-1,12	>0,05
- регресія	14	25,9	7	25,9	1,0	0,34-2,87	>0,05
- збільшення	2	3,7	2	7,5	0,48	0,06-3,61	>0,05
- без змін	5	9,3	7	25,9	0,29	0,08-1,02	>0,05
Середні терміни загоєння деструкції, міс	$5,6 \pm 0,3$		$7,4 \pm 0,3$		x	x	<0,05

Побічні реакції на застосування антибіотика доксициклін визначалися у 2-х пацієнтів (3,7 %) у вигляді диспептичних проявів та були усунені на протязі 1 доби.

Третій фрагмент дослідження проводився по завершенню ІФ АМБТ з метою оцінки впливу ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки дренажних бронхів В₆, В₁, В₂ (В₁₊₂) при наявності деструкцій у відповідних сегментах легень на ефективність лікування ХРТБ легень (табл. 8).

Таблиця 8

Показники ефективності ендобронхіальної терапії ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень

Показник	Основна група (n=108)		Група порівняння (n=106)		ВШ	Довірчий інтервал	p
	абс.	%	абс.	%			
Частота припинення бактеріовиділення	96	88,9	71	66,9	0,25	0,12-0,52	<0,01
Середні терміни припинення бактеріовиділення, міс	$4,1 \pm 0,2$		$5,7 \pm 0,3$		x	x	<0,05
Деструктивні зміни у легенях:	x	x	x	x	x	x	x
- зникнення	74	68,5	48	45,3	0,38	0,21-0,66	<0,01
- регресія	18	16,7	21	19,8	1,23	0,61-2,47	>0,05
- збільшення	4	3,7	15	14,2	0,23	0,07-0,72	<0,05
- без змін	12	11,1	22	20,7	0,47	0,22-1,02	>0,05
Середні терміни загоєння деструкції у легенях, міс	$5,5 \pm 0,2$		$7,1 \pm 0,2$		x	x	<0,01

На тлі застосування ендобронхіальної терапії підвищено частоту зникнення інтоксикації на 19,4 %, кашлю на 39 % та задухи на 12,8. Досягнуто 100 % вилікування ТБ, підвищено частоту вилікування гнійного ендобронхіту на 43,8 % та знижено частоту розвитку МТС дренажних бронхів на 48,2 %. Частоту припинення бактеріовиділення підвищено на 22 % та скорочено терміни його припинення на 1,6 місяці; підвищено на 23,2 % частоту загоєння деструкцій та скорочено середні терміни їх загоєння на 1,6 місяці.

Для вивчення динаміки показників швидкості МЦТ у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів пацієнти були розподілені на 2 групи: основну групу склали 54 хворих, які в подальшому на тлі АМБТ отримували ендобронхіальне введення АМБП (ІГМХД, Н чи Km), у групу порівняння увійшли 79 пацієнтів, які отримували лише стандартний режим АМБТ (табл. 9).

Таблиця 9

Зміни швидкості МЦТ у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки в процесі лікування

Ступінь МЦН	Основна група (n=54)				p 1-2	Група порівняння (n=79)				p 3-4	p 2-4
	На початку ІФ АМБТ		По завершенню ІФ АМБТ			На початку ІФ АМБТ		По завершенню ІФ АМБТ			
	1		2			3		4			
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		
Норма	4	7,4	30	55,6	p<0,01	3	3,8	15	18,9	p<0,01	p<0,01
I ступінь	29	53,7	17	31,5	p<0,05	39	49,4	31	39,2	p>0,05	p>0,05
II ступінь	20	37,0	7	12,9	p<0,01	30	37,9	26	33,0	p>0,05	p<0,01
III ступінь	1	1,9	0	0	p>0,05	7	8,9	7	8,9	p>0,05	p>0,05

Встановлено, що частота нормалізації дренажної функції бронхів серед хворих основної групи збільшилася на 48,2 %, що частіше, ніж у групі порівняння на 36,7 %. Достовірне зниження ступеня тяжкості МЦН діагностовано лише у хворих основної групи: частота I ступеня МЦН в основній групі знизилася на 22,2 %, а у групі порівняння лише на 10,2 %; II ступеня – на 24,1 % в основній групі, що на 20,1 % менше, ніж у групі порівняння. По завершенню ІФ АМБТ в основній групі III ступінь МЦН не діагностувався.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове рішення наукового та практичного завдання фтизіатрії – обґрунтуванню застосування ендобронхіальної терапії хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів на основі оцінки її ефективності залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.

1. Специфічне ураження бронхів, частота якого вища, ніж ендобронхіту (65,9 % проти 34,1 %; p<0,05) характеризується переважанням інфільтративної форми (89,2 %), у 78,5 % супроводжується стенозом та у 49,4 % поєднано з ендобронхітом. Проявами ендобронхіту є 100 % гнійний характер та на 44,8 % частіша дифузна локалізація. Ураження слизової оболонки бронхів без застосування ендобронхіальної терапії призводить до подовження термінів

припинення бактеріовиділення на 1,3 місяці ($5,4 \pm 0,4$ проти $4,1 \pm 0,3$), зниження частоти загоєння деструкцій на 20,8 % (50 % проти 70,8 %) та подовження термінів загоєння деструкцій на 1,7 місяці ($7,4 \pm 0,4$ проти $5,7 \pm 0,6$).

2. У 94,7 % випадків ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів діагностується порушення МЦТ переважно I та II ступенів МЦН (51,1 % і 37,6 %), яке залежить від характеру ураження бронхів: приєднання до туберкульозу бронху гнійного ендобронхіту призводить до наростання ступеня тяжкості МЦН за рахунок дифузної його локалізації.

3. Застосування ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S_6 легені та ураження слизової оболонки B_6 дозволяє підвищити на 23,9 % частоту припинення бактеріовиділення (85,2 % проти 61,3 %) зі скороченням термінів його припинення на 1,5 місяці ($4,5 \pm 0,4$ проти $6,0 \pm 0,6$), підвищити на 32,6 % частоту загоєння деструкцій (77,8 % проти 45,2 %) зі скороченням термінів їх загоєння на 1,6 місяці ($5,4 \pm 0,4$ проти $7,0 \pm 0,5$), що сприяє підвищенню ефективності лікування по завершенню ІФ АМБТ на 23,9 %.

4. Застосування ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S_{1+2} легені та ураження слизової оболонки дренажних бронхів B_1, B_2 (B_{1+2}) дозволяє підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 19,7 % (92,6 % проти 72,9 %) зі скороченням термінів його припинення на 2,1 місяці ($4,0 \pm 0,4$ проти $6,1 \pm 0,5$), підвищити частоту загоєння деструкцій на 26,2 % (74,1 % проти 47,9 %) зі скороченням середніх термінів їх загоєння на 1,6 місяці ($5,4 \pm 0,4$ проти $7,0 \pm 0,5$), що сприяє підвищенню ефективності лікування по завершенню ІФ АМБТ на 19,7 %.

5. Застосування терапії гнійного ендобронхіту при наявності деструктивного процесу у S_{1+2} чи S_6 легень у хворих на ХРТБ легень дозволяє підвищити частоту вилікування гнійного ендобронхіту на 42,6 % (94,4 % проти 51,8 %), підвищити на 26 % частоту припинення бактеріовиділення (88,9 % проти 62,9 %), скоротити терміни загоєння деструкцій на 1,6 місяці ($5,6 \pm 0,3$ проти $7,4 \pm 0,3$), що сприяє підвищенню ефективності лікування по завершенню ІФ АМБТ на 26 %.

6. Застосування у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів ендобронхіальної терапії сприяє підвищенню частоти нормалізації дренажної функції бронхів на 48,2 % (55,6 % проти 7,4 %).

7. Застосування специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів дозволяє досягти 100 % вилікування туберкульозу бронхів, підвищити частоту вилікування гнійного ендобронхіту на 43,8 % (92,5 % проти 48,7 %), знизити частоту розвитку МТС дренажних бронхів на 48,2 % (3,7 % проти 51,9 %), підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 22 % (88,9 % проти 66,9 %) зі скороченням термінів його припинення на 1,6 місяці ($4,1 \pm 0,2$ проти $5,7 \pm 0,3$), підвищити на 23,2 % частоту загоєння деструкцій (68,5 % проти 45,3 %) зі скороченням термінів їх загоєння на 1,6 місяці ($5,5 \pm 0,2$ проти $7,1 \pm 0,2$), що сприяє підвищенню ефективності лікування по завершенню ІФ АМБТ на 22 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доцільно у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів додатково на тлі стандартного режиму АМБТ включати в комплексне лікування ендобронхіальну терапію залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях:

- при наявності деструкції в S_6 легені та специфічного і неспецифічного ураження слизової оболонки дренажного бронху B_6 – ендобронхіальне введення в B_6 протитуберкульозного препарату ІГМХД по 100 мг/250 мг, розведеного у 10 мл води для ін'єкцій, через день 1 раз на добу у відповідності до маси тіла (до 40 кг – 2 мл, 40-50 кг – 8 мл, 60 кг и більше – 10 мл); курс лікування – 21 ендобронхіальне введення (42 доби);

- при наявності деструкцій у S_{1+2} легень та специфічного ураження слизової оболонки дренажних бронхів $B_1, B_2 (B_{1+2})$ – ендобронхіальне введення в $B_1, B_2 (B_{1+2})$ одного із АМБП (Н чи Км), з урахуванням даних ТМЧ, по 5 мл 10 % розчину ізоніазиду або 1 г канаміцину у фізіологічному розчині хлориду натрію. Після цього хворому накладати внутрішньоорганний електрофорез на зону S_{1+2} легені: щільність постійного струму 0,02-0,05 мА/см², тривалість процедури 25-30 хвилин. Курс лікування – 2 місяці, щоденно;

- при наявності деструкцій у S_{1+2} чи S_6 легень та неспецифічного гнійного ендобронхіту – додатково включати антибіотик широкого спектру дії доксициклін та муколітик амброксолу гідрохлорид: доксициклін по 200 мг у перший день лікування, надалі по 100 мг на добу та муколітика амброксолу гідрохлорид по 30 мг двічі на добу щоденно у перші 2 місяці лікування.

2. При локалізації деструктивного процесу в S_{1+2} легені доцільно застосовувати методику ендобронхіального введення АМБП в дренажні бронхи $B_1, B_2 (B_{1+2})$ у наступному положенні тіла (рис. 1): при нахиленні лежачого на боці ураженого S_{1+2} легені хворого на 45° вперед і потім назад з проведенням руки у строго горизонтальне положення.



а)

б)

Рис. 1 Методика ендобронхіального введення АМБП з локалізацією деструктивного процесу в S_{1+2} легені та ураженням слизової оболонки дренажних бронхів $B_1, B_2 (B_{1+2})$

3. У хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів доцільно використовувати методику діагностики порушень МЦТ шляхом визначення часу виведення із бронхіальним вмістом індикатору. У шприц набирається 0,5 мл розчину гепарину 5000 од., після чого у цей же шприц береться у пацієнта 7 мл венозної крові. У кінці проведення ФБС пацієнту вводиться по 3,5-4 мл цієї гепаринизованої крові в кожний головний бронх. Через 10-15 хвилин після ФБС пацієнт кожні 6 годин збирає мокротиння у чистий сухий посуд. У кожній порції мокротиння за допомогою «Азопірамової проби-600/6» визначається наявність гемоглобіну (Hb). Дослідження закінчується після того, як якісною реакцією наявність Hb не буде визначалася у 3-х наступних порціях мокротиння. Час повного виведення індикатору в нормі складає 18 годин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості патології бронхіального дерева у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Разнатовська, О. С. Шальмін, В. М. Хлистун, Н. О. Скороходова, А. В. Федорець // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 38–41. (*Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання статті*).

2. Частота и характер патологии слизистой бронхиального дерева у подростков, больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / Н. С. Пухальская, А. С. Шальмин, В. Н. Хлыстун, Л. И. Чернышова, Ю. А. Сыроватка, Н. И. Субботина, М. А. Прелова // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 91–95. (*Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання статті*).

3. Хлистун В. М. Ефективність ендобронхіальної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз із локалізацією специфічного процесу у верхівкових сегментах легені [Текст] / В. М. Хлистун / Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3 (24). – С. 181–185. DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103767. Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних: *Ulrich's Periodicals Directory (США), Worldcat (США), Index Copernicus, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), Google Scholar (Академія), ROAD (Франція), East View, Publons, eLibrery (РИНЦ)*.

4. Raznatovska O. M. Features of endobronchial pathology among patients with chemoresistant tuberculosis of lungs depending on a case of the previous disease [Text] / O. M. Raznatovska, V. M. Khlystun // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 4 (103). – С. 504–508. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.4.105275. (*Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання статті*). Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних: *Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory (США), Worldcat (США), Index Copernicus, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), Google Scholar (Академія), ROAD (Франція), East View, Publons, eLibrery (РИНЦ)*.

5. Спосіб ендобронхіального введення протитуберкульозних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень з локалізацією специфічного процесу у верхівкових сегментах [Текст] / Р. М. Шевченко, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський, Ю. С. Солодовник, В. М. Хлистун, В. В. Хлистун // Актуальная

инфектология. – 2014. – № 4 (5). – С. 92–94. (Пошукач: розробка способу на основі власних спостережень, обробка даних, написання статті). Журнал включений до наукометричної бази Sciece Index.

6. Эффективность лечения больных химиорезистентным туберкулёзом лёгких при наличии полостей распада в S₆ легких и сопутствующей эндобронхиальной патологией с использованием в комплексном лечении изониазид-гидроксиметилхиноксалиндиоксида [Текст] / Е. Н. Разнатовская, В. Н. Хлыстун, Н. А. Грицова, И. Н. Войтюк, Г. А. Павловский // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4 (9). – С. 55–58. (Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання статті). Журнал включений до наукометричних та спеціалізованих баз даних РІНЦ (Sciece Index), Google Scholar, Academic Resource Index (Research Bible).

7. Рациональная лекарственная терапия пациентов химиорезистентным туберкулёзом лёгких при наличии полостей распада в S₆ легких и сопутствующего гнойного эндобронхита [Текст] / Е. Н. Разнатовская., В. Н. Хлыстун, Н. А. Грицова, И. Н. Войтюк, Г. А. Павловский // Рецепт. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 91–95. (Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання статті). Міжнародний журнал.

8. Разнатовская Е. Н. Особенности поражения трахеобронхиального дерева у больных химиорезистентным туберкулёзом легких при наличии деструкции в S₆ сегменте [Текст] / Е. Н. Разнатовская, В. Н. Хлыстун // Сборник трудов конгресса : XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (22-25 октября 2013 г., г. Казань). Казань, 2013. – С. 334. (Пошукач: вибір теми, проведення ФБС, збір та обробка даних, написання тез).

9. Хлыстун В. М. Особенности патологии слизистой оболочки бронхов у больных с новыми случаями химиорезистентного туберкулеза легень [Текст] / В. М. Хлыстун // Мат. науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на химиорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (30 березня 2017, Київ). Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 2 (Додаток). – С. 123.

10. Хлыстун В. М. Характер специфического поражения бронхов у больных на химиорезистентный туберкульоз легень залежно від спектру медикаментозной резистентности [Текст] / В. М. Хлыстун // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» : тези доповідей (11-12 травня 2017 р.). Запоріжжя, 2017. – С. 122.

АНОТАЦІЯ

Хлыстун В. М. Обґрунтування застосування ендобронхіальної терапії у хворих на химиорезистентний туберкульоз легень із ураженням слизової оболонки бронхів. –Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут

фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертація присвячена обґрунтуванню застосування ендобронхіальної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень із ураженням слизової оболонки бронхів на основі оцінки її ефективності залежно від характеру ураження бронхів та локалізації специфічного процесу в легенях.

Встановлено, що наявність ураження слизової оболонки бронхів у хворих на ХРТБ легень не лише значно ускладнює перебіг захворювання і погіршує дренажну функцію бронхів, але й сприяє зниженню усіх показників ефективності антимікобактеріальної терапії. Застосування ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S₆ легені та ураження слизової оболонки B₆ сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,9 %. Застосування ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень при наявності деструкції у S₁₊₂ легені та ураження слизової оболонки дренажних бронхів B₁, B₂ (B₁₊₂) сприяє підвищенню ефективності лікування на 19,7 %. Застосування терапії гнійного ендобронхіту при наявності деструктивного процесу у S₁₊₂ чи S₆ легень у хворих на ХРТБ легень сприяє підвищенню ефективності лікування на 26 %. Застосування у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів ендобронхіальної терапії сприяє підвищенню частоти нормалізації дренажної функції бронхів на 48,2 %. Застосування специфічної та неспецифічної ендобронхіальної терапії у хворих на ХРТБ легень із ураженням слизової оболонки бронхів сприяє підвищенню ефективності лікування по завершенню інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії на 22 %.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, ураження слизової оболонки бронхів, ендобронхіальна терапія.

ABSTRACT

Khlystun V. M. Substantiation of the use of endobronchial therapy in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis with lesions of bronchial mucosa. - Manuscript.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences on the specialty 14.01.26 – phthysiology. – State institution "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the substantiation of the use of endobronchial therapy in patients with pulmonary chemo-resistant tuberculosis (CRTB) with lesions of the bronchial mucosa on the basis of evaluation of its effectiveness, depending on the nature of the bronchial lesions and localization of a specific process in the lungs.

It is established that the presence of lesion of bronchial mucosa in patients with pulmonary CRTB not only significantly complicates the course of the disease and worsens the drainage function of the bronchi, but also helps to reduce all parameters of the effectiveness of antimycobacterial therapy. The use of endobronchial therapy in patients with CRTB in case of destruction of S₆ of lung and lesions of B₆ mucosa contributes to the increase of the effectiveness of treatment by 23.9%. The use of

endobronchial therapy in patients with CRTB in case of destruction in S1 + 2 of lungs and lesions of the mucous membrane of drainage bronchi B1, B2 (B1 + 2) contributes to the increase of the effectiveness of treatment by 19.7%. The use of purulent endobronchitis therapy in case of destructive process in S1 + 2 or S6 of lung in patients with pulmonary CRTB contributes to the increase in the effectiveness of treatment by 26%. The use of endobronchial therapy in patients with pulmonary CRTB with lesion of the bronchial membrane contributes to the increase of the drainage function normalization rate of the bronchi by 48.2%. The use of specific and nonspecific endobronchial therapy in patients with pulmonary CRTB with lesion of bronchial mucosa contributes to the increase of the effectiveness of treatment after the completion of the intensive phase of antimycobacterial therapy by 22%.

Key words: pulmonary chemo-resistant tuberculosis, lesion of bronchial mucosa, endobronchial therapy.

АННОТАЦИЯ

Хлыстун В. Н. Обоснование применения эндобронхиальной терапии у больных химиорезистентным туберкулезом легких с поражением слизистой оболочки бронхов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. - Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена обоснованию применения эндобронхиальной терапии у больных химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) легких с поражением слизистой оболочки бронхов на основе оценки ее эффективности в зависимости от характера поражения бронхов и локализации специфического процесса в легких.

Установлено, что наличие поражения слизистой оболочки бронхов у больных ХРТБ легких не только значительно осложняет течение заболевания и ухудшает дренажную функцию бронхов, но и способствует снижению всех показателей эффективности АМБТ.

Применение эндобронхиальной терапии у больных ХРТБ легких при наличии деструкции в S₆ легких и поражения слизистой оболочки B₆ позволяет повысить на 23,9 % частоту прекращения бактериовыделения с сокращением сроков его прекращения на 1,5 месяца, повысить на 32,6 % частоту заживления деструкции с сокращением сроков их заживления на 1,6 месяца, что способствует повышению эффективности лечения на 23,9%.

Применение эндобронхиальной терапии у больных ХРТБ легких при наличии деструкции в S₁₊₂ легких и поражения слизистой оболочки дренирующих бронхов B₁, B₂ (B₁₊₂) позволяет повысить частоту прекращения бактериовыделения на 19,7 % с сокращением сроков его прекращения на 2,1 месяца, повысить частоту заживления деструкции на 26,2% с сокращением сроков их заживления на 1,6 месяца, что способствует повышению эффективности лечения на 19,7%.

Применение терапии гнойного эндобронхита при наличии деструкции в S₁₊₂ или S₆ легких у больных ХРТБ легких позволяет повысить частоту излечения

гнойного ендобронхита на 42,6%, повисить на 26% частоту прекращения бактериовыделения, сократить сроки заживления деструкции на 1,6 месяца, что способствует повышению эффективности лечения на 26 %.

Применение у больных ХРТБ легких с поражением слизистой оболочки бронхов эндобронхиальной терапии способствует повышению частоты нормализации дренажной функции бронхов на 48,2%.

Применение эндобронхиальной терапии у больных ХРТБ легких с поражением слизистой оболочки бронхов позволяет достичь 100 % излечения туберкулеза бронхов, повисить на 43,8 % частоту излечения гнояного ендобронхита, снизить на 48,2 % частоту развития метатуберкулезного стеноза дренирующих бронхов, повисить на 22 % частоту прекращения бактериовыделения, сократить сроки его прекращения на 1,6 месяца, повисить на 23,2 % частоту заживления деструкции, сократить сроки их заживления на 1,6 месяца, что способствует повышению эффективности лечения на 22%.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, поражение слизистой оболочки бронхов, эндобронхиальная терапия.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І СКОРОЧЕНЬ

ХРТБ	– хіміорезистентний туберкульоз
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
ФБС	– фібробронхоскопія
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ІФ	– інтенсивна фаза
ІГМХД	– ізоніазид-гідроксиметилхіноксаліндіоксид
ТБ	– туберкульоз бронхів
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості
МТС	– метатуберкульозний стеноз
Н	– ізоніазид
К _m	– канаміцин
ВШ	– відношення шансів
МЦТ	– мукоциліарний транспорт
МЦН	– мукоциліарна недостатність