

Склюев С.В., Петренко Т.И., Мышкова Е.П.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ РАСПАДА С НЕУДАЧЕЙ В ЛЕЧЕНИИ

ФГБУ "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Минздрава РФ, 630040, Новосибирск, Россия

Для корреспонденции: *Склюев Сергей Валерьевич*, канд. мед. наук, врач-эндоскопист.
E-mail: skluev_serge@ngs.ru
Correspondence to: *Sergey Sklyuev*, MD, PhD. E-mail: sklyuev_serge@ngs.ru

♦ В работе анализируются результаты лечения 102 больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с неудачей в лечении. У 49 пациентов в лечении использовали эндобронхиальный клапан, 53 пациента получали лечение согласно стандартам и составили группу сравнения. Использование эндобронхиального клапана не приводит к развитию локальных эндобронхиальных осложнений и в 14,3% случаев вызывает осложнения в течении основного заболевания, требующие изменения тактики лечения. После установки эндобронхиального клапана у 40,8% больных возникли клинические проявления присутствия эндобронхиального клапана в бронхе, все симптомы были купированы медикаментозно в течение трех недель. Установка эндобронхиального клапана приводит к различной степени разрастаниям грануляционной ткани в зоне блокации и к развитию рубцовых стенозов блокируемых бронхов в отдаленном периоде.

Ключевые слова: эндобронхиальный клапан; туберкулез; осложнения

Sklyuev S.V., Petrenko T.I., Myshkova E.P.

THE EVALUATION OF SECURITY OF APPLICATION OF ENDOBRONCHIAL VALVE IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE TUBERCULOSIS OF LUNGS IN PHASE OF DECAY AND WITH FAILURE IN TREATMENT

The Novosibirsk research institute of tuberculosis of Minzdrav of Russia, 630040 Novosibirsk, Russia

♦ The article analyzes the results of treatment of 102 patients with infiltrative destructive tuberculosis of lungs with failure in treatment. In treatment of 49 patients endobronchial valve was applied and 53 patients were treated according standards and constituted comparison group. The application of endobronchial valve results in no development of endobronchial complications and in 14.3% cases cause complications during course of disease demanding alterations of tactic of treatment. After implantation of endobronchial valve in 40.8% of patients occurred clinical manifestations of presence of endobronchial valve in bronchus and all symptoms were arrested with pharmaceuticals during three weeks. The implantation of endobronchial valve results both in growth of granular tissue of various degree in zone of blocking and in development of scar stenosis of blocking bronchi in remote period.

Keywords: endobronchial valve; tuberculosis; complication

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе стали появляться сведения о применении эндобронхиального клапана в лечении различных заболеваний легких. За рубежом этот немедикаментозный и малоинвазивный метод используется для редукции объема легкого при лечении легочной эмфиземы [1—3], для лечения больных с бронхоплевральными фистулами при пневмотораксе и у послеоперационных больных [4—8]. В России эндобронхиальный клапан используется для лечения больных со спонтанным пневмотораксом различной этиологии [9] и для лечения больных с различными формами деструктивного туберкулеза легких [10]. Несмотря на широту применения, в литературе очень мало сведений о безопасности этого метода для пациента, о возможных осложнениях и влиянии клапанной бронхоблокации на бронхиальное дерево.

Цель исследования — оценить безопасность применения клапанной бронхоблокации у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения.

Выполнено открытое контролируемое интервенционное рандомизированное исследование, в котором методом рандомизации были выделены две схожих по своим клинико-лабораторным, рентгенологическим данным, характеру течения заболевания группы больных, находившихся на лечении в отделениях Новосибирского НИИ туберкулеза.

Начало исследования — январь 2008 г., окончание — декабрь 2010 г.

Критерии включения в исследование:

1. Больные инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения.

2. Больные с длительно, в течение 5 мес и более, не закрывающимися полостями распада на фоне консервативной терапии.

3. Информированность пациента (пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия).

На основании вышеуказанных критериев в исследование были отобраны 102 пациента. У 13,7% пациентов была обнаружена тотальная очаговая диссеминация в легких. Бактериовыделителями были 40 (81,6%) больных основной группы и 42 (79,2%) — группы сравнения ($p = 0,8$, χ^2 критерий Пирсона), из них множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза обнаружена у 35 (42,7%) пациентов основной группы и у 31 (37,8%) — группы сравнения ($p = 0,12$, χ^2 критерий Пирсона).

Основная группа представлена 49 пациентами с неэффективно леченным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения, в комплексном лечении которых применяли метод клапанной бронхоблокации (эндобронхиальный клапан Medlung). В группу сравнения были включены 53 пациента с неэффективно леченным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения, получавшие комплексное лечение без применения временной окклюзии бронха обратным эндобронхиальным клапаном. Общая характеристика больных включала пол и возраст, клиниче-

ская — наличие сопутствующих заболеваний, анамнез заболевания, данные по лечению туберкулеза легких, описание рентгенологической картины, исходного состояния бронхиального дерева. Больные обеих групп получали комплексное лечение согласно стандартам ведения больных, изложенным в приказе № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. Период наблюдения за больными определялся продолжительностью их госпитализации.

Для обследования пациентов использовали клинические, лабораторные и функциональные методы исследования. Частоту развития осложнений, побочных реакций анализировали в госпитальном и отдаленном периодах.

Отдаленные результаты в основной группе оценивали через 1—3 года после удаления эндобронхиального клапана, в группе сравнения — через 1—3 года после выписки пациента из стационара на основании критериев клинического излечения, прогрессирования туберкулезного процесса, летального исхода.

По результатам получаемой терапии все пациенты обеих групп были отнесены к категории больных с неэффективным курсом химиотерапии.

По основным характеристикам случайного распределения: особенностям патологического процесса, лабораторным данным, тяжести течения заболевания, схемам проведенного базисного лечения пациенты основной группы и группы сравнения в целом были сопоставимы между собой и соответствовали контингенту больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 18.0. Определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова—Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценивая непосредственную эффективность клапанной бронхоблокации, отмечено, что положительный эффект в виде рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных осложнений, закрытия или значительного уменьшения в диаметре полостей распада в основной группе был достигнут в 42 (85,7%) случаях, а в

группе сравнения — в 30 (56,6%) случаях ($p = 0,001$, χ^2 критерий Пирсона).

Длительность окклюзии эндобронхиальным клапаном составила $201,6 \pm 14,77$ дня, максимальная — 450 дней. При оценке полученных результатов лечения учитывали влияние клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания, возникновение ятрогенных клинических симптомов, обусловленных проведением клапанной бронхоблокации, частоту развития осложнений и успешность их купирования. У большинства больных основной группы — 29 (59,2%) — после установки эндобронхиального клапана не выявлено никаких изменений в самочувствии (рис. 1). У 12 (24,5%) больных отмечено возникновение редкого кашля, который купировался самостоятельно, без дополнительной медикаментозной терапии. У 4 (8,2%) больных наблюдали появление сухого кашля, одышки при физической нагрузке, периодический подъем температуры тела до субфебрильных значений. Этим пациентам потребовалось назначение дополнительной симптоматической медикаментозной терапии. У 4 (8,2%) пациентов выявили обострение хронической обструктивной болезни легких, что потребовало проведения бронхолитической терапии. Все указанные симптомы были купированы в течение 3 нед с момента установки эндобронхиального клапана.

У 7 (14,3%) больных основной группы в процессе лечения методом клапанной бронхоблокации были выявлены осложнения, которые привели к удалению эндобронхиального клапана (рис. 2). У 1 (2,0%) больного на 97-й день лечения произошло прогрессирование туберкулезного процесса в зоне блокации, которое сопровождалось появлением слабости, повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Это осложнение обусловлено неверным определением локализации деструктивных изменений и проведением блокации соседнего сегментарного бронха, в связи с чем, вероятно, была нарушена его дренажная функция. У 1 (2,0%) больного на фоне эффективной клапанной бронхоблокации (закрытие полости распада и формирование мелкой туберкулемы) произошло закрытие тела клапана обильным разрастанием уплотнившейся грануляционной ткани. Срок клапанной бронхоблокации составил 288 дней. У этого пациента не удалось удалить эндобронхиальный клапан эндоскопическими методами, и ему было проведено хирургическое лечение в объеме резекции S_{I-II} левого легкого. Причиной данного осложнения стало высокое стояние эндоброн-



Рис. 1. Ятрогенные клинические симптомы, обусловленные проведением клапанной бронхоблокации.



Рис. 2. Развитие осложнений у больных в процессе лечения методом клапанной бронхоблокации.

Оценка эффективности клапанной бронхоблокации в зависимости от степени разрастания грануляционной ткани в блокируемом бронхе

Результат лечения	Остаточные изменения в бронхах сразу после удаления эндобронхиального клапана					
	небольшое количество грануляционной ткани		умеренное количество грануляционной ткани		большое количество грануляционной ткани	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Закрытие полости, рассасывание и уплотнение инфильтративных изменений	10	76,9	9	56,2	15	75
Уменьшение полости в диаметре, частичное рассасывание инфильтративных изменений	2	15,4	4	25,0	2	10
Без динамики	1	7,7	0	0	0	0
Прогрессирование процесса	0	0	0	0	1	5
Увеличение в размерах полости распада	0	0	3	18,8	2	10
Итого...	13	100	16	100	20	100

Примечание. $p = 0,38$, χ^2 критерий Пирсона.

хиального клапана при узком и длинном устье бронха пораженных сегментов.

У 5 (10,2%) больных основной группы на фоне лечения методом клапанной бронхоблокации произошло увеличение в диаметре размеров полости распада, с одновременным истончением стенок полости. Данное осложнение, развитие которого наблюдали в среднем через $106,8 \pm 27,8$ дня (на 61—175-й день), выявлялось при проведении контрольных рентгенологических исследований и не сопровождалось появлением каких-либо клинических симптомов.

После удаления эндобронхиального клапана оценивали остаточные изменения слизистой блокированного бронха. Сразу после удаления у всех 49 (100%) больных выявили разрастание грануляционной ткани в месте контакта тела эндобронхиального клапана и стенки блокируемого бронха. Степень разрастания грануляционной ткани определяли по размеру остаточного просвета бронха, заполненного грануляционной тканью: небольшое — когда просвет бронха перекрывался грануляционной тканью менее чем на 1/3, умеренное — при перекрытии до 2/3 просвета бронха, значительное — перекрытие просвета бронха более чем на 2/3. Небольшое количество грануляционной ткани после удаления эндобронхиального клапана было выявлено у 13 (26,5%) больных, умеренное — у 16 (32,7%), значительное — у 20 (40,1%) больных.

Проведено сопоставление эффективности лечения методом клапанной бронхоблокации со степенью разрастания грануляционной ткани (см. таблицу).

Положительный результат достигнут у 12 (92,3%) человек, неэффективным было лечение у 1 (7,7%) пациента с небольшим количеством разрастаний грануляционной ткани. При умеренном количестве разрастаний грануляционной ткани положительный эффект был достигнут в 13 (81,3%) случаях из 16. При разрастании большого количества грануляционной ткани ожидаемый эффект от лечения был достигнут у 17 (85%) пациентов, а неудовлетворительный результат — у 3 (15%), т. е. влияния степени разрастания грануляционной ткани на непосредственный результат лечения методом клапанной бронхоблокации ($p = 0,38$, χ^2 критерий Пирсона) не было выявлено.

Также не выявлена значимая корреляция между длительностью клапанной бронхоблокации и объемом разрастания грануляционной ткани ($p = 0,35$, корреляция Спирмена).

При оценке остаточных изменений в бронхах через 2 мес после удаления эндобронхиального клапана обнаружено, что у всех больных после проведения клапанной бронхоблокации была выявлена рубцовая деформация

стенки блокируемых бронхов различной выраженности. Минимальные рубцовые деформации стенки бронха выявлены у 6 (12,2%) больных. Рубцовый стеноз, при котором было перекрыто до 1/3 просвета бронха, считали стенозом I степени, до 2/3 просвета бронха — II степени, более 2/3 просвета бронха — III степени. Со стенозом I степени выявили 16 (32,7%) больных, II степени — 14 (28,6%), III степени — 13 (26,5%) больных. При изучении остаточных изменений в бронхах после удаления эндобронхиального клапана установлена прямая корреляционная связь между степенью разрастания грануляционной ткани и степенью рубцового стеноза блокируемого бронха (коэффициент корреляции Спирмена $t = 0,575$, $p = 0,01$).

Выводы

1. Установка эндобронхиального клапана в 14,3% случаев приводит к развитию осложнений, требующих изменения тактики лечения больного.
2. Клинические проявления, возникающие после установки эндобронхиального клапана, не ухудшают состояние больного и купируются симптоматической терапией в течение 3 нед.
3. После удаления эндобронхиального клапана в подавляющем большинстве случаев в зоне блокации развивается рубцовый стеноз стенки бронха различной степени выраженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Oliveira H. et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest*. 2006; 130(1): 190—9.
2. Garzon J.C. et al. Video-assisted thoracic surgery lung resection after endobronchial valve placement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 501—2.
3. Polkey M.I., Hopkinson N.S. Bronchoscopic lung volume reduction. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15(100): 99—103.
4. Anile M. Treatment of persistent air leakage with end bronchial one-way valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132(3): 711—2.
5. Fann J.I., Berry G.J., Burdon T.A. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak. *Respir. Med.* 2006; 100: 1402—6.
6. Ferguson J.S., Sprenger K., Van Natta T. Closure of a bronchopleural fistula using bronchoscopic placement of an end bronchial valve designed for the treatment of emphysema. *Chest*. 2006; 129(2): 479—81.
7. Toma T.P., Todrys K.W., Amon J.J. Reduction of persistent air leak with endoscopic valve implants. *Thorax*. 2007; 62(9): 829—32.
8. Travaline J.M. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest*. 2009; Pre-published online, April 6.
9. Tseimakh Ye., Levin A., Zimonin P., Tseimakh I., Samuilenkov A., Sinyavin A. Endobronchial valve in a complex treatment of a spontaneous pneumothorax. *ERS Annual Congress*. Barcelona; 2010: 2768.
10. Краснов Д.В., Грищенко Н.Г., Бесчетный Т.Г., Скворцов Д.А., Рейхруд М.В. Применение клапанной блокады бронха у боль-

ных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких после остеопластической торакопластики. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 9: 8—13.

REFERENCES

1. De Oliveira H. et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest*. 2006; 130(1): 190—9.
2. Garzon J.C. et al. Video-assisted thoracic surgery lung resection after endobronchial valve placement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 501—2.
3. Polkey M.I., Hopkinson N.S. Bronchoscopic lung volume reduction. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15(100): 99—103.
4. Anile M. Treatment of persistent air leakage with end bronchial one-way valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132(3): 711—2.
5. Fann J.I., Berry G.J., Burdon T.A. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak. *Respir. Med.* 2006; 100: 1402—6.
6. Ferguson J.S., Sprenger K., Van Natta T. Closure of a broncho-pleural fistula using bronchoscopic placement of an end bronchial valve designed for the treatment of emphysema. *Chest*. 2006; 129(2): 479—81.
7. Toma T.P., Todrys K.W., Amon J.J. Reduction of persistent air leak with endoscopic valve implants. *Thorax*. 2007; 62(9): 829—32.
8. Travaline J.M. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest*. 2009; Pre-published online, April 6.
9. Tseimakh Ye., Levin A., Zimonin P., Tseimakh I., Samuilenkov A., Sinyavin A. Endobronchial valve in a complex treatment of a spontaneous pneumothorax. *ERS Annual Congress*. Barcelona; 2010: 2768.
10. Krasnov D.V., Grishchenko N.G., Beschetyy T.G., Skvortsov D.A., Reykhrud M.V. The use of valve stem bronchus blockade in patients with advanced fibro-cavernous pulmonary tuberculosis after osteoplastic thoracoplasty. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 9: 8—12. (in Russian)

Поступила 18.08.13
Received 18.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.127-053.2-085-008.9-074

Бершова Т.В., Баканов М.И., Басаргина Е.Н., Гасанов А.Г., Иванов А.П., Монаенкова С.В.

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РЕМОДУЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН. 119991, Москва, Россия

Для корреспонденции: *Бершова Татьяна Владимировна*, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии. E-mail: bershova@nczd.ru
Correspondence to: *Tatyana Bershova*, MD, PhD, DSc, prof., leading researcher of the clinical biochemistry laboratory. E-mail: bershova@nczd.ru

♦ Совершенствование методов лечения хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у детей является актуальной проблемой детской кардиологии. В работе представлены комплексные клинико-биохимические данные обследования детей с ДКМП, в комплексную терапию которых включены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ).

На основании исследования в сыворотке крови концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП), их тканевого ингибитора (ТИМП-1), содержания отдельных компонентов апоптоза, супероксиддисмутазы (СОД) и общего оксида азота (NO) прослежены изменения этих биологически активных агентов в сыворотке крови детей с различной стадией нарушения кровообращения (НК) до и после применения кардиопротекторной терапии.

Показано, что улучшение клинического состояния пациентов с НК I—IIA стадией сопровождается тенденцией к нормализации содержания ММП, ТИМП и снижением степени апоптотической клеточной гибели, что может быть обусловлено способностью ИАПФ и БАБ подавлять повышенный синтез ММП и процессы апоптоза вследствие снижения степени гипоксического поражения кардиомиоцитов. У детей с НК IIB—III стадии устойчивость к проводимой терапии может являться следствием повышенной эндогенной продукции NO.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы; апоптоз; оксид азота; супероксиддисмутазы; недостаточность кровообращения

Bershova T.V., Bakanov M.I., Basargina E.N., Gasanov A.G., Ivanov A.P., Monaenkova S.V.

THE DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF RE-MODULATING OF MYOCARDIUM IN CHILDREN WITH DILATATION CARDIOMYOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY

The research center of children health of the Russian academy of medical sciences, 119991 Moscow, Russia

♦ The development of methods of treatment of chronic cardiac insufficiency under dilation cardiomyopathy in children is an actual issue of children cardiology. The article presents complex clinical biochemical results of examination of children with chronic cardiac insufficiency under dilation cardiomyopathy. The complex therapy included inhibitors of angiotensin converting enzyme and β -adrenoceptor antagonists. On the basis of analysis in blood serum concentrations of matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1, content of single components of apoptosis, superoxide dismutase and total nitrogen oxide the alterations of these biologically active agents in blood serum of children with different stage of circulatory disturbance prior and after application of cardio-protection therapy.

It is demonstrated that amelioration of clinical conditions of patients with circulatory disturbance stage I-IIA is followed by tendency to normalization of content of matrix metalloproteinase, matrix metalloproteinase tissue inhibitor-1 and decreasing of degree of apoptosis cell destruction. This trend can be caused by capacity of inhibitors of angiotensin converting enzyme and β -adrenoceptor antagonist to suppress increased synthesis of matrix metalloproteinase and processes of apoptosis due to decreasing of degree of hypoxic damage of cardiac hystiocytes. In children with circulatory disturbance stage IIB-III resistance to the applied therapy can be a consequence of increased endogenous production of nitrogen oxide.

Keywords: matrix metalloproteinase; apoptosis; nitrogen oxide; superoxide dismutase; circulatory insufficiency

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является грозным осложнением кардиомиопатий у детей. Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, при котором развиваются изменения, получившие название феномена ремоделирования мио-

карда (РМ). Своеобразие процессов РМ является атрибутом структурно-функциональной дезорганизации его тканей. Основные патоморфологические звенья структурной перестройки миокарда включают апоптоз гладкомышечных клеток (ГМК), транслокацию и нарушение