

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.24 - 002. 54 -08:616.25 – 003.219

ШЕЙФЕР
Юрий Альбертович

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И КОРРЕКЦИЯ
КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям
14.01.16 – фтизиатрия, 14.03.03 – патологическая физиология

Гродно, 2019

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научные руководители: **Гельберг Илья Самуилович,**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Зинчук Виктор Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Позднякова Анастасия Семёновна,**
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Нечипуренко Наталия Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Оппонирующая организация учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «01» марта 2019 года в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: (0152) 72 25 04, e-mail: ped2@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «31» января 2019 года

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь за последние 10 лет на фоне ежегодного снижения заболеваемости, общей численности континентов и бактериовыделителей отмечается рост удельного веса пациентов с лекарственно-устойчивым (ЛУ) туберкулезом (ТБ), в период с 2008 г. до 2013 г. – с 44,8 до 69,7%, в 2016 г. – до 81,9%, в 2017 г. – до 79,9% [Гуревич Г. Л., 2017]. В структуре ЛУ-ТБ значительное место занимает широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и пре-ШЛУ [Кривонос П. С., 2018; Lange C., 2018; Rijn S. P., 2018].

Проблема лечения ЛУ ТБ продолжает оставаться наиболее актуальной в современной фтизиатрии для всего мирового сообщества, показатели излечения не превышают 65% [Гаипов Р. Г., 2017; Tornheim J. A., 2018; Kawatsu L., 2018]. При деструктивных формах ТБ, особенно при наличии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и ШЛУ *M.tuberculosis* (МБТ), один из путей повышения эффективности терапии – применение коллапсотерапевтических методик в разных модификациях наряду с хирургическим лечением [Ловачева О. В., 2017]. Однако следует отметить, что многие вопросы при их использовании и оценке эффективности остаются все еще не разработанными и малоизученными.

В настоящее время в патогенезе ТБ большое значение придается оксидативному стрессу, развитие которого связано с образованием избыточного количества свободных радикалов и снижением уровня антиоксидантной защиты [Каминская Г. О., 2012]. Кислородзависимая природа образования свободных радикалов предполагает влияние кислородтранспортной функции (КТФ) крови на активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Зинчук В. В., 2016; Liu W. L., 2018]. Прооксидантно-антиоксидантный баланс при данной патологии сдвигается в сторону истощения резерва антиоксидантной защиты [Насырджанова Х. Р., 2017], а избыток соединений радикальной природы становится важным патогенетическим фактором структурно-функциональных нарушений [Пашенко И. Г., 2011]. В то же время роль кислородзависимых процессов в генезе данного заболевания и в условиях искусственного пневмоторакса (ИП) изучена совершенно недостаточно. Учитывая развитие оксидативного стресса при ТБ легких, целесообразно изучение особенностей формирования КТФ крови и свободнорадикальных процессов при рассматриваемой патологии для оценки их вклада в генез данной нозологической формы и коррекции в процессе комплексного лечения.

Таким образом, совершенствование методов комплексного лечения деструктивных форм ТБ легких и их патогенетическое обоснование – актуальная задача современной фтизиатрии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация выполнена в рамках научной темы НИЛ учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Оценка основных маркеров метаболизма гипоксических состояний при экзогенных и эндогенных интоксикациях и патологии сердечно-сосудистой системы и разработка методов их коррекции» по заданию Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицина, подгруппа молекулярные и клеточные биотехнологии» (№ государственной регистрации: 20162734 от 11.07.2016, 2016-2018 гг.).

Диссертационное исследование соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19 апреля 2010 г. (п. 4. Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения); на 2016-2020 гг., утвержденному постановлением Советом Министров Республики Беларусь № 190 от 12 марта 2015 г. (п. 4 Медицина и фармацевтика).

Цель исследования: разработать и обосновать алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких на основе анализа эффективности химиотерапии и оценки кислородзависимых процессов данной патологии.

Задачи исследования:

1. Провести анализ результатов химиотерапии деструктивных форм туберкулеза легких и разработать метод прогнозирования исходов.
2. Установить особенности кислородтранспортной функции крови и характер свободнорадикальных процессов при разных клинических формах туберкулеза легких.
3. Разработать методы прогнозирования сроков и длительности наложения искусственного пневмоторакса в условиях проведения химиотерапии деструктивного туберкулеза легких.
4. Разработать алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких и доказать эффективность его применения.
5. Определить характер изменения кислородсвязывающих свойств крови и основных параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях предлагаемого комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких.

Научная новизна

Доказано, что сохранение деструкции легочной ткани при туберкулезе, даже при прекращении бактериовыделения после интенсивной фазы химиотерапии, приводит к снижению эффективности лечения, прогрессированию процесса с исходом в фиброзно-кавернозный туберкулез легких, к амплификации лекарственной устойчивости и сопровождается высоким уровнем летальности.

Впервые выявлены основные предикторы и разработаны методы прогнозирования: сохранения полостей распада при деструктивных формах туберкулеза легких в условиях проведения химиотерапии [патент № 22080 от 30.08.2018], сроков наложения и длительности применения искусственного пневмоторакса в комплексной терапии [патент № 22153 от 30.10.2018]. На основании полученных результатов разработан алгоритм комплексного лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких и доказана его эффективность [Инструкция по применению № 024-0417 от 14.04.2017].

Впервые установлен характер изменения кислородзависимых процессов при туберкулезе легких, проявляющийся смещением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, сдвигом прооксидантно-антиоксидантного баланса в сторону активации процессов перекисного окисления липидов и снижением резерва антиоксидантной защиты. Выявленное увеличение содержания нитрат/нитритов в плазме крови при данной патологии имеет существенное значение для формирования кислородтранспортной функции крови и активности свободнорадикальных процессов при исследуемых формах туберкулеза.

Впервые показано, что положительный эффект комплексного лечения, включающий наложение искусственного пневмоторакса, реализуется через усиление антиоксидантного потенциала, снижение активности перекисного окисления липидов и вклада механизмов транспорта кислорода крови.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с туберкулезом легких, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани при прекращении бактериовыделения, установлена высокая доля неэффективного лечения (28,6-57,4%), перехода в фиброзно-кавернозный туберкулез (16,7-35,3%), амплификации лекарственной устойчивости, частого возникновения широкой лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* (до 38,2%), высокий уровень летальности (21,4-36,7%). Предикторами для определения вероятности сохранения полостей распада у пациентов с деструктивным туберкулезом легких на фоне химиотерапии являются: его клиническая форма, количество полостей распада, наличие синдрома зависимости от алкоголя, сроки абациллирования.

2. В патофизиологических механизмах компенсации нарушений при разных формах туберкулеза легких важная роль отводится сдвигу кривой диссоциации

оксигемоглобина вправо, направленному на улучшение оксигенации тканей, и росту активности L-аргинин-NO системы. Активность свободнорадикального окисления увеличивается при распространенном туберкулезном процессе, наличии деструкции в легочной ткани, бактериовыделения и, в особенности, множественной лекарственной устойчивости.

3. Установлены предикторы для определения сроков наложения искусственного пневмоторакса в условиях химиотерапии: возраст пациента, наличие множественной лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* и диаметр полости распада, а также для определения длительности применения искусственного пневмоторакса: пол, распространенность процесса, характер лекарственной устойчивости, наличие интоксикационного синдрома.

4. Разработанный алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких позволяет персонифицировать коллапсотерапевтические методы. Использование данного алгоритма позволяет достичь абациллирования в более ранние сроки (до 6 месяцев – у 61,9%); повысить частоту закрытия полостей на 39,6%, добиться повышения клинического излечения (по данным отдаленных результатов лечения) на 23,8%, снижения амплификации лекарственной устойчивости – на 14,3%, летальности – на 11,9%.

5. Эффект предложенного варианта комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких, включающий коллапсотерапию, реализуется в значительной степени через коррекцию патогенетических кислородзависимых механизмов, а именно кислородтранспортной функции крови и газотрансмиттера NO, ведущих к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научными руководителями определены тема, цель и задачи, выбраны методы и дизайн исследования, на основании полученных результатов сформулированы положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно изучена литература по теме научно-исследовательской работы; проведены патентно-информационный поиск; отбор пациентов для исследования и формирование групп, клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами, освоена методика и осуществлено наложение ИП пациентам; выполнены анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных; ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных медицинских карт пациентов с деструкцией легочной ткани, забор биологического материала и подготовка его для исследования, анализ и интерпретация полученных данных. Проведен статистический анализ полученных результатов. Измерение показателей, характеризующих кислородзависимые процессы в крови, проведено при технической поддержке исследовательской группы по изучению газотранспортной функции крови научно-исследовательской лаборатории учреждения образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

Основные результаты, полученные автором и представленные в диссертации, изложены в научных публикациях. Анализ результатов лечения деструктивного ТБ легких и возможности прогнозирования его исходов представлены в статьях [5, 7] и в материалах конференций [17, 18, 32, 33, 39], личный вклад диссертанта – 92%. Характеристика кислородзависимых процессов при туберкулезе легких представлена в статьях [6, 9], материалах конференций [19, 22, 26, 29, 31], личный вклад диссертанта – 90%. Алгоритм комплексного лечения деструктивных форм ТБ и его обоснование отражены в статьях [1-4, 7, 8], материалах конференций [10-16, 20, 21, 23-25, 27, 28, 30, 32, 34-39], личный вклад диссертанта – 90%.

Суммарное доленое участие автора в научных публикациях, написанных в соавторстве, составило 90%. По теме диссертации подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [40] – вклад соискателя 90%, получены два патента [41, 42].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные научные положения и результаты диссертации представлены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «Stop TB» (Гродно, 2011); конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д. А. Маслакова (Гродно, 2012); ежегодных итоговых научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2013, 2016, 2017, 2018); Международном форуме русскоговорящих врачей «Новая волна в медицине» (Рига – Юрмала, 2013); Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2014); научно-практических конференциях XXXIII и XXXV Zjazdu polskiego towarzystwa chorob płuc (Jachranka k. Warszawy, 2014, 2018); областной научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: вызовы времени» (Гродно, 2016); международных научно-практических конференциях «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2016, 2018); IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине 2017» (Гродно, 2017); конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец (Гродно, 2017); научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2018).

Разработана и утверждена инструкция по применению, получены 2 патента. Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения Гродненской области: «Гродненский областной клинический центр «Фтизиатрия», Лидский противотуберкулезный диспансер, областная

туберкулезная больница «Бояры», учреждения здравоохранения «Республиканская туберкулезная больница «Новоельня»», государственного учреждения «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», а также учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 14 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

Основные положения диссертации опубликованы в 42 научных работах (9 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 3,1 авторского листа; 24 статьи в сборниках трудов и материалах конференций – 4,5 авторского листа; 6 тезисов в материалах съездов и конференций – 0,21 авторского листа, 1 инструкция по применению, 2 патента. Без соавторов опубликовано 14 работ. Общий объем всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 7,8 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах текста на русском языке, иллюстрирована 15 рисунками и 28 таблицами, структурирована и состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 304 источника литературы (243 русскоязычных, 61 англоязычный), списка публикаций соискателя (42 авторские работы), приложений, включающих инструкцию по применению, 2 патента, 14 актов внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Всего обследовано 450 пациентов с активным ТБ легких, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения ГОКЦ «Фтизиатрия» за период 2009-2015 гг. и 23 практически здоровых человека в качестве группы контроля при изучении кислородзависимых процессов. Дизайн исследования включал рандомизированное, контролируемое, ретроспективное и проспективное, когортное изучение данных групп пациентов.

В ретроспективное исследование были включены 288 пациентов (230 пациентов для анализа результатов лечения деструктивного ТБ легких и возможности прогнозирования его исходов, 58 – с целью разработки прогнозирования сроков наложения и длительности применения ИП в условиях

химиотерапии (ХТ).

В проспективное – 162 пациента (120 – выявление особенностей КТФ крови и характер свободнорадикальных процессов при разных клинических формах ТБ легких, а также в зависимости от характера патологического процесса, 42 пациента – разработка алгоритма комплексного лечения деструктивных форм ТБ легких и оценка его эффективности; определение характера изменения основных параметров КТФ крови и ее прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях комплексного лечения.

Критерии включения в ретроспективное исследование: наличие деструкции легочной ткани при очаговом, инфильтративном, подостром диссеминированном ТБ легких, туберкулезе, кавернозном ТБ легких. *Критерии исключения*: туберкулезные процессы без деструкции, милиарный, хронический диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ), цирротический ТБ легких, казеозная пневмония. *Критерии включения* в проспективное исследование для оценки эффективности ХТ и ИП: очаговые, инфильтративные, подострые диссеминированные туберкулезные процессы легких в фазе распада, кавернозный ТБ легких. *Критерии исключения*: туберкулезные процессы без деструкции, милиарный, хронический диссеминированный ТБ легких, ФКТ, цирротический ТБ легких, казеозная пневмония и туберкулемы, наличие сердечной недостаточности II Б степени и выше, дыхательная недостаточность II-III степени. *Критерии включения* в проспективное исследование для оценки особенностей кислородзависимых процессов при ТБ легких: очаговый, инфильтративный и подострый диссеминированный ТБ легких, кавернозный ТБ легких, туберкулема. *Критерии исключения*: милиарный, хронический диссеминированный ТБ, ФКТ, цирротический ТБ легких, казеозная пневмония, сердечная недостаточность II Б степени и выше, дыхательная недостаточность II-III степени, анемия тяжелой степени.

ХТ проводилась согласно утвержденным клиническим протоколам. Для наложения ИП использовали аппарат Качкачева. Эффективность лечения на стационарном этапе оценивалась по общепринятым фтизиатрическим критериям: частота и сроки абациллирования, частота закрытия полостей распада. Оценка результатов лечения пациентов производилась с использованием стандартных определений исходов лечения ТБ согласно клиническому руководству, утвержденному приказом МЗ РБ от 30.05.2017 № 601. Отдаленные результаты оценивались по следующим результатам: «клиническое излечение», «формирование ФКТ», «смерть».

Оценка КТФ крови проводилась с помощью микрогазоанализатора «Syntesis-15» фирмы «Instrumentation Laboratory» путем изучения следующих параметров: величины pO_2 , pCO_2 , pH, насыщения крови кислородом (SO_2), кислородной емкости крови (КЕК) в исследуемых пробах крови при температуре 37°C. Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) оценивалось по показателю $p50_{\text{станд}}$. Затем

рассчитывался $p50$ при реальных значениях pH , pCO_2 и температуры ($p50_{реал}$) [Severinghaus J. W., 1996]. На основании полученных данных по уравнению Хилла определялось положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Кислотно-основное состояние крови определялось на основе номограмм Siggard-Andersen. Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса оценивалось по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), уровню малонового диальдегида (МДА), которые оценивали спектрофотометрически [Камышников В. С, 2002]. Активность каталазы регистрировали по количеству окрашенного продукта в реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием на спектрофотометре «Solar» PV1251C [Камышников В. С, 2002]. Содержание восстановленного глутатиона изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [1968]. Уровень церулоплазмينا определяли методом Равина [2005]. Концентрацию α -токоферола и ретинола в плазме оценивали по методу S. T. Taylor [1976]. Продукцию NO оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов в плазме крови с помощью реактива Грисса [Schulz K. et al., 1999].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 10,0 и офисного приложения Excel. Для определения соответствия полученных значений закону нормального распределения применяли тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значений вычислялось среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (s). Для сравнения количественных совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, применили t -критерий Стьюдента. При несоответствии нормальному распределению рассчитывалась медиана (Me) и 25-75% квартили. Для анализа значимости различий количественных признаков двух связанных совокупностей использовали тест Вилкоксона. Для оценки различий одновременно между тремя и более выборками применяли тест Краскела-Уоллиса. Проверку гипотез о наличии либо отсутствии связи между качественными признаками в группах проводили с использованием точного критерия Фишера, хи-квадрата. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для построения математической модели прогнозирования с помощью анализа «Логистическая регрессия» определяли прогностическое значение изучаемых показателей. Расчет чувствительности, специфичности осуществлялся на основе построения и анализа ROC-кривых.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты успешного лечения лиц с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) МБТ, выписанных с деструкцией, когорта 2009-2012 гг.: через 6 месяцев – 68,4%, неэффективное лечение – 5,2%, летальность – 26,4%, в том числе смертность от других причин – 21,2%. У пациентов с ЛЧ МБТ, выписанных с закрытием полостей распада, когорта 2009-2012 гг.: успешное лечение составило 90% ($p < 0,05$), в 10%

($p > 0,05$) случаев наблюдалось неэффективное лечение, но отсутствовали летальные исходы. Результаты лечения пациентов с МЛУ МБТ к 24 месяцам, когорта 2009-2012 гг.: успешное лечение составило, соответственно, 27,9% в группе пациентов, выписанных с деструкцией легочной ткани, 77,5% ($p < 0,05$) – у пациентов, выписанных с закрытием полостей распада, частота неэффективного лечения – 57,4 и 7,7% ($p < 0,05$), соответственно, смертность от других причин – 2,9 и 2,5% ($p > 0,05$), потеря для последующего наблюдения – 11,8 и 12,5%, соответственно. Отдаленные результаты лечения данных групп пациентов: клиническое излечение в 36 месяцев составило 29,4 и 75,0% ($p < 0,05$), в 48 месяцев – 38,2 и 72,7% ($p < 0,05$). Летальность, соответственно, составила 14,7 и 2,5% ($p < 0,05$) в 36 месяцев и 36,7 и 7,5% ($p < 0,05$) в 48 месяцев. Прогрессирование туберкулезного процесса с последующей хронизацией и развитием ФКТ – 13,2 и 0% ($p < 0,05$) в 36 месяцев и 35,3 и 5,0% ($p < 0,05$) – в 48 месяцев. В группе пациентов с МЛУ МБТ, выписанных с деструкцией легочной ткани, в 47,1% случаев наблюдался разный характер амплификации ЛУ. В группе пациентов с МЛУ МБТ, выписанных с закрытием полостей распада, амплификация ЛУ установлена в 5,0% случаев ($p < 0,05$).

Результаты лечения пациентов с МЛУ МБТ, когорта 2012-2015 гг.: успешное лечение у пациентов, выписанных с деструкцией легочной ткани, составило 40,5%, у пациентов с закрытием полостей распада – 70,7% ($p < 0,05$), неэффективное лечение составило, соответственно, 28,6 и 7,3% ($p < 0,05$), потеря для последующего наблюдения – 9,5 и 12,2% ($p > 0,05$), соответственно, летальность – 21,4 и 9,8% ($p < 0,05$), соответственно. Следует отметить, что в ОГ смертность от ТБ составила 14,4%, в ГС – 0% ($p < 0,05$). Отдаленные результаты лечения пациентов, выписанных с деструкцией легочной ткани, достоверно ниже, чем у пациентов с закрытием полостей распада. Клиническое излечение наблюдалось в 54,7 и 73,1% случаев ($p < 0,05$), соответственно. При сохраняющейся деструкции летальность – 21,4%, при ликвидации деструкции – 9,8% ($p < 0,05$). В 16,7% случаев наблюдается развитие ФКТ при отсутствии данного факта в условиях закрытия полостей распада. Амплификация ЛУ в ОГ установлена в 28,6% случаев, в ГС – в 7,3% ($p < 0,05$).

Используя метод пошаговой регрессии, нами получен конечный набор переменных – предикторов сохранения полостей распада у пациентов с деструктивными формами ТБ. Построено регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности сохранения полостей распада на фоне ХТ:

$$Z_1 = 6,456 - 4,907 * КФ - 3,682 * КП - 2,169 * СЗА - А \quad (1),$$

где: КФ=0 при инфильтративном ТБ легких в фазе распада; КФ=1 при кавернозном;

КП=0 при наличии 1 полости распада; КП=1 при наличии 2-х полостей и более;

СЗА – синдром зависимости от алкоголя (0 – признака нет, 1 – признак есть);

А=0 абациллирование получено в срок до 3 месяцев; А=4,115 – 3-4 месяца;

А=5,189 – 5-6 месяцев; А=25,249 – при отсутствии абациллирования.

С помощью ROC-анализа построена соответствующая кривая и определена точка разделения – -1,304. При $Z \geq -1,304$ прогнозируем закрытие полости распада на фоне ХТ, если $Z < -1,304$ – полость распада не закроется. Чувствительность метода составляет 97,0%, специфичность – 80,6%.

При изучении КТФ крови выявлено снижение КЕК на 13,1% при малых формах ТБ легких, ($p < 0,05$) и более выражено по мере прогрессирования процесса: при инфильтративном – на 27,7% ($p < 0,05$), при диссеминированном – на 20,9% ($p < 0,05$). Уменьшение SO_2 наиболее выражено при диссеминированном, инфильтративном и кавернозном ТБ легких, соответственно, – на 31,6% ($p < 0,05$), 17,6% ($p < 0,05$) и 15,3% ($p < 0,05$), а при малых формах данного заболевания различие недостоверно. Величина pO_2 наиболее снижена при диссеминированном ТБ – на 12,5% ($p < 0,05$). Выявлено увеличение $p50_{\text{реал}}$ при диссеминированном ТБ легких на 22,0% ($p < 0,05$), при инфильтративном – на 11,2% ($p < 0,05$). Увеличение показателя $p50_{\text{реал}}$ отражает сдвиг КДО при реальных условиях циркуляции вправо (рисунок 1) и является типичной реакцией на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности функции внешнего дыхания. При ограниченном ТБ $p50_{\text{реал}}$ возрастает на 4,9% ($p > 0,05$), при распространенном – на 14,6% ($p < 0,05$).

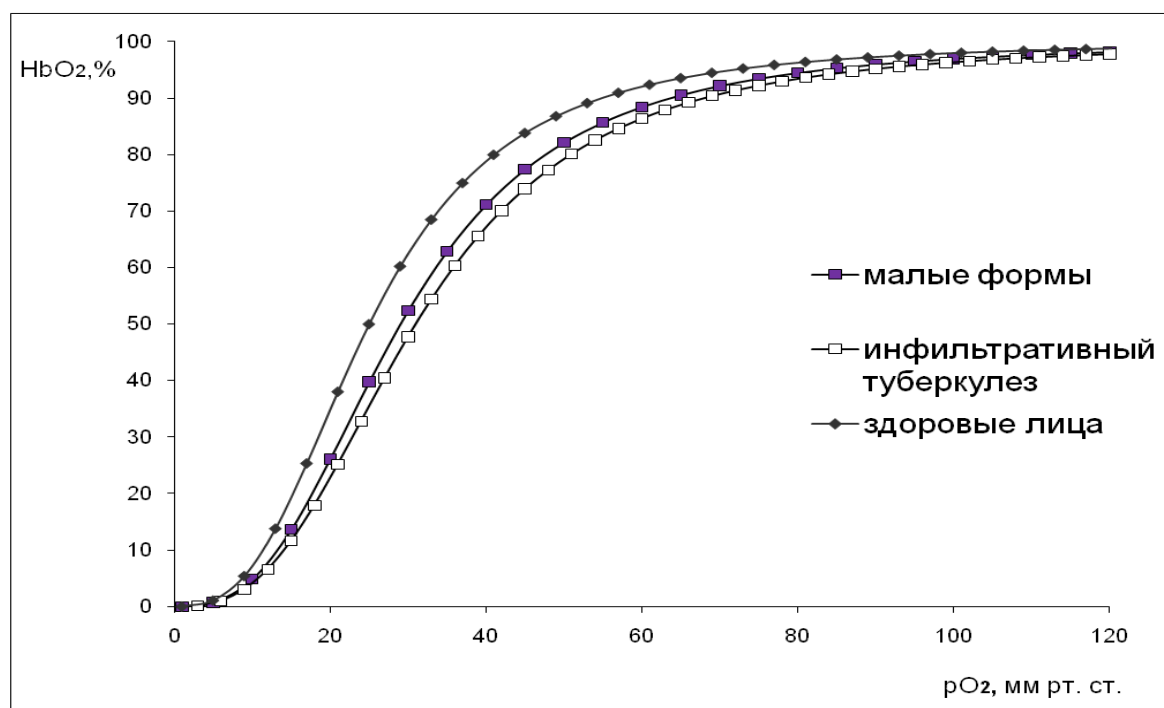


Рисунок 1. – Кривая диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH, pCO₂

При наличии полости распада в легких увеличение $p50_{\text{реал}}$ происходит на 13,1% ($p < 0,05$), при ее отсутствии – на 6,0% ($p > 0,05$). При бактериовыделении и МЛУ МБТ увеличение $p50_{\text{реал}}$ составляет 10,5% ($p < 0,05$) и 9,9% ($p < 0,05$), соответственно. При МБТ минус и отсутствии МЛУ МБТ увеличение $p50_{\text{реал}}$ составляет 6,3% ($p > 0,05$) и 7,1% ($p < 0,05$), соответственно.

При определении показателей свободнорадикального окисления установлено, что концентрация ДК в плазме увеличивается при ТБ легких в 4,0 раза ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение данного показателя отмечалось при распространенном процессе – в 5,4 раза ($p < 0,05$), при ограниченном – в 3,2 раза ($p < 0,05$). При процессе с наличием бактериовыделения наблюдалось увеличение ДК в плазме в 4,2 раза ($p < 0,05$), при МБТ минус – в 2,9 раза ($p < 0,05$). Прирост уровня ДК в эритроцитарной массе при ТБ легких отмечался в 3,4 раза ($p < 0,05$), но при распространенном процессе – в 4,2 раза ($p < 0,05$), при ограниченном – в 2,7 раза ($p < 0,05$). Более выраженный прирост данного параметра наблюдали при бактериовыделении – в 3,95 раза ($p < 0,05$), при отсутствии МБТ – в 2,5 раза ($p > 0,05$). При ТБ легких наблюдается увеличение уровня МДА в плазме на 98,9% ($p < 0,05$). Значительный прирост МДА в эритроцитарной массе происходит при распространенном туберкулезном процессе – на 185,7% ($p < 0,05$), при ограниченном ТБ легких имеется повышение данного показателя на 82,9% ($p > 0,05$). При наличии деструкции рост МДА в эритроцитарной массе составил 164,5% ($p < 0,05$), при ее отсутствии – 96,2% ($p < 0,05$). При наличии МБТ плюс происходит значительный прирост МДА в эритроцитарной массе – на 146,9% ($p < 0,05$), при МБТ минус – на 56,5% ($p > 0,05$).

По мере прогрессирования туберкулезного процесса в легких происходит снижение показателей антиоксидантной защиты. Снижение активности каталазы по сравнению с группой здоровых лиц наиболее значимо при диссеминированном ТБ – на 18,1% ($p < 0,05$), в меньшей степени при малых формах – на 13,5% ($p < 0,05$), кавернозном – на 13,1% ($p < 0,05$) и инфильтративном ТБ – на 12,4% ($p < 0,05$). Уменьшение уровня восстановленного глутатиона наблюдалось на 23,2% при диссеминированном и на 21,6% ($p < 0,05$) – при инфильтративном ТБ легких, менее выраженное – при кавернозном ТБ легких – на 17,1% ($p < 0,05$), при малых формах ТБ легких – на 14,3% ($p < 0,05$). Выраженные изменения концентрации церулоплазмينا отмечалось при диссеминированном и инфильтративном ТБ – увеличение по сравнению с группой здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 1,3 раза ($p < 0,05$), соответственно, менее значимое увеличение – при малых формах ТБ – в 1,3 раза ($p < 0,05$) и при кавернозном – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Наиболее значимое снижение концентрации α -токоферола отмечено при диссеминированных формах – на 74,4% ($p < 0,05$), менее выраженное при малых формах – на 63,8% ($p < 0,05$).

Концентрация нитрат/нитритов меняется по мере распространенности и тяжести туберкулезного воспаления. Так, при диссеминированном ТБ легких она увеличивается на 49,6% ($p < 0,05$), в то время как при малых формах – на 27,2% ($p < 0,05$). При распространенном туберкулезном воспалении наблюдается рост данного параметра на 44,0% ($p < 0,05$), при ограниченном – на 28,7% ($p < 0,05$).

Для определения возможности прогнозирования сроков наложения ИП в условиях ХТ нами были отобраны 58 пациентов с деструктивным ТБ, у которых в лечении использовали ХТ наряду с ИП. Когорта пациентов была разделена на 2

группы: 1-я – пациенты, у которых срок ХТ до наложения ИП составил от 3 до 6 месяцев (n=46); 2-я – пациенты, где этот срок был более 6 месяцев (n=12). Используя метод пошаговой регрессии, получен конечный набор переменных – предикторов сроков наложения ИП в условиях ХТ. Построено регрессионное уравнение:

$$Z_2 = -5,617 + 1,305*(B) + 3,617*(МЛУ) + 1,344*(Д) \quad (2),$$

где: B=1 – возраст более 30 лет; B=0 – возраст пациента менее 30 лет или равен 30 годам;

МЛУ=1 при ее наличии и равно 0 при отсутствии;

Д=1, если диаметр полости распада более 2 см; Д=0, если диаметр менее 2 см или равен 2 см.

Для определения устойчивости и эффективности построенной модели прогнозирования сроков ХТ до начала наложения ИП проведена оценка ее работоспособности на экзаменационной выборке (n=42). Срок ХТ до начала наложения ИП составил 3 месяца у 32 пациентов (76,2%), от 3 до 6 месяцев – 10 пациентов (23,8%). С помощью ROC-анализа была построена соответствующая кривая и определена точка разделения – -2. При $Z_2 \leq -2$ прогнозируем срок ХТ до наложения ИП до 3 месяцев. Если $Z_2 > -2$, прогнозируем срок ХТ до наложения ИП 6 месяцев и более. Чувствительность метода составляет 90,0%, специфичность – 75%.

Для разработки метода прогнозирования длительности применения ИП в лечении деструктивных форм туберкулеза легких отобраны 58 пациентов, разделенных на 2 группы: 1-я – пациенты, у которых на фоне комплексного лечения наблюдалось заживление полости распада в течение 3 месяцев существования ИП (n=18); 2-я – заживление полости распада в течение 6 месяцев существования ИП (n=40). С помощью метода пошаговой регрессии получен конечный набор переменных – предикторов длительности применения ИП при лечении деструктивных форм ТБ легких. Построено регрессионное уравнение:

$$Z_3 = -1,076 + 1,385*(МЛУ) + 1,315*(Пр) + 1,357*(пол) + 0,835*(ИС) \quad (3),$$

где: МЛУ=1 при ее наличии и равно 0 при отсутствии;

Пр=1 при наличии туберкулезного процесса в объеме двух и более сегментов;

Пр=0 – при процессе менее двух сегментов;

Пол=1 – женский пол и 0 – мужской пол;

ИС=1 – при наличии интоксикационного синдрома, ИС=0 – при его отсутствии.

Для определения устойчивости и эффективности предложенной модели прогнозирования длительности применения ИП при деструктивном ТБ проведена оценка ее работоспособности на экзаменационной выборке (n=42). Длительность ИП в данной группе составила 3 месяца у 20 пациентов (47,6%) и у 22 (52,4%) – до 6 месяцев. С помощью ROC-анализа была построена ROC-кривая и определена точка разделения 1,07. При $Z_3 \leq 1,07$ прогнозируем закрытие полости распада в течение 3-х месяцев существования ИП. Если $Z_3 > 1,07$ – полость распада за данный период времени не закроется, ИП следует вести до 6-ти месяцев. Чувствительность метода составляет 65,5%, специфичность – 83,3%. На основании полученных данных был

обоснован алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулёза лёгких (рисунок 2).

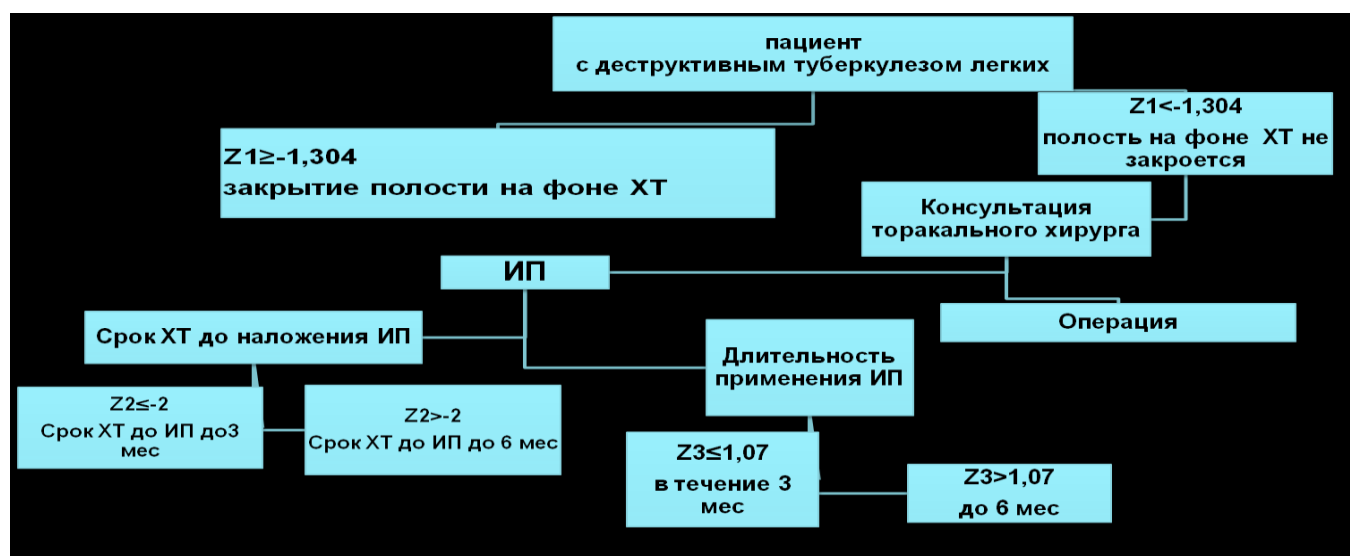


Рисунок 2. – Алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких

К моменту прекращения ИП в основной группе (ОГ) в 95,2% было достигнуто прекращение бактериовыделения, в 93% – закрытие полости распада. В группе сравнения (ГС) показатель абациллирования составил 88,1% ($p > 0,05$), закрытие полостей распада достигнуто в 52,4% ($p < 0,05$) случаев. В срок до 6-ти месяцев абациллирование в ОГ достигнуто в 61,9% случаев, в ГС – в 18,9% ($p < 0,05$). К 10-му месяцу лечения закрытие полостей распада в ОГ достигнуто в 78,7% случаев, в ГС – 42,8% ($p < 0,05$). Успешное лечение в ОГ в срок 24 месяца составило 80,9%, неэффективное лечение – 14,3%, потеря для последующего наблюдения – 2,4%, смерть от других причин – 2,4%. В ГС за данный период успешное лечение составило 47,6% ($p < 0,05$), неэффективное лечение – 33,3% ($p < 0,05$), потеря для последующего наблюдения – 14,3% ($p > 0,05$), смерть от других причин – 4,8% ($p > 0,05$). К 48 месяцам клиническое излечение в ОГ составило 88,1%, неэффективное лечение – 2,4%, летальность – 4,8%. В ГС к 48 месяцам клиническое излечение составляет 64,3% случаев ($p < 0,05$), однако отмечается увеличение доли пациентов с ФКТ с 4,8 до 16,7% ($p > 0,05$), летальность – 16,7% ($p > 0,05$). В процессе наблюдения у 3 пациентов из ОГ (7,1%) наблюдалось развитие амплификации ЛУ, в ГС – в 21,4% (9 пациентов, $p < 0,05$).

При использовании данного метода лечения деструктивных форм ТБ легких наблюдается уменьшение $p50_{\text{реал}}$ на 7,7% ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина влево и, очевидно, отражает положительное значение данного метода. Использование ИП сопровождается снижением концентрации NO на 36,8% ($p < 0,05$). На фоне комплексной терапии с использованием ИП отмечается снижение всех анализируемых нами показателей активности процессов ПОЛ. Концентрация ДК в плазме уменьшается на 34,0%

($p < 0,05$). Снижение уровня ДК в эритроцитарной массе при этом отмечается на 39,7% ($p < 0,05$). Наблюдается также уменьшение уровня МДА в плазме на 38,8% ($p < 0,05$), в эритроцитарной массе – на 22,1% ($p < 0,05$). В процессе комплексного лечения с использованием ИП улучшается степень антиоксидантной защиты. Активность каталазы по сравнению с исходными данными увеличивается на 27,4% ($p < 0,05$), уровень восстановленного глутатиона – на 17,4% ($p < 0,05$). При использовании ИП установлено уменьшение концентрации церулоплазмина на 25,4% ($p < 0,05$) и увеличение концентрации α -токоферола в 2,12 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, в условиях комплексной терапии с применением ИП наблюдается достоверный рост антиоксидантной защиты и снижение роста активности процессов ПОЛ, отмечается уменьшение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с туберкулезом легких при наличии деструкции легочной ткани, особенно с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, установлена высокая доля неэффективного лечения (28,6-57,4%), перехода в фиброзно-кавернозный туберкулез (16,7-35,3%), амплификации лекарственной устойчивости, возникновения широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (до 38,2%), что обуславливает снижение показателя успешного лечения (до 39,7%) и высокий уровень летальных исходов (21,4-33,8%). Нами разработан метод прогнозирования сохранения полостей распада у пациентов с деструктивным туберкулезом легких на фоне химиотерапии, согласно которому предикторами являются клиническая форма туберкулеза легких, количество полостей, наличие синдрома зависимости от алкоголя, сроки абациллирования, что позволяет обосновать дифференцированный подход к комплексному лечению с использованием хирургических либо коллапсотерапевтических методов [5, 7, 17, 18, 32, 33, 39, 40, 42].

2. Выявленное при разных клинических формах туберкулеза легких изменение показателей кислородтранспортной функции, активности свободнорадикальных процессов, снижение антиоксидантной защиты крови имеет существенное значение в патогенезе данного заболевания. Наиболее существенное снижение сродства гемоглобина к кислороду, а именно, увеличение $p50_{\text{реал}}$, наблюдается при распространенном туберкулезном процессе (на 14,6%, $p < 0,05$), при наличии деструкции в легочной ткани (на 13,1%, $p < 0,05$), при наличии бактериовыделения (на 10,5%, $p < 0,05$) и множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (на 9,9%, $p < 0,05$), что сопровождается более выраженной активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением резерва антиоксидантной защиты.

Туберкулез легких характеризуется развитием оксидативного стресса, степень которого усиливается в зависимости от распространенности туберкулезного процесса и тяжести состояния пациентов. При данной патологии выявлено повышение концентрации нитрат/нитритов в плазме – на 32,7% ($p < 0,05$), при распространенном туберкулезном воспалении наблюдается рост данного параметра на 44% ($p < 0,05$), а при ограниченном – на 28,7% ($p < 0,05$) [6, 9, 19, 22, 26, 29, 31].

3. Установлены предикторы для определения сроков наложения искусственного пневмоторакса – возраст пациента, множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (включая широкую лекарственную устойчивость) и диаметр полости распада. При $Z_2 \leq -2$ прогнозируют срок химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса до 3 месяцев, если $Z_2 > -2$ – до 6 месяцев. Предикторами длительности применения искусственного пневмоторакса являются пол, распространенность процесса, лекарственная чувствительность, наличие интоксикационного синдрома. При $Z_3 \leq 1,07$ прогнозируют длительность применения искусственного пневмоторакса в течение 3 месяцев, при $Z_3 > 1,07$ – до 6 месяцев [7, 24, 27, 28, 32, 40, 41].

4. Разработан алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких, включающий прогнозирование вероятности сохранения полостей распада на фоне химиотерапии, определения сроков и длительности использования искусственного пневмоторакса в условиях химиотерапии. Доказано повышение эффективности лечения деструктивных форм туберкулеза легких при сочетании химиотерапии и искусственного пневмоторакса за счет более раннего и высокого (95,2%) прекращения бактериовыделения. Заживление полостей распада наблюдается при предлагаемом варианте лечения у 93% в сравнении со стандартными подходами – 52,4%, ($p < 0,05$). Этот метод позволяет достигнуть клинического излечения (по данным отдаленных результатов) у 88,1% в сравнении с 64,3% ($p < 0,05$) при использовании только химиотерапии [1-5, 7, 10-16, 20, 21, 23, 32, 34-38, 40-42].

5. При комплексном лечении деструктивных форм туберкулеза легких с предложенным использованием коллапсотерапии выявлено уменьшение $p50_{\text{реал}}$ на 7,7% ($p < 0,05$), снижение концентрации NO – на 36,8% ($p < 0,05$), а также снижение активности процессов перекисного окисления липидов: диеновые конъюгаты в плазме – на 34,0% ($p < 0,05$), в эритроцитарной массе – на 39,7% ($p < 0,05$), малоновый диальдегид в плазме – на 38,8% ($p < 0,05$), в эритроцитарной массе – на 22,1% ($p < 0,05$). При использовании данного метода улучшается степень антиоксидантной защиты: увеличивается активность каталазы на 27,4% ($p < 0,05$), концентрация α -токоферола – на 119,2% ($p < 0,05$), уровень восстановленного глутатиона – на 17,4% ($p < 0,05$) и уменьшается концентрация церулоплазмина на 25,4% ($p < 0,05$). Положительный эффект терапии данной патологии с применением пневмоторакса реализуется через коррекцию патогенетически значимых кислородзависимых

механизмов, а именно, через вклад кислородтранспортной функции крови и газотрансмиттера NO, ведущих к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса [8, 25, 30].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. На основе проведенных исследований разработан метод прогнозирования исходов и алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких, согласно которому в оценке эффективности терапии пациентов с деструктивным туберкулезом легких необходимо учитывать показатель закрытия полостей распада и не ограничиваться одним лишь критерием абацилляции [40]. Для оценки возможности их заживления рекомендуется использовать предикторы сохранения полостей распада и определять дифференцированные подходы для комплексного лечения с использованием хирургических или коллапсотерапевтических методов [41].

2. Рекомендовано дифференцированное определение сроков наложения искусственного пневмоторакса и его длительности применения на основе предложенных методов прогнозирования [42].

3. Оценка кислородзависимых процессов при деструктивных формах туберкулеза легких обосновывает целесообразность проведения комплексной терапии с использованием ИП.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ

1. Гельберг, И. С. Искусственный пневмоторакс в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И. С. Гельберг, Ю. А. Шейфер // Мед. новости. – 2012. – № 7. – С. 43-45.

2. Гельберг, И. С. Опыт применения искусственного пневмоторакса при деструктивном туберкулезе легких, непосредственные и отдаленные результаты / И. С. Гельберг, С. Б. Вольф, Ю. А. Шейфер // Туберк. и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 44-46.

3. Шейфер, Ю. А. Искусственный пневмоторакс в современный период: опыт применения в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Вестн. Смоленск. мед. гос. акад. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 118-121.

4. Шейфер, Ю. А. Эффективность искусственного пневмоторакса в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких при наличии множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Туберк. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 154-155.

5. Шейфер, Ю. А. Способ прогнозирования закрытия полости распада у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких на фоне химиотерапии / Ю. А. Шейфер // Журн. ГрГМУ. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 100-104.

6. Шейфер, Ю. А. Кислородтранспортная функция крови и активность свободнорадикальных процессов при туберкулезе легких / Ю. А. Шейфер, В. В. Зинчук // Здравоохр. Беларуси. – 2017. – № 7. – С. 5-11.

7. Шейфер, Ю. А. Тактика ведения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких в современных условиях / Ю. А. Шейфер // Мед. новости. – 2017. – № 10. – С. 45-47.

8. Шейфер, Ю. А. Возможные механизмы действия искусственного пневмоторакса в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер, В. В. Зинчук // Новости мед.-биол. наук. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 25-30.

9. Шейфер, Ю. А. Особенности кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса в зависимости от характера туберкулезного процесса / Ю. А. Шейфер // Журн. ГрГМУ. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 28-35.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

10. Гельберг, И.С. Искусственный пневмоторакс в лечении больных деструктивным туберкулезом в современный период: показания и эффективность / И. С. Гельберг, Ю. А. Шейфер // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в свете стратегии «STOP TB»: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры фтизиопульмонологии ГрГМУ, Гродно, 8 декабря

2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: С. Б. Вольф [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 56-60.

11. Шейфер, Ю. А. Использование искусственного пневмоторакса у ранее леченных больных туберкулезом легких / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 7-8 июня 2012 г. / ГУ «РНПЦ Пульмонологии и фтизиатрии»; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2012. – С. 256-257.

12. Шейфер, Ю. А. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / Ю. А. Шейфер, С. А. Чопанов // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д. А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С.458-459.

13. Шейфер, Ю. А. Повышение эффективности лечения пациентов с деструктивным туберкулезом легких, злоупотребляющих алкоголем / Ю. А. Шейфер // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. сб. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка»; ред В.И. Жарко. – Минск, 2012. – Вып. XVII. – С. 174-176.

14. Шейфер, Ю. А. Искусственный пневмоторакс в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких у лиц, злоупотребляющих алкоголем / Ю. А. Шейфер // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 22 января 2013 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 313-315.

15. Шейфер, Ю. А. Роль искусственного пневмоторакса в реабилитации больных деструктивным туберкулезом легких / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг, Е. Н. Алексю // Современные подходы в лечении, реабилитации и оздоровлении в условиях санаториев: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию ОАО «Белагроздравница» филиала «Санаторий «Радон», Гродно 14 ноября 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Л. А. Пирогова. – Гродно, 2013. – С. 320-324.

16. Шейфер, Ю. А. Отдаленные результаты комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер // Новые исследования молодых ученых 2014 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; науч. ред.: А. В. Сикорский, О. К. Кулага. – Минск, 2014. – С. 147-151.

17. Шейфер, Ю. А. Отдаленные результаты лечения пациентов с деструктивным туберкулезом, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Современные достижения молодых ученых в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 20 ноября 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 232-235.

18. Шейфер, Ю. А. Результаты лечения пациентов с туберкулезом легких, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани / Ю. А. Шейфер,

И. С. Гельберг // Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 13-14 ноября 2014 г. / ГУ «РНПЦ Пульмонологии и фтизиатрии» ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2014. – С. 127-129.

19. Шейфер, Ю. А. Кислородтранспортная функция крови у пациентов с деструктивным туберкулезом легких / Ю. А. Шейфер, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 января 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 307-309.

20. Шейфер, Ю. А. Оценка эффективности искусственного пневмоторакса у пациентов с деструктивными формами туберкулеза, имеющих факторы риска / Ю. А. Шейфер, И. В. Адамович // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 29-30 октября 2015 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 198-199.

21. Шейфер, Ю. А. Эффективность искусственного пневмоторакса в зависимости от сроков его наложения / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 января 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 309-311.

22. Шейфер, Ю. А. Сродство гемоглобина к кислороду при разных клинических формах туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 19-20 мая 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Зинчук (отв. ред.), В. В. Лелевич. – Гродно, 2016. – С. 188-190. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

23. Шейфер, Ю. А. Тактика ведения искусственного пневмоторакса с наличием плевральных спаек при лечении деструктивного туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 января 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2016. – С. 646-649. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

24. Шейфер, Ю. А. Современная методика применения искусственного пневмоторакса в лечении деструктивных форм МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Проблемы диагностики и лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза на современном этапе : материалы междунар. науч.-практ. конф. "Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза", Минск, 11-12 декабря 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр пульмонологии и фтизиатрии ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2017. – С. 193-195.

25. Шейфер, Ю. А. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантный баланс при искусственном пневмотораксе [Электронный ресурс] /

Ю. А. Шейфер // Современные достижения молодых ученых в медицине 2017: сб. ст. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 24 ноября 2017 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2017. – С. 228-231. – эл. опт. диск (CD-ROM).

26. Шейфер, Ю. А. Перекисное окисление липидов при различных клинических формах туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец, 20-21 апреля 2017 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2017. – С. 618-619. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

27. Шейфер, Ю. А. Прогнозирование длительности применения искусственного пневмоторакса при лечении деструктивных форм туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг, В. Ю. Смирнов // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26-27 января 2017 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2017. – С. 1003-1006. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

28. Шейфер, Ю. А. Прогнозирование длительности химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса при деструктивных формах туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер, В. В. Шейфер // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец, 20-21 апреля 2017 г. [Гродно] / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2017. – С. 619-620. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

29. Шейфер, Ю. А. Кислородсвязывающие свойства крови и активность L-аргинин-NO системы при туберкулезе легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : материалы науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 января 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2018. – С. 851-854. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

30. Шейфер, Ю. А. Кислородтранспортная функция крови и активность L-аргинин-NO системы при искусственном пневмотораксе в лечении деструктивных форм туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвященной 60-летию учреждения образования "Гродненский государственный медицинский университет", (Гродно, 26-27 апреля 2018 г.) / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2018. – С. 582-583. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

31. Шейфер, Ю. А. Кислородтранспортная функция крови при разных клинических формах туберкулеза легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 15-16 мая 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий, С. Б. Вольф, В. В. Зинчук ; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, 2018. – С. 198-200. –

1 эл. опт. диск (CD-ROM).

32. Шейфер, Ю. А. Метод прогнозирования исходов и алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер // Рецепт. – 2018. – Прил. : Сборник научных трудов Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии», (Минск, 17-18 мая 2018 г.). – С. 237-239.

33. Шейфер, Ю. А. Отдаленные результаты лечения пациентов с деструктивным туберкулезом легких [Электронный ресурс] / Ю. А. Шейфер // Материалы республиканской с международным участием научно- практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета (28 сентября 2018 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2018. – С. 846-849. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов в материалах конференций и съездов

34. Шейфер, Ю. А. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Новая волна в медицине : Междунар. форум врачей, Латвийская Республика, Рига-Юрмала, 18-21 июля 2013 г. – С. 46-47.

35. Sheifer, Y. Artificial pneumothorax in patients with destructive pulmonary tuberculosis today / Y. Sheifer // 21st international student scientific conference for students and young doctors. – Gdansk, 2013. – С. 78.

36 . Sheifer, Y. A. Destructive pulmonary tuberculosis treatment in patients who abuse alcohol / Y. A Sheifer, I. S. Gelberg // 9th Warsaw International Medical Congress for young Scientists, Warsaw, 9-12 May 2013. – Warsaw, 2013. – P. 187-188.

37. Sheifer, Y. Kompleksowe leczenie destrukcyjnych form gruźlicy płuc / Y. Sheifer [et al.] // XXXIII Zjazd polskiego towarzystwa chorob płuc, Jachranka, 10-13 maja 2014. – Jachranka, 2014.

38. Sheifer, Y. A. Treatment of destructive pulmonary tuberculosis in modern conditions / Y. A. Sheifer [et al.] // 7 th International Student Medical Congress, Slovakia, Kosice, 24-26 Jun 2015. – Kosice, 2015 – P. 346-349.

39. Sheifer, Y. Method of prediction of closing cavity decay during the course of TB treatment in patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis / Y. Sheifer, A. Alekso // XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorob Płuc, Jachranka, 12-15 maja 2018. – Jachranka, 2018. – С. 557.

Инструкция по применению

40. Метод прогнозирования исходов и алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких : инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.04.2017 регистр. № 024-0417 / Учреждение разработчик: Гродн. гос. мед. ун-т ; авт.-сост. Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг, В. Ю. Смирнов ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 7 с.

Патенты

41. Способ прогнозирования длительности применения искусственного пневмоторакса при лечении деструктивной формы туберкулеза легких : пат. 22153 Респ. Беларусь: МПК А61В 10/00 (2016.09.26) / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг, В. Ю. Смирнов. – Оpubл. 30.10.2018 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2018. – № 5. – С. 49.

42. Способ прогнозирования закрытия полости распада у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких на фоне химиотерапии : пат. 22080 Респ. Беларусь: МПК А61В 10/00 (2006.06.13) / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг, В. Ю. Смирнов. – Оpubл. 30.08.2018 // Афіцыйны бюл. / Нац. Центр інтэлектуал. уласнасці. – 2018. – № 4. – С. 61.

РЭЗІЮМЭ

Шейфер Юрый Альбертавіч

Комплексная тэрапія і карэкцыя кіслародзалежных працэсаў дэструктыўных формаў сухот лёгкіх

Ключавыя словы: дэструктыўныя сухоты, кіслародтранспартная функцыя крыві, радыкалы, антыаксіданты, комплекснае лячэнне.

Мэта даследавання: распрацаваць і абгрунтаваць алгарытм комплекснага лячэння дэструктыўных сухот лёгкіх на падставе аналізу эфектыўнасці хіміятэрапіі і ацэнкі кіслародзалежных працэсаў дадзенай паталогіі.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. Даказана, што ў пацыентаў, выпісаных з бальніцы з дэструкцыяй лёгчай тканкі, нават пры спыненні бактэрыявыдзялення па даных аддаленых вынікаў лячэння назіраецца нізкая эфектыўнасць лячэння, прагрэсаванне працэсу з зыходам у фіброзна-кавернозныя сухоты. Выкарыстанне прапанаванага алгарытму комплекснага лячэння дэструктыўных формаў сухот лёгкіх з ужываннем калапсатэрапіі дазваляе дасягнуць абацэлявання ў больш раннія тэрміны, павысіць частату закрыцця паражнін, дамагчыся павышэння клінічнага лячэння, зніжэння ампліфікацыі лекавай устойлівасці, лятальнасці.

Выяўленае змяненне паказчыкаў кіслародтранспартнай функцыі, актыўнасці свабодна-радыкальных працэсаў, зніжэнне антыаксідантнай абароны крыві пры розных клінічных формах сухот лёгкіх мае вялікае значэнне ў патогенезе гэтай хваробы. Найбольш істотнае зніжэнне роднасці гемаглабіну да кіслароду, назіраецца пры распаўсюджаным сухотным працэсе, пры наяўнасці дэструкцыі ў лёгчай тканцы, бактэрыявыдзялення і множнай лекавай устойлівасці *M. tuberculosis*, што суправаджаецца больш выяўленай актывацыяй працэсаў перакіснага акіслення ліпідаў і зніжэннем рэзерву антыаксідантнай абароны. Пры дадзенай паталогіі выяўлена павышэнне канцэнтрацыі нітрат/нітрытаў ў плазме. Вызначана, што станоўчы эффект прапанаванага варыянту комплекснага лячэння рэалізуецца праз удзел механізмаў транспарту кіслароду крыві і газатрансмітэру NO, якія вядуць да памяншэння працэсаў прааксідантна-антыаксідантнага дысбалансу.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны ў лячэнні пацыентаў з дэструктыўнымі формамі сухотаў лёгкіх ва ўсіх фтызіятрычных установах, а таксама могуць быць укаранёныя ў адукацыйныя праграмы медыцынскіх ВНУ і ўстаноў паслядыпломнай адукацыі.

Галіна прымянення: фтызіятрыя, паталагічная фізіялогія.

РЕЗЮМЕ

Шейфер Юрий Альбертович

Комплексная терапия и коррекция кислородзависимых процессов деструктивных форм туберкулеза легких

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, кислородтранспортная функция крови, радикалы, антиоксиданты, комплексное лечение.

Цель исследования: разработать и обосновать алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких на основе анализа эффективности химиотерапии и оценки кислородзависимых процессов данной патологии.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Доказано, что у пациентов, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани, даже при прекращении бактериовыделения по данным отдаленных результатов лечения наблюдается низкая эффективность лечения, прогрессирование процесса с исходом в фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Использование предложенного алгоритма комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких с применением коллапсотерапии позволяет достичь абациллирования в более ранние сроки, повысить частоту закрытия полостей, добиться повышения клинического излечения, снижения амплификации лекарственной устойчивости, летальности.

Выявленное изменение показателей кислородтранспортной функции, активности свободно-радикальных процессов, снижение антиоксидантной защиты крови при разных клинических формах туберкулеза легких имеет большое значение в патогенезе этого заболевания. Наиболее существенное снижение сродства гемоглобина к кислороду наблюдается при распространенном туберкулезном процессе, при наличии деструкции в легочной ткани, бактериовыделения и множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. При данной патологии выявлено повышение концентрации нитрат/нитритов в плазме. Установлено, что положительный эффект предложенного варианта комплексного лечения реализуется через участие механизмов транспорта кислорода крови и газотрансмиттера NO, ведущих к уменьшению процессов прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Рекомендации по применению: полученные результаты могут быть использованы в лечении пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких во всех фтизиатрических учреждениях, а также могут быть внедрены в образовательные программы медицинских вузов и учреждений последипломного образования.

Область применения: фтизиатрия, патологическая физиология.

SUMMARY

Sheifer Yuri Albertovich

Complex therapy and correction of oxygen-dependent processes of destructive forms of pulmonary tuberculosis

Keywords: destructive tuberculosis, oxygen transport function of the blood, radicals, antioxidants, complex treatment

Work purpose: based on the analysis of the effectiveness of treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis and the assessment of oxygen-dependent processes in this pathology, to develop and justify an algorithm for the integrated treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis.

Research methods: clinical, laboratory, instrumental, statistical.

Results of research and innovation: It is proved that patients discharged from the hospital with destruction of lung tissue, even at the termination of bacteria excretion, according to long-term results of treatment, low treatment efficiency is observed, the progression of the process with an outcome in the fibro-cavernous pulmonary tuberculosis. Using the proposed algorithm for complex treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis with the use of collapse therapy allows you to achieve abacilliating in earlier periods, to increase the frequency of closure of cavities, to achieve improved clinical cure, reduce amplification of drug resistance, mortality.

The revealed change in oxygen transport function, activity of free radical processes, reduction of blood antioxidant protection in various clinical forms of pulmonary tuberculosis is important in the pathogenesis of this disease. The most significant decrease in the affinity of hemoglobin for oxygen is observed when the tuberculosis process is widespread, if there is destruction in the lung tissue, bacteria excretion and multidrug resistance of *M. tuberculosis*, which is accompanied by a more pronounced activation of lipid peroxidation processes and a decrease in the antioxidant protection reserve. When this pathology revealed an increase in the concentration of nitrate / nitrite in the plasma. It has been determined that the proposed effect this option complex treatment is realized through the participation of the mechanisms of blood oxygen transport and the NO gas transmitter, leading to a reduction in prooxidant-antioxidant imbalance processes.

Recommendations for use: the results can be used in the treatment of patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis in all TB facilities, and can also be incorporated into educational programs of medical universities and postgraduate education institutions.

Area of application: phthisiology, pathological physiology.

Научное издание

**Шейфер
Юрий Альбертович**

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И КОРРЕКЦИЯ
КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям

14.01.16 – фтизиатрия, 14.03.03 – патологическая физиология

Подписано в печать 30.01.2019.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Ризография.

Усл. печ. л. **1,62**. Уч.-изд. л. **1,52**. Тираж **60**. экз. Заказ **24**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.