

Оценка эффективности сегментарной клапанной бронхоблокации в комплексном лечении пациентов с деструктивным туберкулезом легких

А.Б. Весельский¹, П.В. Гаврилов^{1,2}, В.А. Заря², И.А. Табанакова¹,
Е.А. Торкатюк^{1,2}, А.Н. Наркевич³, А.И. Лаврова^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Assessment of segmental bronchial blocking success in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis

A. Veselskii¹, P. Gavrilo^{1,2}, V. Zarya², I. Tabanakova¹,
E. Torkatyuk^{1,2}, A. Narkevich³, A. Lavrova^{1,2}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

³Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Опыт использования бронхоблокации при лечении эмфиземы и исследования, посвященные изучению влияния коллатеральной вентиляции при доле-вых бронхоблокациях, ставят под сомнение эффективность применения данной методики на уровне сегментарных бронхов с использованием одного блокатора. Целью исследования является оценка эффективности применения сегментарной клапанной бронхоблокации в комплексном лечении пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Исследование основано на результатах оценки данных компьютерной томографии органов грудной полости пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких до и после проведения клапанной бронхоблокации. Проведена оценка взаимосвязей выбранных признаков и построена модель прогнозирования закрытия полости деструкции. Найдена статистически значимая вза-

имосвязь между изменением объема сегмента после бронхоблокации и закрытием полости деструкции. В результате выявлена невысокая эффективность применения сегментарной клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: клапанная бронхоблокация, коллатеральная вентиляция, туберкулез легких, лучевая диагностика

Summary

The experience of using bronchial valve placement in emphysema treatment and studies on the effect of collateral ventilation in lobar bronchial blocking cast doubt on the effectiveness of this technique at the level of segmental bronchi using a single blocker. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of segmental valve placement in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. The study is based on

the results of evaluation of chest CT data of patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis before and after valve placement. The correlations between the selected features were assessed and a model for predicting the cavity closure was built. A statistically significant correlation was found between the change in the segment

volume after valvular blocking and the closure of the destruction cavity. As a result, the low efficiency of segmental valve placement in the comprehensive treatment of patients with pulmonary tuberculosis was revealed.

Key words: bronchial valve treatment, collateral ventilation, pulmonary tuberculosis, radiology imaging

Введение

Клапанная бронхоблокация (КББ) — метод формирования лечебной гиповентиляции в пораженной зоне легкого с сохранением дренажной функции бронха с помощью временной установки клапана в его просвет [1].

В России развитие КББ преимущественно связано с лечением деструктивных форм туберкулеза легких. Целью применения является закрытие полостей распада, бронхоплевральных свищей, устранение кровотечений и спонтанных пневмотораксов, а также лечение эмпием плевры [1–3].

Для закрытия полостей деструкции при туберкулезе известно применение как долевой, так и сегментарной бронхоблокации.

Наличие коллатеральной вентиляции между долями легкого (за счет нецелостной плевры) коррелирует с низкой эффективностью долевой КББ [4, 5].

Благодаря отсутствию плевры между сегментами, за исключением редких анатомических вариантов, воздух может свободно циркулировать в пределах доли.

Имеются данные, согласно которым, для положительных результатов лечения эмфиземы легких блоки-

руют все сегменты целевой доли [6], при этом в среднем на пациента требуется 2,9 клапана (более чем в 90% случаев) [7].

Таким образом, опыт использования бронхоблокации при лечении эмфиземы и исследования, посвященные изучению влияния коллатеральной вентиляции при долевыми бронхоблокациями, ставят под сомнение эффективность применения данной методики на уровне сегментарных бронхов с использованием одного блокатора и при туберкулезе.

Цель исследования

Оценка эффективности сегментарной клапанной бронхоблокации у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ медицинских данных пациентов, подвергшихся КББ в период с 2012 по 2021 г. в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России (n=631), из которых согласно критериям включения и исключения в исследование вошли 54 человека.

Критерии включения:

- 1) наличие деструктивной формы легочного туберкулеза;
- 2) установка бронхоблокатора в сегментарный бронх;
- 3) наличие данных КТ до и после проведения лечения с помощью КББ.

Критерии исключения:

- 1) удаление бронхиального клапана при возникновении осложнений;
- 2) удаление клапана с целью проведения оперативного вмешательства.

Исследование основано на результатах оценки рентгенологом данных КТ органов грудной полости пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких до и после проведения КББ. КТ органов грудной клетки выполнялось до установки бронхиального клапана, через 2 мес после вмешательства, далее один раз в 1–3 мес (в зависимости от клинической ситуации), обязательным было выполнение исследования перед извлечением клапанного бронхоблокатора. Оценивались наличие и степень утолщения плевры (рис. 1), давность существования полости деструкции



Рис. 1. КТ органов грудной полости, фронтальная проекция. Утолщенная плевра, прилежащая к полости деструкции (стрелки)

Анализируемые признаки

Анализируемые признаки	Варианты признаков
Локализация бронха (по сегментам)	Согласно Парижской номенклатуре
Утолщение плевры в целевой области	а — нет утолщения б — утолщение, определяемое менее чем на 4 срезах толщиной 10 мм в — утолщение, определяемое на 4 и более срезах толщиной 10 мм
Давность существования полости деструкции	а — до 12 мес б — 12 мес и более
Максимальная толщина стенки полости	Количественный признак, оцениваемый в миллиметрах
Наличие плотных включений в стенке полости	а — нет б — есть
Объем полости	Количественный признак, оцениваемый в кубических миллиметрах
Лекарственная устойчивость	а — лекарственная чувствительность б — множественная лекарственная устойчивость в — широкая лекарственная устойчивость
Пол	а — мужской б — женский
Возраст	Количественный признак, оцениваемый в годах
Изменения объема сегмента после клапанной бронхоблокации	а — уменьшение в — нет изменения
Закрытие полости деструкции	а — наличие полости деструкции б — отсутствие полости деструкции

и ее объем, максимальная толщина стенки полости деструкции и наличие плотных включений в ней, локализация бронха (по сегментам), в который устанавливали клапан, изменение объема сегмента легкого после вмешательства, закрытие полости деструкции, пол, возраст пациентов и лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза, а также взаимосвязи между признаками (табл. 1, рис. 2).

Для анализа степени плевральных напластований была использована ранее применяемая Yi-Ting Yen и соавт. шкала, основанная на количестве срезов толщиной 10 мм, на которых визуализируется утолщенная плевра целевой области [8]. Уменьшение объема сегмента, в том числе формирование ателектаза сегмента, и отсутствие изменения объема целевого сегмента после удаления бронхоблокатора рассматривались вариантами эффекта вмешательства (рис. 3). В качестве результата бронхоблокации оценивалось закрытие полости деструкции (рис. 4).

Параллельно клапанной бронхоблокации все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно чувствительности выделенной культуры и клиническим рекомендациям, действовавшим в тот период времени.

Исследования были выполнены на компьютерных томографах Toshiba Aquilion 32 и Toshiba Aquilion Prime (Toshiba, Япония). Все исследования были сдела-

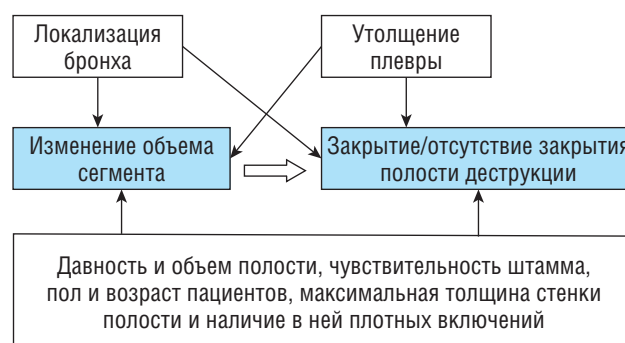


Рис. 2. Схема выявления связей между признаками

ны по одинаковой стандартной программе с толщиной среза 1 мм.

Для статистического анализа данных, полученных в ходе исследования, использовался статистический пакет IBM SPSS Statistics v.19. Оценка нормальности распределения данных, имеющих количественную шкалу, производилась путем применения критерия Шапиро–Уилка. Так как все данные, имеющие количественную шкалу, не подчинялись закону нормального распределения, в статье они приведены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения между группами количественных данных применялся критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений



a



б

Рис. 3. КТ органов грудной полости, сагиттальная проекция. Полость деструкции (*a*), закрывшаяся с формированием частичного ателектаза сегмента (*б*)



a



б

Рис. 4. КТ органов грудной полости, аксиальная проекция. Полость деструкции (*a*), закрывшаяся после установки клапана без изменения объема легочной ткани (*б*)

и процентов (абс., %). Для оценки связи между качественными признаками использовался показатель V Крамера с оценкой его статистической значимости с помощью критерия χ^2 . Различия между группами и

связи между признаками считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Также для построения прогностических моделей типа решающих деревьев (decision tree) был использован пакет R

(версия 3.6.3, <https://www.r-project.org/>), обеспечивающий классификацию и регрессионные деревья (CART). Для обучения и проверки выборка делилась в соотношении 80/20.

Результаты и их обсуждение

Среди 54 вошедших в исследование пациентов было 26 мужчин (48%) и 28 женщин (52%). Медиана возраста пациентов составила 30,5 [25,0; 40,5] года. Давность существования каверн варьировала от 1 мес до 2 лет, медиана составила 9,8 [5,0; 13,5] мес. Выявлено 26 случаев лекарственной чувствительности (48%), 18 случаев множественной лекарственной устойчивости (33%), 10 случаев широкой лекарственной устойчивости (19%). Медиана максимальной толщины стенки полости деструкции составила 7,5 [5,0; 12,0] мм. Плотные включения в стенке полости определялись у 19 обследуемых (35%). Не имели утолщений плевры в области блокируемого сегмента 4 пациента (8%), 46 пациентов (84%) имели утолщения, определяемые менее чем на 4 срезах толщиной 10 мм, 4 пациента (8%) имели утолщения, определяемые на 4 и более срезах толщиной 10 мм. В 35 случаях из 54 бронхоблокатор устанавливали в правое легкое, чаще всего в Б6 (бронх) — 23 пациентам (43%). В Б2 правого легкого блокатор устанавливался у 5 пациентов (9%), в Б1 — у 4 (7%), в Б3 — у (6%) больных. В левом легком блокатор устанавливали только в Б6 19 пациентам (35%) (рис. 5). Таким образом, чаще всего — в 78% случаев — клапан устанавливался в бронхи нижних долей легких (шестой сегмент). После удаления клапана у 19 пациентов было достигнуто уменьшение объема сегмента (35%), у 35 пациентов (65%) не было изменений объема доли. У 27 пациентов (50%) было достигнуто закрытие полости деструкции.

Оценка взаимосвязей между количественными показателями (давность существования полости, максимальная толщина стенки полости, возраст, объем полости) и закрытием полости деструкции не выявила статистически значимого влияния исследуемых при-

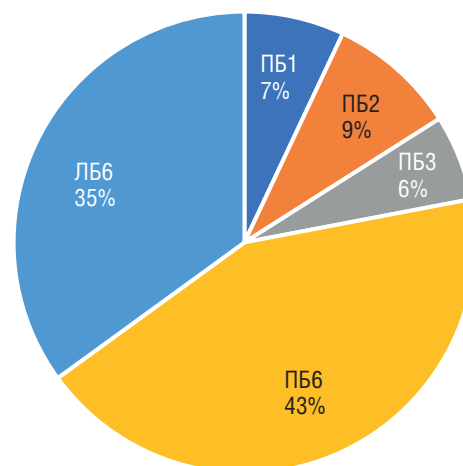


Рис. 5. Соотношение количества пациентов по локализации бронхиальных клапанов

знаков на эффективность применения сегментарной клапанной бронхоблокации (табл. 2).

Статистический анализ взаимосвязи между качественными признаками и закрытием полости деструкции (табл. 3) показал, что значимая взаимосвязь имеется между закрытием полости деструкции и изменением объема сегмента после КББ ($V=0,271$; $p=0,046$). Статистически значимого влияния таких показателей, как блокируемый бронх, наличие плотных включений в стенке полости, утолщение плевры в зоне блокации, пол, чувствительность и резистентность к противотуберкулезным препаратам, на закрытие полости распада по данным нашего исследования не было выявлено.

При построении модели типа решающих деревьев (decision tree) (рис. 6) предиктором первого уровня оказался фактор возраста пациента (вероятность классификации более 50%). С вероятностью 77% у пациентов, чей возраст был менее 26 лет, результат сегментарной бронхоблокации был отрицательным (не происходило закрытие полости деструкции).

Данный фактор тяжело поддается толкованию и может быть объяснен как приверженностью к лечению данных пациентов, что не учитывалось в данном исследовании ввиду его ретроспективного характера,

Таблица 2

Оценка количественных факторов, влияющих на эффективность применения сегментарной клапанной бронхоблокации (1)

Признак	Наличие закрытия полости, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (n=27)	Отсутствие закрытия полости, Ме [Q ₁ ; Q ₃] (n=27)	p
Давность полости, мес	10,0 [5,0; 14,0]	9,5 [5,0; 14,0]	0,959
Максимальная толщина стенки полости, мм	7,0 [5,0; 12,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,869
Возраст, лет	31,0 [26,0; 44,0]	29,0 [24,0; 39,0]	0,405
Объем полости, мм ³	703,7 [130,9; 2745,1]	703,3 [261,2; 3534,3]	0,755

Оценка качественных факторов, влияющих на эффективность применения сегментарной клапанной бронхоблокации (2)

Признаки		Наличие закрытия полости (n=27), абс. (%)	Отсутствие закрытия полости (n=27), абс. (%)	V Крамера, p
Бронх	ЛБ6	10 (37)	9 (33)	V=0,174 p=0,803
	ПБ1	1 (4)	3 (11)	
	ПБ2	3 (11)	2 (7)	
	ПБ3	1 (4)	2 (7)	
	ПБ6	12 (44)	11 (42)	
Наличие плотных включений в стенке полости	Есть	11 (41)	8 (30)	V=0,116 p=0,393
	Нет	16 (59)	19 (70)	
Утолщение плевры в зоне блокации	Нет	0	4 (15)	V=0,327 p=0,056
	Утолщение менее чем на 4 срезах	26 (96)	20 (74)	
	Утолщение на 4 и более срезах	1 (4)	3 (11)	
Пол	Мужской	11 (41)	15 (56)	V=0,148 p=0,276
	Женский	16 (59)	12 (44)	
Чувствительность и резистентность	DS TB	17 (63)	9 (33)	V=0,300 p=0,088
	MDR TB	6 (22)	12 (45)	
	XDR TB	4 (15)	6 (22)	
Изменение объема сегмента после клапанной бронхоблокации	Есть	13 (48)	6 (22)	V=0,271 p=0,046
	Нет	14 (52)	21 (78)	

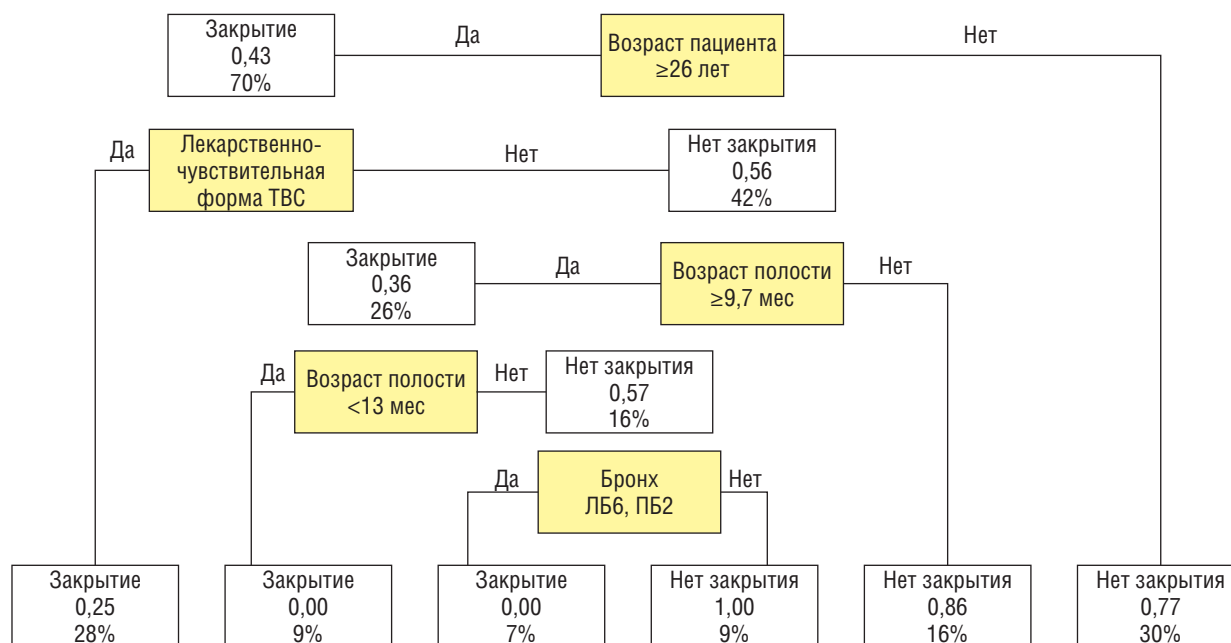


Рис. 6. Модель прогнозирования закрытия полости деструкции

так и, возможно, высокими показателями эластичности легочной ткани у пациентов моложе 26 лет, которые препятствуют ее спадению на фоне блокации.

Предиктором второго уровня стала лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis*. У пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью *Mycobacterium tuberculosis* шанс закрытия полости распада на фоне сегментарной клапанной блокации составил 25%.

Данный фактор не является специфичным, поскольку общеизвестно, что излечение больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью имеет существенно более высокую вероятность, чем у пациентов с МЛУ и ШЛУ, и происходит в более ранние сроки.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер и отсутствие рандомизации пациентов с выделением группы пациентов, получающих противотуберкулезную терапию без установки клапанного бронхоблокатора. В силу этих ограничений трудно разделить роль бронхоблокации и лекарственной чувствительности в достижении результата.

Следует отметить, что даже при выполнении данных требований (возраст более 26 лет и отсутствие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза) шанс достижения положительного результата в виде закрытия полости распада не превышает 25%, что является низким показателем.

Предикторами следующих уровней послужили давность существования полости распада на момент постановки клапанного блокатора (оптимальный срок от 9,7 до 13 мес) и установка блокатора в бронхи Б2 справа и Б6 слева. Однако даже с учетом предикторов третьего уровня (в случае сочетания всех благоприятных факторов) шансы достижения положительного результата в виде закрытия полости распада являются невысокими (вероятность практически равна нулю).

Таким образом, построенная модель подтверждает невысокую эффективность (суммарное достижение положительного результата только в 50%) сегментарной КББ у пациентов с деструктивным туберкулезом легких и показывает, что основное влияние на положительный результат оказали неспецифические факторы (возраст пациента и чувствительность МБТ), не имеющие отношения к самой методике. С высокой долей вероятности мы не получили бы достоверных раз-

личий между группами пациентов, получающих только противотуберкулезную терапию с учетом чувствительности и комплексное лечение, включающее КББ с противотуберкулезной терапией, при проведении рандомизированного контролируемого исследования.

Относительная важность (RI) переменных, использованных для обучения модели в R, выявлялась на ее остановке, то есть была достигнута полная мультиклассификация обучающего множества с параметрами по умолчанию. Модель проверялась алгоритмом перекрестной валидации, который последовательно исключал каждую строку из данных и использовал оставшиеся данные для обучения и затем предсказывал класс успешности при клапанной бронхоблокации в исключенном наборе. Таким образом, было достигнуто максимально возможное количество перестановок, и результат показал точность предсказания 73% (на обучающей выборке 83%).

Выводы

Эффективность применения сегментарной клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких составила только 50%.

Построение модели прогнозирования результатов КББ подтвердило невысокую эффективность сегментарной клапанной бронхоблокации у пациентов с деструктивным туберкулезом легких и показало, что основное влияние на положительный результат оказали неспецифические факторы (возраст пациента и чувствительность МБТ), не имеющие отношения к самой методике.

Найдена статистически значимая взаимосвязь только между изменением объема сегмента после КББ и закрытием полости деструкции.

Не найдено статистически значимых взаимосвязей между другими изучаемыми факторами (блокируемый бронх, наличие плотных включений в стенке полости, утолщение плевры в зоне блокации, чувствительность и резистентность к противотуберкулезным препаратам) и закрытием полости деструкции.

Источник финансирования и конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы

1. Ловачева О.В., Елькин А.В., Зимонин П.Е., Краснов Д.В., Краснов В.А., Левин А.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. М.:

Нью-Терра. 2015: 24 [Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V. et al. Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications. Moscow, New Terra Publ. 2015: 24 (In Russ.)].

2. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких. Эндоскопия 2012; 1: 15–17 [Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. Application of valve bronchoblocation in complicated pulmonary tuberculosis. Endoscopy 2012; 1: 15–17 (In Russ.)].
3. Петрова Я.К., Краснов Д.В., Склюев С.В. Применение метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией. Медицинский альянс 2015; (1): 113–114 [Petrova Ya.K., Krasnov D.V., Sklyuev S.V. Application of the method of valve bronchial blocking in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. Meditsinskij al'yans 2015; (1): 113–114 (In Russ.)].
4. Gompelmann D., Eberhardt R., Slebos D.J. et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. Respirology 2014; 19 (4): 524–530. doi: 10.1111/resp.12253.
5. Eberhardt R., Gompelmann D., Herth F.J., Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations [published correction appears in Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10: 2675]. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10: 2147–2157. Published 2015 Oct 8. doi: 10.2147/COPD.S63473.
6. Klooster K., Slebos D.J. Endobronchial Valves for the Treatment of Advanced Emphysema. Chest 2021; 159 (5): 1833–1842. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.007.
7. Wrightson J.M., Davies H.E., Lee G.Y.C. Chapter 69 — Pleural Effusion, Empyema, and Pneumothorax, Editor(s): Stephen G. Spiro, Gerard A. Silvestri, Alvar Agustí, Clinical Respiratory Medicine (Fourth Edition), W.B. Saunders, 2012: 818–836. ISBN 9781455707928.
8. Yen Y.T., Wu M.H., Cheng L. et al. Image characteristics as predictors for thoracoscopic anatomic lung resection in patients with pulmonary tuberculosis. Ann. Thorac. Surg. 2011; 92 (1): 290–295. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.039.

Поступила в редакцию 02.07.2022 г.

Сведения об авторах:

Весельский Артем Борисович — клинический ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: artem.veselsky@gmail.com; ORCID 0000-0002-2221-0290;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

Заря Валерия Алексеевна — студентка Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: zariandra@mail.ru; ORCID 0000-0001-7956-3719;

Табанаква Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tabbronch@mail.ru; ORCID 0000-0001-7919-7245;

Торкатюк Елена Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель учебного отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 191186, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6; e-mail: elena.torkatyuk@gmail.com; ORCID 0000-0002-3847-4979;

Наркевич Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, декан лечебного факультета, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: narkevichart@gmail.com; ORCID 0000-0002-1489-5058;

Лаврова Анастасия Игоревна — доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; старший научный сотрудник института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета; 190005, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 154Б; e-mail: aurebours@googlemail.com; ORCID 0000-0002-8969-535X.