



Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулеза

Вестник
ЦНИИТ

Журнал основан в 2017 году
Выходит 4 раза в год

Том 7, № **3** (24), 2023

Central TB Research Institute

CTR I
Bulletin

Established in 2017
Four issues per year

МОСКВА MOSCOW
2023

В соответствии с распоряжением Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации № 114-р от 28 февраля 2020 г.
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук.

Индекс 38999

Вестник ЦНИИТ Том 7, № 3 (24), 2023

Редакторы:

И.Э. Степанян, Н.Г. Хмелькова, Е.В. Шишло, Н.Л. Лисицына
Компьютерная верстка *Н.В. Мелковой*
Корректор *А.Ю. Обод*

Журнал зарегистрирован 21 июня 2017 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-70214

Все права защищены.

Перепечатка материалов возможна только с разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

*Ответственность за точность и содержание рекламных
материалов несут рекламодатели.*

Сдано в набор 01.09.2023	Подписано в печать 16.09.2023	Дата выхода в свет 26.09.2023	Формат 60 × 88 ¹ / ₈
Цифровая печать	Усл. печ. л. 12,0	Уч.-изд. л. 12,0	Бум. л. 6,0
Тираж 70 экз.	Заказ № 490-08/23	Цена свободная	

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

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

Адрес редакции: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
тел. +7 (499) 169-99-51, +7 (499) 780-46-75
ctri-bul@mail.ru

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга»
Тел.: +7 (495) 252-75-10
<http://www.raduga-print.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

Reviews

Захаров А.В., Якимова М.А., Степанян И.Э.,
Романов В.В., Эргешов А.Э.
Фармаконадзор во фтизиатрии: законодательные
и клинико-фармакологические аспекты 5

Zakharov A.V., Yakimova M.A., Stepanyan I.E.,
Romanov V.V., Ergeshov A.E.
Pharmacological surveillance in phthisiology:
regulatory, clinical and pharmacological aspects

Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Сираева Т.В.
Роль физиотерапевтических методов
в повышении эффективности лечения больных
туберкулезом легких 18

Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Siraeva T.V.
The role of physiotherapy methods
in the treatment of pulmonary
TB patients

Оригинальные статьи

Original Articles

Викторова И.Б., Зимина В.Н., Кравченко А.В.
Болезни органов дыхания у лиц, инфицированных
ВИЧ, в условиях высокой распространенности
ВИЧ-инфекции и туберкулеза: структура
и особенности клинико-лучевых проявлений 31

Viktorova I.B., Zimina V.N., Kravchenko A.V.
Pulmonary diseases in HIV-infected individuals
in high HIV and tuberculosis prevalence settings:
the structure and features of clinical and radiologic
manifestations

Вафина А.Р., Визель И.Ю.
Особенности клинических проявлений
и оценка проводимой терапии у пациентов с
бронхиальной астмой на третьем уровне оказания
медицинской помощи в Республике Татарстан 42

Vafina A.R., Vigel I.Yu.
Features of clinical manifestations and evaluation
of therapy in patients with bronchial asthma
at the third level of medical care in the Republic
of Tatarstan

Салахова И.Н., Визель И.Ю.
Особенности клинических проявлений
и оценка проводимой терапии пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких
на третьем уровне оказания медицинской помощи
в Республике Татарстан 49

Salakhova I.N., Vigel I.Yu.
Features of clinical manifestations and assessment
of ongoing therapy for patients
with chronic obstructive pulmonary disease
on the third level of medical care in the Republic
of Tatarstan

Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М.,
Романов В.В., Комиссарова О.Г., Эргешов А.Э.
Особенности клинико-рентгенологических
проявлений туберкулеза легких у курящих
больных 57

Chumovатов N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M.,
Romanov V.V., Komissarova O.G., Ergeshov A.E.
Clinical and radiological features
of pulmonary TB
in smokers

Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н., Касимова Н.Б.
Применение интерферона- γ в комплексном
лечении больных туберкулезом легких,
вызванным лекарственно-устойчивым
возбудителем 65

Ryzhkova O.A., Streltsova E.N., Kasimova N.B.
Interferon-gamma administration
in the complex treatment of pulmonary
TB patients with drug
resistance

Василенко Т.Д., Смирнов Н.В., Лебедев И.Ю.,
Новикова С.Н., Лебедев Ю.И.
Прогностическое значение разнонаправленных
связей приверженности лечению и личностных
особенностей больных туберкулезом легких 74

Vasilenko T.D., Smirnov N.V., Lebedev I.Yu.,
Novikova S.N., Lebedev Yu.I.
The prognostic value of adherence to treatment
and personal characteristics of individuals
with pulmonary tuberculosis

Золотова Н.В., Харитонов Н.Ю., Стрельцов В.В.,
Баранова Г.В., Комиссарова О.Г.

Психологический статус больных туберкулезом
легких с различной переносимостью
противотуберкулезной химиотерапии

85

Zolotova N.V., Kharitonova N.Yu., Streltsov V.V.,
Baranova G.V., Komissarova O.G.

The psychological status of pulmonary
TB patients with different types of tolerance
to TB drugs

Некролог

Obituary

Памяти Галины Ошеровны Каминской

92

In memory of Galina Osherovna Kaminskaya

Правила для авторов

93

Author Guidelines

Обзоры

ФАРМАКОНАДЗОР ВО ФТИЗИАТРИИ: ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2023 г. Захаров А.В.¹, Якимова М.А.¹, Степанян И.Э.¹, Романов В.В.¹, Эргешов А.Э.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 12.05.2023

Обзор посвящен вопросам безопасности применения противотуберкулезных препаратов, способных вызывать многочисленные нежелательные лекарственные реакции. Освещена история развития фармаконадзора, приведены основные понятия, правила и нормативные документы в области клинического изучения и обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: фармаконадзор, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции, противотуберкулезные препараты.

Обзор подготовлен в рамках выполнения темы НИР №122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-5-17

Reviews

PHARMACOLOGICAL SURVEILLANCE IN PHTHISIOLOGY: REGULATORY, CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS

Zakharov A.V.¹, Yakimova M.A.¹, Stepanyan I.E.¹, Romanov V.V.¹, Ergeshov A.E.^{1, 2}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of: 12.05.2023

The article highlights the issues of safety of drugs able to induce numerous adverse events. It also describes the history of the development of pharmacological surveillance, provides the principal concepts, rules, and regulatory documents related to clinical studies and use of drugs.

Keywords: pharmacological surveillance, drugs, drug-induced adverse events, TB drugs.

The review was prepared under research topic no. 122041100206-7: "Innovative approaches to organization of medical care, diagnosis, and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

Одним из приоритетных направлений политики государства в сфере здравоохранения является обеспечение безопасности обращения лекарственных средств (ЛС). История лекарственной терапии прошла большой

путь от природных субстанций до современных генно-инженерных препаратов. Вместе с тем увеличение количества ЛС закономерно сопровождается ростом и повышением рисков развития нежелательных лекарственных реакций

(НЛР) [6, 16, 17, 21]. Мировая статистика ущерба от НЛР и их последствий впечатляет. Ежегодно только официально регистрируется более 140 000 смертей, связанных с нежелательными последствиями применения ЛС. Расходы, связанные с издержками медикаментозной терапии, в мире составляют более 136 млрд долларов. НЛР и их последствия занимают 5-е место в мире в структуре госпитализаций [25, 28].

Фундаментальным положением, определяющим использование ЛС в клинической практике, является оценка соотношения пользы/риска, что предполагает изучение не только эффективности, но и безопасности применения ЛС. Научными и практическими вопросами выявления, оценки, анализа и профилактики НЛР занимается система фармаконадзора [10, 24, 37, 41, 46].

Мощный толчок к развитию фармаконадзора и контролю за безопасностью применения ЛС в середине XX века дала «талидомидовая трагедия». В результате применения беременными талидомида – препарата с седативным и противорвотным эффектами, но обладавшего скрытым тератогенным действием, по разным оценкам, более 10 000 детей родились с отсутствием или недоразвитием конечностей. Тогда же новые законодательные требования по обеспечению безопасности лекарственной терапии были внедрены в ведущих европейских странах и США. В 1968 г. в шведском городе Уппсала в рамках программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственной безопасности был открыт Центр сотрудничества ВОЗ [27, 34]. Активное участие в международном сотрудничестве по развитию лекарственного мониторинга безопасности принимал Советский Союз. В конце 60-х годов XX века при Минздраве СССР был создан Отдел учета, систематизации и экспресс-информации побочного действия лекарственных препаратов, преобразованный в 1973 г. во Все-союзный организационно-методический центр по изучению побочного действия лекарств. В 70-е годы в СССР была внедрена карта-извещение о НЛР, два раза в год выходили информационные письма, издавался журнал «Побочное действие лекарственных средств» [10, 33].

Становление российского фармаконадзора берет свое начало с 1997 г., когда был создан Федеральный центр по изучению побочного действия лекарств. С 2007 г. в структуре Росздравнадзора функционирует Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС, который в 2010 г. был переименован в Управление экспертизы безопасности лекарственных средств (УЭБЛС) [10, 24]. С целью гармонизации с международными подходами к выявлению НЛР

с 1 апреля 2019 г. в Российской национальной базе НЛР используется международный стандарт данных ICH E2B [5, 15]. В 2016 г. были приняты Правила надлежащей практики фармаконадзора, которые согласуются с Правилами Европейского союза [11, 12, 41, 42].

Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛС, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС. Задачами фармаконадзора являются: сбор и анализ информации по безопасности исследуемых ЛС в ходе клинических и пострегистрационных исследований, выявление недоброкачественных и фальсифицированных препаратов, установление медицинских ошибок при использовании ЛС, в том числе по неизученным и неразрешенным показаниям, выявление случаев злоупотребления препаратами.

Законодательная база фармаконадзора достаточно обширна. Важнейшие вопросы лекарственного обеспечения граждан России, а также мониторинг безопасности применения ЛС и медицинских изделий регламентированы в Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [45], а также в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [46] и соответствующих подзаконных актах [36, 38, 40]. Основным документом, регламентирующим деятельность фармаконадзора, является приказ Росздравнадзора № 1071 от 15.02.2017 (в редакции от 16.07.2020 № 6552) «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» [37].

В ст. 3 данного приказа указано, что «фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения путем анализа информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких лекарственных препаратов».

В работе фармаконадзора используются методы спонтанных сообщений, активного (рецептурного) мониторинга, когортные исследования, регистры пациентов, исследования случай-контроль, отчеты фармацевтических ком-

паний, обзоры литературы. Источниками получения сведений для осуществления деятельности фармаконадзора являются: сообщения субъектов обращения ЛС, периодические отчеты по безопасности (ПОБ) ЛС, направляемые в Росздравнадзор держателями или владельцами регистрационных удостоверений ЛС; отчет о безопасности разрабатываемого ЛС (РООБ), которые представляют в Росздравнадзор лица, имеющие разрешения на проведение клинических исследований; информация, полученная в ходе проведения государственного контроля в сфере обращения ЛС. Сообщения о НЛР направляются в Росздравнадзор через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС), либо по e-mail.

По оценке ВОЗ, критерием эффективной работы фармаконадзора является наличие не менее 300 сообщений на 1 млн населения в год или 30% от числа врачей в год. Следовательно, в лечебном учреждении со штатом врачей 100 человек ежегодно должно регистрироваться не менее 30 сообщений о НЛР.

Приказ Росздравнадзора № 1071 регламентирует сроки подачи сообщений в зависимости от их тяжести, а также ПОБ и РООБ. При проведении клинических исследований сообщения о летальных или угрожающих жизни серьезных непредвиденных НЛР направляются в срок не более 7 календарных дней, в остальных случаях – не позднее 15 дней. Медицинские организации обязаны информировать Росздравнадзор о серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни в срок не более 3 рабочих дней. В остальных случаях – не более 15 календарных дней.

Метод спонтанных сообщений имеет свои достоинства и недостатки. К первым следует отнести возможность получить информацию обо всех ЛС у всех групп населения, возможность выявления очень редких и непредвиденных реакций, простоту и дешевизну метода. Среди недостатков следует отметить низкий показатель регистрации НР (не более 10%), отсутствие стандартизации сведений, практически не выявляются отсроченные реакции. Динамика поступления спонтанных сообщений о НР в России имеет тенденцию к росту. Если в 2010 г. было зарегистрировано 9506 сообщений, в том числе более 80% из них были представлены медицинскими организациями, то в 2020 г. их количество составило 58 495, при этом доля представленных медицинскими организациями составила не более 40% [16]. Значительно возросла доля участия в подаче спонтанных сообщений держателей регистрационных удостоверений, в том числе зарегистрированных за пределами России.

Вместе с тем, по данным исследования А.Е. Крашенинникова (2020), 46% врачей амбулаторного звена и 57% фармацевтических работников наблюдали побочную реакцию у пациентов, а 50 и 49% соответственно – отсутствие терапевтического эффекта. Только 49% врачей и 66% фармацевтов сообщали о выявленных фактах НЛР [10, 12, 28].

В Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [46] дается расшифровка основных терминов и определений фармаконадзора. *Побочное действие* – это реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации. *Нежелательная реакция (НР)* – это непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением ЛС. Следует подчеркнуть, что НЛР может рассматриваться только в случае применения ЛС строго в соответствии с инструкцией (условия хранения, дозы, пути введения и пр.). В противном случае нежелательные клинические проявления, возникшие в ответ на введение препарата, будут расцениваться как врачебная ошибка или нарушение условий хранения и пр. НЛР, как минимум, должна иметь возможную взаимосвязь с применением подозреваемого ЛС [11, 41]. Это отличает НЛР от *нежелательного явления (НЯ)*, которое наблюдается во время приема ЛС независимо от причинно-следственной связи с его применением.

Частота развития НЛР определяется в рамках проведенных клинических исследований и отражается в инструкции по применению препарата. Очень частые НЛР возникают более чем у 10% пациентов, частые – у 1–10%, менее частые – у 0,1–1%, редкие – в 0,01–0,1% случаев, очень редкие – менее чем у 0,01% больных.

Серьезная нежелательная реакция – НР организма, связанная с применением ЛС, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития, либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности. НЛР, не отвечающие указанным выше критериям, считаются несерьезными. Следует различать тяжесть и серьезность НЛР. НЛР может быть серьезной, но не тяжелой.

Предложено несколько классификаций типов НЛР. Наибольшее распространение получила классификация Rawlins–Thompson (1977) в модификации Grahame–Aronson (1984) с выделением разных типов НЛР [15, 30]. Реакции типа А – это дозозависимые, предсказуемые НЛР (например,

брадикардия после приема β -блокатора). Анафилактическую реакцию на введение стрептомицина можно рассматривать как НЛР типа В. При длительном приеме ЛС возможны развитие феномена толерантности (снижение эффекта на повторное введение) или тахифилаксии (быстрое прогрессирующее снижение лечебного действия), развитие кумулятивных эффектов. Указанные реакции относят к типу С. Развитие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического действия соответствует НЛР типа D (отсроченные НЛР). НЛР с развитием синдрома отмены относят к типу Е. Внезапное отсутствие лечебного эффекта ЛС соответствует НЛР типа F.

Тяжесть рассматривается как мера выраженности или интенсивности НЛР. Наиболее популярной и часто используемой является классификация Национального института рака США – NCI–CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Для клинических исследований антибактериальных препаратов специалистами по микробиологии и инфекционным заболеваниям Национального института здравоохранения США (Division of Microbiology and Infectious Diseases, DMID) разработаны критерии по оценке тяжести НР на противомикробные препараты (2007), в которых также рассматривается 5 степеней тяжести НЛР, при этом 3–4 степени являются абсолютным показанием к отмене скомпрометированного препарата.

С точки зрения прогнозирования НЛР выделяют предвиденные и непредвиденные реакции. НЛР типов А, С и некоторые типа D, как правило, являются предсказуемыми. Реакции типа В – непредсказуемыми. *Непредвиденная нежелательная реакция (ННР)* связана с применением ЛС в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, при этом сущность, тяжесть или исход такой реакции *не соответствует информации о ЛС*, содержащейся в инструкции. Причинами возникновения ННР могут быть следующие факторы: недостаточная полнота данных при проведении клинического исследования, полипрагмазия, нерациональное использование ЛС, самолечение, врачебные ошибки, сенсбилизация населения, применение фальсифицированных и недоброкачественных ЛС.

Понятие предотвратимости НЛР имеет важные юридические аспекты. Выделяют определенно предотвратимые, вероятно предотвратимые, непредотвратимые и не поддающиеся оценке НЛР [17].

Важнейшим клиническим аспектом является процесс установления причинно-следственной связи между применением ЛС и НР. При этом

учитываются: 1) клинические проявления НЛР и время их развития, динамика, степень тяжести; 2) все ЛС, принимаемые пациентом на момент развития НЛР, с дозами, временем и путями применения; 3) информация из инструкции по применению указанных ЛС; 4) данные анамнеза; 5) сведения о состоянии пациента после отмены и повторном назначении ЛС (если эти данные имеются). НЛР считается связанной с приемом ЛС, если причинно-следственную связь нельзя исключить. Установление причинно-следственной связи «лекарство – реакция» имеет определяющее значение для формирования дальнейшей тактики ведения пациента, а также для разработки планов управления рисками со стороны производящей компании и принятия регуляторных решений со стороны государственных органов.

Центр мониторинга ВОЗ (WHO-UMC) разработал степени достоверности причинно-следственной связи – лекарственный препарат (ЛП) – НР [15, 17, 20]. *Определенная* – реакция возникает в период приема препарата, отсутствуют причины, связанные с сопутствующими заболеваниями и другими факторами, реакция регрессирует после отмены препарата, при повторном назначении НЛР возникает вновь. *Вероятная* – реакция связана со временем приема ЛС, сомнительна связь с сопутствующими заболеваниями и другими факторами, регрессирует с отменой ЛС, реакция на повторное введение ЛС неизвестна. *Возможная* – реакция связана со временем приема ЛС, не исключается связь реакции с сопутствующими заболеваниями или другими факторами, реакция на отмену ЛС неясная. *Сомнительная* – отсутствует четкая временная связь НЛР с приемом ЛС, имеются другие факторы, которые могут быть причиной НЛР. *Условная* – клинические проявления реакции трудно оценить, требуются дополнительные данные, или эти данные находятся в состоянии обработки и анализа. *Не подлежащая классификации* – сообщение о НЛР нельзя оценить или данные противоречивы. Следует взять за правило – при любом подозрении на наличие причинно-следственной связи между приемом препарата и НЛР направлять в Росздравнадзор сообщение.

Отдельно следует остановиться на ошибках применения лекарственных препаратов (ОПЛП). По данным Всемирного альянса за безопасность пациентов, потери, связанные с ОПЛП, составляют до 21,8 млрд евро в год. Под ОПЛП понимают любую непреднамеренную ошибку медицинского работника в назначении, отпуске, дозировке или введении ЛП. В отличие от ОПЛП, неправильное применение лекарственного пре-

парата (НПЛП) рассматривается как намеренное и ненадлежащее применение ЛП, не соответствующее инструкции по применению. Выделяют следующие категории медицинских ошибок: неправильный выбор ЛП (показания, противопоказания, межлекарственное взаимодействие), ошибки при отпуске ЛП (фальсификат, схожесть маркировок на упаковке), дефекты производства и хранения (ЛП с истекшим сроком годности, нарушение температурного режима), нарушения при введении ЛП (неправильный путь введения, неверная доза, нарушение возрастных показаний), дефекты применения ЛП, связанные с недостаточным обследованием больного или неправильной интерпретацией лабораторных или инструментальных данных, а также отсутствие контроля за приверженностью к лечению. Наиболее частыми ошибками применения ЛП, связанными с работой среднего медицинского персонала, являются неправильный выбор дозы и времени приема ЛП [29].

Основными этапами исследования безопасности лекарственных средств являются: доклинические экспериментальные исследования, клинические исследования (I–III фазы), пострегистрационные исследования (IV фаза) и постмаркетинговый мониторинг безопасности применения лекарственного препарата [13, 30, 49]. Этапу пострегистрационного контроля придается особое значение. Это связано с тем, что на этапах доклинических и клинических исследований выявление всего спектра возможных НЛР затруднено в связи с ограниченной выборкой пациентов и фиксированным сроком проведения исследования. Совершенно очевидно, что при проведении клинических исследований невозможно предусмотреть все многообразие факторов, влияющих на развитие НР.

Процесс обращения ЛС является многоплановым и складывается из следующих этапов: 1) доклинических исследований; 2) клинических исследований; 3) изготовления лекарственной формы; 4) перевозки и отпуска лекарственных препаратов; 5) реализации и хранения; 6) уничтожения [13]. В ФЗ № 61 указано, что субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган о побочных действиях, НЛР, серьезных нежелательных реакциях, ННР при применении ЛС, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП [46].

Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору определены в Письме Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 17 февраля 2020 г. № 02И-313/20 «Об организации работы фарма-

конадзора в медицинских организациях» [35]. Как уже отмечалось выше, о серьезных НЛР с летальным исходом или угрозой жизни медицинские организации обязаны информировать Росздравнадзор в срок, не превышающий трех рабочих дней, в остальных случаях – не более 15 календарных дней. Срок для сообщения исчисляется с даты, когда ответственному по фармаконадзору медицинской организации стали известны и зафиксированы в медицинской документации сведения о том, кто выявил НЛР, у кого выявил, на какой препарат возникла НЛР, какие симптомы наблюдались.

В этом же письме приводятся критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору: знание сотрудниками законодательства в сфере обращения ЛС (№ 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»), наличие соответствующих внутренних приказов, назначение ответственного за сбор и направление информации о НЛР, организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора, наличие персонализированного доступа в базу данных «Фармаконадзор 2.0», среднее число поданных сообщений о НЛР, фиксация случаев выявленных НЛР в медицинской документации, проведение учебных программ с медицинским персоналом.

Нарушение установленных законодательством требований в сфере фармаконадзора влечет за собой наступление административной ответственности юридических и должностных лиц в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, включая статью 19.7.8 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях [23]. В Приказе Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов...» регламентированы клинико-юридические аспекты назначения лекарственных препаратов, в том числе в стационарных условиях [39]. В частности, указано, что при оказании пациенту помощи в стационарных условиях согласование назначения ЛП с заведующим отделением или клиническим фармакологом необходимо в случаях:

- одновременного назначения пяти и более ЛП одному пациенту;
- назначения ЛП, не входящих в перечень ЖНВЛП, при нетипичном течении заболевания, наличии осложнений, назначения сочетания препаратов, снижающих эффективность, безопасность и создающих потенциальный риск жизни и здоровью пациента.

В указанных выше случаях назначение препаратов заверяется подписью заведующего отделением.

АКТУАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОНАДЗОРА ВО ФТИЗИАТРИИ

Фармаконадзор во фтизиатрии имеет особую актуальность. Большинство противотуберкулезных препаратов (ПТП) обладает токсическим действием на многие жизненно важные органы и системы организма, длительность курсового лечения составляет многие месяцы, а порой и годы. С целью профилактики и преодоления лекарственной устойчивости возбудителя схемы противотуберкулезной химиотерапии содержат не менее 4-5 и более препаратов. Необходимость коррекции коморбидной патологии приводит к увеличению количества одновременного приема ЛП, что значительно повышает риски непредсказуемых лекарственных взаимодействий. Особенно актуальна эта проблема у больных туберкулезом (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией [8, 13, 31, 47]. В современные режимы лечения лекарственно-устойчивого ТБ входят новые лекарственные препараты (бедаквилин, линезолид, деламамид), профиль безопасности и лекарственные взаимодействия которых изучены в настоящее время недостаточно [9, 50].

Следует отметить, что фтизиатры одними из первых задолго до формирования структуры фармаконадзора в стране развернули научную и практическую работу по учету и анализу побочного действия ПТП. Под руководством Э.С. Степаняна в этом направлении была проведена огромная работа, результатом которой стала вышедшая в 1977 г. монография «Побочное действие противотуберкулезных препаратов» [48]. Полученные авторами результаты сохраняют высокую актуальность и в наши дни.

В литературе более подробно изучены НЛР, связанные с использованием основных ПТП [43, 50, 55]. В современных условиях прогрессивного роста лекарственно-устойчивого ТБ доля режимов химиотерапии (РХТ) с использованием новых ПТП резко возрастает. По оценкам специалистов, новые РХТ применяются сегодня не менее чем у 75–80% больных ТБ [53]. Негативное влияние НЛР у больных ТБ связано как с непосредственным повреждающим действием ЛС на организм пациента, так и со снижением эффективности лечения основного заболевания в связи с отменой химиопрепаратов и снижени-

ем приверженности к лечению по причине развития НЛР. Особого внимания требуют вопросы лекарственной безопасности при проведении химиотерапии в детской практике, беременным и женщинам репродуктивного возраста [22]. Каждый фтизиатр, приступающий к проведению химиотерапии, должен в совершенстве владеть знаниями по профилактике, диагностике и устранению НЛР [7, 8].

Наиболее адаптированной к клинической практике является классификация НЛР В.Ю. Мишина (2004), предусматривающая выделение токсических, аллергических, токсико-аллергических НЛР и дисбактериоза [31].

Токсические НЛР связаны с повышенными сывороточными концентрациями химиопрепаратов, что является следствием генетических полиморфизмов, лекарственных взаимодействий или нарушений метаболизма ЛС. По данным разных авторов, частота развития токсических НЛР составляет 24,5–62,8%. Все ПТП обладают нежелательными органотропными эффектами. Известны их преимущественный характер и частота встречаемости [6, 8, 14, 26, 31, 44, 52].

Несмотря на многообразие возможных токсических проявлений при проведении химиотерапии ТБ, лидером среди них выступают лекарственные поражения печени (ЛПП). Гепатотоксические проявления могут наблюдаться при лечении многими ПТП, но наиболее часто клинико-лабораторные проявления лекарственного поражения печени наблюдаются при использовании изониазида, рифампицина, пиперазинамида, ПАСК, протионамида [1, 7, 32, 56]. ЛПП, как правило, развиваются на ранних этапах проведения противотуберкулезной химиотерапии [2, 3, 19]. Доказано, что сопутствующая патология печени, особенно ко-инфекция с вирусом гепатита С, повышает риск гепатотоксичности ПТП [54]. При оценке ЛПП важно установить причинно-следственную связь ЛС с развитием признаков повреждения печени. Международная рабочая группа экспертов по ЛПП рекомендует для этих целей балльную шкалу RUCAM [9, 51].

В отличие от токсических, аллергические НЛР не зависят от дозы используемого ЛС. Любой ПТП может проявляться симптоматикой аллергической НЛР. Клинические проявления данного типа НЛР могут протекать в виде анафилактического шока, отека Квинке, бронхоспазма, эксфолиативного дерматита. По данным разных авторов, аллергические НЛР различной степени выраженности встречаются у 7,6–40,4% больных ТБ. Реже наблюдаются НЛР смешанного типа – токсико-аллергические (8,1–17,3%) [7, 18].

Во фтизиатрической практике, когда соблюдение сроков противотуберкулезной терапии является безусловным требованием, целесообразно выделять устранимые и неустрашимые НЛР. По данным В.Ю. Мишина, НЛР являются неустрашимыми в 33,3% случаев или у 5,6% всех лечившихся больных [33].

Длительно проводимая противотуберкулезная химиотерапия часто сопровождается нарушением микробиоты желудочно-кишечного тракта и легочной ткани. В ряде проведенных исследований при использовании современных РХТ у больных лекарственно-устойчивым ТБ дисбиотические нарушения наблюдали более чем у 90% больных [31].

В условиях многокомпонентной химиотерапии и терапии сопровождения больных ТБ, а также лечения по поводу коморбидной патологии следует учитывать высокие риски нежелательных лекарственных взаимодействий, сопровождающихся развитием НЛР и снижением эффективности лечения. В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией указаны оптимальные схемы антиретровирусной терапии (АРТ) с учетом наличия лекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и ПТП [44]. В частности, следует учитывать индуцирование рифамицинами активности ферментов цитохрома P450 (CYP3A4), участвующих в метаболизме ингибиторов протеаз (ИП) и в меньшей степени нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Вместе с тем ННИОТ, ИП и ингибиторы интегразы ВИЧ через ингибирование цитохромов повышают сывороточные концентрации рифамицинов. Таким образом, указанные лекарственные взаимодействия могут сопровождаться снижением эффективности АРТ и повышением рисков токсических рифамицин-ассоциированных НЛР.

Следует также учитывать ряд других важных лекарственных взаимодействий с участием ПТП. Известно повышение риска кровотечений при длительном использовании антибактериальных препаратов через механизм подавления кишечной микробиоты, синтезирующей витамин К. Рифампицин, напротив, ускоряет метаболизм прямых антикоагулянтов, что повышает риски тромбозов. С осторожностью следует применять аминогликозиды в сочетании с диуретическими препаратами, повышающими риск ототоксических осложнений. Аминогликозиды в комбинации с цефалоспоринами повышают вероятность нефротоксических осложнений. Антациды и ингибиторы протонной помпы снижают всасывание изониазида, тем самым повышая риск формиро-

вания лекарственной устойчивости и снижения эффективности химиотерапии. Рифампицин через механизмы индуцирования цитохромов печени снижает концентрации глюкокортикостероидов и оральных гипогликемических средств, что следует учитывать у больных, получающих кортикостероидную терапию, и у пациентов с сахарным диабетом. Применяя бедаквилин, следует помнить об участии в его метаболизме цитохрома CYP3A4. Индукторы CYP3A4 (рифампицин, барбитураты, глюкокортикостероиды) снижают концентрацию бедаквилина и способствуют формированию лекарственной резистентности возбудителя ТБ. Ингибиторы указанного цитохрома (макролиды, противогрибковые препараты, циметидин, сок грейпфрута) повышают концентрацию бедаквилина и соответственно – риск возникновения удлинения интервала QT [4, 29].

Предупреждение и минимизация рисков развития НЛР при проведении химиотерапии ТБ складывается из детального сбора лекарственного анамнеза, комплексной оценки функционального состояния органов и систем пациента, четкого и обоснованного определения показаний к назначению данного препарата с учетом его лекарственных взаимодействий, выбора адекватной дозы и разработки четкой системы клинико-лабораторного мониторинга пациента для своевременного выявления НЛР. Сегодня в практическую медицину приходят фармакогенетические технологии, позволяющие прогнозировать риски развития НЛР у конкретного пациента. Продолжают исследоваться гены и их полиморфные варианты, ответственные за выработку важнейших ферментов биотрансформации химиопрепаратов. Изучена роль полиморфных вариантов N-ацетилтрансферазы-2, цитохрома P450, глутатион-S-трансферазы, уридин-дифосфат-глукуронилтрансферазы и ряда других маркеров, предопределяющих эффективность и безопасность химиотерапии у больных ТБ [43].

Информация о возможных негативных последствиях применения ЛС содержится в следующих международных базах данных – Глобальной базе данных Vigibase, европейской базе данных EudraVigilance и базе данных Евразийского экономического союза. Если база данных Vigibase содержит информацию по зарегистрированным лекарственным препаратам, поступающую только из национальных центров фармаконадзора, то в EudraVigilance поступают данные и от держателей регистрационных удостоверений, а также сообщения о НЛР по данным клинических исследований ЛС. Указанные базы данных дают возможность оперативно-го обмена информацией между странами о ри-

сках НЛР, повышают вероятность выявления редких и отсроченных НР, являются важным инструментом для мониторинга безопасности ЛС. Сайт Drugs.com – популярный и всеобъемлющий источник информации о ЛС. Ежедневно здесь публикуется информация о совместимости, взаимодействиях лекарств, их побочных эффектах и противопоказаниях. Самую свежую и полную информацию о совместимости ЛС, их взаимодействиях и побочных эффектах можно получить на сайте фармацевтической энциклопедии Drugs.com, содержащей точные, независимые и строго рецензируемые данные о более чем 25 000 ЛС. В марте 2018 г. Drugs.com представил новую версию для проверки совместимости лекарств Medication Compare Tool. Информация на данном сайте постоянно обновляется и дополняется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность старейшего и важнейшего этического принципа «*Primum non nocere*» («Прежде всего не навреди») сегодня как никогда актуальна во всех разделах медицины и особенно во фтизиатрии. Умение врача-фтизиатра своевременно выявлять, оценивать и анализировать возможные риски применения ЛС и предотвращать развитие НЛР является стержнем современной противотуберкулезной химиотерапии. Прежде чем назначить любое ЛС, следует внимательно изучить его возможные нежелательные последствия и лекарственные взаимодействия, способные принести вред пациенту. Следует постоянно обращаться к базам данных, содержащим сведения о НЛР. Систематический анализ вопросов безопасного применения ЛС, составляющих суть фармаконадзора, открывает возможности к лучшему пониманию НЛР, их большей предсказуемости и, следовательно, предотвратимости, что в конечном итоге позволяет повысить безопасность лечения. Знание вопросов лекарственной безопасности, умение грамотно проводить противотуберкулезную химиотерапию, прогнозировать и своевременно выявлять нежелательные лекарственные реакции являются фундаментальным требованием в подготовке современного врача-фтизиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М. Гепатотоксические реакции у больных туберкулезом на основные противотуберкулезные химиопрепараты. Состояние проблемы. *Вестник ЦНИИТ*. 2020;(2):22-29.

2. Авербах М.М., Космиади Г.А., Гергерт В.Я. Механизмы и проявления Т-клеточно-опосредованной гиперчувствительности при непереносимости различных групп противотуберкулезных препаратов. *Вестник ЦНИИТ*. 2022;(3):22-36.
3. Авербах М.М., Гергерт В.Я. Иммунологические аспекты непереносимости противотуберкулезных препаратов. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(3):65-73.
4. Андреев Д.А., Архипов В.В., Бердникова Н.Г. и др. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство. Под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 448 с.
5. Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53-72.
6. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности, 2-е изд., М.: ЭКСМО, 2008, 255 с.
7. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие, 3-е изд., СПб: Тактик-Студио, 2011, 84 с.
8. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения у больных туберкулезом и возможности их коррекции. *Фарматека*. 2013;(4):84-92.
9. Ваниев Э.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Эффективность лечения и коррекция побочных эффектов у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких с сопутствующей печеночной недостаточностью. *Вестник ЦНИИТ*. 2017;(1):48-49.
10. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72-78.
11. Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86-90.
12. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум*. 2019;(3):8-14.
13. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. и др. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике: монография. Под ред. А.Л. Хохлова, Москва – Ярославль: Аверс Плюс, 2018, 275 с.
14. Докторова Н.П., Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2013;(1):19.
15. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109-119.
16. Загородникова К.А. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире – методологические подходы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):11-15.
17. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: ООО «МИА», 2008, 651 с.

18. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(1):59-67.
19. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101-131.
20. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств». *Российский медицинский журнал*. 2013;(5):38-43.
21. Казаков А.С., Шубникова Е.В., Дармостукова М.А. и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120-126.
22. Каюкова С.И., Донников А.Е., Романов В.В. и др. Нежелательные явления химиотерапии туберкулеза женщин репродуктивного возраста. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(2):59-63.
23. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 18.03.2023) URL: <https://www.consultant.ru> (дата обращения: 09.04.2023).
24. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Фармаконадзор. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019, 248 с.
25. Комиссарова В.А. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33-43.
26. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(2):10-14.
27. Корянова К.Н., Матвеев А.В., Егорова Е.А., Бекирова Э.Ю. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора. *Регионология*. 2020;28(3): 571-597.
28. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В. Фармаконадзор как эффективный инструмент совершенствования менеджмента качества фармацевтической деятельности: этапы развития и перспективы. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017;7(4):43-47.
29. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Ошибки применения лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Лечебное дело*. 2015;(3):17-27.
30. Мелихов О.Г., Атарщиков Д.С. Нежелательные явления в клинических исследованиях лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2003;(2):11-16.
31. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007, 248 с.
32. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;9:47-52.
33. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л. и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54-61.
34. Олейник О.Э., Шобабаева А.Р., Евтушенко Е.Н., Софронова И.В. Анализ систем мониторинга побочных реакций в разных странах мира. *Вестник КазНМУ*. 2015;(1):521-524.
35. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 17 февраля 2020 г. № 02И-313/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях».
36. Постановление Правительства Российской Федерации от 29 июня 2021 г. № 1049 «О федеральном государственном контроле (надзоре) в сфере обращения лекарственных средств».
37. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (в ред. Приказа Росздравнадзора от 16.07.2020 № 6252).
38. Приказ МЗ РФ от 14 ноября 2018 г. № 777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения».
39. Приказ МЗ РФ от 24 ноября 2021 г. № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».
40. Приказ МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278822> (дата обращения: 07.04.2023).
41. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического Союза». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW207352/ (дата обращения: 04.04.2023).
42. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc/ (дата обращения: 04.04.2023).
43. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции при лечении по II режиму химиотерапии больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;93(6):45-50.
44. «Туберкулез у взрослых» Федеральные клинические рекомендации 2022 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 09.04.2023).
45. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-ot-21-noyabrya-2011-g-323-fz-ob-osnovah-ohrany-zdorovya-grazhdan-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 11.04.2023).

46. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Редакция от 19.12.2022, с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2023) URL: <https://www.consultant.ru> (дата обращения: 09.04.2023).
47. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротективная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57:7-8.
48. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. М., 1977, 280 с.
49. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М. и др. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15-22.
50. Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(3):35-43.
51. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*, 2016; 17(1):14.
52. Fatima R., Ashraf M., Ejaz S. et al. In vitro toxic action potential of antituberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013;36(2):501-13.
53. Kurniawati F., Sulaiman S.A.S., Gillant S.W. Adverse drug reaction of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic. *Int J Pharm Life Sci*, 2012;3(1):1331-38.
54. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*, 2013;8(12):714.
55. Shinde K.M., Pore S.M., Bapat T.R. Adverse reaction to first line anti-tuberculosis agents in hospitalized patients: pattern, causality, severity and risk factors. *Ind J Med Specialities*, 2013;4(1):16-21.
56. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*, 2000;4(1):73-96.
5. Asetskeya I.L., Zyrianov S.K., Kolbin A.S., Belousov D.Yu. The system of pharmacological surveillance in the Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2018;(4):53-72. (In Russ.)
6. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Drugs: adverse side effects and safety control, the 2nd edition. Moscow, EKSMO, 2008, 255 p. (In Russ.)
7. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Aizikov D.L. Side effects of anti-tuberculosis drugs and ways to eliminate them: an education manual, the 3rd edition. St. Petersburg, Taktik-Studio, 2011, 84 p. (In Russ.)
8. Biron E.V., Kalinina M.V. Drug-induced injuries in TB patients and ways to correct them. *Farmateka*, 2013;(4):84-92. (In Russ.)
9. Vaniev E.V., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E. Treatment effectiveness and correction of adverse reactions in patients with MDR/XDR pulmonary TB and concomitant liver failure. *CTRI Bulletin*, 2017;(1):48-49. (In Russ.)
10. Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. The development of the pharmacological surveillance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2019;(2):72-78. (In Russ.)
11. Gildeeva G.N., Belostotsky A.V. Actual changes in the pharmacological surveillance system of Russia and the Eurasian Economic Community. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*, 2019;12(2):86-90. (In Russ.)
12. Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. The Russian pharmacological surveillance in the new regulatory framework – two-year outcomes and prospects. *Remedium*, 2019;(3):8-14. (In Russ.)
13. Guskova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K. et al. Drug safety: from preclinical trials to clinical practice: a monograph. Ed. by A.L. Khokhlova. Moscow – Yaroslavl, Avers Plyus, 2018, 275 p. (In Russ.)
14. Doktorova N.P., Morozova T.I., Parolina L.E. The frequency of adverse reactions in the treatment for tuberculosis. *Ftiziatriya i Pulmonologiya*, 2013;(1):19. (In Russ.)
15. Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodetskaya G.I. et al. Urgent issues of drug safety, potentials to improve the pharmacological surveillance system. *Bezopasnost i risk farmakoterapii*, 2019;7(3):109-119. (In Russ.)
16. Zagorodnikova K.A. The organization of drug safety monitoring globally – methodological approaches. *Pacific Medical Journal*, 2015;(1):11-15. (In Russ.)
17. Zborovsky A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Yu.B. Adverse side effects of medications. Moscow, MIA, 2008, 651 p. (In Russ.)
18. Ivanova D.A., Borisov S.E. Allergic reactions to treatment in newly-detected pulmonary TB cases. *CTRI Bulletin*, 2019;(1):59-67. (In Russ.)
19. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical recommendations for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2019;29(1):101-131. (In Russ.)
20. Kazakov A.S. The evaluation of reliability of causality – “adverse event – drug interactions”. *Medical Journal of the Russian Federation*, 2013;(5):38-43. (In Russ.)
21. Kazakov A.S., Shubnikova E.V., Darmostukova M.A. et al. The international monitoring of drug safety.

REFERENCES

1. Averbakh M.M. Hepatotoxic reactions of TB patients to major TB drugs. The status of the issue. *CTRI Bulletin*, 2020;(2):22-29. (In Russ.)
2. Averbakh M.M., Kosmiadi G.A., Gergert V.Ya. Mechanisms and manifestations of T-cell-mediated hypersensitivity with intolerance to various groups of anti-tuberculosis drugs. *CTRI Bulletin*, 2022;(3):22-36. (In Russ.)
3. Averbakh M.M., Gergert V.Ya. Immunological aspects of intolerance of anti-tuberculosis drugs. *CTRI Bulletin*, 2019;(3):65-73. (In Russ.)
4. Andreev D.A., Arkhipov V.V., Berdnikova N.G. et al. Prevention of adverse drug-induced reactions: treatment tactics for the rational choice and administration of drugs: a manual. Ed. by N.V. Yurgel, V.G. Kukes. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 448 p. (In Russ.)

- Bezopasnost i risk farmakoterapii*, 2019;7(3):120-126. (In Russ.)
22. Kayukova S.I., Donnikov A.E., Romanov V.V. et al. Adverse reactions to TB treatment in reproductive-age women. *CTRI Bulletin*, 2019;(2):59-63. (In Russ.)
 23. The code of administrative offences of the Russian Federation no. 195-FZ of December 30 2001 (ed. 18.03.2023). Available at: <https://www.consultant.ru> (Accessed: 09.04.2023).
 24. Kolbin A.S., Zyrianov S.K., Belousov D.Yu. Pharmacological surveillance. Moscow, OKI: Buki Vedi 2019, 248 p. (In Russ.)
 25. Komissarova V.A. The measures to minimize risks in pharmacological surveillance: a review of Russian and foreign experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2019;(3):33-43. (In Russ.)
 26. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. The incidence and nature of adverse reactions to TB drugs in pulmonary TB patients with diabetes mellitus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(2):10-14. (In Russ.)
 27. Koryanova K.N., Matveev A.V., Egorova E.A., Bekirova E.Yu. The features of international and regional systems of pharmacological surveillance. *Regionologiya*, 2020;28(3): 571-597. (In Russ.)
 28. Krashennikov A.E., Matveev A.V. Pharmacological surveillance as an efficient tool to improve management of pharmaceutical quality: the stages of development and prospects. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi meditsiny*, 2017;7(4):43-47. (In Russ.)
 29. Kuzmina A.V., Asetskeya I.L., Zyryanov S.K., Polivanov V.A. Errors in the administration of drugs: the status of the issue. *Lechebnoye delo*, 2015;(3):17-27. (In Russ.)
 30. Melikhov O.G., Atarshchikov D.S. Adverse events in clinical studies of drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2003;(2):11-16. (In Russ.)
 31. Mishin V.Yu. Drug-induced complications during combined chemotherapy of pulmonary TB. Moscow, Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2007, 248 p. (In Russ.)
 32. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Drug-induced liver injuries and their treatment in TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015;9:47-52. (In Russ.)
 33. Murashko M.A., Parkhomenko D.V., Asetskeya I.L. et al. The role and practice of pharmacological surveillance in the Russian health care. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2014;(3):54-61. (In Russ.)
 34. Oleinik O.E., Shopabaeva A.R., Evtushenko E.N., Sofronova I.V. The analysis of the systems for monitoring adverse reactions in different countries. *Vestnik KazNMU*, 2015;(1):521-524. (In Russ.)
 35. The letter of the Federal Service of Surveillance in Healthcare no. 021-313/20 of 17 February 2020 "On organization of pharmacological surveillance in medical institutions". (In Russ.)
 36. The resolution of the Government of the Russian Federation no. 1049 of 29 June 2021 "About federal state control (surveillance) of drug circulation". (In Russ.)
 37. The order of the Federal Service of Surveillance in Healthcare no. 1071 of 15 February 2017 "On the approval of the pharmacological surveillance regulations" (ed. by the order of the Federal Service of Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) no. 6252 of 16 July 2020. (In Russ.)
 38. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation no. 777n of 14 November 2018 "On the approval of the order of suspension of drug use for medical purposes". (In Russ.)
 39. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation no. 1094n of 24 November 2021 "On the approval of the order of use of drugs, drug prescription forms, the order of registration and storage of the prescription forms, prescription forms for drugs containing narcotic or psychotropic substances, the order of preparation, distribution, registration, recording, and storage of them, the rules for drug prescription forms, including electronic documents". (In Russ.)
 40. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation no. 200n of 1 April 2016 "On the approval of the rules of good clinical practice". (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=278822> (Accessed: 07.04.2023).
 41. The decision of the Eurasian Economic Commission Council no. 87 of 03 November 2016 "On the approval of Good Pharmacovigilance Practices in the Eurasian Economic Union". (In Russ.) Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW207352/ (Accessed: 04.04.2023).
 42. The decision of the Eurasian Economic Commission Council no. 79 of 03 November 2016 "On the approval of Good Clinical Practice in the Eurasian Economic Union". (In Russ.) Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc/ (Accessed: 04.04.2023).
 43. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Kantemirova B.I. Adverse side effects during the treatment of pulmonary TB patients using chemotherapy regimen 2. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015;93(6):45-50. (In Russ.)
 44. TB in adults. Federal clinical recommendations 2022. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (Accessed: 09.04.2023).
 45. The federal law no. 323-FZ of 21 November 2011 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation". (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-ot-21-noyabrya-2011-g-323-fz-ob-osnovah-ohrany-zdorovya-grazhdan-v-rossiyskoy-federatsii> (Accessed: 11.04.2023)
 46. The federal law no. 61-FZ of 12 April 2010 "On circulation of medicines" (ed. on 19.12.2022, amended and enlarged, came in force on 01.03.2023). (In Russ.) Available at: <https://www.consultant.ru> (Accessed: 09.04.2023).
 47. Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in TB/HIV patients in a day hospital of the TB dispensary. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2012;57:7-8. (In Russ.)
 48. Shmelev N.A., Stepanyan E.S. Side effects of TB drugs. Moscow, 1977, 280 p. (In Russ.)
 49. Shubnikova E.V., Darmostukova M.A., Bukatina T.M. et al. On the adverse effects of medicines registered

- in the postmarketing period. *Bezopasnost i risk farmakoterapii*, 2019;7(1):15-22. (In Russ.)
50. Shchegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buinova L.N. et al. Adverse side effects during the treatment of TB patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(3):35-43. (In Russ.)
 51. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*, 2016;17(1):14.
 52. Fatima R., Ashraf M., Ejaz S. et al. In vitro toxic action potential of antituberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013;36(2):501-13.
 53. Kurniawati F., Sulaiman S.A.S., Gillant S.W. Adverse drug reaction of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic. *Int J Pharm Life Sci*, 2012;3(1):1331-38.
 54. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*, 2013;8(12):714.
 55. Shinde K.M., Pore S.M., Bapat T.R. Adverse reaction to first line anti-tuberculosis agents in hospitalized patients: pattern, causality, severity and risk factors. *Ind J Med Specialities*, 2013;4(1):16-21.
 56. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*, 2000;4(1):73-96.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Захаров Андрей Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (916) 169-84-60
E-mail: yrzahan@mail.ru

Якимова Марина Артемовна – к.м.н., зав. отделом телемедицины и организации последипломного обучения
Тел.: +7 (926) 529-33-59
E-mail: marina-air@mail.ru

Степанян Игорь Эмильевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Центр диагностики и лечения микобактериозов легких
Тел.: +7 (499) 169-99-51
E-mail: drstepanyan@mail.ru

Романов Владимир Викторович – д.м.н., профессор, зав. отделом фтизиатрии
Тел.: +7 (916) 169-84-60
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России
127473, г. Москва ул. Делегатская, д. 20/1

Эргешов Атаджан Эргешович – член-корр. РАН, д.м.н, профессор, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Тел.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Andrey V. Zakharov, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Phthisiology Department
Tel.: +7 (916) 169-84-60
E-mail: yrzahan@mail.ru

Marina A. Yakimova, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Telemedicine and Postgraduate Education
Tel.: +7 (926) 529-33-59
E-mail: marina-air@mail.ru

Igor E. Stepanyan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Centre for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacteriosis

Tel.: +7 (499) 169-99-51

E-mail: drstepanyan@mail.ru

Vladimir V. Romanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthiology Department

Tel.: +7 (916) 169-84-60

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Central TB Research Institute

2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

Atadzhan E. Ergeshov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Central TB Research Institute; Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Tel.: +7 (499) 785-90-19

E-mail: cniit@ctri.ru

РОЛЬ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Комиссарова О.Г.^{1, 2}, Абдуллаев Р.Ю.¹, Сираева Т.В.¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 06.04.2023

В обзоре приводятся литературные данные о применении физиотерапевтических методов лечения как компонента комплексного лечения наряду с противотуберкулезной химиотерапией, что позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом, определяемую как по прекращению бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада, и кроме того, способствующих уменьшению длительности стационарного этапа лечения. Положительный эффект физиотерапевтических методов связан с тем, что большинство физических факторов, применяемых во фтизиатрии, обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим, бронхолитическим, иммунокорректирующим и другими действиями.

Ключевые слова: туберкулез легких, патогенетическое лечение, физиотерапевтические методы, лазеротерапия, УВЧ-терапия, КВЧ-терапия, УФОК-терапия, ДМВ-терапия, СМВ-терапия, МДМ-терапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия, индуктотермия.

Обзор подготовлен в рамках выполнения работы по теме НИР № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-18-30

THE ROLE OF PHYSIOTHERAPY METHODS IN THE TREATMENT OF PULMONARY TB PATIENTS

Komissarova O.G.^{1, 2}, Abdullaev R.Yu.¹, Siraeva T.V.¹

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of: 06.04.2023

The review provides literature data on the use of physiotherapy methods in the complex treatment of pulmonary TB patients along with chemotherapy. The combination of the methods enables to increase treatment effectiveness by more rapid achievement of sputum conversion and cavity closure and, thus, shorten the inpatient phase of treatment. Positive effects of physiotherapy methods are achieved due to anti-inflammatory, desensitizing, bronchodilator, immunocorrective and other actions of physical factors used in phthisiology.

Keywords: pulmonary TB, pathogenetic treatment, physiotherapy methods, laser therapy, UHF-therapy, EHF-therapy, UHF-therapy, UBI, SMW-therapy, MDM-therapy, magnetic therapy, ultrasound therapy, inductothermy.

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7: "Innovative approaches to diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

ВВЕДЕНИЕ

На исходы лечения пациентов с туберкулезом (ТБ) легких, кроме особенностей возбудителя (вирулентность, наличие лекарственной

устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ и др.) и свойств противотуберкулезных препаратов (ПТП) (фармакокинетика, биодоступность, переносимость и безопасность, лекарственное взаимодействие) существенное влияние

оказывает состояние макроорганизма (состояние неспецифической реактивности, нарушение обменных процессов, наличие сопутствующей патологии и др.). В настоящее время, несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по ТБ в Российской Федерации, растет доля сложных в медицинском аспекте пациентов.

Выдающийся отечественный фтизиатр М.А. Карачунский (2001) отмечал, что химиотерапия (ХТ) является основным, необходимым и обычно решающим компонентом лечения больных ТБ легких. Тем не менее даже самое интенсивное ее проведение не решает всех терапевтических проблем. Окончательное устранение инфекции, рассасывание либо ограничение очагов поражения остаются задачей защитных механизмов самого организма [15]. В этой связи важное значение наряду с ХТ приобретает применение патогенетической терапии в процессе комплексного лечения больных ТБ. Одним из компонентов патогенетической терапии являются физиотерапевтические методы лечения [16, 36]. К сожалению, последние 20 лет внимание к применению физиотерапевтических методов лечения было значительно снижено ввиду остро вставшего вопроса распространения лекарственно-устойчивых форм ТБ. Одним из главных факторов, снижающих эффективность лечения больных ТБ легких, является отсутствие комплексного подхода, при котором осуществляется воздействие не только на возбудителя заболевания, но и на макроорганизм. Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 г. эффективность лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) продолжает оставаться низкой (в мире 60%, а в Российской Федерации – 51%) [44]. В связи с регистрацией новых ПТП, разработкой новых высокоэффективных режимов ХТ, а также задач, поставленных перед фтизиатрической службой по повышению эффективности лечения больных ТБ, необходимо более широко применять уже разработанные методики патогенетического воздействия, а также совершенствовать их и адаптировать к современным условиям.

Цель обзора: анализ литературных данных о влиянии физиотерапевтических методов на эффективность комплексного лечения пациентов с ТБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании настоящего обзора был проведен поиск в русскоязычных и международных базах данных: e-library, Центральная

научная медицинская библиотека, Google Scholar и PubMed. Стратегия поиска и отбор опубликованных статей определены попыткой ответить на вопрос: каково влияние физиотерапевтических методов на эффективность комплексного лечения пациентов с ТБ.

Критерии включения в обзор: оригинальные статьи, краткие сообщения (тезисы), опубликованные с 1987 по 2019 г., которые поясняли патофизиологическую взаимосвязь физиотерапевтических методов и эффективность лечения больных ТБ легких. Публикации, найденные в вышеуказанных базах данных ($n = 121$), прошли скрининг на соответствие критериям включения. Объем выборки приемлемых публикаций составил 63, из них включены в обзор 43. Методологией реализации цели стал подробный анализ, проведенный на основании данных научной литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Современная физиотерапия – область клинической медицины, изучающая действие на организм природных и искусственных физических факторов, применяемых для лечения больных и оздоровления населения [27, 35, 36, 37].

Применяемые во фтизиатрической практике физиотерапевтические методы лечения условно делятся на три группы. К первой группе относят воздействие электромагнитного поля ультравысокой частоты (УВЧ-терапия) и крайне высокой частоты (КВЧ-терапия), ультрафиолетовое облучение крови (УФОК-терапия), лазеротерапию и электрофорез. Эти факторы преимущественно обладают противовоспалительным эффектом и поэтому применяются на начальной стадии развития ТБ с целью ограничения распространения воспалительного процесса, особенно у пациентов с экссудативно-некротическим типом воспаления. Ко второй группе относятся ультразвук, индуктотермия и магнитотерапия. Эти факторы способствуют рассасыванию инфильтративных изменений, повышают способность тканей к регенерации и репарации, что ускоряет рубцевание каверн и заживление свищей. Данные методы применяются на 2-м – 3-м мес. от начала полноценной ХТ, когда происходит смена экссудативно-некротического типа воспалительной тканевой реакции на пролиферативную. К третьей группе физиотерапевтических методов относится воздействие электромагнитными полями дециметрового и сантиметрового диапазонов (ДМВ- и СМВ-терапия). Применение этих методов способствует минимизации остаточ-

ных туберкулезных изменений, рассасыванию спаек и рубцов, улучшению микроциркуляции и трофики легочной ткани, а также предотвращает избыточное образование фиброзной ткани [18, 36, 37].

Противопоказаниями для применения физических методов лечения являются гипертоническая болезнь II–III степени с частыми кризами, ишемическая болезнь III–IV степени тяжести, опасные для жизни нарушения сердечного ритма, наличие злокачественных новообразований, декомпенсированные расстройства основных систем жизнеобеспечения организма, беременность и индивидуальная непереносимость физического фактора. Физиотерапевтические методы лечения также противопоказаны при прогрессировании туберкулезного процесса, при кровохарканье или легочном кровотечении [37].

УВЧ-терапия

Метод основан на лечебном воздействии электромагнитного поля ультравысокой частоты. При этом электрическая составляющая преобладает над магнитной. В основе механизма лечебного эффекта УВЧ-терапии лежат его выраженное противовоспалительное, нейростимулирующее, обезболивающее и спазмолитическое действия, а также стимуляция функции ретикулоэндотелиальной системы и пролиферации соединительнотканых элементов. Кроме того, в очаге воспаления усиливается лимфо- и кровообращение, стимулируется образование коллатеральных сосудов [35, 36, 37].

По данным Павлюниной Л.Д. и соавт. (1990), применение УВЧ-терапии мощностью 20, 40 и 70 Вт по 15 мин. в течение 15 дней в комплексной терапии больных инфильтративным ТБ легких с преимущественно экссудативным типом воспаления на ранних этапах способствовало повышению эффективности лечения, определяемой по критерию закрытия полостей распада через 6 мес. лечения, на 41,7, 45,6 и 68,3% в зависимости от мощности. Сроки стационарного лечения при включении в комплексную терапию УВЧ сокращались на 55 дней [24].

Ломаченков В.Д. и Куприкова И.М. (1997) в комплексном лечении впервые выявленных больных ТБ легких применяли сочетание ХТ с электрическим полем УВЧ [19]. К концу 2-го месяца воздействия электрическим полем УВЧ полости распада закрылись у 59,7, а через 6 месяцев ХТ – у 95,2% пациентов. В случаях проведения только ХТ к этому сроку полости распада закрылись у 68% больных ($p < 0,05$).

КВЧ терапия

Суть метода заключается в применении с лечебной целью миллиметрового электромагнитного излучения. КВЧ-терапия обладает иммуномодулирующим и нейростимулирующим действиями, стимулирует регенерационные процессы, улучшает бронхиальную проходимость преимущественно на уровне мелких и средних бронхов [23, 39]. Было установлено, что под влиянием КВЧ-терапии с длиной волны 7,1 мм происходит быстрая нормализация функции фагоцитирующих клеток (уже через 1 мес. лечения отмечалось повышение их способности отвечать «кислородным взрывом» на встречу со специфическим объектом фагоцитоза), улучшение показателей иммунного статуса (реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином, Т-лимфоциты – CD4+, CD8+), усиление регионального кровотока и улучшение функции внешнего дыхания [23]. При этом эффективность ХТ у больных при применении ПТП в сочетании с КВЧ-терапией была значительно выше по сравнению с больными, не получавшими таковую. Так рассасывание инфильтрации через 1 мес. комплексного лечения наблюдалось у 95,3% больных, в контрольной группе – у 50,0%, прекращение бактериовыделения через 2 мес. ХТ – у 45,2 и 20,8%, закрытие полостей распада через 3 мес. лечения – у 48,4 и 16,2% больных соответственно [39].

УФОК

Принцип метода основан на экстракорпоральном ультрафиолетовом облучении аутокрови (АУФОК). Данное воздействие оказывает дезинтоксикационный, иммуномодулирующий, гипотензивный, гипогликемический, бронходилатирующий, десенсибилизирующий эффекты, а также улучшает периферическое и коронарное кровообращение, увеличивает насыщение крови кислородом, стимулирует процессы эритропоэза, снижает вязкость крови [33, 37, 38].

Мингалимова Р.Г. и соавт. (1995) показали, что применение экстракорпорального АУФОК в комплексном лечении больных деструктивными формами ТБ легких позволяет значительно улучшить клинико-рентгенологические показатели процесса у 31,9% и добиться частичного улучшения у 47,8% больных. При этом наблюдалось улучшение измененных показателей иммунитета (повышение количества Т-лимфоцитов и снижение уровня иммуноглобулинов А и G) [21].

Стрелис А.К. и соавт. (1992) использовали АУФОК в лечении больных деструктивным ТБ легких перед внутривенным капельным введе-

нием туберкулоstaticов по интермиттирующей схеме (через день) с одновременной гальванизацией пораженной зоны легкого. Авторами установлено, что при применении АУФОК, предшествующего электрофорезу, создаются лучшие условия для накопления туберкулоstaticов в очаге поражения за счет резкого улучшения микроциркуляции. Кроме того, по данным авторов, АУФОК позволяет устранить побочные реакции на ПТП и предупреждает их появление [30].

Жаднов В.З. и соавт. (1995) установили, что при применении ХТ в сочетании с внутрилегочным электрофорезом и УФОК у больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких исчезновение симптомов интоксикации, кашля, болей в грудной клетке и одышки происходило на 27–32 дня раньше, чем у больных, получавших только ХТ. Нормализация гематологических и иммунологических показателей также наступала быстрее на 30–45 дней. При этом через 3 мес. лечения прекращение бактериовыделения наблюдалось у 100% и закрытие полостей распада у 89% больных. Также отмечалось уменьшение средней продолжительности стационарного лечения пациентов на 48 койко-дней [11].

По данным Васильева И.Г. и соавт. (2001), наилучший клинический (90%), рентгенологический (75%) и микробиологический (90%) эффекты были достигнуты у больных с рецидивирующим диссеминированным ТБ легких при использовании ХТ и УФОК [5].

Лазерное излучение

Лазеры – оптические квантовые генераторы, в которых явление вынужденного излучения используется для генерации электромагнитных колебаний в оптическом диапазоне спектра. По мощности излучения лазеры условно делятся на высокоинтенсивные и низкоинтенсивные. Во фтизиатрической практике длительное время с успехом применяется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). НИЛИ вызывает активацию обменных процессов, стимулирует защитные силы организма, расширяет сосуды микроциркуляторного русла и нормализует локальный кровоток [8, 9, 42]. Все это способствует разрешению инфильтративно-экссудативных процессов и ускорению пролиферации в очаге воспаления. Кроме того, одним из положительных свойств лазеров является их ингибирующее действие на МБТ [10, 14, 20]. По данным Калюк А.Н. (1991), углекислотный лазер при облучении взвеси МБТ приводил к достоверному уменьшению числа жизнеспособных клеток по сравнению с контролем. Облучение посевов

МБТ полностью угнетало их рост в зоне действия лазера. При этом площадь зоны подавления роста была прямо пропорциональна мощности и времени воздействия [14].

Бредихин Д.А. и соавт. (2017) установили, что непрерывное излучение полупроводникового лазера с длиной волны 662 нм обладает наиболее выраженными бактериостатическими и бактерицидными эффектами в отношении *M. tuberculosis* H37Rv при плотности дозы энергии 234,5 и 703,5 Дж/см² [4].

Большой вклад в применение лазеротерапии во фтизиатрии внес профессор В.Г. Добкин. Он и его ученики применяли не только различные типы лазеров, но и различные способы подведения лазерной энергии: внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), экстракорпоральное лазерное облучение крови, чрескожное облучение очага в легких, эндокавитарное облучение, сочетанное чрескожное воздействие на очаг и точки акупунктуры. Они установили, что в период предоперационной подготовки наряду с ХТ применение чрескожного облучения с помощью импульсного полупроводникового инфракрасного лазера с длиной волны 0,89 мкм и импульсной мощностью 2 Вт способствовало исчезновению клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений ТБ у больных с ограниченным фиброзно-кавернозным ТБ легких в 1,5 раза быстрее, чем у больных контрольной группы. При этом через 1,5–2 мес. комплексного лечения бактериовыделение прекратилось у 68% больных основной группы и только у 43,8% – контрольной [9].

По данным этих авторов, после проведения курса ВЛОК у 76,1% больных была отмечена стабилизация туберкулезного процесса, положительная рентгенологическая динамика через 3 мес. лечения наблюдалась у 85,9%, а негативация мокроты – у 55,0% больных [9].

Добкин В.Г. и соавт. (1996) проводили также эндокавитарное лазерное облучение у больных ТБ с применением ультрафиолетового лазера и получили положительную клинико-рентгенологическую динамику процесса у 77,4% больных фиброзно-кавернозным ТБ с большой или гигантской каверной. Кроме того, через 3 мес. комплексного лечения у 8,2% пациентов произошло закрытие каверны, у 38,8% размер каверны уменьшился, а перифокальная инфильтрация стала менее выраженной. Прекращение бактериовыделения в эти сроки произошло у 65,3% больных [9].

По данным Хоменко А.Г. и соавт. (1991), курсовое применение накожного лазерного облучения над проекцией патологического процесса

в легких на начальном этапе лечения способствовало повышению эффективности комплексной ХТ у больных ТБ легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом, что проявлялось сокращением сроков инволюции клинико-лабораторных проявлений заболевания. У больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом закрытие полостей распада через 3 мес. ХТ в сочетании с лазерным облучением произошло в 35,5% случаев, через 6 мес. ХТ – в 76,3% случаев, тогда как без лазеротерапии эти цифры составили соответственно 22,2 и 65,5% ($p < 0,05$) [40].

Шестерина М.В. и Малиев Б.М. (1991) показали, что при воздействии гелий-неонового лазерного излучения на слизистую оболочку бронхов у больных ТБ легких с сочетанным неспецифическим катаральным эндобронхитом отмечалось уменьшение воспаления в бронхах и положительная динамика легочного процесса. При этом прекращение бактериовыделения через 4 мес. лечения наблюдалось у 91,7% больных (в контрольной группе – у 86,8%), через 6 мес. – у 100% больных (в контрольной группе – 91,2%). Закрытие полостей распада через 6 мес. лечения было зарегистрировано у 80,2% больных (в контрольной группе – у 50,2%) [42].

Жаднов В.З. и соавт. (1997) в комплексном лечении больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких использовали чрескожное инфракрасное лазерное облучение на проекцию зоны поражения легких [12]. По данным авторов, под влиянием лазерной терапии симптомы интоксикации у больных основной группы исчезали на 2 недели раньше, чем в контрольной, получавшей только ПТП. Бактериовыделение прекратилось через 3 мес. у 90% больных основной и у 72% контрольной группы ($p < 0,05$). Полости распада в легких через 3 мес. лечения закрылись у 30,0% больных основной группы и у 15,0% – контрольной ($p < 0,05$), через 5 мес. лечения – соответственно у 65,0 и 54,0% больных.

Тюхтин Н.С. и соавт. (1997) показали, что наибольшее влияние на процессы экссудации и резорбции в листках плевры оказало последовательное внутриплевральное и накожное лазерное облучение на проекцию зоны поражения легких. Так, при внутриплевральной лазеротерапии через 1 мес. ХТ нормализация температуры произошла у 87,5% больных, при накожном облучении – у 85,7%, при сочетании двух методов – у 83,3%, в контрольной группе – только у 42,1% больных. Частота прекращения экссудации в плевральной полости в течение первого месяца при внутриплевральной лазеротерапии

составила 63,9, в контрольной – 46,7%, при накожном облучении – соответственно у 81,8 и 46,3%. При этом у 1,14% больных формировался ограниченный травматический пневмоторакс, у 3,14% больных появлялся небольшой газовый пузырь в плевральной полости, что было связано с подсасыванием воздуха через иглу во время лазеротерапии вследствие ригидности легкого [34].

Сутягина Д.А. (2015) установила, что включение НИЛИ в комплексное лечение впервые выявленных больных инфильтративным ТБ легких позволяло добиться более раннего прекращения бактериовыделения ($1,5 \pm 0,1$ мес. против $2,3 \pm 0,1$ мес. в группе сравнения, $p = 0,000$) и закрытия полостей распада ($4,2 \pm 0,2$ мес. против $5,1 \pm 0,2$ мес. в группе сравнения, $p = 0,003$), а также уменьшить сроки стационарного лечения ($5,1 \pm 0,1$ мес. против $5,7 \pm 0,3$ мес., $p = 0,03$) [32]. Длительное наблюдение (до 10 лет) показало, что у пациентов, в комплексной терапии которых применялось НИЛИ, чаще формируются малые остаточные изменения (соответственно в 68,3% случаев против 46,3%, $p = 0,04$).

По данным Винокуровой М.К. (2005), рациональное применение усовершенствованных технологий индивидуализированной лазерной терапии позволяло достичь стойкого прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада у впервые выявленных больных деструктивным ТБ легких в 95,6 и 90,7% случаев, что соответственно на 21,0 и 25,3% было выше, чем у больных, получавших только ХТ ($p < 0,01$). При этом эффективность повторных курсов лазерной терапии в лечении деструктивного ТБ легких с выраженным пневмофиброзом было значимо выше по сравнению с однократным курсом. При своевременном применении лазерной терапии в период основного курса лечения деструктивного ТБ легких впоследствии достигается более стойкая медико-социальная реабилитация больных: на 16% уменьшается формирование больших остаточных изменений в легких и на 20% снижается частота развития рецидивов [7].

Ханин А.Л. и соавт. (2015) показали, что применение магнито-инфракрасной лазерной терапии (МИЛ-терапия) на проекцию пораженных участков легких усиливает эффект антибактериальной терапии впервые выявленного деструктивного ТБ легких за счет многогранного, комплексного воздействия на основные патогенетические механизмы специфического воспаления. Авторы установили, что через месяц комплексной терапии синдром воспалительной интоксикации был ликвидирован у 62,8% больных, а в группе сравнения он со-

хранялся у 59,4% пациентов. Комплексное лечение с применением МИЛ-терапии позволило добиться прекращения бактериовыделения у 82,2% больных через 3 мес. ХТ, а в группе сравнения – лишь у 51,1% пациентов ($p < 0,05$). Через 6 мес. ХТ у пациентов полости распада в легочной ткани закрылись у 57,8% пациентов основной и лишь у 8,8% больных группы сравнения ($p < 0,01$) [38].

По данным Алиева В.К. (2020), применение внутривенного лазерного облучения крови арсенид-галлиевым лазером в период предоперационной подготовки больных фиброзно-кавернозным ТБ легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ позволяло повысить эффективность хирургического лечения до 92,6% (в группе сравнения – 82,5%) за счет сокращения числа осложнений раннего послеоперационного периода на 10,1%, а также уменьшить частоту развития остаточных посттуберкулезных изменений в легких на 17,7% ($p < 0,005$) [2].

Поляков А.А. (2018) показал, что комплексное лечение больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с применением ВЛОК позволяло повысить эффективность лечения этой категории больных, определяемой как по прекращению бактериовыделения (соответственно 83,3 в основной и 65,2% в группе сравнения), так и по закрытию полостей распада (соответственно 66,7 в основной и 20,0% в группе сравнения; $p < 0,001$) [26].

Лекарственный электрофорез

Метод основан на сочетании воздействия на организм постоянного электрического тока и лекарственных веществ, вводимых с помощью тока. При этом происходит раздражение нервных окончаний электрическим током, которое передается в центры вегетативной нервной системы и проявляется в виде тканевых реакций. Это способствует проникновению лекарственного вещества из кожи в кровь и лимфу, через которые оно оказывает воздействие на чувствительные к нему рецепторы, находящиеся в различных органах и системах [35].

Стрелис А.К. и соавт. (1991) применяли интриттирующее (через день) капельное введение антибактериальных препаратов с последующей гальванизацией (на проекцию участка поражения легкого) на ранних этапах лечения больных впервые выявленным ТБ легких [31]. Авторы отмечали более быстрые темпы прекращения бактериовыделения в основной группе: через 3 мес. – у 85,2% больных, через 6 мес. – у 98,8%; в контрольной группе – соответственно у 63,4 и 86,6% больных. Рассасывание инфильтративных изменений происходило в основной группе в среднем за 3 мес., в контрольной – за 4,8 мес.

тративных изменений происходило в основной группе в среднем за 3 мес., в контрольной – за 4,8 мес.

Ультразвуковая терапия

Метод основан на лечебном воздействии энергии механических колебаний упругой среды с частотой выше 20 кГц, распространяющейся в виде волн. При этом микровибрация на клеточном и субклеточном уровнях повышает проницаемость клеточных мембран, усиливая образование в них биологически активных веществ, улучшает кровоток, стимулирует пролиферативную функцию соединительной ткани, оказывает положительное влияние на состояние бронхиальной проходимости, функцию внешнего дыхания [28, 35, 36, 37].

Индуктотермия

Основана на лечебном воздействии высокочастотного электромагнитного поля, образующегося вокруг витков индуктора при протекании через него переменного электрического тока высокой частоты (13,56 МГц). Под влиянием индуктотермии усиливается лимфо- и кровообращение в тканях, повышается тканевой обмен, ускоряются репаративные процессы, повышается проницаемость клеточных мембран, уменьшается нервно-мышечная возбудимость и усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов. Кроме того, индуктотермия, благодаря стимулирующему влиянию на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников, обладает выраженным противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектами [35].

Назарова Н.В. (2006) показала, что применение ХТ в сочетании с индуктотермией надпочечников у больных инфильтративным ТБ легких повышало эффективность лечения, определенную как по прекращению бактериовыделения (в 100% случаев через 2 мес. лечения по сравнению с 72,1% случаев при стандартной ХТ), так и по закрытию полостей распада (через 4 мес. лечения в 30 и 27,7% случаев соответственно) [22].

Магнитотерапия

Метод основан на лечебном воздействии на организм человека постоянными (ПМП) и низкочастотными переменными (ПеМП), пульсирующими (ПуМП), бегущими (БеМП), вращающимися (ВрМП) магнитными полями. Магнитотерапия обладает противовоспалительным, сосудорасширяющим, иммуномодулирующим, местным трофическим, противоотечным и антикоагулянтным действиями [35].

По данным Соловьевой А.С. и соавт. (1987), включение ПМП в комплексную терапию больных впервые выявленным ТБ легких способствовало ускорению рассасывания инфильтративных изменений, закрытию полостей распада и негитивации мокроты на 1,5 мес. раньше, чем в контрольной группе. Прекращение бактериовыделения в основной группе пациентов, получавших курс магнитотерапии, через 1 мес. лечения отмечалось в 52,9% случаев, через 2 мес. – в 94,1% и через 3 мес. – в 100,0%, в контрольной группе – соответственно в 33,3, 75,0 и 100,0% случаев. Заживление полостей распада в легких через 3 мес. наблюдалось у 71,0% больных основной и у 45,4% контрольной группы [29].

По данным Браженко Н.А. и соавт. (2015), восстановление нарушенного гомеостаза и реактивности организма у больных ТБ легких, инфицированных ВИЧ, наиболее эффективно осуществлялось при последовательном применении в комплексной терапии ПемП и метилурацила [3].

Сверхвысокочастотная (СВЧ) терапия

Метод основан на лечебном воздействии на ткани организма электромагнитных колебаний сверхвысокой частоты дециметрового (ДМВ) и сантиметрового (СМВ) диапазонов.

ДМВ-терапия улучшает крово- и лимфообращение, микроциркуляцию в зоне легочной ткани, прилегающей к полости деструкции, повышает фагоцитарную активность макрофагов, ускоряет отторжение казеозного слоя и усиливает фибропластические процессы [13]. Кроме того, ДМВ терапия стимулирует глюкокортикоидную функцию надпочечников и тем самым оказывает противовоспалительный и десенсибилизирующий эффекты [35].

СМВ-терапия оказывает выраженное болеутоляющее, противовоспалительное, васкуляризирующее и трофическое действия [35].

Земскова З.С. и соавт. (1986) показали, что при впервые выявленном деструктивном ТБ легких и рецидивах ТБ раннее применение ДМВ-терапии в комплексе с ПТП способствовало закрытию полостей распада через 6 мес. лечения у 60,9% больных, при фиброзно-кавернозном ТБ легких – в 35,3% случаев [13].

Савула М.М. и Кравченко Н.С. (1997) при использовании ХТ в сочетании с СМВ-терапией отметили более частое закрытие полостей распада (через 3 мес. лечения полости распада закрылись у 40% больных, леченных с применением СМВ-терапии, и у 34,9% больных контрольной группы, через 6 мес. лечения – соответственно у 74 и 60,5% ($p < 0,05$), через 12 мес. лечения –

соответственно у 80 и 67,4% больных ($p < 0,05$). Кроме того, авторы установили, что эффективное лечение пациентов сопровождалось выраженным улучшением показателей системы антиоксидантной защиты и иммунологической реактивности организма, а также повышением бронхиальной проходимости [28].

Мезодиэнцефальная модуляция (МДМ-терапия) по методу В.А. Павлова – воздействие слабым специально подобранным электрическим сигналом на срединные структуры головного мозга через покровы черепа с целью активации гипоталамо-гипофизарной системы. Данное воздействие включает механизмы адаптации и саморегуляции и способствует обратному развитию патологического процесса. Аппарат для проведения МДМ-терапии зарегистрирован в Российской Федерации [17].

По данным Корниенко С.В. и соавт., к окончанию первого месяца лечения у больных, получавших в качестве патогенетической терапии курс МДМ-терапии, прекращение бактериовыделения происходило в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Кроме того, положительная рентгенологическая динамика отмечалась в 76,0% случаев, в контрольной группе – в 44,4%. Применение МДМ-терапии в комплексном лечении больных ТБ также позволило сократить длительность пребывания больных в стационаре [17].

По материалам Chernyh N. et al. (2019), применение МДМ-терапии в комплексном лечении больных ТБ легких, сочетанным с сахарным диабетом, позволило добиться прекращения бактериовыделения в конце интенсивной фазы лечения у 93% больных, а в контрольной группе лишь в 55,0% случаев ($p < 0,01$). Кроме того, при применении МДМ-терапии закрытие полостей распада происходило в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной группой [43].

Комбинированные методы патогенетической терапии. В литературе имеются данные о применении комбинированных методов патогенетического лечения больных ТБ легких с использованием физиотерапевтических методов.

Так, Худзик Л.Б., Морозова Т.И. (1991) с целью коррекции иммунобиологических сдвигов, а также повышения эффективности лечения у больных деструктивным ТБ легких использовали комбинированные патогенетические методы лечения с применением ингибиторов протеолитических ферментов, иммуномодуляторов и УВЧ-терапии [41]. Исследовали 5 групп пациентов: 1-я группа получала препараты Контрикал® или Гордокс® в сочетании с иммуномодуляторами, 2-я – Контрикал® или Гордокс® и УВЧ-терапию,

3-я – Контрикал® или Гордокс®, иммуномодуляторы и УВЧ-терапию, 4-я – иммуномодуляторы и УВЧ-терапию и 5-я – противовоспалительные – при экссудативном и рассасывающие средства – при продуктивном течении ТБ. Самый лучший эффект был получен в 3-й группе, в которой негативация мокроты наступала раньше всех остальных групп и составила 1,5 мес. Отмечалось ускорение репаративных процессов в легких у пациентов 3-й группы на 1–2 мес., закрытие полостей распада определялось через 4 мес. лечения (во 2-й группе – через 5 мес., в остальных – через 6 и более мес.).

По данным Жаднова В.З. и соавт. (1995), при лечении больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких сочетание ХТ с органным электрофорезом и УФОК способствовало быстрой ликвидации туберкулезной интоксикации и позволяло добиться прекращения бактериовыделения у 100,0% пациентов, закрытия полостей распада у 89,0% через 3 мес. комплексного лечения [11]. Кроме того, применение органного электрофореза и УФОК предотвращало развитие токсико-аллергических реакций на ПТП.

Ломаченков В.Д. и Куприкова И.М. (1997) показали, что при применении в комплексном лечении впервые выявленных больных ТБ легких ХТ с УЗ-ингаляциями с препаратом Гордокс® закрытие полостей распада наблюдалось у 71,4% больных, при сочетанном применении с МИЛ-терапией – у 66,7% больных [19].

Абашев И.М., Козлова А.И. (1997) показали, что наибольшей эффективности, определяемой по закрытию полостей распада у больных ТБ легких к концу 6-го мес. лечения, удалось добиться при включении в процесс лечения, кроме ХТ, лазерпунктуры и ультразвуковой терапии (61%), а также кожной лазерной и ультразвуковой терапии (56%) [1]. При применении только ХТ закрытия полостей распада удалось добиться в 23,5% случаев, при ХТ только с наружным лазером – в 41,0% и при ХТ с ультразвуком – в 53,0% случаев.

По данным Васильева И.Г. и соавт. (1999), для больных с фиброзно-кавернозным ТБ легких наилучший клинический (74%) и рентгенологический (50%) эффекты достигались при использовании ХТ и УЗ-ингаляций с препаратом Гордокс®. Негативация мокроты при этом методе составляла 55%. При рецидивирующем инфильтративном ТБ легких наилучший клинический (92%), рентгенологический (78%) и лабораторный (92%) эффекты достигались при использовании ХТ и МИЛ-терапии [6].

Гаврильев С.С. и соавт. (2004) установили, что при применении лазерной терапии в соче-

тании с антиоксидантами в комплексном лечении впервые выявленного диссеминированного ТБ легких достигалось достоверное повышение эффективности лечения: прекращение бактериовыделения у 95,8%, заживление деструкции – у 90,0% больных (контрольная группа соответственно 76,7 и 66,7%), при этом сроки негативации мокроты и заживления полостей распада сокращались в среднем на 1,5 мес. [8]. Кроме того, авторы установили, что комплексная лазерофитотерапия в лечении распространенного деструктивного ТБ легких с сопутствующим хроническим бронхитом в результате потенцированного взаимодействия достоверно повышала эффективность лечения: прекращение бактериовыделения достигало 88,6% (контрольная группа – 64,0%), закрытие полостей распада – 81,4% пациентов (контрольная группа – 46,7%), на 2–2,5 мес. сокращались сроки стационарного лечения, в более ранние сроки отмечалась ремиссия сопутствующего хронического бронхита.

В другой работе Гаврильев С.С. и соавт. (2004) установили, что метод глубокого электрофореза изониазида в сочетании с ингаляционной терапией ПТП у больных деструктивным ТБ легких с массивным бактериовыделением и неспецифическим эндобронхитом достоверно повышал показатели эффективности лечения: прекращение бактериовыделения – до 91,0%, закрытие полостей распада – до 80,8% (в контрольной группе соответственно 61,5 и 54,2%) [8]. При этом частота излечения неспецифической патологии бронхов повышалась в 2 раза.

По материалам Пильника Г.В. (2017), включение МИЛ-терапии в комплексное лечение деструктивного ТБ легких у впервые выявленных больных позволяло повысить его эффективность: прекращение бактериовыделения через 3 мес. от начала лечения было достигнуто у 82,2% больных, тогда как в группе сравнения (без применения патогенетических методов лечения) – у 51,1% ($p < 0,05$), закрытие полостей распада через 6 мес. – у 57,8% больных, а в группе сравнения – у 28,9% ($p < 0,05$) [25]. Использование УЗ-ингаляций с препаратом Контрикал® в комплексном лечении деструктивного ТБ легких у впервые выявленных больных позволяло повысить его эффективность: прекращение бактериовыделения через 3 мес. наблюдалось у 86,7% больных, в группе сравнения – у 51,1% ($p < 0,05$); закрытие полостей распада через 6 мес. – у 77,8% пациентов, в группе сравнения – у 28,9% ($p < 0,05$). Применение комплексного лечения деструктивного ТБ легких у впервые выяв-

ленных больных с использованием сочетанного назначения двух физиотерапевтических методов (УЗ-ингаляции с препаратом Контрикал® и МИЛ-терапия) позволяло повысить эффективность терапии: прекращение бактериовыделения через 3 мес. было достигнуто у 93,3% пациентов, в группе сравнения – у 51,1% ($p < 0,05$); закрытие полостей распада через 6 мес. – у 95,6%, в группе сравнения – у 28,9% ($p < 0,05$). Кроме того, автор установил, что средний срок пребывания больного на стационарной койке составил в первой основной группе (МИЛ-терапия) 115,7 койко-дней, во второй (УЗ-ингаляции с препаратом Контрикал®) – 107,6, в третьей (УЗ-ингаляции с препаратом Контрикал® и МИЛ-терапия) – 94,0, а в группе сравнения (без применения патогенетических методов лечения) – 145,0 койко-дней ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведенных данных, применение физиотерапевтических методов лечения как компонента патогенетического воздействия в процессе комплексного лечения больных ТБ легких дополняет противотуберкулезную ХТ и способствует повышению эффективности лечения, определяемому как по прекращению бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада. Кроме того, уменьшается длительность стационарного этапа лечения. Положительный эффект физиотерапевтических методов связан с тем, что большинство физических факторов, применяемых во фтизиатрии, обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим, болеутоляющим, гипотензивным, бронхолитическим, иммунокорригирующим и другими действиями. В настоящее время, когда увеличивается число сложных в лечебном плане больных ТБ с нарушениями иммунного статуса, выраженными воспалительными реакциями и сопутствующими заболеваниями, лечение должно быть комплексным и наряду с новыми режимами химиотерапии включать в том числе и патогенетические методы лечения. В этом аспекте значимость физиотерапевтических методов лечения как компонента комплексного лечения во фтизиатрии нарастает, и возникает необходимость их широкого применения. Вместе с тем необходимо помнить, что только при научно-обоснованном подходе, а также своевременном и качественном применении, физиотерапевтические методы лечения создают предпосылки для повышения эффективности лечения больных ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашев И.М., Козлова А.И. Роль наружного лазерного облучения в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1997;(3):23-24.
2. Алиев В.К. Эффективность хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя после внутривенного лазерного облучения крови арсенид-галлиевым лазером в предоперационной подготовке. Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: Сборник трудов Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом. М.: 2017, с. 48-50.
3. Браженко Н.А., Чуйкова А.Г., Железняк С.Г. и др. Влияние переменного магнитного поля и метилурацила на динамику гомеостаза у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Вестник Рос Воен-мед акад*. 2015;52(4):113-116.
4. Бредихин Д.А., Никонов С.Д., Чередниченко А.Г. и др. Влияние лазерного излучения длиной волны 662 нм на рост *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(8):63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66
5. Васильев И.Г., Асмоловский А.В. Сравнительная эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом по общепринятой методике и при включении в схему УФО крови. Актуальные проблемы фтизиатрии: Материалы юбилейной сессии, посвященной 80-летию ЦНИИ туберкулеза РАМН и 75-летию со дня рождения академика РАМН А.Г. Хоменко. М.: 2001, с. 156-157.
6. Васильев И.Г. Сравнительная эффективность 3-, 4-, 5-компонентной антибактериальной МИЛ-терапии и УЗИ с гордоксом у больных с хроническим деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. IV (XIV) Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тезисы докладов. Йошкар-Ола: 1999, с. 94.
7. Винокурова М.К., Гаврильев С.С., Петухова Н.Ю., Баишева Н.Н. Применение наружного лазерного облучения у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1997;(2):21-22.
8. Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Мордовская Л.И. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии: новые технологии лечения. Новосибирск: Наука, 2004, 150 с.
9. Добкин В.Г., Багиров М.А., Бондарев Г.Б., Садовникова С.С. Использование различных типов лазеров в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания. *Проблемы туберкулеза*. 1996;(6):54-57.
10. Должанский В.М. Влияние низкоэнергетического гелий-неонового лазера на биологические свойства микобактерий туберкулеза. *Проблемы туберкулеза*. 1990;(4):11-14.

11. Жаднов В.З., Мишанов Р.Ф., Кузнецов А.А. и др. Эффективность химиотерапии в сочетании с органным электрофорезом и ультрафиолетовым облучением крови у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1995;(3):20-22.
12. Жаднов В.З., Шкарин А.В., Рыжакова Т.М. и др. Эффективность комплексного лечения деструктивного туберкулеза у впервые выявленных больных с применением лазеротерапии. III (XIII) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Сб. резюме. Екатеринбург: 1997, с. 40.
13. Земскова З.С., Габуйко Л.И., Голышевская В.И., Дженжера Е.Н. Рентгеноморфологическая характеристика течения деструктивного туберкулеза при действии поля сверхвысокой частоты дециметрового диапазона на область легкого. *Проблемы туберкулеза*. 1986;(12):51-55.
14. Калюк А.Н. Действие углекислотного лазера на микобактерии туберкулеза и микрофлору. *Проблемы туберкулеза*. 1991;(7):68-70.
15. Карачунский М.А. Туберкулез в наши дни. *РМЖ*. 2001;(21):951-953.
16. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022, 151 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (дата обращения: 09.03.2023).
17. Корниенко С.В., Эфрон Г.В., Павлов В.А. и др. Опыт применения мезодизэнцефальной модуляции в комплексном лечении больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(2):55-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-55-59
18. Ломаченков В.Д., Стрелис А.К. Физиотерапия при туберкулезе легких. М.: Медицина, 2000, 64 с.
19. Ломаченков В.Д. и Куприкова И.И. Эффективность комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких при использовании УВЧ-терапии и ингибиторов протеаз. *Проблемы туберкулеза*. 1997;(1):42-43.
20. Малиев Б.П. Результаты многократного воздействия низкоэнергетического лазерного излучения на микобактерии туберкулеза. *Проблемы туберкулеза*. 1988;(10):53-55.
21. Мингалимова Р.Г., Васильева Г.Т., Карзакова Л.М., Усманова Э.М. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в комплексной терапии больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1995;(93):27-28.
22. Назарова Н.В., Мишин В.Ю. Течение инфильтративного туберкулеза в современных условиях. Туберкулез сегодня: матер. VII съезда фтизиатров. М.: БИНОМ, 2003, с. 268.
23. Новикова Л.Н., Каминская Г.О., Ефимова Л.Н. Значение функционального состояния фагоцитов крови для выбора оптимального режима КВЧ-терапии больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1995;(6):17-22.
24. Павлюнина Л.Д., Ломаченков В.Д., Макеенкова Л.И. Использование электрического поля УВЧ в сочетании с противотуберкулезными препаратами при лечении больных инфильтративным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1990;(2):29-31.
25. Пильник Г.В., Ханин А.Л. Непосредственные и отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с применением комплексной физиотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;(7):38-43.
26. Поляков А.А., Демихова О.В., Оприщенко С.А., Корнилова З.Х. Эффективность комплексного применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;(3):89-96.
27. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009, 854 с.
28. Савула М.М., Кравченко Н.С. Применение микроволновой терапии сантиметрового диапазона в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1997;(6):50-53.
29. Соловьева А.С., Самцов В.С., Горбач И.Н. Использование постоянного магнитного поля для повышения эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1987;(8):53-56.
30. Стрелис А.К., Блинов В.Ю., Янова Г.В., Петрова Л.Е. АУФОК и гальванизация пораженной зоны легкого при туберкулезе. XI съезд фтизиатров: Сб. резюме. СПб.: 1992, с. 294.
31. Стрелис А.К., Блинов В.Ю., Андреев И.Г. Внутривенная химиотерапия и гальванизация пораженной зоны легкого у больных с впервые выявленным туберкулезом. *Проблемы туберкулеза*. 1991;(12):24-26.
32. Сутягина Д.А., Никольский В.О., Елипашев А.А. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на активность специфического воспаления у больных туберкулезом легких и ближайшие и отдаленные результаты лечения. *Современные технологии в медицине*. 2013;(1):113-117.
33. Суходуб Л.Ф., Тertyшный Н.Г., Дужий И.Д., Плискачев В.М. Ультрафиолетовые облучения крови у больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1991;(7):65-68.
34. Тюхтин Н.С., Семенин М.В., Стогова Н.А. Лазеротерапия у больных с воспалительными плевральными выпотами. *Проблемы туберкулеза*. 1997;(4):38-40.
35. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009, 608 с.
36. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАРМедиа, 2007, 512 с.
37. Физические методы лечения во фтизиопульмонологическом стационаре. Пособие для врачей. Екатеринбург: 2002, 22 с.
38. Ханин А.Л., Пильник Г.В., Никитина Г.Л. Результаты применения магнитно-инфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(3):40-44.
39. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Новикова Л.Н. Эффективность лечения больных туберкулезом легких химиопрепаратами в сочетании с электромагнитным излучением крайне высокой частоты. *Проблемы туберкулеза*. 1994;(4):2-4.

40. Хоменко А.Г., Каминская Г.О., Омаров Т.О. Эффективность применения наружного лазерного облучения в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Проблемы туберкулеза*. 1991;(5):41-43.
 41. Худзик Л.Б., Морозова Т.И. Ингибиторы протеолиза в терапии больных инфильтративным туберкулезом легких. *Казанский мед журнал*. 1990;(3):191-193.
 42. Шестерина М.В., Малиев Б.М. Гелий-неоновый лазер в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1991;(5):23-25.
 43. Chernyh N., Tikhonova M., Romanov V., Polyakova A. Effectiveness of mesodiencephalic modulation in treatment of XDR TB patients with concomitant type II diabetes mellitus. *European Respiratory Journal*, 2019;54(suppl 63):PA3000. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3000
 44. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. (Accessed: 30.01.2023)
- ## REFERENCES
1. Abashev I.M., Kozlova A.I. The role of external laser irradiation in the complex treatment of patients with destructive pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis*, 1997;(3):23-24. (In Russ.)
 2. Aliev V.K. Effectiveness of surgical treatment in patients with extensively or multi-drug resistant fibrocavernous pulmonary TB after intravenous gallium-arsenide laser irradiation of blood in the pre-operative period. Modern innovative technologies in epidemiology, diagnostics, and management of TB in adults and children: Proceedings of the Russian scientific and practical conference of young scientists with international participation dedicated to the World TB Day. Moscow, 2017, pp. 48-50. (In Russ.)
 3. Brazhenko N.A., Chuikova A.G., Zheleznyak S.G. et al. The effect of alternating magnetic fields and methyluracil on the homeostasis dynamics in patients with pulmonary TB and human immunodeficiency virus infection. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2015;52(4):113-116. (In Russ.)
 4. Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G. et al. The effect of laser irradiation with the 662 nm wavelength on *Mycobacterium tuberculosis* growth *in vitro*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(8):63-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-63-66
 5. Vasilyev I.G., Asmolovsky A.V. The comparative effectiveness of management of destructive TB patients using conventional methods and with inclusion of ultraviolet blood irradiation. Urgent issues of phthiology: Proceedings of the Jubilee session dedicated to the 80th anniversary of the Central TB Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences and the 75th birthday of academician A.G. Khomenko. Moscow, 2001, pp. 156-157. (In Russ.)
 6. Vasilyev I.G. The comparative effectiveness of 3-, 4-, and 5-component antibacterial magnetic laser therapy and ultrasound therapy with gordox in patients with sputum-positive chronic destructive pulmonary TB. The 4th (14th) congress of scientific and medical association of phthysiologists: Abstracts. Yoshkar-Ola, 1999, p. 94. (In Russ.)
 7. Vinokurova M.K., Gavrilyev S.S., Petukhova N.Yu., Baisheva N.N. Use of external laser irradiation in the treatment of infiltrative pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1997;(2):21-22. (In Russ.)
 8. Gavrilyev S.S., Vinokurova M.K., Mordovskaya L.I. Semiconductor lasers in phthiology: new technologies for treatment. Novosibirsk, Nauka, 2004, 150 p. (In Russ.)
 9. Dobkin V.G., Bagirov M.A., Bondarev G.B., Sadovnikova S.S. Use of different types of lasers in the complex treatment of pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1996;(6):54-57. (In Russ.)
 10. Dolzhansky V.M. Effects of low-energy helium-neon laser irradiation on biological properties of *Mycobacterium tuberculosis*. *Problems of Tuberculosis*, 1990;(4):11-14. (In Russ.)
 11. Zhadnov V.Z., Mishanov R.F., Kuznetsov A.A. et al. Effectiveness of chemotherapy in association with organic electrophoresis and ultraviolet blood irradiation in newly diagnosed destructive pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1995;(3):20-22. (In Russ.)
 12. Zhadnov V.Z., Shkarin A.V., Ryzhakova T.M. et al. Effectiveness of the complex treatment for destructive TB in newly diagnosed patients using laser therapy. The 3rd (13th) congress of scientific and medical association of phthysiologists: Abstracts. Ekaterinburg, 1997, p. 40. (In Russ.)
 13. Zemskova Z.S., Gabuiko L.I., Golyshevskaya V.I., Dzhenzhera E.N. Radiological and morphological features of the course of destructive TB under lung exposure to ultra high frequency decimetric range fields. *Problems of Tuberculosis*, 1986;(12):51-55. (In Russ.)
 14. Kalyuk A.N. Effects of carbon dioxide on *Mycobacterium tuberculosis* and microflora. *Problems of Tuberculosis*, 1991;(7):68-70. (In Russ.)
 15. Karachunsky M.A. Tuberculosis today. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2001;(21):951-953. (In Russ.)
 16. TB in adults. Clinical recommendations. 2022, 151 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Accessed: 09.03.2023).
 17. Kornienko S.V., Efron G.V., Pavlov V.A. et al. Experience in the use of mesodiencephalic modulation in the complex treatment of TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015;(2):55-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-55-59
 18. Lomachenkov V.D., Strelis A.K. Physiotherapy in the treatment for pulmonary TB. Moscow, Meditsina, 2000, 64 p. (In Russ.)
 19. Lomachenkov V.D., Kuprikova I.I. Effectiveness of the complex treatment of new pulmonary TB patients using UHF-therapy and protease inhibitors. *Problems of Tuberculosis*, 1997;(1):42-43. (In Russ.)
 20. Maliev B.P. Outcomes of repeated exposure of *Mycobacterium tuberculosis* to low-energy laser irradiation. *Problems of Tuberculosis*, 1988;(10):53-55. (In Russ.)
 21. Mingalimova R.G., Vasilyeva G.T., Karzakova L.M., Usmanova E.M. Extracorporeal ultraviolet blood irradiation in the complex therapy of pulmonary TB pa-

- tients. *Problems of Tuberculosis*, 1995;(93):27-28. (In Russ.)
22. Nazarova N.V., Mishin V.Yu. The course of infiltrative TB in the current conditions. TB today: Proceedings of the 7th congress of phthisiologists. Moscow, BINOM, 2003, p. 268. (In Russ.)
 23. Novikova L.N., Kaminskaya G.O., Efimova L.N. The role of the functional state of blood phagocytes in the choice of optimal EHF-therapy of pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1995;(6):17-22. (In Russ.)
 24. Pavlyunina L.D., Lomachenkov V.D., Makeenkova L.I. Use of electric UHF field in association with TB drugs in the treatment of infiltrative pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1990;(2):29-31. (In Russ.)
 25. Pilnik G.V., Khanin A.L. Immediate and remote treatment outcomes in new destructive pulmonary TB patients after complex physiotherapy. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2017;7(3):38-43. (In Russ.)
 26. Polyakov A.A., Demikhova O.V., Oprishchnko S.A., Kornilova Z.Kh. Effectiveness of the complex use of plasmapheresis and intravenous laser blood irradiation in the treatment of new TB patients with late-stage HIV infection. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2017;(3):89-96. (In Russ.)
 27. Ponomarenko G.N. Physiotherapy: national guidelines. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 854 p. (In Russ.)
 28. Savula M.M., Kravchenko N.S. Use of centimetric range microwave therapy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis*, 1997;(6):50-53. (In Russ.)
 29. Solovyeva A.S., Samtsov V.S., Gorbach I.N. Use of permanent magnetic fields to improve chemotherapy effectiveness in pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1987;(8):53-56. (In Russ.)
 30. Strelis A.K., Blinov V.Yu., Yanova G.V., Petrova L.E. Ultraviolet blood irradiation (UBI) and galvanization of the damaged lung region in tuberculosis patients. The 11th congress of phthisiologists: Abstracts. St. Petersburg, 1992, p. 294. (In Russ.)
 31. Strelis A.K., Blinov V.Yu., Andreev I.G. Intravenous chemotherapy and galvanization of the damaged lung region in patients with newly diagnosed TB. *Problems of Tuberculosis*, 1991;(12):24-26. (In Russ.)
 32. Sutyagina D.A., Nikolsky V.O., Elipashhev A.A. et al. Effects of low-intensity laser irradiation on specific inflammation in pulmonary TB patients, immediate and remote treatment outcomes. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*, 2013;(1):113-117. (In Russ.)
 33. Sukhodub L.F., Tertyshnyi N.G., Duzhyi I.D., Pliskachev V.M. Ultraviolet blood irradiation in pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1991;(7):65-68. (In Russ.)
 34. Tyukhin N.S., Semynin M.V., Stogova N.A. Laser therapy in patients with inflammatory pleural effusions. *Problems of Tuberculosis*, 1997;(4):38-40. (In Russ.)
 35. Ushakov A.A. Practical physiotherapy. 2nd revised and enlarged edition. Moscow, JSC "Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo", 2009, 608 p. (In Russ.)
 36. Phthisiology. National guidelines. Ed. by M.I. Perelman. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 512 p. (In Russ.)
 37. Physical methods of treatment in a phthisiopulmonology hospital. Manual for physicians. Ekaterinburg, 2002, 22 p. (In Russ.)
 38. Khanin A.L., Pilnik G.V., Nikotina G.L. Outcomes of magnetic infrared laser therapy in the complex treatment of patients with newly diagnosed destructive pulmonary TB. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2015;8(3):40-44. (In Russ.)
 39. Khomenko A.G., Chukanov V.I., Novikova L.N. Effectiveness of treatment of pulmonary TB patients using TB drugs in association with extremely high frequency electromagnetic irradiation. *Problems of Tuberculosis*, 1994;(4):2-4. (In Russ.)
 40. Khomenko A.G., Kaminskaya G.O., Omarov T.O. Effectiveness of external laser irradiation in the complex treatment of patients with destructive pulmonary TB and concomitant bronchial obstruction syndrome. *Problems of Tuberculosis*, 1991;(5):41-43. (In Russ.)
 41. Khudzik L.B., Morozova T.I. Proteolysis inhibitors in the therapy of patients with infiltrative pulmonary TB. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 1990;(3):191-193. (In Russ.)
 42. Shesterina M.V., Maliev B.M. Use of helium-neon laser in the complex treatment of pulmonary TB patients. *Problems of Tuberculosis*, 1991;(5):23-25. (In Russ.)
 43. Chernyh N., Tikhonova M.A., Romanov V., Polyakova A. Effectiveness of mesodiencephalic modulation in treatment of XDR TB patients with concomitant type II diabetes mellitus. *European Respiratory Journal*, 2019;54(suppl 63):PA3000. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3000
 44. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed: 30.01.2023).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии, лечебный факультет ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Тел.: +7 (903) 118-48-18
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – д.м.н., профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, зав. лабораторией биохимии
Тел.: +7 (499) 785-90-71
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Сираева Татьяна Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: tatjana.siraeva@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov St., 117513, Moscow, Russia

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment, Central TB Research Institute; Professor of Phthysiology Department, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Tel.: +7 (903) 118-48-18
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Rizvan Yu. Abdullaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Chief of Biochemistry Laboratory
Tel.: +7 (499) 785-90-71
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Tatyana V. Siraeva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Phthysiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: tatjana.siraeva@rambler.ru

Оригинальные статьи

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ, В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА: СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

© 2023 г. Викторова И.Б.¹, Зими́на В.Н.², Кравченко А.В.³

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Поступила 05.06.2022

Цель исследования: определить структуру и клинико-лучевые характеристики болезней органов дыхания среди больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в общесоматический стационар региона с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ТБ). **Материалы и методы.** Сплошное продольное ретроспективное исследование всех случаев заболеваний органов дыхания среди 185 больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в терапевтическое отделение городской больницы № 2 г. Новокузнецка в 2017–2018 гг. **Результаты.** Медиана CD4-лимфоцитов в общей когорте ВИЧ-инфицированных составила 155 кл/мкл. Наиболее частыми заболеваниями органов дыхания были внебольничные пневмонии (ВП) – 38,4%, ТБ – 27,0% и септические пневмонии (СП) – 16,8%, их частота не зависела от степени иммуносупрессии. Пневмоцистная пневмония (ПЦП) была установлена у 7,6% больных, другие оппортунистические заболевания (цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП) и лимфома) встречались реже (1,6 и 0,5% соответственно). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была диагностирована у 10,3% пациентов. Полиморбидное поражение легких отмечали у 11,4% ВИЧ-инфицированных (n = 21). Летальность в терапевтическом стационаре составила 8,1% и была ассоциирована с глубоким иммунодефицитом (CD < 50 кл/мкл). **Заключение.** Выделение ведущего клинико-лучевого синдрома при различных заболеваниях органов дыхания позволило установить опорные признаки, определяющие дифференциально-диагностическую и лечебную тактику при поражениях легких у больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вторичные инфекции, внебольничная пневмония, туберкулез, пневмоцистная пневмония, ХОБЛ.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-31-41

Original Articles

PULMONARY DISEASES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS IN HIGH HIV AND TUBERCULOSIS PREVALENCE SETTINGS: THE STRUCTURE AND FEATURES OF CLINICAL AND RADIOLOGIC MANIFESTATIONS

Viktorova I.B.¹, Zimina V.N.², Kravchenko A.V.³

¹ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

Submitted as of: 05.06.2022

The aim of the study: to examine the structure, clinical and radiologic manifestations of pulmonary diseases in hospitalized HIV-infected adults in high HIV and tuberculosis prevalence settings. **Materials and methods.** A retrospective longitudinal study of all pulmonary diseases in HIV infected individuals (n = 185) admitted to the Internal Medicine Department of Novokuznetsk City Hospital #2 in 2017–2018. **Results.** The median CD4 cell count was 155 cells/ μ l. The most frequent diseases were community acquired pneumonia (38.4%), tuberculosis (27.0%), and septic pneumonia (16.8%). Their frequency was not associated with severity of immunodeficiency. Pneumocystis pneumonia was detected in 7.6%, other opportunistic infections (cytomegalovirus pneumonia and lymphoma) were diagnosed in 1.6% and 0.5% of cases respectively. Chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed in 10.3% of cases. Two or more pulmonary conditions were established in 11.4% of cases. Hospital mortality accounted for 8.1% and was associated with severe immunodeficiency (CD4 < 50 cells/ μ l). **Conclusion.** Determination of the major clinical and radiological patterns typical for different pulmonary diseases enabled to establish the pillar signs for differential diagnosis and treatment tactics in HIV-infected individuals with lung pathology.

Keywords: HIV-infection, opportunistic infections, community-acquired pneumonia, tuberculosis, pneumocystis pneumonia, COPD.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания составляют значительную долю коморбидных состояний, развивающихся при ВИЧ-инфекции, являясь одной из основных причин обращений, госпитализаций и летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ [1, 3, 5, 13].

Для обозначения состояний и заболеваний, развивающихся при ВИЧ-инфекции и вызванной ею иммуносупрессии, применялись различные термины и определения (оппортунистические, СПИД-индикаторные, СПИД-ассоциированные, вторичные, ВИЧ-ассоциированные). Согласно клинической классификации ВИЧ-инфекции (Приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 г. № 166) [9] развитие некоторых легочных заболеваний определяет стадию ВИЧ-инфекции, однако не все нозологии, протекающие у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с вовлечением респираторной системы могут быть расценены как вторичные или оппортунистические. Некоторые из них (например, ВП) трактуются в качестве вторичных только при определенных обстоятельствах, тогда как другие, в частности, ХОБЛ, будучи ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, вовсе не являются вторичными и/или оппортунистическими.

Частота регистрации тех или иных легочных нозологий среди ЛЖВ зависит от нескольких факторов, к числу которых относятся, прежде всего, эпидемиологическая ситуация по ТБ, охват и приверженность антиретровирусной терапии (АРТ), а также широта профилактического применения ко-тримоксазола. Кроме этого, на спектр диагностированной патологии оказывает влияние и профиль учреждения, в котором проводится анализ [19, 21, 27].

В нашей стране самым частым заболеванием среди ЛЖВ остается ТБ: при ВИЧ-инфекции он регистрируется в десятки раз чаще, чем в популяции неинфицированных ВИЧ [3, 7, 15], и характеризуется высокими показателями первичной

множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) (31,3–46%) [11, 14, 24]. Другие болезни органов дыхания представлены широким спектром инфекционных и злокачественных нозологий [4], а также группой ВИЧ-ассоциированных не-СПИД-индикаторных заболеваний [22, 26]. Несмотря на значительную роль состояний, протекающих с поражением органов дыхания (большинство из которых требуют дифференциальной диагностики с ТБ), в настоящее время единые или сопоставимые сведения о структуре этих нозологий ограничены.

Известно, что своевременность диагностики легочных заболеваний во многом определяет прогноз для ВИЧ-инфицированного пациента, однако дифференциальная диагностика и этиологическая верификация легочной коморбидности при ВИЧ-инфекции представляют значительные сложности даже в специализированных учреждениях [2, 5, 6, 16], требуя междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей (фтизиатр, инфекционист, пульмонолог, рентгенолог, морфолог и др.) и специальной подготовки медицинских работников, оказывающих помощь больным ВИЧ-инфекцией, однако унифицированные подходы к их дифференциальной диагностике отсутствуют.

Кузбасс (население 2,7 млн человек) остается наиболее пораженным среди всех субъектов Российской Федерации: ВИЧ-инфицированы около 2,0% населения области (показатель распространенности ВИЧ-инфекции к концу 2021 г. составил 2069,7 на 100 000 населения) [25]. При высоких показателях общей заболеваемости и распространенности ТБ (93,3 и 171,9 на 100 000 населения соответственно) региональная заболеваемость ТБ среди ЛЖВ почти в 70 раз превышала таковую у лиц, не инфицированных ВИЧ (44,2 на 100 000), достигнув 3082,2 (в расчете на 100 000 больных ВИЧ-инфекцией) [12]. В таких условиях эпидемиологической напряженности по обоим ин-

фекциям болезни органов дыхания являются наиболее частыми причинами обращений ЛЖВ за медицинской помощью. Медицинские учреждения г. Новокузнецка (население 550 000 человек) не имеют специализированных отделений для диагностики и лечения поражений легких при ВИЧ-инфекции: пациенты госпитализируются в общесоматические отделения первичной медико-санитарной помощи (нередко до выяснения ВИЧ-статуса), где и проводится диагностика легочных заболеваний и их дифференциальная диагностика с ТБ.

Цель исследования: определить структуру и клинико-лучевые характеристики болезней органов дыхания среди ЛЖВ, госпитализированных в общесоматический стационар региона с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и ТБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено продольное ретроспективное исследование всех случаев заболеваний органов дыхания среди 185 больных ВИЧ-инфекцией, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении Новокузнецкого филиала Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша в 2017–2018 гг. (до 2019 г. учреждение именовалось Новокузнецкой городской клинической больницей № 2). Доля ЛЖВ составила 15,6% от общего числа всех пациентов, госпитализированных в данное учреждение без предварительного отбора с заболеваниями органов дыхания за указанный период ($n = 1187$).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, версия 14.4.6 (141106) и Statistica 6.0. При описании количественных показателей обработка включала подсчет выборки (n), средних арифметических величин (M), стандартного отклонения (σ), медианы (Me). Для сравнения двух групп качественных признаков, выраженных в относительных показателях (долях), применялся Z -критерий. Выявление статистических различий между качественными признаками проводилось с помощью критерия χ^2 , при сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента, а в отсутствие признаков нормального распределения данных использовался критерий Манна–Уитни. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) с расчетом

границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). За величину уровня статистической значимости принимали значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных с ВИЧ-инфекцией (средний возраст $36,7 \pm 7,0$ лет) преобладали мужчины – 70,8% ($n = 131$), женщин было 29,2% ($n = 54$). Все пациенты были госпитализированы после обращения с жалобами: большинство (67,6% ($n = 125$)) были доставлены в стационар бригадой скорой медицинской помощи, 14,6% ($n = 27$) самостоятельно обратились в приемное отделение, еще 14,6% ($n = 27$) были госпитализированы по направлению из поликлиник по месту жительства, 2,7% ($n = 5$) – из других стационаров, и только 0,5% ($n = 1$) были направлены из Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Официально работающих среди ЛЖВ было 19,5% ($n = 36$), большинство (73,5% ($n = 136$)) не были трудоустроены, 5,4% ($n = 10$) получали пенсию по возрасту или инвалидности, 1,1% ($n = 2$) состояли на бирже труда и 0,5% ($n = 1$) являлись учащимися колледжа. У 87,6% инфицированных ВИЧ ($n = 162$) имелись анамнестические указания на употребление инъекционных наркотиков, 14,6% ($n = 27$) злоупотребляли алкоголем. В местах лишения свободы ранее пребывали 18,4% ($n = 34$), 44,1% из них ($n = 15$) освободились менее 3 лет назад.

У большинства ($n = 165$ (89,2%)) диагноз ВИЧ-инфекции уже был установлен ранее (давность выявления составляла $5,2 \pm 4,3$ лет, 0,5–20 лет), а у 10,8% ($n = 20$) сведения о положительном ВИЧ-статусе были впервые получены в настоящую госпитализацию. Среди лиц с ранее установленной ВИЧ-инфекцией ($n = 165$) антиретровирусную терапию (АРТ) к моменту госпитализации получали только 13,9% ($n = 23$), привержены АРТ с регулярным приемом препаратов были 52,2% ($n = 12$) из них, более трети (34,8% ($n = 8$)) указали на нерегулярный прием АРТ, еще у 13,0% ($n = 3$) приверженность оценить не представлялось возможным, поскольку сроки лечения не превышали 3 мес.

Вся когорта ЛЖВ характеризовалась значительным иммунодефицитом: медиана количества CD4-лимфоцитов составляла 155 кл/мкл, у 45,9% ($n = 84$) количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл, а у каждого пятого (20,0% ($n = 37$)) – менее 50 кл/мкл. Сведения о количестве CD4-лимфоцитов имелись у 81,6% ЛЖВ ($n = 151$).

Среди больных ВИЧ-инфекцией ($n = 185$), госпитализированных в терапевтическое отде-

Таблица 1. Заболевания органов дыхания среди больных ВИЧ-инфекцией (n = 185)**Table 1.** Pulmonary diseases in HIV-infected patients (n = 185)

Заболевание	n	%
Внебольничная пневмония (ВП)	71	38,4
Септическая пневмония (СП)	31	16,8
Туберкулез (ТБ)	50	27,0
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	19	10,3
Пневмоцистная пневмония (ПЦП)	14	7,6
Цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП)	3	1,6
Острый бронхит	6	3,2
Злокачественные заболевания (лимфома, рак легкого)	2	1,1
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	2	1,1
Посттравматический плеврит / пневмоторакс	3	1,6
Поствоспалительный фиброз	1	0,5
Диагноз не установлен	4	2,2

ление без предварительного отбора, наиболее частыми заболеваниями органов дыхания стали ВП, ТБ и СП (совокупная доля этих заболеваний составила 82,2%). Из числа истинно оппортунистических заболеваний чаще регистрировали ПЦП (7,6%), тогда как ЦМВП пневмонию и поражение легких при лимфоме диагностировали реже (1,6 и 1,1% соответственно) (табл. 1).

ВП была наиболее частым (n = 71 (38,4%)) установленным заболеванием, при этом у 14,1% (n = 10) больных имели место неоднократные (от 2 до 4) ВП в течение года, что позволило расценить эти случаи в качестве СПИД-индикаторных. ВП у 74,7% (n = 53) имели распространенный характер с мультилобарной инфильтрацией, у 12,7% (n = 9) были деструктивными, у 9,9% больных (n = 7) – осложненными парапневмоническим плевритом, а в 20,8% (n = 10) исследованных при ВП образцов крови регистрировалась бактериемия. Медиана количества CD4-лимфоцитов при ВП составила 197,5 кл/мкл.

ТБ органов дыхания диагностировали фактически у каждого третьего пациента общесоциального стационара (n = 50 (27,0%)), его выявляли у лиц с выраженным иммунодефицитом (медиана количества CD4-лимфоцитов – 124 кл/мкл), низкой приверженностью к АРТ (14,3% (n = 6)) при отсутствии указаний на проведенное в прошлом превентивное лечение.

Основными рентгенологическими синдромами в картине торакального ТБ у больных ВИЧ-инфекцией были диссеминация (n = 26 (52,0%)),

инфильтрат (n = 13 (26,0%)), внутригрудная лимфаденопатия (ВГЛАП) (n = 5 (10,0%)) и патология плевральной полости (n = 3 (6,0%)).

В терапевтическом отделении микроскопия мазка мокроты выявляла бактериовыделение при ВИЧ/ТБ в 2,3 раза реже, чем позднее у этих же больных в специализированном учреждении: 23,4% (n = 11) против 54,4% (n = 25). В целом в условиях противотуберкулезного диспансера бактериовыделение бактериологическими методами определялось в 73,9% случаев ко-инфекции (n = 34): у 54,4% (n = 25) возбудителя выявляли методом микроскопии и у 67,4% (n = 31) – методом посева на плотные и/или жидкие питательные среды. Молекулярно-генетическое исследование материала (Xpert MTB/Rif) выполнялось 56,5% больных (n = 26), ДНК *M. tuberculosis* была обнаружена у 61,5% из них (n = 16).

Результаты определения лекарственной чувствительности (n = 27) бактериологическим и/или молекулярно-генетическим методами показали, что у большинства больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ, выявленных в период госпитализации в терапевтическое отделение (n = 18; 66,7%), было диагностировано наличие МЛУ возбудителя и/или устойчивости к рифампицину (РУ). Случаи лекарственно-чувствительного ТБ регистрировались только у трети больных ВИЧ/ТБ – 29,6% (n = 8), а изониазид-резистентного ТБ – у 3,7% (n = 1). Полученные данные о высокой частоте бактериовыделения и МЛУ/РУ возбудителя при ВИЧ/ТБ еще более актуализируют необходимость быстрого установления диагноза при поражении легких у ЛЖВ.

Во всех случаях СП, доля которой составила 16,8% (n = 31), имелись указания на внутривенное употребление наркотиков в течение 11,8 ± 5,9 лет, недавнее введение наркотических веществ к моменту госпитализации подтверждали 70,9% больных (n = 22), что свидетельствовало о наличии ангиогенного сепсиса. Медиана количества CD4-лимфоцитов при СП была 189 кл/мкл. Ее лучевая картина характеризовалась инфильтративными и фокусными изменениями, которые у 71,0% больных (n = 22) были двусторонними, у 41,9% (n = 13) определялись деструкции легочной ткани.

Бактериологическое исследование крови проведено в 96,8% случаев (n = 30), рост возбудителя получен у 53,3% из них (n = 16). Самым частым агентом (n = 13 (81,3%)) был *S. aureus* с сохраненной *in vitro* чувствительностью к ванкомицину. Активный правосторонний инфекционный эндокардит (ИЭ) с поражением трехстворчатого (n = 16) или аортального клапанов (n = 2) был диагностирован у 58,1% ЛЖВ (n = 18);

у остальных ($n = 13$ (41,9%)) СП протекала без признаков ИЭ.

ПЦП диагностировали у 7,6% человек ($n = 14$), она развивалась у лиц с глубоким иммунодефицитом: медиана количества CD4-лимфоцитов составляла 25,5 кл/мкл, что значительно ниже известной пороговой для развития пневмоцистоза величины. Было показано, что частота регистрации ПЦП в когорте лиц с иммунодефицитом возрастала по мере его усугубления, достигая 27,0% в структуре поражений легких у лиц с $CD4 < 50$ кл/мкл (ОШ 8,52; 95% ДИ 1,74–41,81; $p = 0,007$). Скиалогическая картина ПЦП была вполне типичной с наличием у всех больных двусторонних интерстициальных изменений. Этиотропная терапия ко-тримоксазолом была успешной в 64,3% случаев ($n = 9$); дыхательная недостаточность с $SpO_2 < 80\%$ при поступлении явилась предиктором неблагоприятного исхода ПЦП (ОШ 32,0; 95% ДИ 1,56–656,0; $\chi^2 = 3,982$; $p = 0,046$).

ЦМВП была подтверждена у 1,6% больных ($n = 3$) на аутопсии (медиана CD4-лимфоцитов 23 кл/мкл). ДНК ЦМВ в крови при жизни выявлена у одного больного, у остальных молекулярно-генетическое исследование крови не проводилось. Это заболевание характеризовалось наличием интерстициальных легочных изменений в виде участков «матового стекла» в легких на КТ ОГК, которые либо определялись при поступлении в стационар ($n = 2$), либо появились в динамике на фоне второй волны лихорадки после документированного разрешения ВП ($n = 1$).

ЦМВП вызвала наибольшие трудности прижизненной диагностики в условиях терапевтического отделения, так как имела клинико-лучевые черты, сходные с ПЦП (интерстициальные изменения и признаки дыхательной недостаточности). Это, наряду с отсутствием возможности оперативного исследования биоматериала на ДНК ЦМВ в условиях первичной медико-санитарной помощи, повлияло на выбор эмпирической терапии: больные с ЦМВП получали лечение ко-тримоксазолом, а наличие ЦМВ-инфекции было подтверждено при аутопсии.

ХОБЛ, будучи одним из наиболее распространенных и хорошо изученных т. н. ВИЧ-ассоциированных не-СПИД-индикаторных заболеваний, диагностировали у 10,3% ЛЖВ ($n = 19$), средний возраст которых составил $37,6 \pm 5,0$ лет (28–47 лет). Все эти пациенты имели длительный стаж курения. Постбронходилатационное снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ $< 70\%$ имелось у всех больных, а показатели ОФВ₁ при госпитализации (% от должных величин) составляли $31,5 \pm 12,5\%$. При общепринятой интегральной

оценке течения ХОБЛ 73,7% больных ($n = 14$) были отнесены к группе В, остальные 26,3% ($n = 5$) – к группе D, что характеризовало тяжесть течения заболевания в изученной группе.

Прочие заболевания у обследованных пациентов устанавливали реже ($n = 14$ (7,6%)) (медиана CD4-лимфоцитов составила 323 кл/мкл), в их число вошли два случая злокачественных новообразований (генерализованная лимфома ($n = 1$) и полостная форма периферического рака легкого ($n = 1$)). Эти болезни были верифицированы гистологически при дальнейшем обследовании в условиях онкологического диспансера. Остальными установленными нозологиями были острый бронхит ($n = 6$), ТЭЛА ($n = 2$), посттравматические плеврит ($n = 2$) и пневмоторакс ($n = 1$), а также локальный поствоспалительный фиброз ($n = 1$).

Важно отметить, что у 11,4% ЛЖВ ($n = 21$) наблюдались полиморбидные поражения легких: 10,9% ($n = 20$) одновременно имели два, и 0,5% ($n = 1$) – три различных заболевания органов дыхания. Наиболее часто (81,0% ($n = 17$)) встречались комбинации бактериальных пневмоний с другими нозологиями – ХОБЛ ($n = 9$), ТБ ($n = 4$), ПЦП ($n = 2$), ЦМВП ($n = 1$) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ($n = 1$). Частота регистрации полиморбидности увеличивалась по мере усугубления иммуносупрессии: при $CD4 > 350$ кл/мкл различные комбинации респираторных нозологий встречались у 5,7% больных, тогда как при $CD4 \leq 350$ кл/мкл – почти втрое чаще (15,5%).

Диагноз не удалось установить в 2,2% случаев ($n = 4$): трое пациентов с высоковероятным ТБ не явились в противотуберкулезный диспансер для обследования, и еще один с подозрением на генерализованную ЦМВ-инфекцию был переведен в инфекционный стационар.

Летальность при заболеваниях органов дыхания у ЛЖВ в терапевтическом стационаре составила 8,1% ($n = 15$): при ВП она была 5,6% ($n = 4$), при СП – 6,4% ($n = 2$), при ПЦП – 35,7% ($n = 5$), при ТБ – 8% ($n = 4$). Среди умерших в терапевтическом стационаре ($n = 15$) определялась значительно более выраженная иммуносупрессия (медиана 27 кл/мкл), чем среди выписанных с улучшением или переведенных в другие учреждения (медиана 142 кл/мкл, $p < 0,05$). Было установлено, что при $CD4 < 50$ кл/мкл ($n = 37$) летальность составила 37,8% и была почти втрое выше, чем у лиц ($n = 114$) с более высокими показателями иммунограммы (12,3%) (ОШ 4,35; 95% ДИ 1,82–10,36; $\chi^2 = 10,447$; $p = 0,001$). Частота смертельных исходов (41,2%) среди больных, чей иммунный статус не удалось уточнить

в период пребывания в терапевтическом отделении ($n = 34$), была сопоставима с таковыми у лиц с тяжелым иммунодефицитом ($p = 0,96$).

Анализ распределения тех или иных заболеваний органов дыхания в исследованной когорте показал, что частота регистрация ВП, СП и ТБ не зависела от степени ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита ($p > 0,1$), что указывает на ведущую роль этих заболеваний среди ЛЖВ при любом количестве CD4-лимфоцитов.

Тем не менее были выявлены различия в структуре остальных заболеваний (кроме наиболее частых – ВП, ТБ и СП) с разной степенью иммунодефицита. Так, при $CD4 \geq 500$ кл/мкл ($n = 21$) структуру других заболеваний (28,6% ($n = 6$)) составляли только бронхообструктивные (ХОБЛ и острые бронхиты ($n = 6$ (28,6%))). При $CD4 < 50$ кл/мкл ($n = 37$) остальные легочные заболевания (29,8% ($n = 11$)) были представлены истинно оппортунистическими нозологиями: ПЦП (21,7% ($n = 8$)), ЦМВП (5,4% ($n = 2$)) и лимфомой (2,7% ($n = 1$)) ($p < 0,001$).

Очевидно, что в условиях клинической практики данные об иммунном статусе могут быть недоступны по разным причинам, что способно затруднить дифференциально-диагностический поиск. Анализ заболеваний органов дыхания у тех, чьи данные о количестве CD4-лимфоцитов отсутствовали ($n = 32$), показал, что среди них спектр нозологий был сходен с таковым у лиц с низким иммунным статусом ($CD4 < 200$ кл/мкл) со значительной долей ТБ ($n = 12$ (37,5%)), ВП ($n = 11$ (34,4%)) и ПЦП ($n = 2$ (6,3%)).

На протяжении ряда лет многими авторами отмечаются сохраняющиеся диагностические

сложности при клиническом ведении ЛЖВ с поражениями легких [10, 17, 18, 28, 29]. Современные клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции [8, 20, 23] содержат разделы по ВИЧ-ассоциированным заболеваниям органов дыхания, где приведены критерии установления и актуальные протоколы терапии тех или иных нозологий, однако не освещаются вопросы и принципы их дифференциальной диагностики.

Важнейшим аспектом, определяющим лечебно-диагностические подходы при поражениях легких у ЛЖВ, является оценка клинической картины и лучевых проявлений. С целью изучения дифференциально-диагностической тактики при легочных заболеваниях у лиц, инфицированных ВИЧ, было проведено выделение основного клинического и лучевого синдромов. Определение ведущего клинического синдрома позволило разделить ЛЖВ на группы лиц с лихорадкой – 85,9% ($n = 159$), одышкой – 11,9% ($n = 22$) и прочими проявлениями (2,2% ($n = 4$)).

По полученным данным, при лихорадке у больных ВИЧ-инфекцией самым частым лучевым синдромом был инфильтрат ($n = 106$ (66,7%)), в такой клинической ситуации чаще диагностировали три заболевания: ВП ($n = 63$ (59,4%)) и СП (в том числе при ИЭ) ($n = 25$ (23,6%)), а также ТБ ($n = 18$ (17,0%)). Сведения об удельном весе наиболее частых (ВП, СП, ТБ и ПЦП) заболеваний при различных скialogических синдромах приведены в табл. 2.

Было также выявлено, что легочные деструкции при ВИЧ-инфекции определялись в 13,5% случаев ($n = 25$) всех легочных поражений, однако их чаще регистрировали при СП

Таблица 2. Доля ВП, СП, ТБ и ПЦП при различных лучевых синдромах у ЛЖВ с лихорадкой, %

Table 2. The proportion of CAP, SP, TB, and PCP in HIV-infected patients with fever and its association with different radiological syndromes, %

Ведущий лучевой синдром	ВП	ТБ	СП	ПЦП
Инфильтрат	59,4	17,0	23,6	0,9
Диссеминация:	–	78,8	–	12,1
очаговая	–	100,0	–	–
интерстициальная	–	–	–	57,7
Патология плевральной полости	8,3	58,3	–	–
Внутригрудная лимфаденопатия	–	83,3	–	–
«Рентгеннегативная» картина	14,3	21,4	28,6	–
Другие	–	33,3	33,3	–

ВП – внебольничная пневмония
ТБ – туберкулез
ПЦП – пневмоцистная пневмония
СП – септическая пневмония

CAP – community-acquired pneumonia
TB – tuberculosis
PCP – pneumocystis pneumonia
SP – septic pneumonia

($n = 13$ (52,0%)) и ВП ($n = 9$ (36,0%)), тогда как при ВИЧ/ТБ деструктивные изменения встречались статистически значимо реже ($n = 2$ (8,0%)) ($p < 0,05$).

Синдром легочной диссеминации был ведущим в лучевой картине у каждого пятого ($n = 33$ (20,8%)) лихорадящего больного ВИЧ-инфекцией (медиана количества CD4-лимфоцитов – 72 кл/мкл). Преобладала очаговая диссеминация ($n = 26$ (78,8%)), интерстициальные изменения обнаруживались реже ($n = 7$ (21,2%)). Характер диссеминации определял структуру установленных заболеваний: данные нашего исследования продемонстрировали, что при выявлении очаговой диссеминации у лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией наиболее вероятным и фактически безальтернативным диагнозом оказался диссеминированный ТБ ($p < 0,001$).

Поражение плевры в качестве ведущего лучевого синдрома определялось при начальном исследовании у 7,6% лихорадящих ЛЖВ ($n = 12$), однако проведение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при исходно «изолированном» поражении плевры ($n = 9$) позволило выявить легочные изменения, оказавшие влияние на лечебно-диагностическую тактику более чем у половины обследованных ($n = 5$ (55,6%)). Наиболее частыми находками стали очаговая диссеминация или очаговые тени (80,0% всех дополнительно полученных сведений ($n = 4$)). В структуре заболеваний при синдроме патологии плевры самым частым заболеванием оказался ТБ ($n = 7$ (58,3%)) (ОШ 6,84; 95% ДИ 1,69–27,62; $\chi^2 = 7,229$; $p = 0,007$), тогда как нетуберкулезные заболевания (осложненная ВП, посттравматический плеврит и фиброторакс) диагностировали реже ($n = 3$ (25,0%)). При ТБ в целом ($n = 50$) патология плевры встречалась существенно чаще ($n = 16$ (32,0%)), чем при других нозологиях ($n = 129$) у ЛЖВ ($n = 15$ (11,6%)) (ОШ 3,58; 95% ДИ 1,6–7,97; $\chi^2 = 9,070$; $p = 0,003$).

Доля ВГЛАП в качестве ведущего лучевого синдрома у ЛЖВ с лихорадкой составила только 3,8% ($n = 6$) (медиана CD4-лимфоцитов – 58 кл/мкл). У 66,7% ($n = 4$) из них определялись генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. Самой частой ($n = 5$ (83,3%)) причиной ВГЛАП явился ТБ (ОШ 14,33; 95% ДИ 1,63–126; $\chi^2 = 6,832$; $p = 0,009$), альтернативой которому в нашем исследовании стал случай ВИЧ-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания.

«Рентгеннегативная» картина, когда обычное рентгенологическое исследование у ЛЖВ с лихорадкой не выявляло патологических изменений, определялась в 8,8% случаев ($n = 14$).

В большинстве таких клинических ситуаций ($n = 11$ (78,6%)) КТ позволила обнаружить дополнительные изменения, которые стали опорными в дифференциальной диагностике: у 36,4% ($n = 4$) была визуализирована картина септической эмболии, у 27,2% ($n = 3$) – милиарная диссеминация, у 18,2% ($n = 2$) – полисегментарная инфильтрация, у 9,1% ($n = 1$) – полиморфные очаговые тени и еще у 9,1% ($n = 1$) – интерстициальное поражение с неравномерно выраженным синдромом «матового стекла». В итоге заболевания, которые были установлены при начальном отсутствии патологических изменений у лихорадящих ЛЖВ ($n = 14$), распределились следующим образом: доля СП составила 28,6% ($n = 4$), ТБ – 21,4% ($n = 3$), ВП – 14,3% ($n = 2$), острого бронхита – 21,4% ($n = 3$), у двух пациентов (14,3%) диагноз установить не удалось по объективным причинам.

Прочие лучевые синдромы у лихорадящих ЛЖВ регистрировали нечасто ($n = 6$ (3,7%)). Однако и в этой группе обращает на себя внимание частота диагностики инфекционных нозологий: СП ($n = 2$ (33,3%) и ТБ ($n = 2$ (33,3%)), что еще раз свидетельствует о необходимости включения бактериальных пневмоний и ТБ в дифференциально-диагностический ряд в случаях общеинфекционного синдрома у ЛЖВ.

Одышка была ведущим клиническим проявлением у 11,9% госпитализированных ЛЖВ ($n = 22$), а ее тип (экспираторная или инспираторная) определял спектр установленных заболеваний. При экспираторной одышке ($n = 10$ (45,5%)) основными заболеваниями явились бронхообструктивные (ХОБЛ и острый бронхит). Эти пациенты выделялись в общей когорте относительно высокими показателями CD4-лимфоцитов (459 кл/мкл). При инспираторной одышке ($n = 12$ (54,5%)) имели место интерстициальные легочные изменения и тяжелая иммуносупрессия (CD4 23 кл/мкл), а среди установленных диагнозов преобладала ПЦП (ОШ 623,3; 95% ДИ 59,81–6496,4; $\chi^2 = 129,75$; $p < 0,001$).

Иные доминирующие клинические проявления были зафиксированы только у 2,2% ($n = 4$) ЛЖВ, ими стали болевой абдоминальный синдром при циррозе печени у лиц с хроническим течением ТБ ($n = 2$), болевой торакальный синдром ($n = 1$) и признаки хронической сердечной недостаточности ($n = 1$). Проявления воспалительной интоксикации и/или одышки у этих больных отсутствовали, а лучевые изменения характеризовались наличием типичной картины фиброзно-кавернозного ТБ легких ($n = 2$), застоя в системе малого круга кровообращения ($n = 1$)

и одностороннего пневмоторакса (посттравматического) ($n = 1$), которые и определяли лечебно-диагностические подходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ, проведенный в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и ТБ, показал, что когорта больных ВИЧ-инфекцией, находившихся в связи с патологией органов дыхания на стационарном лечении в общесоматическом стационаре, характеризовалась выраженным иммунодефицитом (медиана количества CD4-лимфоцитов 155 кл/мкл) и низким охватом АРТ, а также высокой долей наркопотребителей (87,6%) и безработных (73,5%).

Тем не менее, несмотря на выраженность иммуносупрессии в изученной когорте, удельный вес истинно оппортунистических инфекций и опухолей (ПЦП, ЦМВП, лимфома) среди всех поражений органов дыхания составил 9,7%. Наиболее частыми заболеваниями были неоппортунистические – ТБ и бактериальные пневмонии (внебольничные и септические), их совокупная доля составила 82,2%, а частота регистрации не зависела от степени выраженности ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита. В целом частота заболеваний, которые расцениваются при ВИЧ-инфекции как вторичные (истинно оппортунистические инфекции и опухоли, ТБ и повторные бактериальные пневмонии), составила 42,2%.

Показательно, что в эпидемиологически напряженном регионе, ТБ был выявлен у каждого третьего больного ВИЧ-инфекцией (27,0%), госпитализированного в терапевтическое отделение общесоматического стационара, уступая по частоте регистрации только ВП и сопровождаясь высоким (66,7%) уровнем МЛУ/РУ возбудителя. Сопоставление частоты регистрации ТБ при различных лучевых синдромах у больных с ВИЧ-инфекцией показало, что ТБ был диагностирован в 83,3% случаев ВГЛАП, в 78,8% случаев легочных диссеминаций, у 58,3% ЛЖВ с патологией плевральной полости, в 21,4% случаев «рентгеннегативной» картины и в 17,0% клинических ситуаций при синдроме инфильтрата, когда основными нозологиями явились бактериальные пневмонии (83,0%).

Госпитальная летальность при заболеваниях легких в условиях терапевтического отделения многопрофильного стационара эпидемиологически напряженного региона составила 8,1% и была ассоциирована со степенью иммуносупрессии.

Установленные на основе выделения ведущих клинического и лучевого синдромов особенности различных поражений легких у ЛЖВ являются опорными при дифференциальной диагностике и выборе лечебно-диагностических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовцева О.В., Богачёва Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(1):84-91.
2. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. ВИЧ-инфекция и внебольничная пневмония. Причины смерти. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(1):56-63.
3. Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И. и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2007;79(11):31-35.
4. Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония. *Фарматека*. 2010;(4):52-56.
5. Кожевникова Г.М., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н. и др. Прогностические факторы благоприятного исхода лечения больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):20-24.
6. Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):8-13.
7. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(3):13-19.
8. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2019;(4), Приложение, 87 с.
9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией».
10. Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции. *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):17-25.
11. Пьянзова Т.В., Конончук О.Н., Примкулова М.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(9):58-59.
12. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Фелькер И.Г. и др. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах: информационно-аналитический обзор. Новосибирск: ННИИТ, 2020, 99 с.

13. Тютрина В.Д., Баянова Т.А., Ботвинкин А.Д. и др. ВИЧ-инфицированные пациенты в многопрофильной больнице. *Медицина в Кузбассе*. 2013;(2):74-79.
14. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(2):45-51.
15. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):9-17.
16. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Сафонова А.П. и др. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;(1):24-30.
17. Barbier F., Mer M., Szychowiak P. et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2020;46(2):329-342.
18. Benito N., Rañó A., Moreno A. et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001;27(1):35-43.
19. Dickson S.J., Batson S., Copas A.J. et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*, 2007;(62):964-968.
20. EACS Guidelines version 10.1, October 2020. URL: https://coinfection.net/wp-content/uploads/2021/01/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
21. Fitzpatrick M., Brooks J.T., Kaplan J.E. Epidemiology of HIV-associated lung disease in the United States. *Semin. Respir Crit Care Med*, 2016;37(2):181-198.
22. Greene M., Justice A.C., Lampiris H.W., Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*, 2013;309(13):1397-1405.
23. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV; Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
24. Heysell S.K., Ogarkov O.B., Zhdanova S. et al. Under-treated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016;20(2):187-192.
25. Mayaud C., Cadranet J. Le poumon du VIH de 1982 à 2013 [HIV in the lung from 1982 to 2013]. *Rev Mal Respir*, 2014;31 (2) 119-32.
26. Morris A., Creasman J., Turner J. et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;(166):262-267.
27. Tu J.V., Biem H.J., Detsky A.S. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive *Pneumocystis carinii* pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148(2):370-377.
28. Walusimbi S., Semitala F., Bwanga F. et al. Outcomes of a clinical diagnostic algorithm for management of ambulatory smear and Xpert MTB/Rif negative

HIV infected patients with presumptive pulmonary TB in Uganda: a prospective study. *Pan Afr Med J*, 2016;(23):154.

REFERENCES

1. Azovtseva O.V., Bogacheva T.E., Veber V.R., Arkhipov G.S. The analysis of the major causes of lethal outcomes in HIV-infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018;10(1):84-91. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyeva L.V. HIV infection and community-acquired pneumonia. The causes of deaths. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019;11(1):56-63. (In Russ.)
3. Vasilyeva T.E., Litvinova N.G., Shakhgildyan V.I. et al. Lung pathology in HIV-infected patients. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2007;79(11):31-35. (In Russ.)
4. Ermak T.N. Opportunistic (secondary) diseases in HIV-infected patients in the Russian Federation: the structure, clinical diagnostics, treatment. Part 1. Tuberculosis and pneumocystis pneumonia. *Farmateka*, 2010;(4):52-56. (In Russ.)
5. Kozhevnikova G.M., Voznesensky S.L., Ermak T.N. et al. The prognostic factors of favourable outcomes for HIV-infected patients in the intensive care department. *Infectious diseases*, 2017;15(3):20-24. (In Russ.)
6. Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Mishina A.V. Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung diseases in HIV-infected patients. *Consilium Medicum*, 2018;20(3):8-13. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B. The epidemic situation of TB among HIV-infected individuals in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(3):13-19. (In Russ.)
8. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Recommendation on treatment for HIV infection and associated diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2019;(4), Appendix, 87 p. (In Russ.)
9. Order No. 166 by RF MoH as of 17.03.2006 on approving the instructions for filling out annual federal state statistical observation form no. 61 "Information on HIV-infected patients". (In Russ.)
10. Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Pulmonary diseases in HIV-infected patients. *Zhurnal infektologii*, 2016;8(2):17-25. (In Russ.)
11. Pyanzova T.V., Kononchuk O.N., Primkulova M.V. TB with multiple drug resistance in patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;(9):58-59. (In Russ.)
12. Revyakina O.V., Filippova O.P., Felker I.G. et al. TB in the Siberian and Far Eastern federal districts: the information-analytical review. Novosibirsk, NNIIT, 2020, 99 p. (In Russ.)
13. Tyutrina V.D., Bayanova T.A., Botvinkin A.D. et al. HIV-infected patients in a multiprofile hospital. *Medit-sina v Kuzbasse*, 2013;(2):74-79. (In Russ.)
14. Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E. et al. HIV infection and multidrug-resistant TB: the frequency of co-infection, treatment effectiveness. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(2):45-51. (In Russ.)

15. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. TB/HIV co-infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(12):9-17. (In Russ.)
16. Shakhgildyan V.I., Yadrikhsкая M.S., Safonova A.P. et al. The structure of secondary diseases and the modern approaches to laboratory diagnosis in HIV-infected patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2015;(1):24-30. (In Russ.)
17. Barbier F., Mer M., Szychowiak P. et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2020;46(2):329-342.
18. Benito N., Rañó A., Moreno A. et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001;27(1):35-43.
19. Dickson S.J., Batson S., Copas A.J. et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*, 2007;(62):964-968.
20. EACS Guidelines version 10.1, October 2020. URL: https://coinfection.net/wp-content/uploads/2021/01/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
21. Fitzpatrick M., Brooks J.T., Kaplan J.E. Epidemiology of HIV-associated lung disease in the United States. *Semin. Respir Crit Care Med*, 2016;37(2):181-198.
22. Greene M., Justice A.C., Lampiris H.W., Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*, 2013;309(13):1397-1405.
23. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV; Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
24. Heysell S.K., Ogarkov O.B., Zhdanova S. et al. Under-treated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016;20(2):187-192.
25. Mayaud C., Cadranel J. Le poumon du VIH de 1982 à 2013 [HIV in the lung from 1982 to 2013]. *Rev Mal Respir*, 2014;31(2):119-32.
26. Morris A., Creasman J., Turner J. et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;(166):262-267.
27. Tu J.V., Biem H.J., Detsky A.S. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive *Pneumocystis carinii* pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148(2):370-377.
28. Walusimbi S., Semitala F., Bwanga F. et al. Outcomes of a clinical diagnostic algorithm for management of ambulatory smear and Xpert MTB/Rif negative HIV infected patients with presumptive pulmonary TB in Uganda: a prospective study. *Pan Afr Med J*, 2016;(23):154.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
654005, г. Новокузнецк, пр-кт Строителей, д. 5

Викторова Ирина Борисовна – д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (3843) 45-42-19
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Зимина Вера Николаевна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института
Тел.: +7 (495) 365-25-33
E-mail: vera-zim@yandex.ru

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Кравченко Алексей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник
Тел.: +7 (495) 366-05-18
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy
of Postgraduate Education
5, Prospekt Stroitelei, 654005, Novokuznetsk, Russia

Irina B. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Docent, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (3843) 45-42-19
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
6, Miklukho-Maklai St., 117198, Moscow, Russia

Vera N. Zimina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology, Medical Institute
Tel.: +7 (495) 365-25-33
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor)
3a, Novogireevskaya St., 111123, Moscow, Russia

Aleksey V. Kravchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
Tel.: +7 (495) 366-05-18
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОЦЕНКА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ТРЕТЬЕМ УРОВНЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

© 2023 г. Вафина А.Р., Визель И.Ю.

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

Поступила 05.06.2022

Цель исследования: изучить особенности клинических проявлений бронхиальной астмы (БА), факторы, влияющие на течение заболевания, эффективность проводимой терапии и приверженность пациентов к лечению. **Материалы и методы.** Обследованы 458 больных БА в период с 2018 по 2020 г. Всем больным проводили физикальное обследование, сбор анамнеза, рассматривали назначенное ранее лечение, оценивали степень тяжести, комплаентность, определяли степень контроля БА. Результаты лабораторных исследований были заимствованы из медицинской документации. Каждому пациенту проводилась спирометрия с бронходилатационной пробой. Применялись опросники FAS, Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). **Результаты:** 74,5% (341) пациентов имели тяжелое течение заболевания, контролируемая БА была только в 7% (32) случаев, тогда как неконтролируемая БА – в 87,8% (402) случаев. Приверженность пациентов назначениям составила 52,6%. Показатели спирометрии были ниже у пациентов с плохой приверженностью к терапии: ФЖЕЛ – 45,6%, ОФV₁ – 70,5%. Пациенты, не соблюдавшие режим терапии, считали бронходилататоры короткого действия (БКД) более эффективной группой препаратов – 16,6% ($\chi^2 = 21,843$; d.f. = 6; $p = 0,001$). У пациентов с неконтролируемой БА обострения возникали в 93,1% случаев. При исследовании интервальных значений эозинофилов в периферической крови статистически значимого уровня сопряженности достигнуто не было ни по одному критерию. Признак «усталость» выявлен у 83,2% (381) пациентов. **Заключение.** Результаты исследования помогли выявить наиболее значимые факторы в ведении пациентов, приводящие к снижению контроля БА, плохой приверженности к лечению. БА – заболевание, которое в связи со своей гетерогенностью приводит пациентов к врачам двух специальностей, что обосновано различиями в клиническом профиле. Взаимодействие пульмонологов и аллергологов позволит оптимизировать оказание помощи, особенно на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приверженность к лечению, контроль астмы, симптом усталости.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-42-48

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND EVALUATION OF THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AT THE THIRD LEVEL OF MEDICAL CARE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Vafina A.R., Vazel I.Yu.

Kazan Federal (Volga region) University, Kazan, Russia

Submitted as of: 05.06.2022

Objective: to study the features of clinical manifestations of bronchial asthma (BA), factors influencing the course of BA, treatment effectiveness, and patient adherence to treatment. **Materials and methods.** In 2018–2020 we studied 458 BA patients. We conducted physical examination, analyzed case histories and previous treatment, assessed severity of the disease, patient compliance, and asthma control. Laboratory test results were obtained from medical records. Each

patient underwent spirometry and the bronchodilator test. We used FAS and Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). **Results.** Severe course of the disease was observed in 74.5% (341) of patients, controlled asthma was only in 7% (32) of patients, and uncontrolled asthma – in 87.8% (402) of patients. Patient adherence to treatment was 52.6%. Spirometry rates were lower in patients with poor adherence to treatment: FVC – 45.6%, FEV₁ – 70.5%. The patients who did not comply with the therapy regimen considered short-acting bronchodilators more effective – 16.6% ($\chi^2 = 21.843$; d.f. = 6; $p = 0.001$). Exacerbations occurred in 93.1% of patients with uncontrolled asthma. The intervals for peripheral blood eosinophil counts did not achieve statistically significant levels of conjunction by any criterion. Fatigue was detected in 83.2% (381) of patients. **Conclusion.** Our research has revealed the major factors of patient management, which lead to lower asthma control and poor adherence to treatment. Bronchial asthma due to its heterogeneity requires interaction of two professionals. Cooperative work of pulmonologists and allergologists results in optimal patient care, especially at the outpatient stage.

Keywords: bronchial asthma, adherence to treatment, asthma control, fatigue symptom.

ВВЕДЕНИЕ

БА – заболевание с высокой степенью гетерогенности, которое проявляется в соответствии с фенотипами и эндотипами [1, 8]. Распространенность БА остается высокой: на сегодняшний день в мире насчитывают 262 млн человек с БА. Недостаточный уровень контроля БА, особенно у пациентов старшего возраста с наличием коморбидных состояний, является нерешенной проблемой [2].

Цель исследования: изучить особенности клинических проявлений БА, факторы, влияющие на течение заболевания, эффективность проводимой терапии и приверженность пациентов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2018 по 2020 г. на базе лечебно-профилактических учреждений г. Казани обследованы 458 пациентов с БА (312 женщин и 146 мужчин) в возрасте от 18 до 87 лет (медиана возраста составила 60 лет). Данное исследование было открытым, наблюдательным, сравнительным, не интервенционным, в условиях реальной клинической практики.

Каждому пациенту проводились физикальное обследование, сбор анамнеза, рассматривалось назначенное ранее лечение, оценивались степень тяжести, комплаентность, определялась степень контроля БА. Результаты лабораторных исследований были заимствованы из медицинской документации. Проводилась оценка показателей спирометрии с бронходилатационной пробой. Для оценки выраженности симптомов и уровня контроля БА использовали опросник Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), опросник приверженности терапии Фофановой Т.В. Для выявления признака «усталость» с помощью международного валидированного опросника FAS [16] применялась основная шкала оценки опросника с градацией, есть усталость или нет. Распределение параметров учитывало наличие сопутствующей патологии,

клинических симптомов, прием системных кортикостероидов (СГКС).

Статистическая обработка данных: база данных пациентов создана на платформе SPSS-18. Проводилась оценка нормальности распределения значений, расчет критерия Стьюдента для несвязанных вариантов с определением средних значений, ошибки средней для значимости в 95% и более ($p < 0,05$ и ниже). Определяли равенство дисперсий по р-критерию Ливиня, рассчитывали критерий χ^2 для таблиц 2×2 (критерий согласия Пирсона). Для оценки вероятности событий рассчитывали отношение шансов (OR, Odds Ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по степени тяжести показало, что у 48 больных БА была легкой (10,5%), у 69 – средней (15,1%), у 341 – тяжелой (74,5%); у женщин – 11,6, 11,6 и 76,7%, у мужчин – 9,9, 16,7 и 73,4% соответственно (сопряженности тяжести с полом пациентов не было, $\chi^2 = 2,089$; d.f. = 2; $p > 0,1$). Данные представлены на рис. 1.

Степени контроля БА распределились следующим образом: БА была контролируемой у 32 (7%), частично контролируемой – у 24 (5,2%),

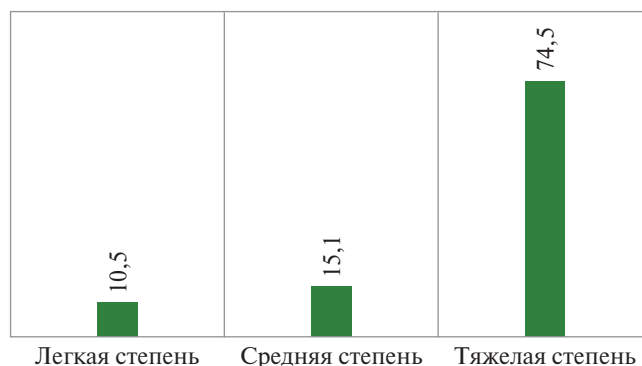


Рисунок 1. Градации степени тяжести БА у обследованных пациентов.

Figure 1. The degrees of asthma severity in patients included in the study.

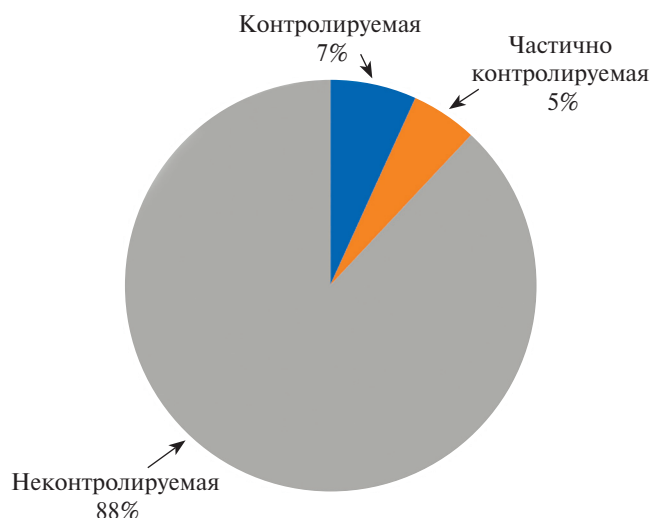


Рисунок 2. Распределение пациентов по степени контроля БА.

Figure 2. The distribution of patients according to the degree of asthma control.

неконтролируемой – у 402 (87,8%) пациентов. Распределение пациентов по степени контроля отображено на рис. 2. Критерии глобальной инициативы GINA (2020) и ответы на опросник ACQ-5 совпали полностью.

Два и более обострений в течение года было у 66,8%, одно обострение в течение года – у 15,5%, ни одного обострения за год – у 17,7% пациентов. Одна и более госпитализаций в течение

года были у 322 (70,3%) пациентов, не было госпитализаций у 136 (29,7%) больных.

Среди впервые выявленных пациентов 62 не получали лечения. БКД получали 69,7% пациентов, комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-адреноагонистов (ИГКС/ДДБА) получали 68,8% пациентов, длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) – 5,9%, системные глюкокортикостероиды (СГКС) – 4,3% пациентов, муколитические препараты – 9,8%, антибиотики – 1,1%.

Приверженность пациентов назначениям составила 52,6%. Женщины были привержены в 72,6% случаев, мужчины в 27,4% ($\chi^2 = 4,726$; d.f. = 1; $p = 0,03$). Чаше обострения возникали у не приверженных к лечению пациентов – в 86,2% случаев ($\chi^2 = 4,222$; d.f. = 1; $p = 0,04$; ОШ = 0,598 (95% ДИ 0,365–0,980)), как и госпитализации – в 74,7% случаев ($\chi^2 = 3,736$; d.f. = 1; $p = 0,053$; ОШ = 0,671 (95% ДИ 0,447–1,001)).

Показатели спирометрии были ниже у пациентов с плохой приверженностью к терапии: ОФВ₁ 29,5% против 70,5% ($p = 0,003$). Пациенты, не соблюдавшие режим терапии, считали БКД более эффективной группой препаратов – 16,6% ($\chi^2 = 21,843$; d.f. = 6; $p = 0,001$), предпочтительными средствами доставки соответственно – дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) (26,3%) ($\chi^2 = 16,147$; d.f. = 5; $p = 0,006$). Данные о приверженности представлены на рис. 3.

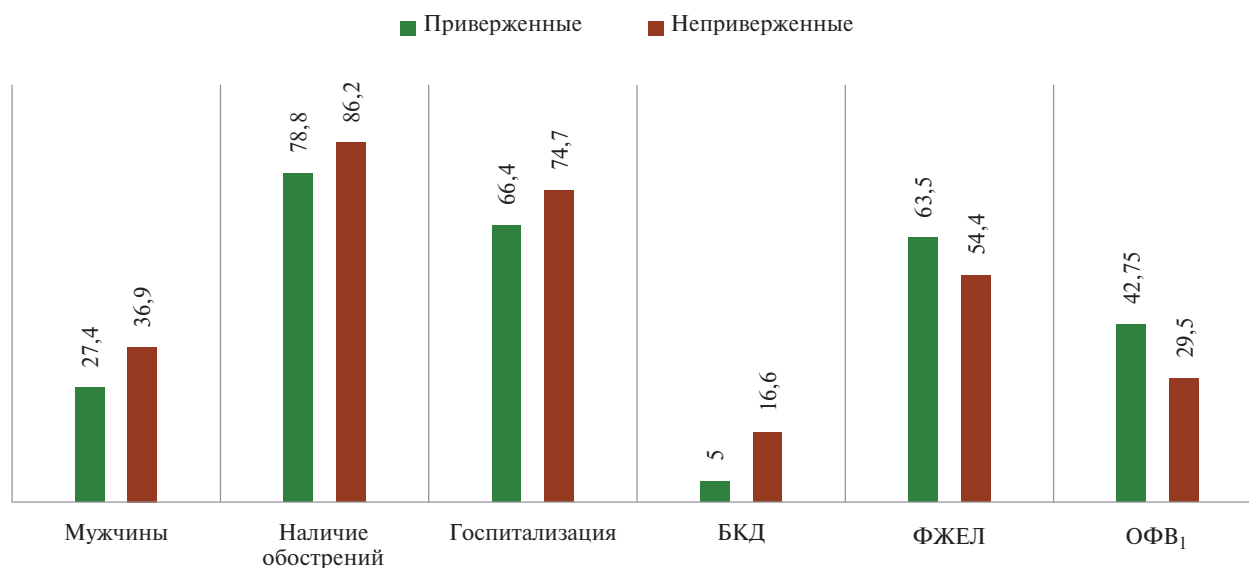


Рисунок 3. Параметры больных, неприверженных ($n_1 = 217$) и приверженных ($n_2 = 241$) назначениям врачей. БКД – бронходилататоры короткого действия; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

Figure 3. The features of non-adherent ($n_1 = 217$) and adherent ($n_2 = 241$) patients.

БКД – short-acting bronchodilators; FVC – forced vital capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in the first second

Выявлена взаимосвязь уровня контроля БА с наличием обострений и госпитализаций в течение последнего года. У пациентов с неконтролируемой БА обострения и госпитализации возникали в 93,1% случаев (против 3,6% у пациентов с контролируемой БА). Преобладало тяжелое течение заболевания, применение БКД в ночное время было значительно выше, пациенты этой категории чаще получали СГКС, реже были приержены лечению.

При оценке уровня эозинофилов выявлено, что пациенты с высоким содержанием эозинофилов в периферической крови (500 и более кл/мкл) были моложе, среди них чаще встречались мужчины, лица, страдающие аллергическим ринитом, чаще с контролируемой БА, реже отмечался синдром усталости.

Проведен детальный анализ данных с интервальными значениями эозинофилов до 150 ($n = 197$), 150–299 ($n = 74$), 300–499 ($n = 53$) и 500 и более кл/мкл ($n = 53$). Ни по одному из критериев не было статистически значимого уровня сопряженности. Тяжесть течения БА также не зависела от уровня эозинофилов в периферической крови, лучший контроль астмы имели пациенты с более высоким уровнем эозинофилов, как и тенденцию к более высоким значениям ОФВ₁.

В связи с тем, что пациенты наблюдались как у пульмонологов (411 – 89,7%), так и у аллергологов (47 – 10,3%), для более детального исследования по принципу «копия-пара» по возрасту, полу было подобрано равное число пациентов из двух групп, все пациенты наблюдались амбулаторно. К пульмонологам больше попадали пациенты с неконтролируемой (85,1%), тяжелой астмой (66%), сниженным ОФВ₁ (46,8% д.в.), наличием частых обострений и госпитализаций в течение последнего года, в связи с чем чаще назначались ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА. Среди пациентов, наблюдавшихся у аллергологов, чаще выявляли атопический ринит (73,3%), БА была чаще эозинофильной (75%). Не выявлены различия по частоте применения БКД и необходимости ночных ингаляций.

Дополнительный анализ данных некурящих в течение жизни пациентов ($n = 370$) не изменил результаты исследования. Распределение пациентов проходило по тяжести заболевания, данным интервальных значений эозинофилов менее 150 кл/мкл ($n_1 = 120$) и 150 и более кл/мкл ($n_2 = 163$), менее 300 кл/мкл ($n_1 = 192$) и 300 и более кл/мкл ($n_2 = 91$), менее 500 кл/мкл ($n_1 = 242$) и 500 и более кл/мкл ($n_2 = 41$), а также по профилю наблюдения: у пульмонологов ($n_1 = 329$) и аллергологов-иммунологов ($n_2 = 41$).

Симптом усталости был выявлен у 381 (83,2%) пациента. У 306 пациентов (80,3%) с сопутствующей патологией усталость присутствовала достоверно чаще. У 89 (23,4%) пациентов достоверно чаще усталость была при приеме СГКС против 292 (76,6%) пациентов, которые не принимали препараты, но при этом имели признак общей усталости. Среди клинических симптомов чаще встречались: плохой сон – 229 (60,1%), уход ко сну – 271 (71,1%), раннее пробуждение – 287 (75,3%), одышка – 304 (79,8%), нарушение дневной активности – 321 (84,3%), медленнее ходили – 87 (22,8%) пациентов, хуже работали – 60 (15,7%), отказывались от активности в течение дня – 80 (21%), все вышеперечисленные симптомы, связанные с дневной активностью, чувствовали 94 (24,7%) пациента. Утренние симптомы, оказывающие влияние на дневную активность, в 81,6% (311 пациентов) достоверно чаще влияли и на развитие усталости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование в условиях реальной клинической практики позволило охарактеризовать пациентов в целом и сопоставить их по ключевым критериям: уровню контроля, приверженности к лечению, месту наблюдения (стационар/амбулаторно) и профилю наблюдения (пульмонолог/аллерголог).

Высокие показатели тяжести течения и низкого контроля БА обусловлены дизайном исследования: в исследование попали госпитализированные и обратившиеся за помощью пациенты. Схожие исследования проводились зарубежными коллегами, которые также отмечали низкий уровень контроля БА по разным причинам [5, 14]. Наше исследование показало, что за последние 12 месяцев не было обострений у 17,7% пациентов и у 29,7% не было госпитализаций, 76% больных имели сопутствующие заболевания. Многолетнее исследование, проведенное в Японии, показало, что у больных тяжелой БА с коморбидными состояниями качество жизни (КЖ) было снижено, в связи с чем назначались дополнительные реабилитационные программы [4]. Отечественные авторы подчеркивали, что для достижения эффективного контроля БА важно учитывать сопутствующие заболевания, особенно в старших возрастных группах [8].

Эозинофильный фенотип БА отражал уровень эозинофилов в периферической крови: у 58,7% больных в 1 мкл было 150 и более эозинофилов, а у 32,95% – 300 и более эозинофилов в 1 мкл. Данные градации ис-

пользовали британские и американские исследователи [6, 17], исследователи из Франции поднимали эту планку до 500 кл/мкл, и при этом среди больных с тяжелой БА у 51,7% был эозинофильный фенотип БА [12], а при обобщении данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) авторы использовали пограничное значение в 400 кл/мкл [9].

В нашем исследовании приверженность назначениям врача у пациентов оказалась достаточно низкой – 52,6%. Анализ препаратов, которые получали пациенты показал высокую частоту применения БКД, практически равную по частоте базисной терапии (69,9% и 68,8% соответственно). Монотерапия БКД исключена из современных руководств по лечению пациентов с БА [1, 8], их избыточное применение может привести к увеличению частоты обострений и смертности [15].

Среди пациентов, не приверженных лечению, было больше мужчин, лиц с обострениями и госпитализациями в течение последнего года, снижением показателей спирометрии, частым применением БКД в ночное время. Предпочтение в выборе терапии отдавали БКД и дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ. По частоте применявшихся ими препаратов различий не было, не было разницы по частоте эозинофильной астмы как при делении по значениям 150 кл/мкл, так и 300 кл/мкл. Результаты нашего исследования были сходны с данными голландского исследования, где приверженность к терапии не превышала 55% [7].

Факторами риска обострений, по данным многих исследований, являются низкий уровень контроля, снижение показателей спирометрии, плохая приверженность лечению, пожилой возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, применение СГКС [10, 11, 13], что подтвердило и наше исследование.

Пациенты с высоким уровнем эозинофилов в крови в 2 раза чаще наблюдались у аллергологов, чем у пульмонологов. Среди наблюдавшихся у пульмонологов различий в частоте эозинофилии между стационарными и амбулаторными больными не было. Взаимосвязи между эозинофилией на уровне 150 кл/мкл и 300 кл/мкл с наличием усталости у больных БА не было.

В реальной клинической практике больные БА получают медицинскую помощь у разных специалистов – терапевтов, семейных врачей, пульмонологов и аллергологов.

Особенностей при сравнении ведения больных между пульмонологами и аллерго-

логами мы не выявили. Среди 458 больных БА 411 (89,7%) наблюдались у пульмонолога, 47 (10,3%) – у аллерголога. Была выявлена значимая разница по многим параметрам. Пациенты, наблюдавшиеся у пульмонологов, имели более тяжелое течение БА, контроль над заболеванием достигался в 3 раза реже, пациенты чаще были курильщиками, реже страдали атопическим ринитом, реже имели эозинофилию периферической крови, они чаще имели обострения и госпитализации в течение последнего года. Пульмонологи значимо чаще обучали больных технике ингаляций и чаще контролировали технику в последующем. Пациенты аллергологов чаще считали эффективными БКД, в то время как частота их реального применения была равной.

Оценка симптома усталости, как одного из факторов снижения КЖ при БА, была проведена с помощью валидизированного Российским респираторным обществом опросника FAS, который был впервые применен нами при этой нозологии. Ранее было показано, что КЖ у пациентов с БА – важный и динамичный показатель, отражающий эффективность длительно проводимой базисной терапии [3]. В то же время голландские авторы отметили, что современные руководства редко упоминают симптомы, связанные с усталостью. Тем не менее, пациенты с БА часто жалуются на усталость, недостаток энергии и дневную сонливость. Наличие усталости было подтверждено в 83,2% случаев. Как и следовало ожидать, усталость значимо чаще встречалась у пациентов пожилого и старческого возраста. Усталость была у госпитализированных больных, у лиц с избыточной массой тела, при неконтролируемой и тяжелой БА, с большей частотой обострений и госпитализаций и большей частотой нарушений функции внешнего дыхания, с большей частотой ночных пробуждений с использованием ингаляторов. Эта подгруппа больных чаще получала все виды медикаментозной терапии, что было логично при значимо большей частоте неконтролируемой БА тяжелого течения.

Эозинофилия крови и приверженность врачебным назначениям не влияли на частоту возникновения усталости. Параметр «усталость» согласно результатам применения вопросника FAS оказался самостоятельным, независимым признаком при БА, тогда как КЖ, связанное со здоровьем, было связано еще и с приверженностью к лечению [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования помогли выявить особенности клинических проявлений и наиболее значимые факторы в ведении пациентов, приводящие к снижению контроля БА, низкой приверженности к лечению. БА – заболевание, которое в силу своей гетерогенности приводит пациентов к врачам двух специальностей. Взаимодействие пульмонологов и аллергологов позволит оптимизировать оказание помощи, особенно на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2019 [Электронный ресурс]. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
2. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Тяжелая бронхиальная астма и сочетанные заболевания. *Астма и аллергия*. 2019;(3):13-16.
3. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018;(28):708-714. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714
4. Ушаков В.Ф., Зуевская Т.В., Садриева Е.В. и др. Пути оптимизации качества жизни больных бронхиальной астмой тяжелого течения с коморбидными состояниями при длительной диспансеризации. *Медицинская наука*. 2017;18(3(91)):19-22.
5. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N., Salah F. Patients' and physicians' attitudes and perception about asthma in the Gulf: A subset analysis from the Asthma Insights and Management Survey in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42(3):77-85. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210027
6. Chipps B.E., Jarjour N., Calhoun W.J. et al. A comprehensive analysis of the stability of blood eosinophil levels. *Ann Am Thorac Soc*, 2021;18(12):1978-1987. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202010-1249OC
7. Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C. et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*, 2015;45(2):396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614.
8. Global Initiative for Asthma. GINA 2021 [Electronic resource]. Available at: <https://ginasthma.org> (Accessed: 03.05.2021).
9. Greenberger P.A. Lessons learned from clinical trials of asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2019;40(6):410-413. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4259
10. Hozawa S., Maeda S., Kikuchi A., Koinuma M. Exploratory research on asthma exacerbation risk factors using the Japanese claims database and machine learning: A retrospective cohort study. *J Asthma*, 2022;59(7):1328-1337. DOI: 10.1080/02770903.2021.1923740
11. Racine G., Forget A., Moullec G. et al. Predictors of asthma control and exacerbations: a real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9(7):2802-2811. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.049.

12. Raheison-Semjen C., Parrat E., Nocent-Eijnani C. et al. CPHG (College of French Non-academic Hospitals). FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster analysis. *Respir Res*, 2021;22(1):136. DOI: 10.1186/s12931-021-01723-x
13. Song W.J., Won H.K., Lee S.Y. Patients' experiences of asthma exacerbation and management: a qualitative study of severe asthma. *ERJ Open Res*, 2021;7(2):00528-2020. DOI: 10.1183/23120541.00528-2020
14. Unni E.J., Gupta S., Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respir Med*, 2021 Apr;179:106337. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106337
15. Wang C.Y., Lai C.C., Wang Y.H., Wang H.C. The prevalence and outcome of short-acting β_2 -agonists overuse in asthma patients in Taiwan. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021 Apr 20;31(1):19. DOI: 10.1038/s41533-021-00231-1
16. Worm-Smeitink M., Gielissen M., Bloot L. et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *J Psychosom Res*, 2017;(98):40-46. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.05.007
17. Yancey S.W., Keene O.N., Albers F.C. et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140(6):1509-1518. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.005

REFERENCES

1. Bronchial asthma. Clinical recommendations. 2019 [Electronic resource]. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
2. Ignatova G.L., Antonov V.N. Severe bronchial asthma and comorbidities. *Astma i Allergiya*, 2019;(3):13-16. (In Russ.)
3. Perelman N.L., Kolosov V.P. The multiyear dynamics of life quality associated with health in bronchial asthma patients. *Pulmonologiya*, 2018;(28):708-714. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714
4. Ushakov V.F., Zuevskaya T.V., Sadrieva E.V. et al. The ways of optimization of life quality for patients with severe bronchial asthma and comorbidities under long-term medical examination. *Nauka i Meditsina*, 2017;18(3(91)):19-22. (In Russ.)
5. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N., Salah F. Patients' and physicians' attitudes and perception about asthma in the Gulf: A subset analysis from the Asthma Insights and Management Survey in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42(3):77-85. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210027
6. Chipps B.E., Jarjour N., Calhoun W.J. et al. A comprehensive analysis of the stability of blood eosinophil levels. *Ann Am Thorac Soc*, 2021;18(12):1978-1987. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202010-1249OC
7. Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C. et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*, 2015;45(2):396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614.
8. Global Initiative for Asthma. GINA 2021 [Electronic resource]. Available at: <https://ginasthma.org> (Accessed: 03.05.2021).

9. Greenberger P.A. Lessons learned from clinical trials of asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2019;40(6):410-413. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4259
10. Hozawa S., Maeda S., Kikuchi A., Koinuma M. Exploratory research on asthma exacerbation risk factors using the Japanese claims database and machine learning: A retrospective cohort study. *J Asthma*, 2022;59(7):1328-1337. DOI: 10.1080/02770903.2021.1923740
11. Racine G., Forget A., Moullec G. et al. Predictors of asthma control and exacerbations: a real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9(7):2802-2811. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.049.
12. Raheison-Semjen C., Parrat E., Nocent-Eijnani C. et al. CPHG (College of French Non-academic Hospitals). FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster analysis. *Respir Res*, 2021;22(1):136. DOI: 10.1186/s12931-021-01723-x
13. Song W.J., Won H.K., Lee S.Y. Patients' experiences of asthma exacerbation and management: a qualitative study of severe asthma. *ERJ Open Res*, 2021;7(2):00528-2020. DOI: 10.1183/23120541.00528-2020
14. Unni E.J., Gupta S., Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respir Med*, 2021;179:106337. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106337
15. Wang C.Y., Lai C.C., Wang Y.H., Wang H.C. The prevalence and outcome of short-acting β_2 -agonists overuse in asthma patients in Taiwan. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021;31(1):19. DOI: 10.1038/s41533-021-00231-1
16. Worm-Smeitink M., Gielissen M., Bloot L. et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *J Psychosom Res*, 2017;(98):40-46. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.05.007
17. Yancey S.W., Keene O.N., Albers F.C. et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140(6):1509-1518. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.005

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420008, Р. Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Вафина Аделя Рустемовна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней,
Институт фундаментальной медицины и биологии
Тел.: +7 (843) 236-51-09
E-mail: adelyavafina@gmail.com

Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: tatpulmo@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan (Volga region) Federal University
18, Krevlevskaya St., 420008, Kazan, the Tatarstan Republic, Russia

Adelya R. Vafina, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Internal Diseases Department,
Institute of Fundamental Medicine and Biology
Tel.: +7 (843) 236-51-09
E-mail: adelyavafina@gmail.com

Irina Yu. Vigel, Doctor of Medical Sciences, Docent, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: tatpulmo@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОЦЕНКА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ТРЕТЬЕМ УРОВНЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

© 2023 г. Салахова И.Н., Визель И.Ю.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

Поступила 05.06.2022

Цель исследования: выявить особенности клинических данных и методов лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на третьем уровне оказания медицинской помощи, оценить их связь с обострениями, синдромом усталости и приверженностью пациентов к лечению. **Материалы и методы.** Обследованы 330 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ. У всех больных проводились сбор анамнеза, оценка применявшихся препаратов и техники ингаляции, фиксировались результаты клинических, лабораторных исследований, статус курения и комплаентность. **Результаты.** Среди обследованных преобладали пациенты со спирометрическими нарушениями тяжелой степени (GOLD-III) и соответствующие типу заболевания D. Для пациентов с высокими баллами по шкале одышки Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) (CAT) и низкими значениями ОФВ₁ были свойственны частые обострения. Доля пациентов, приверженных врачебным назначениям, составила 29,4%. Пациенты с частыми обострениями, снижением объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ₁) и выраженными симптомами были в большей степени привержены к лечению. В структуре назначений пациентам с ХОБЛ 85,5% составляли бронходилататоры короткого действия, за которыми следовала комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов / длительнодействующих бета2-агонистов (ИГКС/ДДБА) – 54,5%, двойные бронходилататоры длительнодействующих – 18,8%. Синдром усталости был установлен с помощью опросника оценки усталости (Fatigue Assessment Score) (FAS) у 61,9% пациентов. Пациенты со значимым уровнем усталости согласно опроснику FAS чаще были старшего возраста, чаще имели ОФВ₁ 50% и ниже от должного, более выраженные клинические симптомы по шкалам CAT и mMRC, у них чаще было 2 и более обострений, и они чаще имели сопутствующие заболевания. **Заключение.** У пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи, выявлены проблемы, связанные с низким уровнем приверженности к терапии, низким уровнем обучения пациентов технике ингаляции и ее последующего контроля, а также с избыточным применением бронходилататоров короткого действия. Результаты работы подтверждают целесообразность одновременного использования двух классификаций ХОБЛ и необходимость оценки уровня общей усталости в практике ведения пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, частые обострения, приверженность к лечению, усталость.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-49-56

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND ASSESSMENT OF ONGOING THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE THIRD LEVEL OF MEDICAL CARE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Salakhova I.N., Vigel I.Yu.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Submitted as of: 05.06.2022

Objective: to identify clinical data and treatment methods for COPD patients on the third level of medical care, and assess their correlations with exacerbations, the fatigue syndrome, and patient adherence to treatment. **Materials and methods.** We examined 330 patients with diagnosed COPD. We collected case records, assessed drugs and routes of administration, established results of clinical and laboratory studies, smoking status, and compliance. **Results.** GOLD-III and type D spirometry disorders prevailed. Frequent exacerbations were typical for patients with high mMRC and

CAT scores and low FEV₁ values. The proportion of adherent patients was 29.4%. Patients with frequent exacerbations, decreased FEV₁, and pronounced symptoms were more adherent to treatment. COPD patients received short-acting bronchodilators (85.5%), ICS/LABA (54.5%), and dual long-acting bronchodilators (18.8%). The fatigue syndrome was established using the FAS questionnaire in 61.9% of patients. Patients with significant levels of fatigue were predominantly of the older age, often with FEV₁ of 50% or less of the due value, more pronounced clinical symptoms by the CAT and mMRC scale, two or more exacerbation episodes, and concomitant diseases. **Conclusion.** COPD patients treated on the third level had lower adherence to treatment, poor skills in inhalation technique and control, and they excessively used short-acting bronchodilators. The present study confirmed the expediency of simultaneous use of two classifications of COPD and the necessity to assess fatigue levels during management of COPD patients.

Keywords: COPD, frequent exacerbations, adherence to treatment, fatigue.

ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ остается третьей лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 3,29 млн человек, что составляет 6% среди всех причин смерти [11]. Ожидается, что с ростом распространенности курения в развивающихся странах и старением населения в странах с высокими уровнем дохода распространенность ХОБЛ будет расти в течение следующих 40 лет, и к 2060 г. более 5,4 млн человек ежегодно могут умирать от ХОБЛ. В настоящее время появляются новые нозологические термины, открывающие новые возможности для профилактики, ранней диагностики и лечения ХОБЛ [4]. При этом сохраняется много вопросов в понимании ХОБЛ: поиск причин частых обострений ХОБЛ [1, 7], повышение уровня приверженности к терапии пациентов с диагнозом ХОБЛ, проблемы несопоставимости различных классификаций GOLD [10]. Роль количества эозинофилов периферической крови у пациентов с ХОБЛ в прогнозе обострений и исходов довольно неоднозначна [2, 5]. Усталость у пациентов с ХОБЛ – широко распространенный, сложный, но при этом малоизученный симптом, который влияет на качество жизни пациентов, и при этом редко оцениваемый в реальной клинической практике.

Цель исследования: выявить особенности клинических данных и методов лечения пациентов с ХОБЛ на третьем уровне оказания медицинской помощи, оценить их связь с обострениями, синдромом усталости и приверженностью пациентов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 330 больных ХОБЛ, обратившихся к пульмонологу в период с 2017 по 2020 г. включительно, из них мужчины составили 99,1% и женщины – 0,9%. Критериями включения больных в исследование были: установленный диагноз ХОБЛ, (подтвержденный спирометрически, где отношение

ОФВ₁/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7 после проведения бронхолитической пробы), наличие стажа курения и/или подтвержденной профессиональной вредности в анамнезе. Критерии невключения были следующие: отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ больше 0,7 после проведения бронходилатационного теста, отсутствие стажа курения или профессиональной вредности, наличие любого другого сопутствующего легочного заболевания, сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы.

Всем больным проводился сбор анамнеза с прицельной оценкой и детализацией жалоб, оценка применявшихся препаратов и техники ингаляции. Фиксировались результаты клинических, лабораторных показателей, проводилась спирометрия с бронходилатационной пробой и анализировались данные опросников CAT, mMRC, отечественного опросника приверженности терапии Фофановой Т.В. и шкала оценки усталости FAS. На следующем этапе работы было произведено разделение пациентов на подгруппы согласно различным классификациям ХОБЛ по частоте обострений, наличию усталости, уровню эозинофилов периферической крови и уровню приверженности к лечению. Хранение и обработку собранных данных проводили в программе SPSS-27, для чего была создана база данных в соответствии с задачами исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с ХОБЛ – 64,06 ± 8,76 года, большинство пациентов были в группе от 60 до 69 лет. Медиана индекса массы тела составила 24,85 кг/м², 22,1% пациентов имели ожирение. При детальном сборе анамнеза 28,8% пациентов отметили, что регулярно применяют бронхолитик короткого действия в ночное время, 55,8% пациентов испытывали трудности с засыпанием, и 57% пациентов говорили, о том, что их беспокоят преждевременные пробуждения, связанные с проявлением симптомов ХОБЛ. Одышка была лидирующей жалобой в 82,4% случаев, примерно такое же число

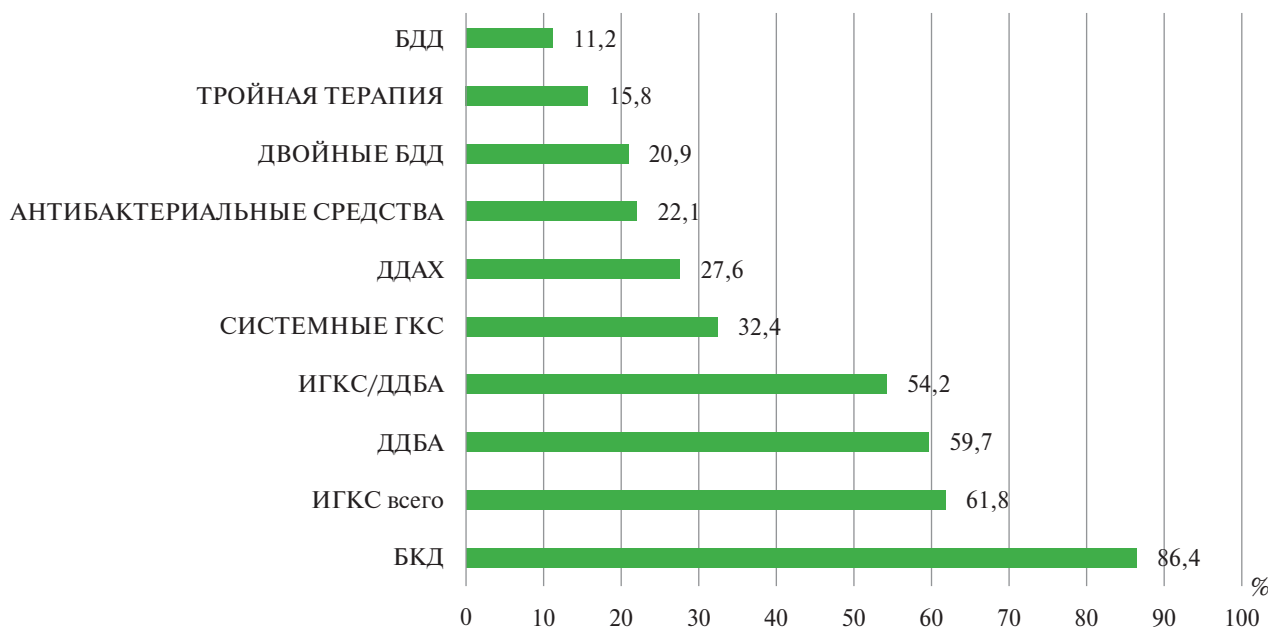


Рисунок 1. Общее количество назначений препаратов различных групп.
 БДД – бронходилататоры длительного действия
 БКД – бронходилататоры короткого действия
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДДАХ – длительно действующие антихолинергики
 ДДБА – длительно действующие бета-адреноагонисты
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

Figure 1. The total number of administered drugs in different groups.
 BDD – long-acting bronchodilators
 BCD – short-acting bronchodilators
 GCS – glucocorticosteroids
 DDAH – long-acting anticholinergics
 LABA – long-acting beta-adrenergic agonists
 IGCS – inhaled glucocorticosteroids

пациентов (86,7%) отмечали, что заболевание нарушает их привычную дневную активность. При этом большая часть пациентов отмечала отсутствие зависимости состояния своего здоровья и выраженности симптомов от времени суток.

Медиана суммы баллов по результатам ответов на опросник САТ составила 19 баллов, до 10 баллов по шкале набрали 14,2% пациентов, что соответствовало незначительному влиянию ХОБЛ на жизнь пациента, чрезвычайно сильное влияние на жизнь заболевание оказывало в 5,8% случаев. При анализе выраженности одышки согласно шкале mMRC большая часть пациентов – 43%, ответили, что одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной местности. Большую группу пациентов составили больные с тяжелой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции (43% и 32,4% соответственно), 19,1% имели крайне тяжелые нарушения и 5,5% имели нормальное значение $ОФВ_1$ за первую секунду. Большая часть обследованных пациентов относилась к группе D согласно классификации GOLD ABCD.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием во всех группах больных была гипертоническая

болезнь – 64,8% (214 человек), за ней следовали ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 33,9% и хроническая сердечная недостаточность – 35,8%, сахарный диабет 2-го типа был у 5,2% пациентов, включенных в исследование. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания наблюдалось у 78,2% пациентов.

На момент опроса и обследований 85,5% больных постоянно получали бронходилататоры короткого действия (БКД), при суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения в течение последнего года частота применения БКД составила 86,4%. Бронходилататоры длительного действия (БДД) без ИГКС получали только 37 (11,2%) пациентов, сочетание ИГКС/ДДБА получали 54,2% больных (45,8% – будесонид/формотерол и 7,9% – флутиказон/сальметерол и 0,6% – беклометазон/формотерол). При суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения частота применения ИГКС составила 61,8%. ИГКС без бронходилататоров никому не были назначены. Назначение ИГКС имело сопряженность с эозинофилией периферической крови 300 и более клеток в мкл ($\chi^2 = 5,632$; d.f. = 1; $p < 0,05$) и сильную сопряженность с наличием частых обострений ХОБЛ в анамнезе

($\chi^2 = 17,645$; d.f. = 1; $p < 0,001$). Только 69 (20,9%) пациентов получали двойную бронходилатацию и не получали ИГКС, тройную терапию получали 52 (15,8%) пациента. Чаще всего больные ХОБЛ получали базисную терапию в виде ИГКС/ДДБА и короткодействующие β_2 -агонисты по потребности (32,4%). Частота применения сочетаний препаратов различных групп при суммации амбулаторного и стационарного этапа отражена на рис. 1.

Анализ проводившейся терапии пациентов с ХОБЛ выявил характерные для этого заболевания проблемы, среди которых избыточно частое применение бронхолитиков короткого действия – в 86,4% случаев, избыточное назначение ИГКС – в 61,8% случаев (во всех случаях в сочетании с различными бронходилататорами), тогда как двойные бронходилататоры длительного действия получал только каждый пятый пациент.

Большую группу пациентов составили больные с тяжелой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции (43% и 32,4% соответственно), 19,1% имели крайне тяжелые нарушения и 5,5% имели нормальное значение ОФВ₁. При анализе данных пациентов с ХОБЛ согласно типам ABCD они были неоднородны по распределению спирометрических нарушений. Тяжесть вентиляционных нарушений нарастала в последовательности А–С–В–D. Распределение пациентов в зависимости от различных классификаций GOLD представлено в табл. 1.

Анализ распределения пациентов с ХОБЛ согласно трем классификациям GOLD, которые менялись в течение 10 лет, показал, что класси-

Таблица 1. Распределение больных ХОБЛ согласно различным классификациям GOLD и их различным трактовкам (n = 330)

Table 1. The distribution of COPD patients according to different GOLD classifications and their different interpretations (n = 330)

Классификации GOLD	GOLD 1 %	GOLD 2 %	GOLD 3 %	GOLD 4 %
GOLD 2007	5,5	32,4	43	19,1
ABCD GOLD	A	B	C	D
GOLD 2011	4,8	7,6	3,6	83,9
GOLD 2017	4,8	13	3,9	78,2
ABCD GOLD без учета госпитализаций	A	B	C	D
GOLD 2011	6,7	16,1	2,1	75,2
GOLD 2017	7,0	40,0	1,8	51,5

фикации на основании спирометрии, GOLD 2007 и GOLD 2017 существенно дополняют друг друга, отражая различные признаки одной болезни.

Большую часть когорты пациентов составлял фенотип «частые обострения» (53,3%). При анализе сопряженности частых обострений (2 и более в течение года) значимая связь была выявлена с высокими баллами по результатам опросников CAT и mMRC, с частотой синдрома усталости, снижением уровня ОФВ₁ менее 50% от должного в то время как количество эозинофилов $300 \times 10^9/\text{л}$ и $150 \times 10^9/\text{л}$ периферической крови, индекс массы тела не имели значимой сопряженности (табл. 2).

Таблица 2. Факторы, имевшие сопряженность с частыми обострениями ХОБЛ

Table 2. The factors associated with frequent exacerbations of COPD

Факторы	ХИ-квадрат	d.f.	p value
Усталость по FAS	27,3	1	< 0,001
mMRC 2 балла и более	23,01	1	< 0,001
ОФВ ₁ < 50%	16,04	1	< 0,001
CAT 10 баллов и более	15,68	1	< 0,001
Эозинофилов 300 и более в 1 мкл	0,07	1	> 0,1

При оценке уровня терапевтического сотрудничества пациентов с ХОБЛ при помощи опросника Фофановой Т.В. полностью привержены к лечению были лишь 29,4% (97 пациентов). Пациенты с выраженными клиническими симптомами значимо чаще были привержены к терапии, чем пациенты, набравшие менее 10 баллов по шкале CAT ($\chi^2 = 6,39$; d.f. = 1; $p < 0,05$). Пациенты, имевшие в анамнезе частые обострения (2 и более обострений в год) также были более привержены к назначенной терапии ($\chi^2 = 5,04$; d.f. = 1; $p < 0,05$). Более выраженные обструктивные нарушения (ОФВ₁ менее 50%) также влияли на уровень приверженности пациентов с ХОБЛ ($\chi^2 = 8,55$; d.f. = 1; $p < 0,01$). Чем было ниже значение ОФВ₁, тем более были привержены пациенты к лечению. Исследование доказало положительное влияние на приверженность активной позиции медработника в отношении обучения больного технике ингаляций и последующего контроля за техникой ($\chi^2 = 6,89$; d.f. = 1; $p = 0,01$) (рис. 2).

Доля пациентов с эозинофилией в обследованной группе пациентов с ХОБЛ составляла 18,58%. Проведенный анализ выявил

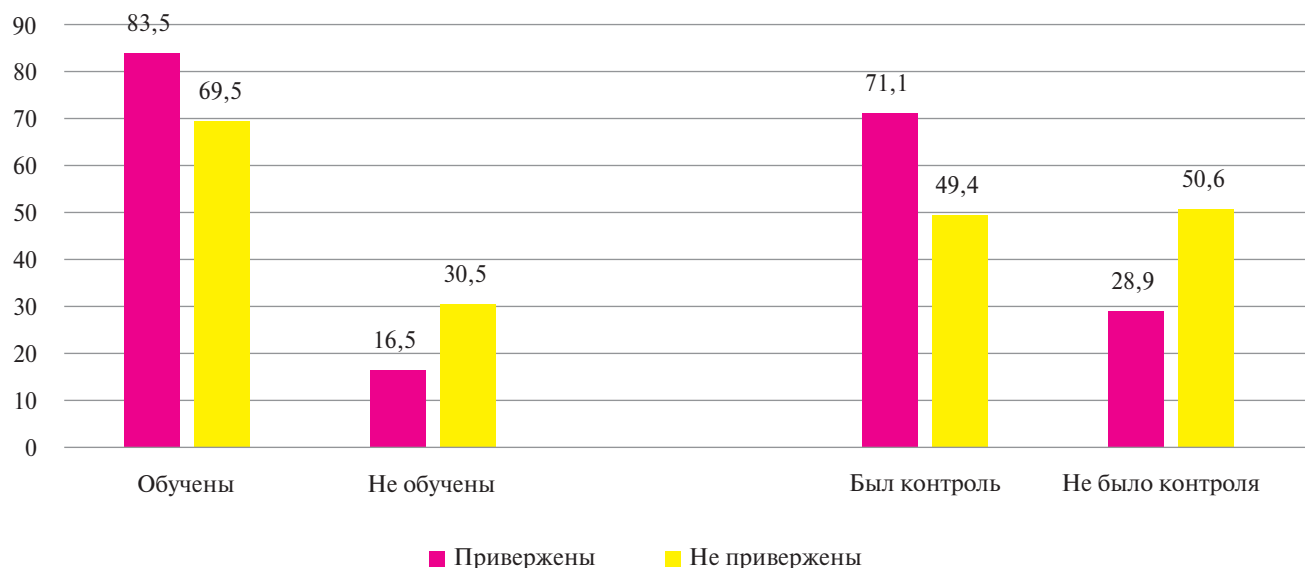


Рисунок 2. Доля приверженных назначенной терапии пациентов среди обученных технике ингаляций на первом визите и среди тех, у кого в последующем контролировали технику ингаляций.

Figure 2. The proportion of adherent patients among patients trained in inhalation technique at the first visit and patients with subsequent control of inhalation technique.

значимую сопряженность спирометрических критериев ХОБЛ (GOLD 2007) с уровнем эозинофилов. Среди пациентов с количеством эозинофилов 300 и более в 1 мкл периферической крови реже встречались больные с крайне тяжелой ХОБЛ (12,8% против 20,8%), чаще со среднетяжелым течением (44,7% против 27,2%). Статистически значимая сопряженность была с назначением ИГКС как всех в целом, так и комбинации ИГКС/ДДБА. Не было найдено статистически значимых различий между уровнем эозинофилов периферической крови и степенью вентиляционных нарушений, частотой обострений и госпитализаций.

Пациенты с ХОБЛ ($n = 273$), включенные в исследование, были опрошены на предмет наличия общей усталости с помощью опросника FAS. По итогам анализа ответов на опросник, 104 (38,1%) пациента не ощущали чувства усталости, 154 (56,4%) имели усталость и 15 (5,5%) отмечали существенный уровень усталости. Пациенты со значимым уровнем усталости статистически значимо чаще были старше 60 лет, имели частые обострения в анамнезе, госпитализации, высокие баллы по опроснику CAT и шкале mMRC (рис. 3) и более выраженное снижение спирометрических показателей (ОФВ₁ ниже 50%).

Высокая частота усталости среди пациентов с типом D (72,3%) свидетельствовала о суще-

ственном влиянии этого синдрома на оценку своего состояния пациентами. Это подтверждалось значимой сопряженностью наличия усталости и шкалой опросника CAT ($\chi^2 = 17,28$; d.f. = 1; $p < 0,001$). При детальном сравнении частоты усталости в зависимости от наличия сопутствующей патологии были получены статистически значимые различия у пациентов с гипертонической болезнью ($p = 0,014$), ИБС ($p = 0,009$), хронической сердечной недостаточностью ($p = 0,005$) и сахарным диабетом ($p = 0,042$). Пациенты, получающие ингаляционные и системные стероиды в составе назначаемой терапии, чаще испытывали выраженный уровень усталости, чем пациенты, получающие бронходилататоры короткого и длительного действия.

Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровня баллов по шкале FAS с суммой баллов по шкале CAT ($r_{xy} = 0,490$; $p < 0,0001$), с выраженностью одышки по шкале mMRC ($r_{xy} = 0,554$; $p < 0,0001$), числом обострений ($r_{xy} = 0,346$; $p < 0,0001$) и возрастом ($r_{xy} = 0,180$; $p = 0,003$). Обратные корреляционные связи уровня усталости по результатам баллов по шкале FAS были выявлены с уровнем ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,322$; $p < 0,0001$), уровнем сатурации крови ($r_{xy} = -0,182$; $p = 0,003$) и показателем ФЖЕЛ ($r_{xy} = -0,360$; $p < 0,0001$).

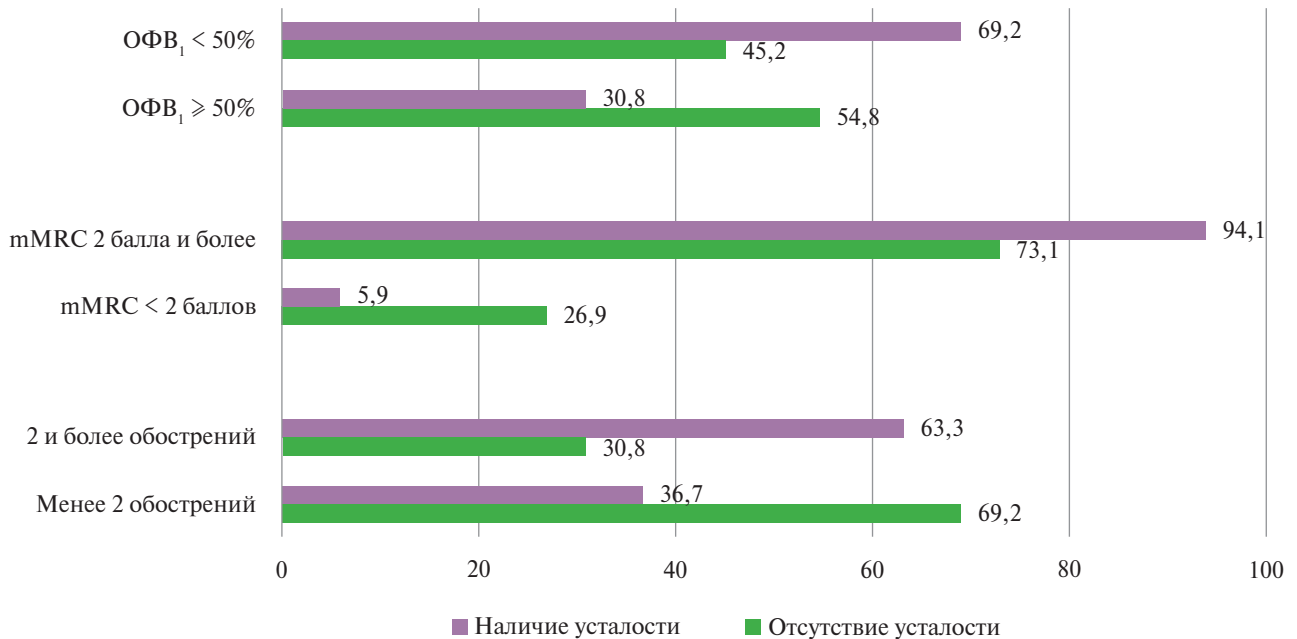


Рисунок 3. Частота снижения ОФВ₁, увеличения баллов шкалы mMRC и обострений у пациентов с ХОБЛ с наличием усталости и без нее.

Figure 3. The frequency of decreased FEV₁, increased mMRC scores, and exacerbations in COPD patients with or without fatigue.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная работа является срезом данных пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи в условиях реальной клинической практики в Республике Татарстан. В исследовании на достаточной популяции пациентов сопоставлены способы стратификации пациентов с ХОБЛ по тяжести, и установлена их взаимно дополняющая информация при одновременном применении классификаций GOLD 1234 и GOLD, ABCD.

Выявлена важная особенность данной группы пациентов: выполнение назначений врача только при тяжелых проявлениях болезни, выраженных симптомах и снижении показателей спирометрии. В настоящем исследовании также установлены причины низкого контроля над заболеванием, связанные с оказанием медицинской помощи – только врачи 1-го и 2-го уровня медицинской помощи обучали пациентов технике ингаляций и только 12% контролировали технику ингаляции регулярно при каждом визите. Значимость приверженности пациентов с ХОБЛ к лечению подтверждена работой, в которой показаны важные экономические преимущества ведения больных ХОБЛ, имеющих высокий уровень приверженности к назначаемой им терапии [9].

Синдром усталости является значимым фактором снижения качества жизни человека, нарушающим работоспособность, и часто сопровождающимся депрессией, при этом оценка его частоты и выраженности при ХОБЛ встречается в литературе относительно редко [3, 8]. В нашей работе с помощью опросника FAS усталость была установлена в 62,1% случаев. Данный симптом был значимо сопряжен с более старшим возрастом пациентов, снижением ОФВ₁ и наличием частых обострений в анамнезе, что созвучно результатам работ, проведенных в разных странах и с использованием различных опросников по оценке усталости.

Проведенное исследование подтвердило наличие глобальной проблемы [6], характерной в целом для практики ведения больных в пульмонологии – избыточное применение бронходилататоров короткого действия, преодолеть которое пока не удалось ни в одной стране.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХОБЛ, обратившихся на третий уровень оказания медицинской помощи, выявлены низкий уровень приверженности к терапии, низкий уровень обучения технике ингаляции и ее последующего контроля, а также избыточ-

ное применение бронходилататоров короткого действия. Результаты работы подтверждают целесообразность использования двух классификаций ХОБЛ одновременно и необходимость оценки уровня общей усталости в рутинной практике при ведении пациентов с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ. Эффективная фармакотерапия. *Пульмонология и оториноларингология*. 2014;(2 (29)):36-41.
2. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мерзоева З.М. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144-152.
3. Gericó Aseguinolaza M., Díez-Manglano J. Fatigue: A neglected symptom of COPD. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2021;221(2):99-100.
4. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2022 Report [Электронный ресурс]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/11/GOLD-REPORT-2022-v1.1-25Nov21_WMIV.pdf (дата обращения: 06.10.2022).
5. Miravittles M., Monteagudo M., Solntseva I. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Archivos de bronconeumología*, 2021;57(1):13-20.
6. Fan V.S., Gyls-Colwell I., Locke E. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med*, 2016;(116):100-106.
7. Hurst R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 2010;363(12):1128-1138.
8. Van Wilder L., Devleeschauwer B., Clays E. The impact of multimorbidity patterns on health-related quality of life in the general population: results of the Belgian Health Interview Survey. *Qual Life Res*, 2022;31(2):551-565. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424487/> (Accessed: 06.10.2022).
9. Slade D., Ray R., Moretz C. Time-to-first exacerbation, adherence, and medical costs among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2021;21(1):253.
10. Vogelmeier C., Vestbo J. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D. *European Respiratory Journal*, 2014;43(4):949-950.
11. World Health Organization. Global Health Estimates. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 06.10.2021).

REFERENCES

1. Avdeev S.N. The role of exacerbations for COPD patients. *Effectivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya*, 2014;(2 (29)):36-41. (In Russ.)
2. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. Eosinophil inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2019;91(10):144-152. (In Russ.)
3. Gericó Aseguinolaza M., Díez-Manglano J. Fatigue: A neglected symptom of COPD. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2021;221(2):99-100.
4. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2022 Report [Electronic resource]. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/11/GOLD-REPORT-2022-v1.1-25Nov21_WMIV.pdf (Accessed: 06.10.2022).
5. Miravittles M., Monteagudo M., Solntseva I. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Archivos de bronconeumología*, 2021;57(1):13-20.
6. Fan V.S., Gyls-Colwell I., Locke E. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med*, 2016;(116):100-106.
7. Hurst R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 2010;363(12):1128-1138.
8. Van Wilder L., Devleeschauwer B., Clays E. The impact of multimorbidity patterns on health-related quality of life in the general population: results of the Belgian Health Interview Survey. *Qual Life Res*, 2022;31(2):551-565. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424487/> (Accessed: 06.10.2022).
9. Slade D., Ray R., Moretz C. Time-to-first exacerbation, adherence, and medical costs among US patients receiving umeclidinium/vilanterol or tiotropium as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2021;21(1):253.
10. Vogelmeier C., Vestbo J. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D. *European Respiratory Journal*, 2014;43(4):949-950.
11. World Health Organization. Global Health Estimates. 2020 [Electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 06.10.2021).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Салахова Ирина Николаевна – к.м.н., ассистент, кафедра фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: iboroznova@gmail.com

Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент, кафедра фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: tatpulmo@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical University
49, Butlerov St., 420012, Kazan, Russia

Irina N. Salakhova, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: iboroznova@gmail.com

Irina Yu. VizeI, Doctor of Medical Sciences, Docent, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (843) 236-08-31
E-mail: tatpulmo@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ

© 2023 г. Чумоватов Н.В.¹, Антонов Н.С.^{1, 2}, Сахарова Г.М.^{1, 2}, Романов В.В.¹, Комиссарова О.Г.^{1, 3}, Эргешов А.Э.^{1, 4}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

⁴ ФГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 26.05.2023

Употребление табака широко распространено во всем мире, что, по последним данным Всемирной организации здравоохранения, является ведущей причиной смертности среди взрослого населения старше 30 лет. Кроме того, табакокурение способствует развитию многих инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза (ТБ) легких. С каждым годом появляется все больше доказательств взаимосвязи длительного табакокурения с повышенным риском развития ТБ легких. **Цель исследования:** изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений ТБ легких у больных, потребляющих табак. **Материалы и методы.** Обследованы 88 больных ТБ легких, которые были разделены на две группы по признаку табакокурения. В I группу были включены 63 пациента – активных курильщика, во II группу включены 25 никогда не куривших больных. **Результаты.** При анализе данных двух групп установлено, что среди курильщиков чаще встречались ранее леченные случаи и рецидивы ТБ. Большинство впервые выявленных случаев ТБ встречалось среди некурящих пациентов. Среди курящих пациентов по сравнению с некурящими чаще диагностировался фиброзно-кавернозный ТБ легких. Наличие полостей распада легочной ткани и бактериовыделения также чаще встречалось среди курящих пациентов. При анализе структуры лекарственной устойчивости возбудителя выявлено преобладание множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ и ШЛУ МБТ) среди курильщиков, тогда как среди некурящих пациентов ТБ чаще был вызван лекарственно-чувствительным возбудителем.

Ключевые слова: туберкулез, курение, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бактериовыделение.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041100206–7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-57-64

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY TB IN SMOKERS

Chumovатов N.V.¹, Antonov N.S.^{1, 2}, Sakharova G.M.^{1, 2}, Romanov V.V.¹, Komissarova O.G.^{1, 3}, Ergeshov A.E.^{1, 4}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of: 26.05.2023

Tobacco use is widely spread all around the world and, according to the World Health Organization, has become the leading cause of death among persons aged ≥ 30 years old. Smoking contributes to the development of many infectious diseases, including pulmonary tuberculosis (TB). Year after year we observe more evidence of the association between long-term smoking and risks for the development of pulmonary TB. **Objective:** to study the clinical and radiological features

of pulmonary TB in smokers. **Materials and methods.** We examined 88 patients with pulmonary TB, which were divided into two groups. Group 1 included 63 active smokers, and group 2 included 25 never-smokers. **Results.** The analysis of the two groups revealed that retreatment and relapse cases were more common among smokers. The majority of newly diagnosed TB cases were among never-smokers. Fibrocavernous pulmonary TB was oftener diagnosed among smokers vs non-smokers. Cavities and sputum positivity was more common among smokers. The analysis of drug resistance patterns established the predominance of MDR and XDR among smokers, while TB in non-smokers was more commonly caused by drug sensitive mycobacteria.

Keywords: TB, tobacco smoking, drug resistance, bacterioexcretion.

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7: "Innovative approaches to organization of medical care, diagnosis, and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

ВВЕДЕНИЕ

Потребление табачной продукции широко распространено во всем мире. Имеются данные, что 30% всего населения являются курильщиками. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) потребление табака является ведущей причиной всех смертей среди взрослого населения старше 30 лет [3]. ВОЗ прогнозирует, что в середине XXI века более миллиарда смертей будут связаны именно с табакокурением [12]. Табакокурение повышает риск развития инфекционных заболеваний, в частности ТБ легких [7]. Исследование Корецкой Н.М. показало, что курение табака в 15 раз увеличивало риск развития туберкулезного процесса, при этом степень риска увеличивалась с повышением индекса курящего человека [4].

Как правило, у курящих пациентов наблюдается поздняя диагностика ТБ, так как длительно сохраняющийся кашель с выделением мокроты характерен для курильщиков и не побуждает к обращению за медицинской помощью [7]. Также табакокурение увеличивает вероятность наличия бактериовыделения, что важно с эпидемиологической точки зрения [8]. Было показано, что у курящих пациентов в 3,5 раза чаще наблюдается бактериовыделение, в 6,5 раза чаще встречаются распространенные формы специфического процесса (более чем в двух сегментах легочной ткани), в 4,5 раза увеличивается вероятность наличия фиброзно-кавернозного ТБ легких [6].

По данным ВОЗ за 2021 г., отмечалось увеличение количества больных ТБ легких во всем мире до 10,6 млн человек [11]. Также отмечался рост лекарственно-устойчивых форм ТБ. В период с 2020 по 2021 г. в мире было зафиксировано 450 000 новых случаев больных ТБ с МЛУ МБТ. В Российской Федерации распространенность ТБ с МЛУ возбудителя в 2021 г. составила 16,4 на 100 000 населения, при этом доля

больных с ШЛУ от больных МЛУ ТБ составила 22,3% [2]. Между тем, заболеваемость ТБ легких в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению, составив 31,1 на 100 000 населения в 2021 г.

Стоит отметить, что риск развития ТБ существенно повышается при наличии таких факторов риска, как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, недостаточное питание, употребление алкоголя и табакокурение [10].

Цель исследования: изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений ТБ легких среди пациентов, употребляющих табак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 88 пациентов с подтвержденным ТБ легких, которые находились на стационарном лечении в клинике отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ». Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и старше, активно курящие больные и никогда не потреблявшие табак, подтвержденный диагноз ТБ легких. Критериями исключения являлись: неподтвержденный диагноз ТБ легких, употребление табака ранее в анамнезе, наличие ВИЧ-инфекции, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и онкологических заболеваний. Проведен анализ гендерной и возрастной структуры групп исследования, структуры клинических форм ТБ легких согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [1]. Распространенным считали патологический процесс с вовлечением более двух сегментов легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Наличие бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя подтверждались с помощью бактериологических (посев на жидкие питательные среды) и молеку-

лярно-генетических (полимеразная цепная реакция) методов.

Пациенты в зависимости от наличия табакокурения были разделены на две группы. В I группу были включены пациенты, активно потребляющие табак, во II группу – никогда не курившие больные. В I группу были включены 63 человека, во II – 25 человек. Статистическую значимость определяли по значению вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Половая и возрастная структура больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Половая и возрастная структура пациентов I и II групп

Table 1. The gender and age structure of the patients from groups 1 and 2

Пол	Число пациентов, n (%)	Возраст, m
Курильщики		
Мужчины	41 (65)*	39
Женщины	22 (35)	36,5
Некурящие		
Мужчины	4 (16)	32,5
Женщины	21 (84)	35

* – $p < 0,001$

Как видно из табл. 1, в группе курильщиков статистически значимо отмечалось преобладание больных мужского пола – 41 человек (65%) ($p < 0,001$), женщины составили группу из 22 человек (35%). Медиана возраста мужчин составила 39 лет, медиана возраста женщин – 36,5 лет. В группе некурящих наблюдалось преобладание женщин – 21 человек (84%), мужчин было 4 человека (16%). Медиана возраста мужчин составила 32,5 года, медиана возраста женщин – 35 лет. Среди курильщиков средний индекс курящего человека составил 14,9, что свидетельствует о высоком потреблении табака в группе исследования.

При дальнейшем анализе установлено, что в группе курильщиков впервые выявленные больные составили 52,4% (33 человека), ранее леченные – 31,8% (20 человек), с рецидивами ТБ – 15,8% (10 человек). В группе некурящих впервые выявленные больные наблюдались статистически значимо чаще и составили 88% (22 человека, $p < 0,001$), ранее

леченные – 12% (3 человека), рецидивы ТБ не отмечались.

Структура клинических форм ТБ легких в I и II группах представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы ТБ легких у пациентов I и II групп

Table 2. Clinical forms of pulmonary TB in the patients from groups 1 and 2

Клиническая форма ТБ	Группа I, n = 63, n (%)	Группа II, n = 25, n (%)
Фиброзно-кавернозный	19 (30,2)	2 (8)
Инfiltrативный	29 (46)	13 (52)
Туберкулема легких	7 (11,1)	4 (16)
Цирротический	1 (1,6)	2 (8)
Очаговый	1 (1,6)	1 (4)
Казеозная пневмония	0	1 (4)
Диссеминированный	6 (9,5)	2 (8)

Как видно из табл. 2, в группе I наблюдалось преобладание инfiltrативного ТБ легких – 29 человек (46%). Среди курильщиков достоверно чаще встречался фиброзно-кавернозный ТБ легких – 19 человек (30,2%), $p = 0,03$. Туберкулемы легких встречались у 7 человек (11,1%), диссеминированный ТБ – у 6 (9,5%), цирротический ТБ – у 1 (1,6%), очаговый ТБ – у 1 человека (1,6%).

В группе некурящих наблюдалось значительное преобладание инfiltrативного ТБ легких – 13 человек (52%). Туберкулемы легких встречались у 4 человек (16%), фиброзно-кавернозный ТБ – у 2 (8%), диссеминированный ТБ – у 2 (8%), цирротический ТБ – у 2 человек (8%). Также наблюдалась казеозная пневмония легких и очаговый ТБ по одному случаю соответственно (4%). Полученные данные свидетельствуют о более частой встречаемости фиброзно-кавернозного ТБ среди курящих больных по сравнению с некурящими.

Распространенность туберкулезного процесса в легочной ткани в группах исследования представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в группе курильщиков распространенный туберкулезный процесс наблюдался у 55 (87,3%), ограниченный – у 8 человек (12,7%). В группе некурящих распространенный ТБ легких отмечался у 21 человека (84%), ограниченный – у 4 (16%), однако статистической значимости не было получено ($p = 0,55$).

Наличие полостей распада в легочной ткани в группе курильщиков установлено у 46 чело-

Таблица 3. Распространенность туберкулезного процесса в I и II группах исследования

Table 3. The spread of TB process in the patients from groups 1 and 2

Характеристика легочного процесса	Группа I, n = 63 n (%)	Группа II, n = 25 n (%)
Распространенный	55 (87,3)	21 (84)
Ограниченный	8 (12,7)	4 (16)

век (73%), среди некурящих больных – у 14 человек (56%), однако статистической значимости не было получено ($p = 0,10$).

В I группе полости распада величиной до 2 см определялись у 10 больных (21,7%), 2–4 см – у 16 (34,8%), более 4 см – у 20 пациентов (43,5%). Во II группе полости распада диаметром до 2 см определялись у 3 (21,5%), 2–4 см – у 6 (42,8%), более 4 см – у 5 пациентов (35,7%). Статистически значимых различий не было выявлено.

Наличие бактериовыделения в группе курильщиков было установлено у 46 человек (73%), в группе некурящих – у 13 (52%) ($p = 0,04$).

Структура лекарственной устойчивости возбудителя в группах исследования представлена на рис. 1.

Как видно на рис. 1, в группе курильщиков наличие МЛУ и ШЛУ МБТ отмечалось у 18 (28,7%) и у 14 больных (22,2%) соответственно. Лекарственная устойчивость к изониазиду наблюдалась у 11 (17,4%), лекарственная чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам была сохранена у 20 больных (31,7%). В группе некурящих достоверно чаще встречалась лекарственная чувствительность МБТ – у 16 (64%) пациентов, $p = 0,01$, МЛУ и ШЛУ МБТ встречались лишь у 5 (20%, $p = 0,41$) и 2 пациентов (8%, $p = 0,12$) соответственно. Лекарственная устойчивость к изониазиду определялась у 2 больных (8%, $p = 0,26$).

Таким образом, лекарственная чувствительность МБТ достоверно чаще встречалась среди некурящих больных, $p = 0,01$. МЛУ и ШЛУ МБТ чаще встречались среди курящих больных, однако статистической значимости не было получено, $p = 0,05$. Существуют исследования, которые сообщают о неблагоприятных результатах лечения туберкулезной инфекции и формировании

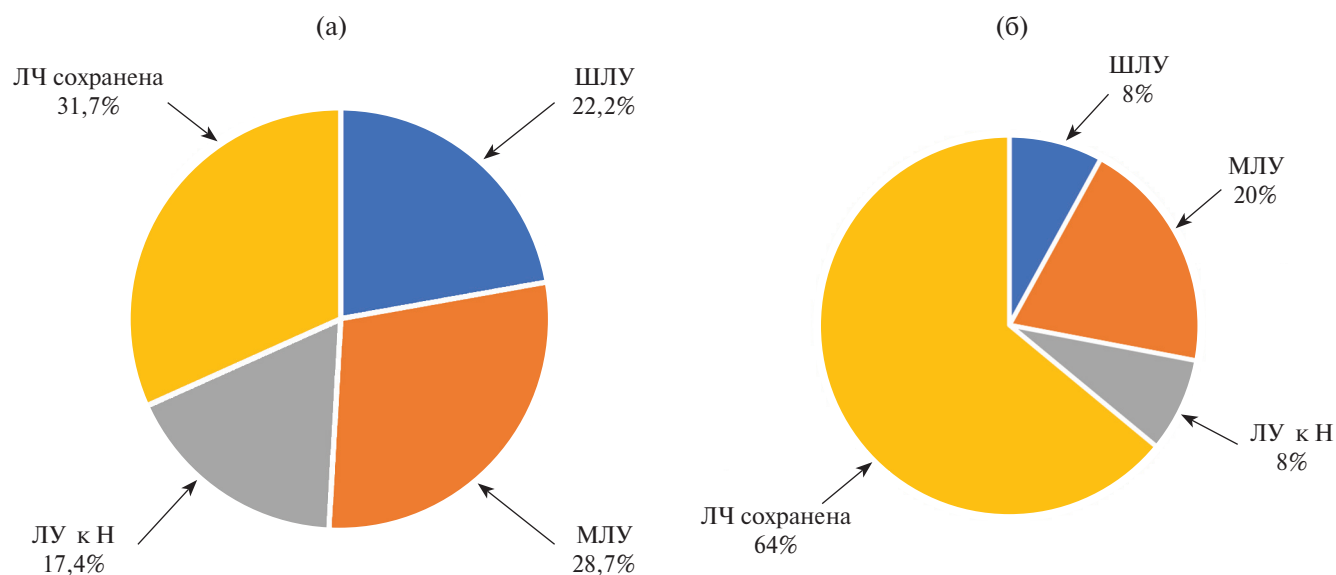


Рисунок 1. Структура лекарственной устойчивости возбудителя в группах: а – курящих, б – некурящих пациентов.

ЛЧ – лекарственная чувствительность
 ЛУ – лекарственная устойчивость
 Н – изониазид
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
 ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Figure 1. The drug resistance patterns in a – smokers, b – non-smokers.

DS – drug sensitivity
 DR – drug resistance
 H – isoniazid
 MDR – multiple drug resistance
 XDR – extensive drug resistance

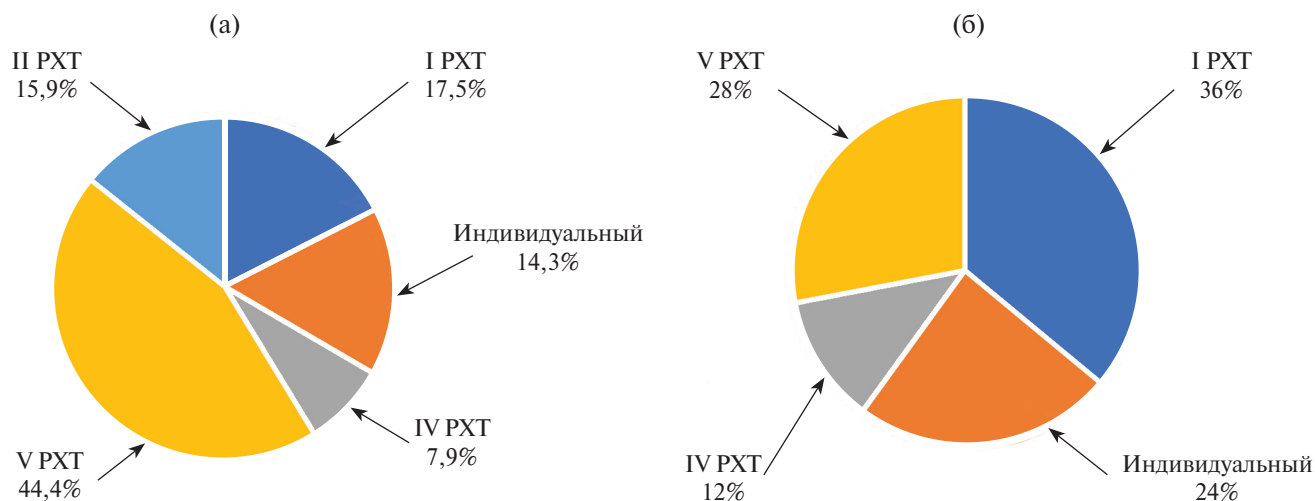


Рисунок 2. Структура режимов химиотерапии в группах: а – курящих, б – некурящих пациентов.

Figure 2. The structure of chemotherapy regimens in a – smokers, b – non-smokers.

лекарственной устойчивости МБТ именно среди курильщиков, при этом лекарственная чувствительность чаще сохранена у некурящих [13], что подтверждается результатами нашего исследования.

Структура режимов противотуберкулезной химиотерапии (PXT) в группах исследования представлена на рис. 2.

Как видно на рис. 2, в группе курильщиков противотуберкулезная терапия по V PXT проводилась 28 (44,4%), по I PXT – 11 (17,5%), по II PXT – 9 (14,3%, $p = 0,05$), по IV PXT – 5 больным (7,9%). Лечение по индивидуальному PXT проводилось у 10 человек (15,9%). Противотуберкулезная терапия по I PXT у некурящих пациентов проводилась в 9 (36%) случаях, $p = 0,06$, по V PXT – в 7 (28%, $p = 0,16$), по IV PXT – в 3 (12%, $p = 0,55$), по индивидуальному режиму химиотерапии – в 6 случаях (24%, $p = 0,37$).

Полученные данные свидетельствовали о частой необходимости проведения противотуберкулезной терапии по V режиму среди курящих больных, что значительно удлиняло сроки лечения и повышало расходы на него. Среди некурящих больных чаще лечение проводилось по I режиму химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность эпидемиологической ситуации по ТБ обусловлена ростом лекарственно-устойчивых форм заболевания, увеличением частоты встречаемости МЛУ/ШЛУ ТБ. Это, в свою очередь, приводит к трудностям при выборе химиотерапии, удлинению сроков ее проведения,

а в ряде случаев также к низким результатам проводимого специфического лечения. В связи с этим является важным изучение возможных факторов риска развития и неблагоприятного течения ТБ легких.

Одним из таких факторов является высокое потребление табака среди населения. В литературе имеется большое количество исследований, подтверждающих, что курение является фактором риска развития ТБ и значимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания [5, 7, 8, 9].

В проведенном исследовании при анализе структуры клинических форм ТБ было установлено, что у курильщиков по сравнению с некурящими чаще встречались ранее леченные случаи (31,8 и 12% соответственно) и рецидивы ТБ, значительно чаще регистрировался фиброзно-кавернозный ТБ (30% и 8% соответственно, $p = 0,03$).

Впервые выявленные случаи ТБ в большинстве случаев встречались среди некурящих пациентов (88% у некурящих по сравнению с 52,4% у курящих пациентов, $p < 0,001$). Инфильтративный ТБ легких одинаково часто диагностировался в обеих группах.

Было установлено, что наличие бактериовыделения значимо чаще встречалось среди курящих пациентов – в 73% случаев по сравнению с 52% случаев у некурящих, $p = 0,04$. При анализе структуры лекарственной устойчивости возбудителя было выявлено наличие МЛУ и ШЛУ МБТ среди курильщиков – в 51% случаев, а среди некурящих – в 28% случаев, $p = 0,05$. При этом лекарственная чувствительность достоверно чаще

регистровалась среди некурящих больных (31,7% и 64% соответственно, $p = 0,01$).

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают, что у курящих больных ТБ чаще выявляются более тяжелые формы ТБ, что приводит к необходимости проведения более длительной противотуберкулезной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что у больных ТБ легких курильщиков по сравнению с некурящими пациентами чаще встречался фиброзно-кавернозный ТБ, имели место бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ с преобладанием МЛУ и ШЛУ возбудителя, что требовало применения у курящих больных ТБ легких более длительных и дорогостоящих режимов противотуберкулезной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Андронов С.А., Баласанянц Г.С. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Москва: Российское общество фтизиатров, 2022, 151 с.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
3. Воздействие табака на здоровье. Всемирная организация здравоохранения, 2020, <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/effects-of-tobacco-on-health> (дата обращения: 12.02.2023).
4. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А. и др. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных. Пульмонология. 2017;27(1):51-55. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55
5. Мордык А.В., Пузырёва Л.В., Батищева Т.Л. Оценка факторов, влияющих на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. Терапевтический архив. 2015;87(11):46-50. DOI: 10.17116/terarkh2015871146-50
6. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких. Профилактическая медицина. 2022;25(1):48-53. DOI: 10.17116/profmed20222501148
7. Bai X., Stitzel J.A., Bai A. et al. Nicotine impairs macrophage control of Mycobacterium tuberculosis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2017;57(3):324-333. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0270OC
8. Burusie A., Enquesilassie F., Addissie A. et al. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2020;15(9): e0239333. DOI: 10.1371/journal.pone.0239333

9. Gegia M., Magee M.J., Kempker R.R. et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. Bull World Health Organ, 2015;93(6):390-399. DOI: 10.2471/BLT.14.147439
10. Global tuberculosis report 2020. WHO. [Electronic resource]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> (Accessed: 05.03.2023).
11. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022, 68 p.
12. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al. 50-year trends in smoking – related mortality. The New England Journal of Medicine, 2013;368(4):351-364.
13. Wang M.-G., Huang W.-W., Wang Y. et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. Infection and drug resistance, 2018;11:873-887

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Andronov S.A., Balasanyants G.S. Tuberculosis in adults. Clinical recommendations. Moscow, the Russian Society of Phthisiologists, 2022, 151 p. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic situation of TB in the years of COVID-19 pandemic – 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases, 2022;100(3):6-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
3. Effects of tobacco on health. WHO, 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/effects-of-tobacco-on-health> (Accessed: 12.02.2023).
4. Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A. et al. Tuberculosis and tobacco smoking: risks for the development of TB process and its peculiarities in smokers. Pulmonologiya, 2017;27(1):51-55. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Batishcheva T.L. The assessment of factors influencing the outcomes of newly diagnosed infiltrative pulmonary TB. Terapevticheskiy arkhiv, 2015;87(11):46-50. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh2015871146-50
6. Chumovатов N.V., Antonov N.S., Sakharova G.M. et al. The quantitative assessment of the association between tobacco smoking and pulmonary TB. Profilakticheskaya meditsina, 2022;25(1):48-53. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed20222501148
7. Bai X., Stitzel J.A., Bai A. et al. Nicotine impairs macrophage control of Mycobacterium tuberculosis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2017;57(3):324-333. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0270OC
8. Burusie A., Enquesilassie F., Addissie A. et al. Effect of smoking on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2020;15(9): e0239333. DOI: 10.1371/journal.pone.0239333
9. Gegia M., Magee M.J., Kempker R.R. et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. Bull World Health Organ, 2015;93(6):390-399. DOI: 10.2471/BLT.14.147439
10. Global tuberculosis report 2020. WHO [Electronic resource]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> (Accessed: 05.03.2023).

11. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022, 68 p.
12. *Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al.* 50-year trends in smoking – related mortality. *The New England Journal of Medicine*, 2013;368(4):351-364.
13. *Wang M.-G., Huang W.-W., Wang Y. et al.* Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infection and drug resistance*, 2018;11:873-887

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Чумоватов Никита Владимирович – аспирант, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (903) 624-34-82
E-mail: Necro5412@mail.ru

Романов Владимир Викторович – д.м.н., профессор, зав. отделом фтизиатрии
Тел.: +7 (916) 169-84-60
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Минздрава России
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Антонов Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел общественного здоровья и демографии ФГБУ «ЦНИИОИЗ»; ведущий научный сотрудник, научно-организационный отдел ФГБНУ «ЦНИИТ»
Тел.: +7 (985) 482-02-47
E-mail: pulmomail@gmail.com

Сахарова Галина Михайловна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел общественного здоровья и демографии ФГБУ «ЦНИИОИЗ»; ведущий научный сотрудник, научно-организационный отдел ФГБНУ «ЦНИИТ»
Тел.: +7 (903) 723-62-93
E-mail: pulmomail@gmail.com

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии ФГОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Тел.: +7 (903) 118-48-18
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Эргешов Атаджан Эргешович – член-корр. РАН, д.м.н, профессор, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Тел.: +7 (499) 780-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Nikita V. Chumovaton, Postgraduate, Phthiology Department
Tel.: +7 (903) 624-34-82
E-mail: Necro5412@mail.ru

Vladimir V. Romanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthiology Department
Tel.: +7 (916) 169-84-60
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
11, Dobrolyubov St., 127254, Moscow, Russia
Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Nikolay S. Antonov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of Public Health and Demography, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics; Leading Researcher, Research Organization Department, Central TB Research Institute
Tel.: +7 (985) 482-02-47
E-mail: pulmomail@gmail.com

Galina M. Sakharova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of Public Health and Demography, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics; Leading Researcher, Research Organization Department, Central TB Research Institute
Tel.: +7 (903) 723-62-93
E-mail: pulmomail@gmail.com

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov St., 117513, Moscow, Russia

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment, Central TB Research Institute; Professor, Phthiology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Tel.: +7 (903) 118-48-18
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

Atadzhan E. Ergeshov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Central TB Research Institute; Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Tel.: +7 (499) 780-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА- γ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ

© 2023 г. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н., **Касимова Н.Б.**

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Поступила 10.05.2023

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) является одной из главных причин прогрессирования туберкулеза (ТБ) и смертности от него. ТБ, вызванный лекарственно-резистентным штаммом возбудителя, часто принимает затяжное, прогрессирующее течение. Уровень иммунологической реактивности организма человека при ТБ оказывает существенное влияние на исход заболевания. Доказана уникальная способность интерферонов защищать организм от различных внутриклеточных патогенов. Интерферон-гамма (IFN- γ) – один из интерферонов, обладающий выраженной иммуномодулирующей активностью, что позволяет рассматривать его в качестве важного компонента иммунотерапии при широком спектре заболеваний. Доступным отечественным препаратом для практического здравоохранения, созданным на основе рекомбинантного IFN- γ , является Ингарон®. **Цель исследования:** оценить эффективность применения IFN- γ в комплексном лечении впервые выявленных больных ТБ легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. **Материалы и методы.** Обследованы 50 пациентов с впервые выявленным ТБ легких, установленной МЛУ МБТ, в возрасте 18–55 лет. Пациенты были разделены на две группы: 25 больных основной группы (ОГ) получали противотуберкулезную терапию в комплексе с IFN- γ (Ингарон®, «Фармаклон», Россия), 25 пациентов группы сравнения (ГС) получали противотуберкулезное лечение без применения IFN- γ и другой иммунотерапии. Больные ГС были подобраны к пациентам ОГ по принципу «копия-пара» по полу, возрасту, клинической форме ТБ легких и лекарственной устойчивости возбудителя. Среди больных обеих групп в 56% случаев встречался инфильтративный ТБ легких, преобладали пациенты с распространенными (более 3 сегментов легких – 76%) и деструктивными (86%) процессами. **Результаты.** У больных ОГ через 2 месяца лечения по сравнению с ГС отмечалась более выраженная динамика по исчезновению симптомов интоксикации (59%), проявлений респираторного синдрома (73%), нормализации воспалительных сдвигов в анализах крови (70%), прекращению бактериовыделения (84%), закрытию мелких (до 2,5 см) полостей распада в легких (50%) ($\chi^2 = 6,2$; $p < 0,05$) и активизации иммунного ответа ($\chi^2 = 7$; $p < 0,05$). Положительный эффект терапии IFN- γ приводил к заметному сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре. **Заключение.** Применение IFN- γ в комбинации с ПТП повышает эффективность терапии больных с впервые выявленным лекарственно-устойчивым ТБ легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, впервые выявленные больные, множественная лекарственная устойчивость, интерферон-гамма, противотуберкулезные препараты.

Исследование проведено в рамках КНИР № 01201458227 «Оптимизация лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием гамма-интерферона в комплексе с противотуберкулезными препаратами» (2015–2020 гг.).

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-65-73

INTERFERON-GAMMA ADMINISTRATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF PULMONARY TB PATIENTS WITH DRUG RESISTANCE

Ryzhkova O.A., Streltsova E.N., **Kasimova N.B.**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Submitted as of: 10.05.2023

Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to TB drugs is a major factor of TB progression and patient death. TB caused by drug resistant strains commonly has protracted progressive course. The immune response to TB plays a significant role in the disease outcome. Interferons have the unique ability to protect the organism from various intracellular pathogens. Interferon-gamma (INF- γ) is an interferon with pronounced immunomodulatory activity, which allows using it as an important

component of immunotherapy for a wide range of diseases. Ingaron® is an affordable domestic drug based on recombinant IFN- γ used in practical health care. **Objective:** to assess effectiveness of IFN- γ administration in the complex treatment of newly diagnosed pulmonary TB patients with multiple drug resistance (MDR). **Materials and methods.** We studied 50 patients with newly diagnosed pulmonary TB and established MDR aged 18–55 years. The patients were divided into two groups: 25 patients (main group) received TB treatment containing IFN- γ (Ingaron®, Farmaklon, Russia), and 25 patients (comparison group) received TB treatment without any immunotherapy. The matched-comparison group was based on gender, age, clinical form of pulmonary TB, and drug resistance pattern. In both groups infiltrative pulmonary TB accounted for 56%, advanced (more than 3 segments affected) TB accounted for 76%, and destructive processes accounted for 86% of cases. **Results.** In the main group more pronounced dynamics was observed after 2 months of treatment – disappearance of intoxication symptoms (59%) and respiratory syndromes (73%), normalization of inflammatory shifts in blood tests (70%), sputum conversion (84%), small cavity (up to 2.5 cm) closure (50%) ($\chi^2 = 6.2$; $p < 0.05$), and activation of the immune response ($\chi^2 = 7$; $p < 0.05$). Positive effect of IFN- γ contributed to significant shortening of inpatient treatment. **Conclusion.** The administration of IFN- γ in combination with TB drugs improves effectiveness of treatment of newly diagnosed patients with drug-resistant pulmonary TB.

Keywords: pulmonary TB, newly diagnosed patients, multidrug resistance, interferon-gamma, TB drugs.

The study was conducted under coursework research topic no. 01201458227: “Optimization of treatment for drug-resistant pulmonary TB using interferon-gamma in combination with TB drugs” (2015–2020).

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП является одной из главных причин прогрессирования ТБ и смертности от него во всем мире [24, 29]. Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по ТБ в России за последнее десятилетие, эпидемиологическая картина по ТБ, вызванному лекарственно-резистентными штаммами МБТ, в Астраханской области, как и во всей России на сегодняшний день остается напряженной [3, 5, 18]. ТБ с МЛУ МБТ часто принимает затяжное, прогрессирующее течение, что наносит значительный ущерб здоровью населения и экономике здравоохранения [4, 22]. Сроки лечения больных ТБ с МЛУ МБТ более чем в 2 раза превышают сроки лечения больных лекарственно-чувствительным ТБ. Несмотря на высокие экономические затраты на лечение больных ТБ с МЛУ МБТ, эффективность химиотерапии у таких пациентов остается невысокой. Все это диктует необходимость изыскания путей повышения эффективности лечения и предотвращения дальнейшего распространения случаев лекарственно-устойчивого ТБ [11, 14, 23, 27]. Уровень иммунологической реактивности организма при ТБ оказывает существенное влияние на течение и исход заболевания [6, 13]. Иммунный ответ на разных этапах течения ТБ у человека зависит не только от генетических особенностей иммунной системы, но и во многом определяется биохимическими свойствами и строением стенки МБТ, которая способна оказывать негативное дисрегуляторное влияние на процесс высвобождения цитокинов и их активацию [7]. В условиях глубокой дисфункции иммунной системы, сопровождающей развитие ТБ, перспективным является использование иммуно-

корректирующей терапии [19]. Сложенная работа всех звеньев иммунной системы при ТБ обеспечивается регуляторами межклеточного взаимодействия – цитокинами, ключевым из них является IFN- γ [9]. Доказана уникальная способность интерферонов подавлять экспрессию чужеродной информации, сохранять гомеостаз, защищая организм от внутриклеточных патогенов [1, 8]. Выраженная иммуномодулирующая активность интерферонов, особенно IFN- γ , позволяет рассматривать их в качестве важного компонента иммунотерапии [26, 30]. Слабая продукция IFN- γ в остром периоде болезни ТБ ведет к нарушению элиминации возбудителя и его распространению в организме с развитием осложненных, затяжных, хронических форм инфекции. Усиливать продукцию IFN- γ могут интерлейкины (IL): IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, эстрогены, факторы роста и сам IFN- γ , а угнетать – IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), глюкокортикоиды [25, 28]. Отечественный препарат Ингарон® (рекомбинантный IFN- γ человека) зарекомендовал себя как эффективный иммуномодулятор с достаточно хорошей переносимостью в качестве комплексной и монотерапии при широком спектре заболеваний, в том числе и при ТБ [10, 12, 15, 21]. Это важное подтверждение того, что биотерапия является перспективным направлением в повышении эффективности лечения больных ТБ [8].

Цель исследования: оценить эффективность применения IFN- γ в комплексном лечении у впервые выявленных больных ТБ легких с МЛУ МБТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 50 пациентов с впервые выявленным ТБ легких, вызванным МЛУ МБТ (23 женщины и 27 мужчин), в возрасте 18–55 лет (средний

возраст $38 \pm 2,04$), находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ АО «ОКПТД» в период с 2015 по 2019 г. Пациенты были разделены на две группы: 25 больных ТБ ОГ получали противотуберкулезную терапию в комплексе с IFN- γ (Ингарон® производства «Фармаклон», Россия, ЛС-000924 от 27.08.2010) в дозе 500 000 МЕ внутримышечно, через день в течение двух месяцев согласно рекомендованной в инструкции по применению схеме. Иммунотерапию начинали через неделю после начала противотуберкулезной терапии. Двадцать пять пациентов ГС, подобранные к пациентам ОГ по принципу «копия-пара» по полу, возрасту, клинической форме ТБ легких и лекарственной устойчивости возбудителя, получали противотуберкулезное лечение без применения IFN- γ и другой иммунотерапии. Критериями невключения в исследование являлось наличие у больного эндокринной патологии, беременности, заболеваний вирусной этиологии, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Лечение больных в стационаре осуществлялось по интенсивной фазе режима химиотерапии ТБ с МЛУ возбудителя согласно полученным результатам лекарственной устойчивости МБТ [17], у 12 пациентов (по 6 пациентов в каждой группе) в схеме терапии в течение 6 месяцев лечения использовался бедаквилин.

Среди 50 обследованных больных впервые выявленным ТБ, выделявших МБТ с МЛУ к ПТП преобладали пациенты в возрасте 18–55 лет (средний возраст $38 \pm 2,04$). По рентгенологической картине заболевания распространенные (более 3 сегментов) процессы в легких были выявлены у 38 (76%) пациентов, по 19 человек в каждой группе исследования. Полости деструкции в легочной ткани определялись у 43 (86%) больных. В ОГ полостные образования наблюдались у 22 (88%) пациентов, из них у 13 больных (59%) – не более двух полостей и у 11 (50%) диаметр полостей не превышал 2,5 см. В ГС деструктивные изменения в легких отмечены у 21 (84%) больного, из них у 12 пациентов (57%) – не более двух полостей в легких и у 10 (48%) диаметр полостей не превышал 2,5 см.

Из клинических форм ТБ легких установлены: инфильтративная – 28 (56%), диссеминированная – 16 (32%) и кавернозная – 6 (12%) пациентов. Группы исследования были сопоставимы по числу больных с указанными клиническими формами.

ТБ легких протекал с осложнениями у 12 (24%) больных (ТБ бронхов, кровохарканье). Сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевой систем в фазе ремиссии имелись у 19 (38%) больных.

У всех больных выявлено бактериовыделение, у 8 (16%) пациентов МЛУ МБТ была определена только к изониазиду (H) и рифампицину (R) и у 42 (84%) больных – к H, R и другим ПТП, из них у 18 пациентов (43%) – предширокая лекарственная устойчивость. Описание установленной лекарственной устойчивости применялось с учетом новых дефиниций ВОЗ [30]. По спектру МЛУ МБТ пациенты в ОГ и ГС были сопоставимы: HR – по 4 пациента; HR, этамбутол, стрептомицин (HRES) – по 5 пациентов, HRES, пиразинамид (HRESZ) – по 4 пациента, HRSEZ, амикацин, канамицин, капуреомидин (HRSEZAmKcm) – по 3 пациента, HRSEZAmKm, левофлоксацин (HRSEZAmKLfx) – по 5 пациентов и HRSEZAmKcmLfx – по 4 пациента в каждой группе.

Оценку эффективности лечения проводили через 2 и 6 месяцев от начала интенсивной фазы лечения в условиях противотуберкулезного стационара по следующим критериям: наличию симптомов заболевания: интоксикационного (повышение температуры тела, утомляемость, слабость, потливость, снижение аппетита) и респираторного (кашель, одышка, боль в грудной клетке) синдромов; рентгенологическим данным (инфильтративные и деструктивные изменения в легких), бактериовыделению (бактериоскопическими, бактериологическими и молекулярно-генетическими методами), лабораторным показателям крови (воспалительные изменения в общем и биохимическом анализе крови, показатели гуморального и клеточного иммунитета). Применяли общепринятые клинико-лабораторные методы, бактериоскопические (простая, люминесцентная микроскопия) и бактериологические методы исследования мокроты/смыслов из бронхов (посев на плотные и жидкие среды BACTEC MGIT 320), полимеразноцепную реакцию (ПЦР) «АмплиТуб-МЛУ-РВ» в реальном времени с установлением наличия устойчивости МБТ к ПТП. Определение цитокинов в сыворотке крови: IL-2, IL-10, IFN- γ , фактор некроза опухоли α (TNF- α) (наборы «ВЕКТОР-Бест»), в качестве референсных значений уровня цитокинов в крови использовали данные ЗАО ВЕКТОР-Бест: IL-2 = 15–20 пг/мл, IL-10 = 0–20 пг/мл, IFN- γ = 4–15 пг/мл, TNF- α = 0–6 пг/мл показателей общего количества Т-лимфоцитов (тыс./куб мм) в сыворотке крови больных ТБ и их субпопуляции (в проточном цитофлуориметре «BD FACSCount», CD3-интегральный (обобщающий) показатель Т-клеточного звена иммунитета, участвующий в активации Т-лимфоцитов (норма 1100–1700 кл/мкл), CD4 – главные регуляторные клетки иммунного ответа, определяющие его направленность и эффективность (норма 400–1100 кл/мкл), CD8 – эффекторные цитотоксические клетки иммунного ответа (норма 300–700 кл/мкл) и соотношение CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс (ИРИ, норма 1,5–2,5).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы SPSS10.1. Вычислялось среднее арифметическое (M) и ошибка среднего (m) при нормальном или близком к нормальному распределению, выполнялась статистическая проверка выдвинутых гипотез о равенстве средневыворочных величин с использованием t-критерия Стьюдента, зависимость между несколькими признаками выявляли с помощью метода корреляционного анализа; для определения достоверности различий между показателями сравниваемых групп использовали критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения симптомы интоксикации и респираторные проявления заболевания наблюдались у 42 (84%) больных. Воспалительные изменения в анализах крови установлены у 38 (76%) пациентов. Сравнительная оценка наличия и угасания симптомов интоксикации,

респираторного синдрома в динамике проводимого лечения у обследуемых больных представлена в табл. 1.

Распределение пациентов по сохранению у них бактериовыделения, воспалительных изменений в крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, С-РБ), инфильтрации и полостей деструкции в легких в условиях проводимого лечения показано в табл. 2.

В ОГ после 2 месяцев комплексного лечения отмечалась нормализация показателей крови у 14 больных (70%), исчезновение симптомов интоксикации у 13 (59%) и проявлений респираторного синдрома – у 16 больных (73%). Прекращение бактериовыделения отмечалось у 21 (84%), закрытие полостей распада в легких (до 2,5 см) и уменьшение инфильтрации – у 11 больных (50%). После 6 месяцев лечения у всех пациентов ОГ показатели крови были в пределах нормы, отсутствовали клинические симптомы и бактериовыделение. Закрытие полостей распада, рассасывание инфильтрации в легких, по данным лучевых исследований,

Таблица 1. Интоксикационный и респираторный синдромы в клинической картине у больных ТБ легких

Table 1. The dynamics of intoxication and respiratory syndromes in the patients with pulmonary TB

Группы больных, абс. (%)	Синдром интоксикации			Респираторный синдром		
	до лечения n (%)	через 2 месяца лечения n (%)	через 6 месяцев лечения n (%)	до лечения n (%)	через 2 месяца лечения n (%)	через 6 месяцев лечения n (%)
ОГ = 25 (100)	22 (88)	9 (36)	0 (0)	22 (88)	6 (24)	0 (0)
ГС = 25 (100)	20 (80)	11 (44)	2 (8)	20 (80)	9 (36)	3 (12)

ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения
MG – main group, CG – comparison group

Таблица 2. Наличие и сохранение бактериовыделения, инфильтрации и полостей деструкции в легких, признаков воспаления в анализах крови у обследованных больных

Table 2. The dynamics of sputum positivity, infiltration, cavities, and signs of inflammation in blood tests of the patients

Группы больных, абс. (%)	Бактериовыделение			Полости деструкции в легких			Воспалительные сдвиги в анализах крови		
	до лечения n (%)	через 2 мес. n (%)	через 6 мес. n (%)	до лечения n (%)	через 2 мес. n (%)	через 6 мес. n (%)	до лечения n (%)	через 2 мес. n (%)	через 6 мес. n (%)
ОГ = 25 (100)	25 (100)	4 (16)	0 (0)	22 (88)	11 (44)	4 (16)	20 (80)	6 (24)	0 (0)
ГС = 25 (100)	25 (100)	13 (44)	2 (8)	21 (84)	17 (68)	9 (36)	18 (72)	11 (44)	2 (8)

ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения
MG – main group, CG – comparison group

наблюдалось в 82% случаев, у 4 больных отмечалось сохранение полостей с уменьшением их размеров в 1,5 раза. В ГС после 2 месяцев лечения бактериовыделение сохранялось у 13 (52%) больных, полости деструкции в легких – у 17 (81%), с уменьшением их размеров в 1,3 раза – у 10 (48%) пациентов. Воспалительные изменения в крови в виде повышения СОЭ и С-РБ сохранились у 11 больных (61%), симптомы интоксикации – у 11 (55%) и респираторного синдрома – у 9 (45%) больных. После 6 месяцев лечения в ГС респираторные симптомы отмечались у 3 (15%) больных, бактериовыделение – у 2 (8%), полостные образования в легких с уменьшением их размеров в 1,5 раза сохранялись у 9 (43%) больных ($\chi^2 = 6,2$; $p < 0,05$). Пациенты обеих групп с сохранением полостей деструкции в легких были консультированы торакальным хирургом, и десяти из них были проведены плановые оперативные вмешательства.

Количество лейкоцитов в крови у пациентов обеих групп до начала терапии было умеренно повышено: в ОГ после 2 месяцев лечения отмечалось снижение среднего показателя в 1,6 раза – с $8,450 \pm 1,02$ до $5,225 \pm 1,61$; после 6 месяцев лечения – в 2 раза, до $4,324 \pm 1,01$

($p < 0,05$). В ГС отмечалась более медленная динамика снижения показателей: после 2 месяцев лечения – с $8,625 \pm 1,09$ до $7,175 \pm 1,31$ и после 6 месяцев лечения – в 1,6 раза, до $5,324 \pm 1,21$ ($p = 0,05$).

Общее количество Т-лимфоцитов в сыворотке крови пациентов ОГ через 2 месяца увеличилось с $1,709 \pm 0,10$ до $1,929 \pm 0,04$ ($p = 0,05$) и через 6 месяцев снизилось до $1,891 \pm 0,12$. В ГС эти показатели составили $1,741 \pm 0,06$, $1,818 \pm 0,16$ и $1,705 \pm 0,25$ соответственно.

До начала лечения средний уровень абсолютного содержания Т-лимфоцитов CD3+, субпопуляций CD4+ и CD8+ и соотношение CD4+/CD8+, отражающих состояние адаптивного иммунитета, у больных обеих групп статистически не отличались, и показатели не выходили за пределы референсных значений. После 2 месяцев лечения в сыворотке крови пациентов ОГ отмечалось статистически достоверное увеличение средних показателей CD3+ (в 1,2 раза), CD4+ и ИРИ (в 1,5 раза) по сравнению с показателями до начала лечения и в 1,4 раза по сравнению с ГС ($\chi^2 = 7$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о стимуляции IFN-γ иммунокомпетентных клеток организма. В ГС средний показатель CD4+ несколько увеличился по сравнению с результатом

Таблица 3. Показатели субпопуляций Т-лимфоцитов и ИРИ у обследованных больных до начала, через 2 и 6 месяцев лечения

Table 3. The indicators of T-lymphocyte subpopulations and IRI in the patients before treatment, after 2 and 6 months of treatment

Группы больных, абс.	Субпопуляции Т-лимфоцитов, ИРИ (M ± m)			
	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ
	До начала лечения			
ОГ (n = 25)	1459 ± 23,0	654 ± 36,7	425 ± 22,9	1,53 ± 0,24
ГС (n = 25)	1523 ± 28,3	652 ± 41,3	430 ± 34,2	1,51 ± 0,28
Через 2 месяца лечения				
ОГ (n = 25)	1782 ± 58,0*	998 ± 42,0*	412 ± 32,5	2,37 ± 0,22*
ГС (n = 25)	1663 ± 43,1	710 ± 38,3***	424 ± 12,0	1,67 ± 0,23***
Через 6 месяцев лечения				
ОГ (n = 25)	1450 ± 19,5**	897 ± 18**	442 ± 13,0	2,02 ± 0,12
ГС (n = 25)	1664 ± 28,6***	668 ± 19***	426 ± 35,2	1,6 ± 0,13***

* – различие показателей до начала лечения и через 2 месяца лечения ($p < 0,05$)

** – различие показателей через 2 месяца и 6 месяцев лечения ($p < 0,05$)

*** – различие показателей в основной и группе сравнения ($p < 0,05$)

ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, ИРИ – иммунореактивный индекс

* – the difference between the indicators before treatment and after 2 months of treatment ($p < 0.05$)

** – the difference between the indicators after 2 and 6 months of treatment ($p < 0.05$)

*** – the difference between the indicators in the main group and the comparison group ($p < 0.05$)

MG – main group, CG – comparison group, IRI – immunoreactivity index

до начала лечения. После 6 месяцев лечения средний уровень CD4+ в ОГ оставался выше, чем в ГС, что предположительно указывает на сохраняющийся иммуномодулирующий эффект IFN- γ . На фоне угасания клинических проявлений, улучшения рентгенологической картины заболевания у больных ОГ наблюдалось снижение уровня CD3+ и некоторое нарастание уровня CD8+ при сохранении показателей в пределах нормы, в ГС – тенденции к снижению уровня CD3+ в крови не было установлено, что, возможно, было связано с замедлением течения воспалительного процесса. После 2 месяцев лечения в обеих группах отмечалось увеличение ИРИ, более выраженное в ОГ, и уменьшение его к 6 месяцам ($p < 0,05$) (табл. 3).

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α) в крови показатели были выше у больных с распространенным (более 3 сегментов) и деструктивным ТБ легких, имевших более выраженные клинические симптомы, чем у больных с ограниченным ТБ легких без деструкции в легких ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Количество IFN- γ в крови обследованных больных до начала терапии превышало референсные значения, а уровень IL-2 был ниже нормы. В обеих группах исследования на фоне начавшихся репаративных процессов в организме пациентов через 2 месяца лечения нарастали ИРИ и показатели активности Т-лимфоцитов – IL-2 (в ОГ – в 1,5 раза), а также IL-10 – противовоспалительного цитокина (в 2 раза – в ОГ и в 1,6 раза – в ГС), снижался уровень провоспалительных цитокинов: TNF- α (в 2 раза в ОГ) и незначительно – IFN- γ , тем самым отражая адекватную картину иммунного ответа (табл. 4, 5).

После 6 месяцев лечения в сыворотке крови обследованных больных отмечалось снижение IFN- γ (более выраженное в ОГ) и IL-10, что коррелировало с улучшением состояния больных, а у пациентов ГС к 6-му месяцу лечения IL-10 несколько увеличился, не превышая показателей референсных значений, что может свидетельствовать о сохранении напряженности функциональной активности иммунокомпетентных клеток, регулирующих процессы воспаления ($r = 0,8$; $\chi^2 = 6,8$, $p < 0,05$).

Длительность пребывания пациентов ОГ в стационаре оказалась в среднем на 58 ± 2 койко-дней меньше, чем пациентов ГС, что можно расценивать как важный положительный эффект терапии IFN- γ .

Переносимость IFN- γ у пациентов ОГ за два месяца его применения в комплексном лечении была вполне удовлетворительной, у троих (12%) больных (двоих – с диссеминированным

Таблица 4. Средние значения уровня цитокинов в сыворотке крови у больных ОГ до начала, через 2 и 6 месяцев лечения, ($M \pm m$)

Table 4. The average cytokine levels in the blood serum from the patients of MG before treatment, after 2 and 6 months of treatment, ($M \pm m$)

Цитокины	ОГ (n = 25)		
	до лечения	через 2 мес.	через 6 мес.
IL-2	7,76 \pm 0,21	11,73 \pm 0,21*	9,77 \pm 0,23*
IL-10	4,48 \pm 0,06	9,01 \pm 0,06*	7,44 \pm 0,18*
IFN- γ	19,29 \pm 0,68	19,05 \pm 0,15	7,58 \pm 0,18*
TNF- α	6,12 \pm 1,07	3,22 \pm 0,04*	1,69 \pm 0,38*

* – различие показателей в динамике лечения ($p < 0,05$)
ОГ – основная группа

* – the difference between the indicators in the treatment dynamics ($p < 0.05$)
MG – main group

Таблица 5. Средние значения уровня цитокинов в сыворотке крови у больных ГС до начала, через 2 и 6 месяцев лечения, ($M \pm m$)

Table 5. The average cytokine levels in the blood serum from the patients of CG before treatment, after 2 and 6 months of treatment, ($M \pm m$)

Цитокины	ГС (n = 25)		
	до лечения	через 2 мес.	через 6 мес.
IL-2	7,87 \pm 0,13	9,71 \pm 0,09*	9,68 \pm 0,82
IL-10	4,05 \pm 0,57	6,58 \pm 0,16*	7,26 \pm 0,18*
IFN- γ	18,04 \pm 0,46	17,88 \pm 0,05	11,32 \pm 0,38*
TNF- α	6,15 \pm 1,37	5,02 \pm 1,16	3,89 \pm 0,24*

* – различие показателей в динамике лечения ($p < 0,05$)
ГС – группа сравнения

* – the difference between the indicators in the treatment dynamics ($p < 0.05$)
CG – comparison group

и одного – с инфильтративным ТБ легких) отмечался гриппоподобный синдром (повышение температуры до 37,5–38 °С, общее недомогание) в течение всего курса применения, купированный самостоятельно в течение двух часов после инъекции препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования было установлено, что у впервые выявленных больных ТБ легких с МЛУ возбудителя после двух

месяцев противотуберкулезной терапии в комплексе с IFN-γ эффективность лечения была выше по сравнению с группой больных ТБ, получавших ПТП без IFN-γ: в 73% случаев были устранены симптомы заболевания, в 70% случаев нормализовались воспалительные изменения в крови, в 84% случаев прекратилось бактериовыделение, в 50% случаев произошло закрытие полостей деструкции в легких. Под влиянием IFN-γ отмечалась активизация клеточного иммунного ответа, которая сохранялась на протяжении 6 месяцев лечения. Положительные эффекты терапии IFN-γ позволили уменьшить срок пребывания пациентов в стационаре в среднем на 58 ± 2 койко-дней. Таким образом, применение IFN-γ в комбинации с ПТП повышает эффективность лечения больных с впервые выявленным лекарственно-устойчивым ТБ легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М. (мл.) Иммунологические критерии активности туберкулезного процесса. *Вестник ЦНИИТ*. 2021;(3):6-18. DOI: 10.7868/S2587667821030018
2. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе. *Иммунология*. 2022;43(3):343-351. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351
3. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-1
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(3):5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12
6. Гергерт В.Я., Космиади Г.А., Абрамова З.П. Цитокины в иммунопатогенезе туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 1995;(2):32-35.
7. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010;(35):37-44.
8. Ершов Ф.И. Интерферонам – 60 лет. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):71-77.
9. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезенцева М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете. *Вестник РУДН*. 2009;(4):297-301.
10. Йола И., Сологуб Т.В., Иванов А.К. и др. Использование циклоферона и интерферона человеческого гамма-препарата IFN-γ в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2006;(3):150-154.
11. Капков Л.П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(11):11-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-11-17
12. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике «IFN-γ». М.: Димитрейд График Групп, 2007, 348 с.
13. Лесник Э., Гинда С. Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(10):50-56. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56
14. Малиев Б.М., Селицкая Р.П., Грачева М.П. и др. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;82(1):33-35.
15. Масленникова А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность IFN-γ в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. *Сетевой журнал Научный результат. Серия Медицина и фармация*. 2016;2(1(7)):10-16. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-10-16
16. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(6):276-280. DOI: 10.18821/1560-9529-2017-22-6-276-280
17. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения: 10.04.2023).
18. Русакова Л.И., Пунга В.В. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в некоторых регионах Российской Федерации. *Вестник ЦНИИТ*. 2018;(1):41-51. DOI: 10.7868/S2587667818010065
19. Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):110-117.
20. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В. и др. Факторы риска неэффективности химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):20-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26
21. Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: горизонты терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(3-4):35-40.
22. Эргешов А.Э., Пунга В.В., Русакова Л.И. и др. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2-3):314-319. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319

23. Dean A., Cox H., Zignol M. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis. *Adv Exp Med Biol*, 2017;1019:209-220.
24. Divangahi M. The new paradigm of immunity to tuberculosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013;783:103-120. DOI:10.1007/978-1-4614-6111-1_6
25. Djoba Siawaya J.F., Beyers N., van Helden P. Walzl G. Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005;156 (Issue 1):69-77.
26. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol*, 1997;15(11):323-350.
27. Poce G., Biava M. Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol*, 2015;10(11):1735-1741.
28. Ridruechai C., Sakurada S., Yanai H. et al. Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011;42(4):876-889.
29. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, WHO, 2021. <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> (дата обращения: 22.03.2022).
30. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, WHO, 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2022> (дата обращения: 22.03.2022).
8. Ershov F.I. The sixtieth anniversary of interferons. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*, 2018;(2):71-77. (In Russ.)
9. Zakharova M.V., Stakhanov V.A., Mezentseva M.V. Cytokines in the immunity against TB. *Vestnik RUDN*, 2009;(4):297-301. (In Russ.)
10. Yola I., Sologub T.V., Ivanov A.K. et al. Use of cycloferon and human interferon-gamma in the complex treatment of patients with pulmonary TB and HIV infection. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii imeni I.I. Mechnikova*, 2006;(3):150-154. (In Russ.)
11. Kapkov L.P. Why does the number of patients with multidrug-resistant TB increase? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;(11):11-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-11-17
12. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. Interferon-gamma: a new cytokine "INF- γ " in clinical practice. Moscow, Dimitreid Grafik Grupp, 2007, 348 p. (In Russ.)
13. Lesnik E., Ginda S. Immune disorders in pulmonary TB patients with primary or acquired drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(10):50-56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56
14. Maliev B.V., Selitskaya R.P., Gracheva M.P. et al. Characteristics of the protection mechanisms in patients with drug-resistant pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005;82(1):33-35. (In Russ.)
15. Maslennikova A.A., Obolonkova N.I. Effectiveness of IFN- γ in the complex treatment of patients with sputum positive destructive pulmonary TB. *Research Result: Medicine and Pharmacy*, 2016;2(1(7)):10-16. (In Russ.) DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-10-16
16. Plavinsky S.L., Shabalkin P.I. The assessment of clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in TB treatment. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2017;22(6):276-280. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9529-2017-22-6-276-280
17. Order No.951 by RF MoH as of 29.12.2014 on approving practical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis [Electronic resource] (In Russ.) Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Accessed: 10.04.2023).
18. Rusakova L.I., Punga V.V. The prevalence of multidrug-resistant TB in some regions of the Russian Federation. *CTRI Bulletin*, 2018;(1):41-51. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667818010065
19. Sukhanov D.S. Immunotropic therapy of TB infection. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2013;85(3):110-117. (In Russ.)
20. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V. et al. Risk factors for treatment failure in multidrug-resistant TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;(1):20-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26
21. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Interferon-gamma: the horizons of therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016;61(3-4):35-40. (In Russ.)
22. Ergeshov A.E., Punga V.V., Rusakova L.I. et al. TB with multiple or extensive drug resistance in the Russian Federation. *Avicenna Bulletin*, 2018;20(2-3):314-319. (In Russ.) DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319

REFERENCES

1. Averbakh M.M. (Jr) Immunological criteria of TB activity. *CTRI Bulletin*, 2021;(3):6-18. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821030018
2. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. The immunotherapeutic role of interferon- γ in tuberculosis. *Immunologiya*, 2022;43(3):343-351. (In Russ.) DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351
3. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic situation of TB in the years of COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(3):6-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-1
4. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multidrug-resistant TB worldwide and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(11):5-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonsky P.K. The dynamics of prevalence of multidrug-resistant TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;(3):5-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12
6. Gergert V.Ya., Kosmiadi G.A., Abramova Z.P. Cytokines in the immunopathogenesis of pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1995;(2):32-35. (In Russ.)
7. Gorlova E.E. Immunopathology in tuberculosis. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*, 2010;(35):37-44. (In Russ.)

25. *Djoba Siawaya J.F., Beyers N., van Helden P. Walzl G.* Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005;156 (Issue 1):69-77.
26. *MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C.* Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol*, 1997;15(11):323-350.
27. *Poce G., Biava M.* Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol*, 2015;10(11):1735-1741.
28. *Ridruechai C., Sakurada S., Yanai H. et al.* Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011;42(4):876-889.
29. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, WHO, 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> (Accessed: 22.03.2022).
30. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, WHO, 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2022> (Accessed: 22.03.2022).

БЛАГОДАРНОСТЬ: авторы выражают благодарность за содействие в проведении данного исследования главному врачу ГБУЗ АО «ОКПТД» Минздрава России г. Астрахань, главному внештатному специалисту фтизиатру ЮФО, д.м.н. М.Х. Сайфулину и зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ АО «ОКПТД» Минздрава России г. Астрахань Н.А. Поповой.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» Минздрава России
414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 7У

Рыжкова Оксана Александровна – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (908) 611-99-04
E-mail: ryzhkova77@rambler.ru

Стрельцова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (8512) 49-71-28
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

Касимова Нина Борисовна – д.м.н., профессор, кафедра инфекционных заболеваний

FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University
7U, Nachalovskoe Highway, 414004, Astrakhan, Russia

Oksana A. Ryzhkova, Candidate of Medical Sciences, Docent, Phthisiology Department
Tel.: +7 (908) 611-99-04
E-mail: ryzhkova77@rambler.ru

Elena N. Streltsova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Phthisiology Department
Tel.: +7 (8512) 49-71-28
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

Nina B. Kasimova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗНОНАПРАВЛЕННЫХ СВЯЗЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Василенко Т.Д., Смирнов Н.В., Лебедев И.Ю., Новикова С.Н., Лебедев Ю.И.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия

Поступила 10.04.2023

С целью совершенствования психологического сопровождения лечебного процесса у больных мужчин с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом (ТБ) легких исследована связь между приверженностью к лечению (ПЛ) и личностными особенностями этой категории лиц. Для этого стандартное клиническое исследование пациентов, впервые поступивших в стационар, было дополнено авторской методикой скрининга ПЛ (Лебедев Ю.И. и соавт., патент RU2611398C1), результаты которого сравнивались с психологическими характеристиками личности у 62 мужчин, больных инфильтративным ТБ легких в момент установления диагноза. Обнаружено, что отрицательные связи между ПЛ и такими особенностями личности, как напряженность, конфронтация, дистанцирование, бегство-избегание, агрессивность, враждебность и негативизм могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного течения ТБ и являются мишенями для психологического воздействия при проведении лечения этой категории больных. С другой стороны, положительные связи между ПЛ и такими копинговыми стратегиями, как планирование решений, положительная переоценка, общая интернальность, а также показателями самочувствия, настроения и жизнестойкости, могут рассматриваться как положительные прогностические признаки.

Ключевые слова: приверженность к лечению, копинг-стратегии, жизнестойкость, уровень субъективного контроля, агрессия, туберкулез легких.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-74-84

THE PROGNOSTIC VALUE OF ADHERENCE TO TREATMENT AND PERSONAL CHARACTERISTICS OF INDIVIDUALS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Vasilenko T.D., Smirnov N.V., Lebedev I.Yu., Novikova S.N., Lebedev Yu.I.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Submitted as of: 10.04.2023

In order to improve psychological assistance to male patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary TB we studied associations between patient adherence to treatment and personal features of these patients. We supplemented a standard clinical study of hospitalized patients with the author's method of screening of patient adherence (Lebedev Yu.I. et al., patent no. RU2611398C1). Its results were matched to psychological personal features of 62 male patients with infiltrative pulmonary TB at the time of diagnosis. We established that negative associations between patient adherence and such features as tension, confrontation, distancing, escape-avoidance, aggression, hostility, and negativism might be considered as predictors of unfavourable course of TB and should be targets for psychological impact during treatment. On the other hand, positive associations between patient adherence and such coping strategies as decision-making, positive reassessment, general internality, and the indicators of health, mood, and resilience might be considered as positive predictive signs.

Keywords: adherence to treatment, coping strategies, resilience, level of subjective control, aggression, pulmonary tuberculosis.

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование является первоосновой в управлении длительным лечебным процессом больных ТБ легких. Формируя вероятностное суждение о будущем, прогнозирование позволяет выявлять неопределенности в системе достижения целей, факторы, препятствующие их достижению. Главные цели излечения больных ТБ легких – прекращение бактериовыделения и закрытие полостей деструкции в легких, чему мешает множество факторов, в том числе низкая ПЛ, которая обнаруживается у 20–57% пациентов и существенно снижает эффективность проводимого лечения [11]. В связи с этим лечение больных ТБ и в наше время сохраняет значение как актуальная и трудно разрешимая проблема [4, 16, 28]. Современные исследования в этой области установили множество факторов, влияющих на ПЛ. С одной стороны, это влияние измененных медико-биологических параметров организма, обусловленных болезнью. С другой стороны, это особенности субъективной оценки личностью своего психофизического и психоэмоционального состояний [8]. Личность пациента, заболевшего ТБ, подвергается воздействию целого ряда социально-психологических факторов, связанных с этим угрожающим жизни и опасным для окружающих инфекционным заболеванием. Данные литературы свидетельствуют о том, что, заболев ТБ, пациент переживает тяжелейший кризис. Изменяется его самооценка, снижается самоуважение, уверенность в себе, утрачивается социальная идентичность. ТБ ломает психику, нарушает душевное состояние, требует переосмысления и неизбежного изменения всей жизни [14, 18]. Это отражается на отношении пациента к назначенному лечению. Клинические исследования показывают, что ПЛ на начальном этапе терапии может иметь диаметрально противоположный характер. Большинство больных начинает лечение с энтузиазмом [14]. Однако некоторая их часть прямо или косвенно отказывается от лечения, и врачу требуется много сил и терпения, чтобы уговорить больного принимать лекарства. Но даже начав лечение, эти пациенты продолжают демонстрировать низкую ПЛ [17, 18, 25]. Подобное разнообразие в поведении больных объясняется тем, что каждый из них есть личность, состоящая из множества психических явлений, которые не всегда осознаются, но тесно связаны и реализуются в различных поведенческих реакциях [8, 9]. Известна связь между ПЛ мужчин, больных инфильтративным ТБ легких, и эффективностью проводимой терапии, которая может помочь

в прогнозировании течения болезни и ее исходе [11, 12]. Однако для разработки и реализации индивидуальных программ психологического сопровождения больных ТБ легких требуется установление более глубоких связей между индивидуальными личностными особенностями пациентов и их ПЛ, которые могут повысить прогностическое значение его показателей и стать мишенями психологического воздействия со стороны фтизиатра и клинического психолога.

В связи с этим гипотезой настоящего исследования выступает предположение о том, что личностные характеристики пациента связаны с его ПЛ и способны служить предикторами эффективности лечения. Актуальность исследования определяется необходимостью совершенствования лечения больных ТБ с активным участием клинического психолога (Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 932н) [27].

Цель исследования: изучить прогностическое значение связей между ПЛ и личностными особенностями больных инфильтративным ТБ легких, влияющими на эффективность проводимой терапии.

Задачи исследования:

- 1) определение ПЛ больных инфильтративным ТБ легких;
- 2) выявление характера связей между личностными характеристиками и ПЛ;
- 3) прогностическая роль личностных характеристик пациентов для исхода лечения.

Уточнение наличия и направленности таких связей у больных инфильтративным ТБ легких с разной ПЛ позволит оценить их диагностическую и прогностическую ценность и использовать для повышения эффективности терапии при организации им психологической помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 мужчины в возрасте от 45 до 59 лет, случайно отобранных из числа лиц, поступивших в противотуберкулезный стационар Курской области в 2015–2020 гг. по поводу инфильтративного ТБ легких в фазе распада с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Половой и возрастной состав обследованных был обусловлен тем, что мужчины составляют большинство (67,9%) среди впервые выявленных больных ТБ, а у пациентов старше 60 лет ПЛ снижается [10]. Женщины исключались из разработки, так как у них отмечается более высокая, чем у мужчин, ПЛ, и на психическом уровне они

отличаются большей стабильностью, консервативностью, терпением, устойчивостью и сопротивляемостью к неблагоприятным воздействиям внешней и внутренней среды [5, 20]. Единая форма заболевания (впервые выявленный лекарственно-чувствительный инфильтративный ТБ легких в фазе распада с бактериовыделением) была избрана для того, чтобы исключить влияние распространенного, хронического и лекарственно-устойчивого ТБ на ПЛ и получить объективные индикаторы эффективности проведенной терапии [2]. Из выборки были исключены пациенты, у которых квалифицированными психиатрами были обнаружены признаки психопатологии, также влияющие на ПЛ [8]. Работа с больными проводилась в одно и то же послеобеденное время в специальном кабинете, оборудованном для повседневной работы психолога. Оценка эффективности лечения стандартными методами проводилась после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, в момент окончания основного курса и в дальнейшем через 3 года.

В исследовании использовался следующий перечень методов, необходимых для получения наиболее достоверных результатов.

1. Клиническая беседа предполагала установление контакта и доверительных отношений с пациентом и родственниками, оценку актуального эмоционального состояния, выяснение особенностей поведения больного в сложных жизненных ситуациях.

2. Анализ медицинской документации предполагал исследование медицинских карт пациентов, уточнение анамнеза болезни, здоровья родителей и близких.

3. Создание естественных условий деятельности фтизиатра и психолога при взаимодействии с больными, их родственниками и медперсоналом.

4. Использование психодиагностических методик, оценивающих личностные особенности пациентов.

4.1. Оценка ПЛ по авторской методике (патент на изобретение RU2611398C1), ставшая базой нового способа повышения эффективности лечения больных ТБ, была протестирована в течение 10 лет и признана новым техническим решением [12]. Анкета, включенная в данный способ, была разработана с учетом особенностей социально-психологического и культурного уровней больных ТБ, составляющих в большинстве своем социально неблагополучные слои современного общества [1, 23]. Основываясь на принципах холизма и принимая во внимание личность больного как уникальную и целостную сущность,

мы включили в анкету не только объективные факторы, мешающие лечению (побочное действие лекарств, низкое экономическое положение больного или его не сложившиеся взаимоотношения с медперсоналом), но и такие субъективные факторы, как стресс, фрустрация, стигматизация, легкая внушаемость и пристрастие к алкоголю. Анкета была сфокусированной и начиналась с жизнеутверждающего девиза: «Хочу, верю, добьюсь» и краткого вступления, вводящего больного в ситуацию опроса и стимулирующего интерес к исследованию. Благодаря анкете у пациента создавался своеобразный «сценарий», обеспечивающий логику общения исследователя с респондентом как объектом необходимой информации. Вопросы анкеты задавались в косвенной форме, являясь закрытыми, так как от открытых вопросов обычно уклоняется до 2/3 опрошиваемых [26]. ПЛ определялась путем подсчета положительных и отрицательных «сырых» баллов и перевода их в стеновые. Приверженность лечению рассматривалась как высокая (9–10 стенов), средняя (3–8 стенов) и низкая (1–2 стенов).

4.2. Для оценки самочувствия, активности и настроения использовалась методика «САН» В.А. Доскиной и соавт. (1973), включающая 30 пар слов, отражающих эмоциональную и физическую активность личности [2].

4.3. Использование методики диагностики агрессии А. Баса и А. Дарки (в адаптации А.А. Хвана и соавт., 2005) обусловлено тем, что помимо представления об агрессии как деструктивном компоненте человеческой активности, она способна устранять и разрушать препятствия и, как считал Р. Лазарус, является эмоциональной реакцией на стресс. Предполагалось учитывать физическое-вербальное, активное-пассивное, направленное-ненаправленное (прямое-непрямое) воздействия пациента на окружающих, а также выделять познавательный, эмоциональный и волевой компоненты личности [10].

4.4. Копинг-механизмы исследовались по методике Р. Лазаруса и С. Фолкман в адаптации Т.Л. Крюковой и соавт. (1988) с целью оценки когнитивных и поведенческих усилий пациентов, преодолевающих серьезные испытания, превышающие их ресурсы [21].

4.5. Использование методики «Уровень субъективного контроля» Дж. Роттера (УСК) позволяло оценить чувство личной ответственности в разрешении проблем, связанных с заболеванием ТБ. Формируется УСК в процессе развития и социализации человека и позволяет в определенной степени предвидеть поведение человека в трудной жизненной ситуации [15].

4.6. Тест жизнестойкости С. Мадди в адаптации Е.Н. Осина и Е.И. Рассказовой (2013) использован для оценки возможности человека в совладании со стрессом, переживанием ситуации неопределенности и тревоги при выборе копинг-стратегий [13, 22].

Все больные получали стандартное лечение, эффективность которого оценивали по окончании курса противотуберкулезной химиотерапии. К объективным критериям эффективности химиотерапии мы традиционно относили: прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада в легких, рассасывание инфильтрации, устранение синдрома воспалительной интоксикации. Результаты терапии сопоставлялись с исходными результатами изучения ПЛ.

В качестве статистических методов мы воспользовались регрессионным анализом, критериями Н Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона, а также коэффициентом ранговой корреляции r Спирмена. Использовали статистический пакет StatSoft STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Включенные в исследование больные ($n = 62$) с самого начала лечения продемонстрировали различный уровень ПЛ, на основании чего выборка была разделена на 3 группы: 1-я группа – пациенты с высоким ($n = 12$ (19,3%)), 2-я группа – средним ($n = 29$ (46,8%)) и 3-я группа – низким ($n = 21$ (33,9%)) уровнем ПЛ. Результаты проводимого лечения существенно зависели от уровня ПЛ пациентов. Так, к окончанию интенсивной фазы химиотерапии 6 человек из 1-й группы и 12 человек из 2-й группы продемонстрировали высокую эффективность лечения. У всех больных закрылись полости распада в легких, прекратилось бактериовыделение, рассосалась инфильтрация, был устранен синдром воспалительной интоксикации. Этим пациентам фазу продолжения лечения проводили амбулаторно, и после завершения основного курса они были переведены в III группу диспансерного учета. В течение последующих трех лет рецидивов у этой категории обследуемых не зафиксировано.

У 6 пациентов 1-й группы и 16 человек 2-й группы к завершению интенсивной фазы лечения прекратилось бактериовыделение, рассосалась инфильтрация в легких, был устранен синдром воспалительной интоксикации, произошло уменьшение размеров каверн на одну треть. После выписки пациенты продолжили лечение амбулаторно, и к завершению основного

курса только у 3 человек сохранялись каверны, в связи с чем они были успешно прооперированы. Все они были переведены в III группу диспансерного учета. Рецидивов у этой категории больных не установлено.

Наименее эффективным было лечение у одного пациента 2-й группы и 21 пациента 3-й группы. Хотя к окончанию интенсивной фазы лечения у этих пациентов был устранен синдром воспалительной интоксикации и прекратилось бактериовыделение, каверны лишь незначительно уменьшились в размерах, 13 из них были оперированы и после завершения основного курса лечения переведены в III группу диспансерного учета. У 9 человек ТБ принял хроническое течение в виде диссеминированного (у 5) и фибринозно-кавернозного (у 3) процесса в легких. Один пациент умер в результате прогрессирования заболевания. Эти пациенты за период трехлетнего наблюдения неоднократно поступали в отделения противотуберкулезного диспансера, проводили в нем от одного до двух месяцев и выписывались за нарушение больничного режима. У всех сформировалась множественная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Такая четкая связь между показателями ПЛ больных инфильтративным ТБ легких и его эффективностью дала основание проверить разницу в психологических характеристиках пациентов, влияющих на поведение человека в стрессовой ситуации при разной ПЛ. Исследование было проведено с помощью критерия Краскелла–Уоллеса. В табл. 1 отображен сравнительный анализ параметров в группах с различным уровнем ПЛ.

Как видно из табл. 1, в момент установления диагноза обнаружены высоко достоверные различия между показателями самочувствия ($p = 0,02$) и настроения ($p = 0,016$) в группах пациентов с разной ПЛ. При известии о ТБ у пациентов с низкой ПЛ обнаруживалась более выраженная, чем при высокой ПЛ, общая агрессивность ($p = 0,011$), раздражительность ($p = 0,003$), а также физическая ($p = 0,025$) и вербальная ($p = 0,01$) агрессия. Такие больные демонстрировали раздражение в ходе обсуждения с врачом плана предстоящего лечения, неуживчивость с соседями по палате, что нередко требовало их перевода в другое отделение, грубость в общении с медсестрами и даже нападение на медперсонал. Больные с низкой ПЛ предпочитали стратегии уклонения от разрешения проблем ($p = 0,007$) или их отрицание ($p = 0,016$). Они не соглашались с установленным диагнозом, их активность

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров в группах с различным уровнем ПЛ

Table 1. The comparative analysis of personal characteristics in groups with different levels of adherence to treatment

Параметры	Среднее значение в группе с высокой ПЛ, n = 12	Среднее значение в группе со средней ПЛ, n = 29	Среднее значение в группе с низкой ПЛ, n = 21	p
Опросник «САН» В.А. Доскина и соавт. [2]				
Самочувствие	40	35,551	33,19	0,002
Активность	40,666	38,517	39,857	0,14
Настроение	40,5	37,862	32,0	0,016
Методика диагностики показателей и форм агрессии А. Баса и А. Дарки [10]				
Агрессивность	6,25	7,517	7,809	0,011
Враждебность	6,083	6,448	7,761	0,001
Физическая агрессия	5,916	6,206	7,285	0,025
Косвенная агрессия	5,333	5,31	5,714	0,639
Раздражение	6,833	8,344	7,952	0,003
Негативизм	4,0	6,517	8,238	0,0001
Обида	5,666	5,965	7,142	0,008
Подозрительность	5,083	6,068	6,952	0,006
Вербальная агрессия	6,75	8,137	8,19	0,01
Чувство вины	5,75	6,379	6,333	0,32
Методика диагностики копинг-механизмов Р. Лазаруса и С. Фолкман [21]				
Конфронтация	30	41,206	47,904	0,019
Дистанцирование	47,833	52,103	63,38	0,007
Самоконтроль	27,916	25,896	16,714	0,001
Поиск социальной поддержки	54,75	47,758	49,761	0,231
Принятие ответственности	54,083	47,586	42,047	0,073
Бегство-избегание	47,833	59,137	61,761	0,016
Планирование решения	60,416	46,655	37,38	0,0009
Положительная переоценка	56,833	47,206	44,333	0,008
Тест «Диагностика уровня субъективного контроля» Дж. Роттера [15]				
Общая интернальность	6,75	5,655	5,333	0,009
Интернальность достижений	4,75	4,655	4,38	0,243
Интернальность неудач	3,666	3,551	3,428	0,775
Интернальность в семье	5,25	5,241	4,38	0,119
Интернальность в производстве	5,0	4,689	4,142	0,342
Межличностная интернальность	6,083	5,344	4,761	0,119
Интернальность в здоровье	6,75	6,241	4,333	0,0009
Тест жизнестойкости С. Мадди [13, 22]				
Жизнестойкость	52,0	48,689	37,571	0,0001
Вовлеченность	26,666	24,137	20,476	0,013
Контроль	13,583	14,241	10,0	0,006
Принятие риска	10,916	10,275	8,047	0,004

была нецеленаправленной, а действия неадекватными. Некоторые пытались консультироваться с другими врачами, искали как можно более эффективные лекарства, обращались к помощи нетрадиционной медицины.

Высокозначимые различия обнаружены по показателям общей интернальности ($p = 0,0098$) и интернальности в отношении здоровья и болезни ($p = 0,0009$). По нашему мнению, это обусловлено тем, что больные ТБ легких, демонстрирующие высокую ПЛ, концентрируют все свое внимание на обнаруженной у них болезни.

Высоко значимые различия обнаружены по показателям жизнестойкости ($p = 0,0001$), контроля ($p = 0,0061$) и принятия риска ($p = 0,0047$). Пациенты с высокой жизнестойкостью, поступая на лечение в противотуберкулезный стационар, попадали в ситуацию личного выбора, где жизнестойкость выступала фактором, определяющим готовность принимать новую, непривычную ситуацию. Такие пациенты активно интересовались особенностями лечения, обсуждали его совместно с лечащим врачом. Они регулярно выполняли все врачебные назначения, соглашались на различные инвазивные методы обследования и оперативное лечение.

Статистически достоверные различия психологических характеристик в группах пациентов с разной ПЛ дали основание для исследования их связей и направленности. В табл. 2 отображен анализ данных о значимых взаимосвязях ПЛ и личностных характеристик больных.

Как видно из табл. 2, мы установили разнонаправленные связи особенностей психологического статуса пациентов с ПЛ. При этом, если самочувствие ($p = 0,001$; $r = 0,393$) и настроение ($p = 0,003$; $r = 0,364$) были положительно связаны с уровнем комплаенса, то агрессивность ($p = 0,0002$; $r = -0,447$), вербальная агрессия ($p = -0,255$; $r = 0,04$), враждебность ($p = 0,00002$; $r = -0,509$), обида ($p = 0,001$; $r = -0,397$), подозрительность ($p = 0,0001$; $r = -0,466$) и даже склонность к физической агрессии ($p = 0,015$; $r = -0,305$) демонстрировали высокодостоверную отрицательную связь. С такими пациентами трудно было наладить профессиональный контакт. Они отказывались от выполнения врачебных назначений, были неуживчивы с соседями по палате. В результате медперсоналу приходилось затрачивать много усилий и проявлять терпение, чтобы удержать их в стационаре до окончания интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии, однако эффективность лечения у них была низкой.

Мы также установили разнонаправленные связи между копинговыми стратегиями паци-

Таблица 2. Значимые взаимосвязи ПЛ и личностных характеристик больных

Table 2. The significant correlations between adherence to treatment and personal characteristics of patients

Психологическая характеристика, с которой достоверно связана приверженность лечению	r	p
Опросник «САН» В.А. Доскина и соавт. [10]		
Самочувствие	0,393	0,001
Настроение	0,364	0,003
Методика диагностики показателей и форм агрессии А. Баса и А. Дарки		
Агрессивность	-0,447	0,0002
Враждебность	-0,509	0,00002
Физическая агрессия	-0,305	0,015
Негативизм	-0,454	0,0002
Обида	-0,397	0,001
Подозрительность	-0,466	0,0001
Вербальная агрессия	-0,255	0,04
Методика диагностики копинг-механизмов Р. Лазаруса и С. Фолкман [21]		
Конфронтация	-0,354	0,004
Дистанцирование	-0,378	0,002
Самоконтроль	0,357	0,004
Бегство-избегание	-0,369	0,003
Планирование решения	0,342	0,006
Положительная переоценка	0,358	0,004
Тест «Диагностика уровня субъективного контроля» Дж. Роттера [15]		
Общая интернальность	0,465	0,0001
Интернальность в здоровье	0,449	0,0002
Тест жизнестойкости С. Мадди [13, 22]		
Жизнестойкость	0,277	0,028
Вовлеченность	0,264	0,037
Контроль	0,276	0,029
Принятие риска	0,446	0,0002

ентов и их ПЛ. Высокозначимые отрицательные связи обнаружены между ПЛ и конфронтацией ($p = 0,004$; $r = -0,354$), дистанцированием ($p = 0,002$; $r = -0,378$). Механизмы психологической защиты снижали для таких больных субъективную значимость болезни. Со снижением уровня ПЛ больным в большей степени было свойственно решать проблемы путем уклонения и отрицания. Такие пациенты длительное время не соглашались с установленным диагнозом, требовали дополнительных методов обследо-

вания, жаловались администрации диспансера на лечащего врача. Они упорно игнорировали симптомы заболевания и не сообщали о них лечащему врачу. Стратегия «бегство-избегание» достоверно отрицательно коррелировала с ПЛ ($p = 0,003$; $r = -0,369$). Пациенты перекладывали ответственность за свои поступки на родственников и медперсонал.

В то же время при оценке стратегии самоконтроля была установлена высоко значимая положительная корреляционная связь с ПЛ ($p = 0,004$; $r = 0,357$). Больные с высокой ПЛ стремились преодолевать негативные переживания в связи с заболеванием за счет самообладания, контроля поведения и эмоций. Пациенты следовали рекомендациям врача, начинали заниматься утренним оздоровительным бегом, дыхательной гимнастикой, охотно посещали сеансы массажа, регулярно соблюдали лечебный режим. Высоко значимая положительная корреляционная связь ПЛ с положительной переоценкой ($p = 0,004$; $r = 0,358$) указывала на то, что при ее высоком уровне больные старались решать проблему за счет положительного переосмысления. Они рассматривали свое заболевание с разных точек зрения, искали подобные случаи среди друзей и знакомых, читали специальную литературу, беседовали с врачом и психологом и, наконец, изменяли свой взгляд на заболевание, формируя к нему оптимистическое отношение.

Высокозначимая положительная корреляция между стратегией планирования решений и ПЛ ($p = 0,006$; $r = 0,342$) свидетельствовала о том, что при высокой ПЛ больные пытаются целенаправленно анализировать ситуацию и планировать собственные действия.

Установлена высокодостоверная положительная прямая связь между уровнем комплаенса и общей интернальностью ($p = 0,0001$; $r = 0,465$). В беседах с пациентами, демонстрирующими высокий уровень субъективного контроля, мы отмечали их ответственность за события, которые с ними происходили, и жизнь в целом. При низких показателях уровня субъективного контроля пациенты не контролировали события, связанные с болезнью, возлагали ответственность за них на других людей (в том числе и врачей), что приводило к их нежеланию придерживаться назначенного курса лечебно-профилактических мероприятий. Пациенты с высокими показателями интернальности по отношению к здоровью, тесно коррелировавшими с ПЛ ($p = 0,0002$; $r = 0,449$), демонстрировали ответственность за свое здоровье, данные регрессионного анализа ($p = 0,011$) давали основание для определе-

ния этой личностной характеристики в качестве основного предиктора положительного течения болезни и эффективности химиотерапии.

Между уровнем ПЛ и жизнестойкостью также установлена высоко достоверная положительная тесная связь ($p = 0,028$; $r = 0,277$). Поведение пациентов с высокой жизнестойкостью обеспечивалось способностью к сложным формам саморегуляции, определяющей опорные переменные личностного потенциала. Они активно участвовали в жизни отделения, помогали другим больным, охотно занимались трудотерапией, выполняли обязанности неформальных лидеров в организации мероприятий досуга.

Также было установлено, что эффективность фазы интенсивной терапии различалась в зависимости от исходного уровня ПЛ. Сравнение эффективности лечения в подгруппах с низкой и средней ПЛ показало значимые различия ($p = 0,031$), подгруппа с высоким ПЛ отличалась от подгруппы с низким ПЛ на высоком уровне значимости ($p = 0,005$).

Учитывая разнонаправленные связи между ПЛ и исследованными характеристиками психологического статуса, последние могут рассматриваться не только в качестве предикторов течения ТБ, но и как мишени клинико-психологической интервенции в целях коррекции уровня ПЛ и повышения эффективности лечебных мероприятий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что эффективность противотуберкулезной терапии различается в зависимости от исходного уровня ПЛ. Сравнение эффективности лечения в подгруппах с низкой и средней ПЛ показало значимые различия ($p = 0,031$), подгруппа с высоким ПЛ отличалась от подгруппы с низким ПЛ на высоком уровне значимости ($p = 0,005$). Исследование, проведенное с помощью критерия Краскелла–Уоллеса, установило в этих группах высокодостоверные различия по таким психологическим характеристикам больных, как самочувствие, настроение, агрессивность, предпочитаемый тип копинговых стратегий, уровень субъективного контроля и жизнестойкость.

Последующее трехлетнее наблюдение за исследуемыми больными позволило обнаружить отрицательную связь между низкой ПЛ и рядом психологических характеристик (агрессивность, вербальная агрессия, враждебность, обида, подозрительность и склонность к физической агрессии, а также копинг-стратегии конфронтации, дистанцирования, бегства-избегания), которые

могут рассматриваться в качестве предикторов неблагоприятного течения ТБ. Полученные данные подтверждают гипотезу о наличии разнонаправленных связей между ПЛ и психологическими характеристиками больных ТБ легких, ответственными за поведение человека в момент установления диагноза ТБ легких и возможность использования их для прогнозирования течения болезни.

ПЛ – сложный, многофакторный конструкт, связи которого с личностными характеристиками пациентов обнаруживаются уже при поступлении больных ТБ в стационар, что подтверждает идеи С.Л. Рубинштейна, Д.А. Леонтьева, Т.О. Гордеева, А. Бандуры, Э. Деси, Р. Райана, Дж. Роттера и других психологов о формировании личностных характеристик в ходе всей предшествующей истории их жизни. Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что уязвимой клинической группой больных ТБ, нуждающейся в наиболее интенсивной поддержке клинического психолога, являются не только лица с низкой ПЛ, но и с такими характеристиками личности, как агрессивность, враждебность и негативизм, низкая жизнестойкость, экстернальность в различных сферах, а также с копинг-стратегиями конфронтации, дистанцирования, бегства-избегания. Психологическое состояние пациентов в момент установления диагноза «туберкулез», по нашему предположению, акцентируется субъективными ощущениями витальной угрозы, нарушением жизненных планов и неуверенностью в излечении. Личностные реакции пациентов на болезнь, обнаруженные в данном исследовании и связанные с ПЛ, требуют их коррекции с учетом актуальной жизненной ситуации, связанной с заболеванием [8]. Особого внимания фтизиатров и психологов в ситуации ТБ, как инфекционного заболевания, передающегося аэрогенно, требует проблема психологического состояния пациентов, связанного с представлениями о ТБ как болезни заразной, типичной для социально неблагоприятных и асоциальных лиц, нарушающей их социальное взаимодействие, приводящей к распаду социальных связей. Это усиливает остроту переживания заболевших, нередко обуславливая изменения внутренней структуры личности и возникновение внутренних кризисов, дезорганизующих поведение человека при заболевании ТБ [18, 24]. Пациентам необходимо обеспечивать моральную поддержку, сочувствие со стороны медперсонала и близких и осуществлять индивидуальное психологическое сопровождение с учетом выявленных связей между особенностями психологического статуса и ПЛ пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных мужского пола с впервые выявленным инфильтративным ТБ легких установлены высокий (19,3%), средний (46,8%) и низкий (33,9%) уровни ПЛ, коррелирующие с разной степенью статистической достоверности с показателями психологического статуса.

2. Показатели ПЛ, положительно связанные с такими копинговыми стратегиями, как планирование решений, положительная переоценка, общая интернальность, а также показатели самочувствия, настроения и жизнестойкости, могут служить предикторами эффективности лечения и мишенями психологической поддержки для больных инфильтративным ТБ легких.

3. Отрицательные связи между ПЛ и такими психологическими характеристиками, как напряженность, конфронтация, дистанцирование, бегство-избегание, агрессивность, враждебность и негативизм, позволяют прогнозировать низкий эффект противотуберкулезной терапии и использовать их в качестве мишеней для психологического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С., Божков И.А., Бучкина Н.Н. и др. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(6):94-108.
2. Барканова О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум. Вып. 2. Красноярск: Литера-принт, 2009, 237 с.
3. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. и др. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких. *Вестник ВолГМУ*. 2018;1(65):23-25.
4. Великая О.В., Савельев В.В. Клинико-рентгенологические особенности инфильтративного туберкулеза легких без бактериовыделения. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28114> (дата обращения: 05.07.2022).
5. Горбунова Н.В. Социально-психологические особенности пациентов, больных туберкулезом. *Молодой ученый*. 2012;11(46):350-353.
6. Захарова Е.Е. Стратегии совладающего поведения подростков с туберкулезной инфекцией. *Известия РГПУ им. А.И. Герцена*. 2020;195:191-202.
7. Захарова Е.В. Теоретические концепции и методы исследования комплаенса и приверженности лечению. *Теоретическая и экспериментальная психология*. 2019;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoreticheskie-kontseptsii-i-metody-issledovaniya-komplaensa-i-priverzhennosti-lecheniyu> (дата обращения: 27.06.2022).
8. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В. Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания

- психотерапевтической помощи в период стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;1:18-24.
9. Ложкина Л.И. Комплаенс как актуальная проблема медицинской психологии: теоретико-методологические аспекты. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика*. 2015;3:75-80.
 10. Михайлов А.Н., Сараева Е.В., Соколова А.О. Взаимосвязь агрессивности и саморегуляции у осужденных. *Прикладная психология и педагогика*. 2018;3:45-50.
 11. Новикова С.Н., Лебедев Ю.И., Лебедев И.Ю. Сниженный комплаенс больных туберкулезом легких как социально-психологическая проблема. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2019;4:67-68.
 12. Новикова С.Н., Сохлакова Н.А., Лебедев И.Ю. Скрининг лиц с низким комплаенсом среди больных инфильтративным туберкулезом легких. *НАУ*. 2021;64(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-lits-s-nizkim-komplaensom-sredi-bolnyh-infiltrativnym-tuberkulezom-legkih> (дата обращения: 22.06.2022).
 13. Овчарова Р.В. Методология исследования жизнестойкости личности. *Вестник Курганского государственного университета*. 2019;2(53):63-70.
 14. Петунова С.А. Психологическое сопровождение больных туберкулезом легких в условиях стационара. *Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электронный научный журнал*. 2017;3(17).
 15. Рязузова Е.В., Черняева Т.И., Черняева К.О. Коммуникативное пространство личности с диагнозом «туберкулез легких». *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Акрмеология образования. Психология развития*. 2018; 4(28):368-376.
 16. Сеницын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М. и др. Лечение туберкулеза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8):86-94.
 17. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Русакова Л.И. и др. Результаты лечения больных туберкулезом в 2018 году. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-lecheniya-bolnyh-tuberkulezom-v-2018-godu> (дата обращения: 05.07.2022).
 18. Сухова Е.В. Асоциальное поведение больных туберкулезом женщин. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;6(42):56-67.
 19. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. *Электронный научный журнал Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-tuberkuleza-v-mire-i-v-rossii-v-period-2015-2020-gg-analiticheskij-obzor> (дата обращения: 06.07.2022).
 20. Ташпулатова Ф.К., Агзамова Ш.А. Изучение комплаенса при туберкулезе и пути его повышения. *Интернаука*. 2018;11-1(45):18-21.
 21. Тихонова Е.А. Подходы к изучению понятия совладающего поведения в отечественных и зарубежных научных исследованиях. *Психолог*. 2021;6:1-11.
 22. Федотова В.А. Детерминанты жизнестойкости у трех поколений современной России. *Российский психологический журнал*. 2020;1:74-91.
 23. Хорошилова Н.Е., Лушникова А.В., Николаев В.А. и др. Исторические аспекты приверженности к лечению больных туберкулезом. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28477> (дата обращения: 21.06.2022).
 24. Щукина М.А., Ананьева Б.Г. Прогнозы и тенденции развития современной психологии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика*. 2018;3:258-270.
 25. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. *Вестник РАМН*. 2018;5:330-337.
 26. Эльзессер А.С., Капустина Т.В. Проблема диагностических возможностей психологических методов: современное состояние. *Психолог*. 2019;3:1-9.
 27. Юдин С.А., Барканова О.Н., Борзенко А.С. и др. Комплементарность оказания медицинской, социальной и психологической помощи во фтизиатрии (в оценках врачей и пациентов). *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(4):7-10.
 28. Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М. и др. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;2:67-75.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Bozhkov I.A., Buchkina N.N. et al. The social portrait of a TB patient in the megalopolis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2020;27(6):94-108. (In Russ.)
2. Barkanova O.V. The methods for diagnosis of the emotional sphere: a psychological workshop. Issue 2. Krasnoyarsk, Litera-print, 2009, 237 p. (In Russ.)
3. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. et al. The present drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2018;1(65):23-25. (In Russ.)
4. Velikaya O.V., Savelyev V.V. Clinical and radiological features of sputum-negative infiltrative pulmonary TB. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya*, 2018;5. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28114> (Accessed: 05.07.2022).
5. Gorbunova N.V. Social and psychological features of patients with TB. *Molodoi uchenyi*, 2012;11(46):350-353. (In Russ.)
6. Zakharova E.E. The strategies of coping behaviour of teenagers with TB infection. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities and Sciences*, 2020;195:191-202. (In Russ.)
7. Zakharova E.V. The theoretical concepts and methods for studying compliance and adherence to treatment. *Teoreticheskaya i Eksperimentalnaya Psikhologiya*, 2019;3. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoreticheskie-kontseptsii-i-metody-issledovaniya-komplaensa-i-priverzhennosti-lecheniyu> (Accessed: 27.06.2022).

8. Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V. Psychological features of newly diagnosed pulmonary TB patients in the context of psychological assistance during inpatient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019;1:18-24. (In Russ.)
9. Lozhkina L.I. Compliance as an urgent problem of medical psychology: theoretical and methodological aspects. *Izvestiya of Saratov university. New series. Series: Philosophy. Psychology. Pedagogy*, 2015;3:75-80. (In Russ.)
10. Mikhailov A.N., Saraeva E.V., Sokolova A.O. The correlation between aggression and self-regulation in prisoners. *Applied Psychology and Pedagogy*, 2018;3:45-50. (In Russ.)
11. Novikova S.N., Lebedev Yu.I., Lebedev I.Yu. Decreased compliance in pulmonary TB patients as a sociopsychological problem. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*, 2019;4:67-68. (In Russ.)
12. Novikova S.N., Soklakova N.A., Lebedev I.Yu. Screening of individuals with low compliance among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. National Association of Scientists, 2021;64(1). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-lits-s-nizkim-komplaensom-sredi-bolnyh-infiltrativnym-tuberkulezom-legkih> (Accessed: 22.06.2022).
13. Ovcharova R.V. The methods for studying personal resilience. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2019;2(53):63-70. (In Russ.)
14. Petunova S.A. Psychological assistance to pulmonary TB patients in hospital. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obucheniye, praktika*, 2017;3(17). (In Russ.)
15. Ryaguzova E.V., Chernyaeva T.I., Chernyaeva K.O. The communication space of a person with diagnosed pulmonary TB. *Izvestiya of Saratov university. New series. Series: Educational Acmeology. Developmental Psychology*, 2018; 4(28):368-376. (In Russ.)
16. Sinitsyn M.V., Kalinina M.V., Belilovsky E.M. et al. Management of TB in the modern conditions. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2020; 92 (8):86-94. (In Russ.)
17. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Rusakova L.I. et al. Treatment outcomes in TB patients in 2018. *Current problems of health care and medical statistics*, 2019;(3). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-lecheniya-bolnyh-tuberkulezom-v-2018-godu> (Accessed: 05.07.2022).
18. Sukhova E.V. Asocial behaviour of female TB patients. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdoroviye*, 2019;6(42):56-67. (In Russ.)
19. Syunyakova D.A. The peculiarities of TB epidemiology worldwide and in Russia in 2015–2020. An analytical review. *Social aspects of population health*, 2021;67(3). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-tuberkuleza-v-mire-i-v-rossii-v-period-2015-2020-gg-analiticheskiy-obzor> (Accessed: 06.07.2022).
20. Tashpulatova F.K., Agzamova Sh.A. The study of compliance in TB and ways to improve it. *Internauka*, 2018;11-1(45):18-21. (In Russ.)
21. Tikhonova E.A. The approaches to investigation of the “coping behaviour” concept in domestic and foreign scientific research. *Psikholog*, 2021;6:1-11. (In Russ.)
22. Fedotova V.A. The determinants of resilience in the three generations living in Russia. *Russian Psychological Journal*, 2020;1:74-91. (In Russ.)
23. Khoroshilova N.E., Lushnikova A.V., Nikolaev V.A. et al. The historical aspects of TB patient adherence to treatment. *Modern Problems of Science and Education*, 2019;1. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28477> (Accessed: 21.06.2022).
24. Shchukina M.A., Ananyeva B.G. Prognoses and trends in the development of modern psychology. *Vestnik of Saint Petersburg university. Psychology and education*, 2018;3:258-270. (In Russ.)
25. Ergeshov A.E. TB in the Russian Federation: the situation, problems, and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2018;5:330-337. (In Russ.)
26. Elzesser A.S., Kapustina T.V. Problems of diagnostic potentials of psychological methods: the current state. *Psikholog*, 2019;3:1-9. (In Russ.)
27. Yudin S.A., Barkanova O.N., Borzenko A.S. et al. Complementarity in providing medical, social, and psychological support in phthisiology (assessments by physicians and patients). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(4):7-10. (In Russ.)
28. Yablonsky P.K., Starshinova A.A., Nazarenko M.M. et al. Improvement of treatment effectiveness in pulmonary TB patients using new chemotherapy regimens. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2022;2:67-75. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Василенко Татьяна Дмитриевна – д.п.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической психологии
Тел.: +7 (915) 516-41-51
E-mail: tvasilenko@yandex.ru

Смирнов Николай Валерьевич – к.п.н., доцент кафедры общей и клинической психологии
Тел.: +7 (910) 310-28-16
E-mail: smirnov-nikv@yandex.ru

Лебедев Юрий Иванович – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (910) 213-53-25
E-mail: as.prof.lebedev@gmail.com

Новикова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (910) 213-53-70
E-mail: svetnov52@gmail.com

Лебедев Иван Юрьевич – лаборант, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (951) 089-04-61
E-mail: js128@ya.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kursk State Medical University
3, Karl Marx St., 305004, Kursk, Russia

Tatyana D. Vasilenko, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Head, Department of General and Clinical Psychology
Tel.: +7 (915) 516-41-51
E-mail: tvasilenko@yandex.ru

Nikolay V. Smirnov, Candidate of Psychological Sciences, Docent, Department of General and Clinical Psychology
Tel.: +7 (910) 310-28-16
E-mail: smirnov-nikv@yandex.ru

Yury I. Lebedev, Docent, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology
Tel.: +7 (910) 213-53-25
E-mail: as.prof.lebedev@gmail.com

Svetlana N. Novikova, Candidate of Medical Sciences, Docent, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology
Tel.: +7 (910) 213-53-70
E-mail: svetnov52@gmail.com

Ivan Yu. Lebedev, Laboratory Research Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology
Tel.: +7 (951) 089-04-61
E-mail: js128@ya.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНОЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

© 2023 г. Золотова Н.В.¹, Харитонов Н.Ю.¹, Стрельцов В.В.¹,
Баранова Г.В.¹, Комиссарова О.Г.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский институт им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 26.05.2023

Цель: сравнительное изучение психологических характеристик у пациентов с различной переносимостью противотуберкулезной химиотерапии (ПТХТ). **Материалы и методы.** Изучение психологических характеристик проведено у 68 больных с впервые выявленным туберкулезом (ТБ) органов дыхания в возрасте $34,0 \pm 10,1$ лет, из них 53 женщины (77,9%) и 15 (22,1%) мужчин. Изучение психологических характеристик и качества жизни проводилось до начала ПТХТ с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-R) и опросника качества жизни SF-36. Переносимость ПТХТ оценивалась лечащим врачом с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований. **Результаты.** Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) отмечались у 52 из 68 (76,5%) пациентов, 16 (23,5%) пациентов переносили лечение удовлетворительно. Различные нарушения психологического статуса диагностировались у 25 из 68 (36,8%) пациентов, благоприятный психологический статус отмечался у остальных 43 из 68 (63,2%) пациентов. Сопоставление полученных особенностей психологического статуса с данными о переносимости ПТХТ позволило установить, что в группе с отсутствием НР на ПТП достоверно преобладали пациенты с благоприятным психологическим статусом по сравнению с группой с наличием НР (87,5% пациентов против 55,8%, $p < 0,01$). Число пациентов с неблагоприятным психологическим статусом в указанной группе было достоверно более низким по сравнению с группой с наличием НР (12,5% пациентов против 44,2%, $p < 0,01$). Уровень физического, эмоционального функционирования, жизненной активности, а также психического здоровья был достоверно ниже у пациентов с наличием НР. **Заключение.** В проведенном исследовании продемонстрированы психологические аспекты переносимости ПТХТ. Пациентов с неблагоприятным психологическим статусом следует относить к потенциальной группе риска по возникновению НР на ПТП. В комплексе базовых лечебных мероприятий данной категории пациентов необходима психологическая реабилитация, одной из задач которой является восстановление психологических ресурсов и адаптационного потенциала личности.

Ключевые слова: туберкулез легких, переносимость химиотерапии, психологический статус, качество жизни.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-3-85-91

THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF PULMONARY TB PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF TOLERANCE TO TB DRUGS

Zolotova N.V.¹, Kharitonova N.Yu.¹, Streltsov V.V.¹,
Baranova G.V.¹, Komissarova O.G.^{1, 2}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of: 26.05.2023

Objective: a comparative study of psychological features of patients with different types of tolerance to TB chemotherapy. **Materials and methods.** We studied psychological features of 68 patients with newly diagnosed pulmonary TB aged 34.0 ± 10.1 years, out of them were 53 female (77.9%) and 15 male (22.1%) patients. Psychological features and life quality was studied before TB chemotherapy using the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) and the SF-36 questionnaire. Tolerance

to TB drugs was assessed by the attending physician using standard clinical and laboratory studies. **Results.** Adverse reactions to TB drugs were observed in 52 out of 68 patients (76.5%), and 16 patients (23.5%) had satisfactory tolerance to TB drugs. Different psychological disorders were diagnosed in 25 out of 68 patients (36.8%), a positive psychological status was observed in 43 out of 68 patients (63.2%). The matching of psychological features and TB drug tolerance revealed that patients with the positive psychological status prevailed in the group without adverse reactions to TB drugs as compared to those with adverse reactions (87.5% vs 55.8%, $p < 0.01$). The number of patients with the negative psychological status in the first group was significantly less as compared to the group with adverse reactions (12.5% vs 44.2%, $p < 0.01$). The level of physical, emotional functions, life activity, and mental health was significantly lower in patients with adverse reactions. **Conclusion.** The present study has demonstrated psychological aspects of tolerance to TB drug. Patients with the negative psychological status should be referred to the potential risk group for adverse reactions to TB drugs. The complex of basic therapeutic activities for this category of patients should include psychological rehabilitation aimed to recover psychological resources and adaption potential of the personality.

Keywords: pulmonary TB, tolerance to TB drugs, psychological status, life quality.

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7: "Innovative approaches to diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, переносимость ПТХТ является одной из практически значимых проблем современной фтизиатрии. Удовлетворительная переносимость основного курса терапии, как и адекватность ее режима, являются основными факторами эффективности специфического лечения. По данным отечественных исследований, возникающие в процессе лечения больных ТБ побочные реакции на лекарственные препараты значительно снижают клиническую и экономическую эффективность терапии [6, 7, 9, 11], а также оказывают негативное влияние на приверженность пациента к лечению [3].

Традиционно изучаются различные аспекты переносимости ПТХТ: частота и спектр побочных реакций, вопросы их диагностики, коррекции и профилактики неудовлетворительной переносимости, предпринимаются попытки выделения индивидуальных факторов риска развития НР на ПТП [5, 7]. По мнению исследователей, к группе риска по возникновению побочных реакций, особенно со стороны центральной нервной системы, следует также относить пациентов с неблагоприятным психологическим статусом [2, 8], однако направленного изучения психологических аспектов проблемы переносимости ПТП не проводилось.

Цель исследования: сравнительное изучение психологических характеристик у пациентов с различной переносимостью ПТХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение психологических характеристик проведено у 68 больных впервые выявленным ТБ органов дыхания в возрасте $34,0 \pm 10,1$ лет, поступивших на стационарное лечение

в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2021–2022 гг., из них 53 женщины (77,9%) и 15 (22,1%) мужчин. Клинические формы ТБ органов дыхания представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных ТБ легких по клиническим формам заболевания

Table 1. The distribution of pulmonary TB patients by clinical forms of the disease

Клинические формы туберкулеза легких	Число пациентов, n = 68	
	Абс.	%
Инфильтративный	31	45,6
Фиброзно-кавернозный	4	5,9
Туберкулема	12	17,6
Кавернозный	5	7,4
Диссеминированный	1	1,5
Очаговый	9	13,2
Цирротический	4	5,9
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	2	2,9

Пациенты получали ПТХТ в соответствии с данными о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен в табл. 2.

Изучение психологических характеристик проводилось до начала ПТХТ с помощью опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-R) [12] и опросника качества жизни SF-36 [1]. Опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R широко используется в различных областях клинической практики для определения уровня актуального неблагополучия в пси-

Таблица 2. Спектр лекарственной устойчивости МБТ

Table 2. The spectrum of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Лекарственная устойчивость МБТ	Число пациентов, n = 68	
	Абс.	%
Чувствительность сохранена	35	51,5
Монорезистентность	1	1,5
Полирезистентность	6	8,8
МЛУ	16	23,5
Пре-ШЛУ	3	4,4
ШЛУ	7	10,3

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость возбудителя
 пре-ШЛУ – предширокая лекарственная устойчивость возбудителя
 ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость возбудителя

MDR – multidrug resistance
 pre-XDR – pre-extensive drug resistance
 XDR – extensive drug resistance

хической сфере. Данная шкала относится к числу стандартизированных методик, обладает высокой диагностической чувствительностью и позволяет посредством построения индивидуальных профилей текущего состояния определить психологический статус обследуемого. В отечественных исследованиях доказана валидность методики для определения признаков развития неблагоприятных психических состояний [10]. Установленные нормативные значения позволяют диагностировать наличие симптомов обсессивно-компульсивных, депрессивных, тревожных, фобических, соматизированных, психотических расстройств, а также признаки негативных аффективных состояний и межличностной сензитивности.

Результаты по опроснику качества жизни SF-36 представляются в виде восьми шкал, отражающих уровень физического и психологического благополучия человека. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 баллов соответствует полному здоровью.

Переносимость ПТХТ оценивалась лечащим врачом с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований. В зависимости от вида и тяжести НР пациентам проводилась направленная симптоматическая терапия НР.

Сравнительный анализ гендерного состава пациентов, назначаемых режимов ПТХТ, а также особенностей психологического статуса между группами с различной переносимостью ПТХТ проводили с помощью критерия ϕ – углового преобразования Фишера. Для сравнительного анализа показателей качества жизни среди

больных ТБ легких с различной переносимостью ПТХТ использовали t-критерий Стьюдента. Достоверным считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

НР на ПТП регистрировались у 52 из 68 (76,5%) пациентов. В спектре регистрируемых НР преобладали нейротоксические реакции со стороны центральной нервной системы в виде головокружения, головной боли, нарушения сна, эмоциональной лабильности – у 43 (82,7%) пациентов. Кроме того, у 17 (32,7%) пациентов наблюдались симптомы периферической полинейропатии. Гастроинтестинальные реакции отмечались у 32 (61,5%) пациентов, артралгии – у 24 (46,1%), кожно-аллергические реакции – у 23 (44,2%), гепатотоксические реакции – у 19 (36,5%), кардиотоксические реакции – у 14 (26,9%) пациентов. У остальных 16 из 68 (23,5%) пациентов НР на ПТП отсутствовали.

Группы с наличием и отсутствием НР достоверно не различались по гендерному составу (табл. 3), а также по назначаемым режимам ПТХТ (табл. 4).

Таблица 3. Распределение больных ТБ в группах с наличием и отсутствием НР по гендерному составу

Table 3. The distribution of TB patients with presence/absence of AD by gender

Гендерный состав	Отсутствие НР, n = 16		Наличие НР, n = 52	
	Абс.	%	Абс.	%
Женщины	11	68,8	42	80,8
Мужчины	5	31,3	10	19,2

НР – нежелательные реакции
 AD – adverse reactions

Таблица 4. Режимы ПТХТ в группах с наличием и отсутствием НР

Table 4. TB chemotherapy regimens administered to patients with presence/absence of AD

Режим химиотерапии	Отсутствие НР, n = 16		Наличие НР, n = 52	
	Абс.	%	Абс.	%
1	7	43,8	22	42,3
2	1	6,3	2	3,8
4	2	12,5	7	13,5
5	2	12,5	4	7,7
Индивидуальный	4	25,0	17	32,7

НР – нежелательные реакции
 AD – adverse reactions

По результатам диагностики психологического статуса, у 25 из 68 (36,8%) пациентов выявлялись различные нарушения, благоприятный психологический статус определялся у остальных 43 из 68 (63,2%) пациентов (табл. 5). Сопоставление психологического статуса с данными о переносимости ПТХТ позволило установить, что у 23 из 25 (92,0%) пациентов с нарушениями психологического статуса лечение осложнялось развитием различных НР. Среди пациентов без нарушений психологического статуса НР отмечались достоверно реже – у 29 из 43 (67,0%) пациентов ($p < 0,01$). В частности, 73,9% пациентов с нарушениями психологического статуса на фоне проводимого лечения предъявляли жалобы на головокружение и ухудшение настроения. Среди пациентов без нарушений психологического статуса указанные жалобы предъявлялись достоверно реже – 48,3% ($p < 0,01$). Также достоверно чаще среди пациентов с нарушениями психологического статуса регистрировались симптомы периферической полинейропатии (52,2% случаев) по сравнению с пациентами без нарушений психологического статуса (17,2% случаев) ($p < 0,01$).

Соответственно, в группе с отсутствием НР на ПТП достоверно чаще встречались пациенты с благоприятным психологическим статусом, по сравнению с группой с наличием НР (87,5% пациентов против 55,8%, $p < 0,01$).

Таблица 5. Соотношение психологического статуса и переносимости ПТХТ

Table 5. The correlation between the psychological status and tolerance to TB drugs

Психологический статус	Отсутствие НР, n = 16		Наличие НР, n = 52	
	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие нарушений психологического статуса	14	87,5**	29	55,8**
Наличие нарушений психологического статуса	2	12,5**	23	44,2**

** – $p < 0,01$

НР – нежелательные реакции

AD – adverse reactions

В группе с наличием НР достоверно чаще встречались пациенты с неблагоприятным психологическим статусом по сравнению с группой с отсутствием НР (44,2% пациентов против 12,5%, $p < 0,01$).

В табл. 6 представлены сравнительные данные, отражающие частоту выявления конкретных симптомов нарушений психологического статуса среди пациентов исследуемых групп.

Таблица 6. Частота выявления нарушений психологического статуса среди больных ТБ легких с наличием и отсутствием НР

Table 6. The incidence of psychological disorders among pulmonary TB patients with or without AD

Формы психологического неблагополучия по опроснику SCL-90-R	Отсутствие НР, n = 16		Наличие НР, n = 52	
	Абс.	%	Абс.	%
Соматизация	2	12,5**	24	46,2**
Межличностная сензитивность	1	6,3**	18	34,6**
Депрессия	4	25,0*	28	53,8*
Тревожность	2	12,5**	23	44,2**
Фобические расстройства	0	0,0**	10	19,2**
Психотизм	1	6,3**	16	30,8**

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

НР – нежелательные реакции

AD – adverse reactions

Наиболее часто у пациентов с наличием НР на ПТХТ выявлялось снижение жизненного тонуса и психологической устойчивости в виде дисфорических расстройств и утраты интереса к жизни (шкала «депрессия»). У значительной части обследованных диагностировалась высокая фоновая тревожность (шкала «тревожность»), а также выявлялось наличие жалоб, фиксированных на различных системах организма (шкала «соматизация»). Более трети пациентов указанной группы отличались повышенной неуверенностью и беспокойством в социальных контактах (шкала «межличностная сензитивность»), ощущали чувство изоляции и отчуждения в коммуникациях с окружающими (шкала «психотизм»). Также почти у каждого пятого пациента в группе с наличием НР на ПТП выявлялась склонность к стойким проявлениям реакции страха в различных ситуациях (шкала «фобические расстройства»). Таким образом, высокая интенсивность ощущаемого дистресса регистрировалась достоверно чаще в группе с наличием НР на ПТП по сравнению с группой, в которой НР не отмечались (у 51,9% пациентов против 18,8%, $p < 0,01$).

При изучении качества жизни по ряду показателей средние оценки до начала лечения в группе с наличием НР являлись достоверно

более низкими по сравнению с таковыми в группе с отсутствием НР (табл. 7). Так, физическая активность пациентов с наличием НР была в большей мере ограничена состоянием их здоровья (шкала «физическое функционирование»), по сравнению с пациентами, у которых НР отсутствовали. Также достоверно более низкими являлись средние оценки по показателям качества жизни, отражающим психологический компонент здоровья: «психическое здоровье», «жизненная активность». На функционирование пациентов с наличием НР в большей мере оказывало влияние их эмоциональное состояние (шкала «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием») по сравнению с пациентами с отсутствием НР.

Таблица 7. Показатели качества жизни больных ТБ легких с наличием и отсутствием НР (средние значения)

Table 7. The life quality indicators in pulmonary TB patients with or without AD

Показатели качества жизни	Отсутствие НР, n = 16	Наличие НР, n = 52
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	93,8*	79,8*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	82,8***	53,9***
Жизненная активность (Vitality – VT)	69,4*	49,5*
Психическое здоровье (Mental Health – MN)	62,8***	49,7***

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

НР – нежелательные реакции

AD – adverse reactions

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выявленные больные ТБ легких с различной переносимостью ПТХТ (с наличием и отсутствием НР) до начала лечения достоверно различались особенностями психологического статуса и показателями качества жизни. Пациентов с неблагоприятным психологическим статусом следует относить к потенциальной группе риска по возникновению НР, в первую очередь, нейротоксических, на ПТП. В комплексе базовых лечебных мероприятий данной категории пациентов необходима психологическая реабилитация, одной из задач которой является восстановление психологических ресурсов и адаптационного потенциала личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. *Научно-практическая ревматология*. 2008;1(1):36-48.
2. Виноградова Л.В. Особенности эмоциональной сферы больных туберкулезом легких с различной динамикой заболевания. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;(4):85-86.
3. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):4-12.
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М. и др. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2016;(1):73-75.
5. Кантемирова Б.И., Григанов В.И., Шилова А.А. и др. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;(4):8-12.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург, 2004, 208 с.
7. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;(2):44-48.
8. Панкратова Л.Э. Нервно-психическое состояние больных с впервые выявленным туберкулезом легких и его влияние на переносимость противотуберкулезных препаратов. *Проблемы туберкулеза*. 1988;(3):74-77.
9. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М. и др. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(5):42-45.
10. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001, 272 с.
11. Ташпулатова Ф.К., Мухамедиев И.К., Абдуразакова З.К. и др. Частота и характер лекарственных осложнений от химиопрепаратов у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких. *Медицина: вызовы сегодняшнего дня*. М.: Буки-Веди, 2016, 52 с.
12. Derogatis L.R. The SCL-90-R. *Clinical Psychometric Research*. Baltimore, 1985, 118 p.

REFERENCES

1. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I. et al. Population-based life quality indicators by the SF-36. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2008;1(1):36-48. (In Russ.)

2. Vinogradova L.V. Features of the emotional sphere of pulmonary TB patients with different variants of the disease dynamics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011;(4):85-86. (In Russ.)
3. Danilov D.S. Therapeutic cooperation (compliance): the concept, mechanisms of the development, and methods of optimization. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2014;(2):4-12. (In Russ.)
4. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. et al. The incidence and nature of adverse reactions to treatment in new TB patients. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2016;(1):73-75. (In Russ.)
5. Kantemirova B.I., Griganov V.I., Shilova A.A. et al. The problem of adverse reactions to medications. *As-trakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2011;(4):8-12. (In Russ.)
6. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoryev Yu.G. Side effects of TB drugs in standard and individualized chemotherapy regimens. Moscow, Kompyuterburg, 2004, 208 p. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. The incidence of adverse reactions to TB drugs in newly diagnosed pulmonary TB patients aged above 18 years and the factors contributing to their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010;(2):44-48. (In Russ.)
8. Pankratova L.E. The neuropsychological state of patients with newly diagnosed pulmonary TB and its influence on the tolerance to TB drugs. *Problems of Tuberculosis*, 1988;(3):74-77. (In Russ.)
9. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M. et al. Adverse reactions to the first-line TB drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016;(5):42-45. (In Russ.)
10. Tarabrina N.V. The workshop on psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg, Piter, 2001, 272 p. (In Russ.)
11. Tashpulatova F.K., Mukhamediev I.K., Abdurazakova Z.K. et al. The incidence and nature of TB drug-induced complications in patients with drug-resistant pulmonary TB. *Medicine: the current challenges*. Moscow, Buki-Bedi, 2016, 52 p. (In Russ.)
12. Derogatis L.R. The SCL-90-R. *Clinical Psychometric Research*. Baltimore, 1985, 118 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Золотова Наталья Владимировна – к.п.н., старший научный сотрудник,
лаборатория по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-91-54
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Харитоновна Надежда Юрьевна – научный сотрудник, лаборатория по изучению
психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: nuh65@mail.ru

Стрельцов Владимир Владимирович – к.п.н., старший научный сотрудник,
лаборатория по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: vvst-64@mail.ru

Баранова Галина Викторовна – к.п.н., старший научный сотрудник, лаборатория
по изучению психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский институт им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе
ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры туберкулеза ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Тел.: +7 (499) 169-99-92
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Natalia V. Zolotova, Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthysiology Department
Tel.: +7 (499) 785-91-54
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Nadezhda Yu. Kharitonova, Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthysiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: nuh65@mail.ru

Vladimir V. Streltsov, Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthysiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: vvst-64@mail.ru

Galina V. Baranova, Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthysiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: g_a_l_i_n_a_62@mail.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov St., 117513, Moscow, Russia

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment, Central TB Research Institute; Professor of Phthysiology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Tel.: +7 (499) 169-99-92
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Некролог

ПАМЯТИ ГАЛИНЫ ОШЕРОВНЫ КАМИНСКОЙ



6 августа 2023 г. после продолжительной болезни ушла из жизни Галина Ошеровна Каминская – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, известный специалист в области клинической лабораторной диагностики и фтизиатрии, представитель одной из трудовых династий Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

Галина Ошеровна родилась в Москве в 1931 г. в семье Фреды Львовны Элинсон – известного советского фтизиатра, профессора, которая основала 2-е терапевтическое отделение института и долгие годы руководила его работой.

Г.О. Каминская в 1955 г. окончила лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института. В 1959 г. она пришла в ЦНИИТ и проработала в нем 57 лет. Галина Ошеровна прошла путь от врача-лаборанта до главного научного со-

трудника, научного руководителя лаборатории биохимии.

Начало работы Г.О. Каминской в биохимической лаборатории ЦНИИТ проходило под руководством профессора Р.А. Радкевич. В 1964 г. Галина Ошеровна защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние липидного обмена у больных туберкулезом в условиях современного комплексного лечения», в 1974 г. – докторскую диссертацию «Компенсаторные возможности почек при хирургическом лечении больных хроническими формами туберкулеза легких». В 1986 г. ей было присвоено звание профессора.

Г.О. Каминскую всегда отличали энциклопедическая эрудиция и широкий круг научных интересов, включавший патохимические механизмы развития туберкулезного воспаления, роль системы гемостаза при туберкулезе и другие. Эти исследования легли в основу разработки научно обоснованных подходов применения патогенетической терапии у больных туберкулезом. Г.О. Каминская – автор более 300 научных работ. За годы работы в ЦНИИТ она подготовила 29 кандидатов и четырех докторов медицинских наук. Ее ученики продолжают работать в институте, медицинских учреждениях Российской Федерации и многих сопредельных стран.

В 2006 г. Г.О. Каминская была удостоена почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

После ухода на заслуженный отдых в 2016 г. Галина Ошеровна поддерживала отношения со своими учениками, сохраняла интерес к новостям в работе института.

Галина Ошеровна прожила долгую достойную жизнь и оставила о себе добрую память.

Коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ» приносит соболезнования родным и близким Г.О. Каминской. Ученики и коллеги Галины Ошеровны сохранят светлую память о своем замечательном учителе и наставнике.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(обновление, 2023)

Статьи представляются в редакцию через электронный почтовый ящик stri-bul@mail.ru в соответствии с требованиями журнала «Вестник ЦНИИТ» и Инструкцией по подготовке и отправке статьи.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, обзоры, клинические наблюдения, лекции, дискуссии, информационные и исторические сообщения.

Все подаваемые материалы должны быть напечатаны на русском языке через 1,5 интервала с шириной полей 2,5 см, шрифт – Times New Roman, размер – 12 пунктов. Нумерация страниц обязательна. Для выделения используется курсив, а не подчеркивание.

Оригинальная статья

Статья должна описывать результаты законченного исследования. Допускается объем статьи до 20 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы. Статья должна содержать следующие разделы: 1) резюме, 2) введение, 3) материалы и методы, 4) результаты/обсуждение, 5) выводы/заключение, 6) список литературы; благодарности (при наличии). **Материалы статьи должны подаваться в редакцию единым файлом, содержащим все разделы и иллюстративный материал в излагаемой последовательности.**

Резюме предоставляется в виде одного абзаца без ссылок и специфических сокращений. Объем – не более 300 слов. Резюме в полном объеме представляется также в переводе на английский язык. В отдельных случаях, по решению редакционной коллегии, может быть затребован развернутый структурированный вариант резюме. Наличие ключевых слов обязательно.

Введение содержит обоснование **цели исследования**.

Материалы и методы могут излагаться в виде отдельных фрагментов с короткими подзаголовками.

Результаты описываются в логической последовательности в виде отдельных фрагментов, разделенных подзаголовками, без элементов обсуждения, без повторения методических подробностей, без дублирования цифровых данных, приведенных в таблицах и рисунках.

В **обсуждении** проводится детальный анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, что служит обоснованием выводов и заключений авторов.

Заключение или выводы содержат краткое изложение основных итогов проведенного исследования.

Касательно структуры и объема других видов публикаций, перечисленных выше, редакция оставляет за собой право принимать решение по каждому поданному материалу в индивидуальном порядке.

Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

Описание статьи из журнала:

Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А. и др. Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 β на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

Varjushina E.A., Alexandrov G.V., Sazonova T.A. et al. Study of the effect of local application of recombinant human interleukin-1 β in the repair of ulcerative lesions of gastric mucosa. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

Описание статьи из книги (монографии):

Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Перо, 2015, 240 с.

Sokolova G.N., Potapova V.B. Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer. Moscow: Pero, 2015, 240 p.

Примеры правильного оформления англоязычных ссылок:

Wells S.M., Kantor A.B., Stall A.M. CD43(S7) expression identifies peripheral B-cell subsets. *J Immunol*, 1994;153(12):5503-5515. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

Goodman J.W., Parslow T.G. Immunoglobulin proteins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G., Appleton & Lange, 1994, pp. 66-79.

Ссылки на литературные источники в тексте статьи, в рисунках и таблицах обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3]. **Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты диссертаций, публикации в сборниках.** Количество источников не ограничено. Допускаются ссылки на статьи, принятые к печати, неопубликованные статьи в список не включаются. **Списки литературы формируются в алфавитном порядке – сначала русскоязычные авторы, затем авторы, чьи статьи были изданы на латинице.**

Обозначения, сокращения и единицы измерения

Для сложных терминов или названий, наиболее часто используемых в тексте статьи, можно ввести (в круглых скобках после первого упоминания полного названия термина) не более 3–5 нетрадиционных сокращений. Узаконенные международными номенклатурами сокращения используются в соответствующей транскрипции. Например, для термина «интерлейкин» используется сокращение «IL», а не русскоязычный вариант «ИЛ». Аналогично этому используются сокращения: «TNF», а не «ТНФ» или «ФНО»; «CD», а не «СД». Названия микроорганизмов приводятся в оригинальной транскрипции с использованием курсива (*E. coli*, *Streptococcus pyogenes*). Единицы измерения приводятся без точки после их сокращенного обозначения (с, ч, см, мл, мг, кДа и т.д.), регламентированного международными правилами.

Оформление иллюстративного материала

Иллюстративный материал должен быть оригинальным, то есть ранее нигде не опубликованным. Общее количество иллюстраций (таблиц и рисунков) не должно превышать восьми. При большем количестве иллюстраций их публикация оплачивается автором. Публикация более 4 цветных иллюстраций также оплачивается автором. Весь иллюстративный материал с заголовками таблиц и подрисуночными подписями включается в текст статьи после их первого упоминания. Рисунки прилагаются дополнительно в виде отдельных файлов.

Таблицы. Нумерация таблиц дается арабскими цифрами отдельно от нумерации рисунков (графиков и фотографий). Название печатается над таблицей. Название таблицы и текст примечания к ней должны быть переведены на английский язык и приведены под русским текстом с новой строки. Для пометок в таблицах следует использовать одну или несколько (*). Пояснения печатаются после соответствующего количества (*) под таблицей. Единицы измерения при необходимости включаются в заголовки строк или столбцов.

Рисунки (графики и фотографии). В тексте статьи названия рисунков (графиков, фотографий) и таблиц размещаются сразу после абзаца, где на них дается первая ссылка. Все рисунки нумеруются последовательно арабскими цифрами по мере их использования в тексте статьи. В подписях к рисункам указываются:

номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки. Рисунки могут быть представлены в графических форматах с расширением .tiff (разрешение не менее 300 dpi при 100% масштабе), JPEG, PNG. **Изображения, встроенные в документы Word, не принимаются.**

Плата за публикацию статей

Публикация статей является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях: 1) за публикацию более 4 цветных иллюстраций; 2) при общем большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Статья может быть отклонена, если она им не соответствует.

1. Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Авторы также гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. С момента принятия статьи к печати в журнале «Вестник ЦНИИТ» приведенный в ней материал не может быть опубликован авторами полностью или по частям в любой форме, в любом месте и на любом языке без согласования с руководством журнала. Исключением может являться: 1) предварительная или последующая публикация материалов статьи в виде тезисов или короткого резюме; 2) использование материалов статьи как части лекции или обзора; 3) использование автором представленных в журнал материалов при написании диссертации, книги или монографии. Воспроизведение всего издания или части любым способом запрещается без письменного разрешения издателей. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке. Охраняется Законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.93.
2. Файл отправляемой статьи предоставляется в формате .doc, .docx.

3. Файл с метаданными должен содержать:
- фамилию, имя, отчество, ученую степень, ученое звание, должность каждого автора (на русском и английском языках);
 - название учреждения каждого из авторов (в русском и официально принятом английском вариантах). В случае, если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, то последние нумеруются по порядку, начиная с единицы, и соответствующая цифра размещается после фамилии автора, представляющего данное учреждение;
 - почтовый адрес для переписки (на русском и английском языках) с указанием почтового индекса;
 - телефон (с указанием кода страны и города), e-mail;
 - указание, для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальные статьи, лекции, обзоры, клинические наблюдения, дискуссии.

Файл с метаданными предоставляется в редакцию в виде документа Word и скана-копии в формате PDF с оригинальными подписями всех авторов.

4. Рисунки, если они есть, предоставляются каждый отдельным файлом (Рисунок_Порядковый номер рисунка. Название рисунка).

5. Отправка статьи в журнал означает, что вы согласны с требованиями слепого рецензирования.

Рецензирование

Журнал осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов для их экспертной оценки, в том числе на соответствие профилю журнала.

В журнале используется «двойное слепое рецензирование» (рецензент не имеет сведений об авторах, а авторы о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и обратно авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематикам профиля журнала и имеют в последние 3 года публикации по ним.

При поступлении в редакцию запроса от автора ему предоставляются копии рецензий или мотивированного отказа в публикации.

Рецензии на неопубликованные статьи хранятся в редакции не менее 5 лет.

Редакция оставляет за собой право сокращать авторский текст и объем демонстрационных приложений (рисунки, графики и т.п.) и вносить в него редакторские изменения, не искажающие смысл статьи.

Для заметок