

*на правах рукописи*

Рублева Наталья Владимировна

ФОРМИРОВАНИЕ КОНТИНГЕНТОВ БОЛЬНЫХ  
ФИБРОЗНО–КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ И ИХ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ В УСЛОВИЯХ СТАБИЛИЗАЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ  
СИТУАЦИИ

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Коломиец Владислав Михайлович

**Официальные оппоненты:**

Кочеткова Елена Яковлевна - доктор медицинских наук, доцент, ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая организационно-методическим отделом МНПЦБТ г. Москвы.

Русакова Лариса Ивановна - доктор медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии и статистики туберкулёза и новых информационных технологий.

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «09» июня 2015 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по адресу: 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза». Официальный сайт организации: [www.cniitramn.ru](http://www.cniitramn.ru)

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2015г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Противоэпидемические мероприятия по реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2011», подпрограмма «Туберкулёз» позволили улучшить эпидемическую ситуацию в стране и добиться её стабилизации. При этом нельзя говорить об устойчивости эпидемической ситуации в связи с развитием эпидемии ВИЧ–инфекции, ростом МЛУ МБТ, прежде всего, у больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких (ФКТЛ) (Нечаева, О. Б., 2014).

Контингенты больных ФКТЛ, являющиеся одним из основных резервуаров инфекции, остаются значительными, а их реабилитация, вследствие низкой эффективности лечения, требует высоких социально–экономических затрат (Богородская, Е. М., 2011; Reider, H. L., 1999).

Среди впервые выявленных форм ФКТЛ составляет 3,97–3,05, достигая даже 21,4% (Гордина А. В., 2011). Крайне тревожная тенденция в распространении ФКТЛ отмечалась в Курской области, где показатель заболеваемости лишь с 2008 по 2010 годы уменьшился и составил 5,09 – 3,92 на 100 тыс. населения.

Своевременное выявление больных ФКТЛ – определяющий фактор оздоровления эпидемиологической обстановки (Жаднов, В. З., 1999; Сельцовский, П. П., 2005). Из хронических больных, по данным М.И. Перельмана, не излечиваются около 70% (Перельман, М. И., 2010), а среди больных туберкулёзом, имеющих инвалидность, ФКТЛ составляет 42,7% (Вишневская, Л. К., 2005).

Недостаточная эффективность лечения данной категории больных также связана с высокой долей лиц, прерывающих курс лечения, с неполным соблюдением стандартов химиотерапии и слабой её организацией под непосредственным врачебным наблюдением (Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2009, 2010; Богородская, Е. М., 2007; Вольф, С. Б., 2011; Пунга В. В., 2006, 2010; Найговзина Н. Б., 2009).

Сохранение значительного резервуара туберкулёзной инфекции среди больных ФКТЛ, из которых более 60% – это лица с хроническим течением

процесса, на фоне постепенного нарастания частоты выявления лекарственной устойчивости возбудителя, требует дальнейшей интенсификации мероприятий по реабилитации именно этой категории больных (Левашов, Ю. Н., 2001; Мишин, В. Ю., 2004).

Выявление главных факторов риска развития ФКТЛ и разработка мероприятий по реабилитации данного контингента больных с учётом их психологического статуса является необходимым этапом дальнейшей реализации Национальных программ предупреждения распространения туберкулёза в России.

**Цель исследования.** Установить особенности формирования контингентов больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких в условиях стабилизации эпидемической ситуации с целью повышения эффективности лечебно–реабилитационных мероприятий в этой категории.

**Задачи исследования.**

1. Выявить медико–социальные факторы риска развития фиброзно–кавернозного туберкулёза лёгких, влияющие на его формирование, клиническое течение и эффективность лечения.

2. Изучить клинические особенности течения фиброзно–кавернозного туберкулёза лёгких, а также социально–психологические особенности контингентов больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких.

3. Установить эффективность лечения больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких в регионе.

4. Разработать программу лечебно–реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение развития фиброзно–кавернозного туберкулёза лёгких и повышение эффективности лечения данной категории больных.

**Научная новизна.**

Впервые изучены причины формирования контингентов больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких в регионе.

Впервые изучен социально–психологический статус лиц деструктивными формами туберкулёза лёгких, а также больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом в условиях стабилизации эпидемической ситуации.

Впервые разработана оригинальная методика количественной оценки приверженности лечению у больных с различными формами туберкулёза

лёгких, в том числе фиброзно–кавернозным туберкулёзом и определена степень её влияния на эффективность лечения.

Впервые апробирован иммуномодулятор «Циклоферон» и определены показания к его использованию у больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких.

Впервые разработана программа лечебно–реабилитационных мероприятий для пациентов фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких.

**Практическая значимость** диссертационной работы заключается в выявлении пациентов с повышенным риском развития ФКТЛ, среди которых следует отметить больных с различными формами туберкулёза лёгких, выявленных в фазе распада (79%); низкой приверженностью лечению, а также наличием факторов социальной дезадаптации (безработица, отсутствие семьи, пристрастие к алкоголю, пребывание в прошлом в местах лишения свободы), и факторов, влияющих на психо–функциональное состояние больных (фрустрация и стигматизация, обуславливающие неудовлетворительную приверженность лечению). Использование разработанной методики количественной оценки приверженности лечению позволило существенно уменьшить резервуар инфекции среди населения в регионе.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Фиброзно–кавернозный туберкулёз лёгких, существенно влияющий на стабильность эпидемической ситуации в регионе, формируется у больных под влиянием большого количества различных медицинских, социальных и психологических факторов, прежде всего, у больных с исходной деструктивной формой заболевания.

2. Клинические особенности фиброзно–кавернозного туберкулёза лёгких и его течение во многом определяются факторами психологического и социального характера, определяющими поведенческие реакции больных и их приверженность лечению, количественная оценка которой по разработанной методике имеет важное прогностическое значение.

3. Эффективность лечения у больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких определяется не только характером течения, длительностью основного курса лечения, наличием лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулёзным препаратам, но и целым рядом факторов, комплексно влияющих на приверженность пациентов лечению.

4. Приверженность лечению у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких повышается в ходе положительного эффекта от реализации программы лечебно-реабилитационных мероприятий, включающих применение иммуномодулятора «Циклоферон» и препарат, снижающий пристрастие к алкоголю «Омега – 3».

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационного исследования используются в практической работе Курского областного клинического противотуберкулёзного диспансера, а также Белгородского, Гомельского и Минского (Беларусь) областных противотуберкулёзных диспансеров; внедрены в учебный процесс на кафедре фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Определены основные направления, цель и задачи исследования. Проведен анализ и обобщены полученные результаты. Выполнен аналитический обзор научных публикаций по теме диссертационной работы. Отбор пациентов проводился в соответствии с критериями включения/исключения. Выполнено обследование и наблюдение больных с различными формами туберкулёза лёгких. Результаты исследования, их анализ, представление и внедрение в практику выполнены в полном объёме.

**Апробация работы.** Апробация проведена 24.12.2014 г. на заседании кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации докладывались на IX федеральном съезде фтизиатров России (2011 г.), 1 и 2 конгрессах «Национальная Ассоциации фтизиатров России» (2012; 2013 гг.), научных сессиях ГБОУ ВПО КГМУ (2009-2013 гг.) и молодых учёных ЦНИИТ (2012; 2013 гг.), федеральных (Москва, 2011 г.; С.-Петербург, 2011 г.), с международным участием (Москва, 2009; Белгород, 2012; 2013 гг.), научно-практических конференциях и заседаниях Курского областного общества фтизиатров (Курск, 2009-2014 гг.).

Доклад по практическому использованию авторской методики количественной оценки приверженности лечению больных туберкулёзом лёгких представлен в программу Международной конференции в Нью-Йорке (2013 г.).

**Публикации.** Основные положения диссертационной работы отражены в 23 научных работах, в том числе 5 работ, опубликованных в рецензируемых

научных изданиях. Соавтор 1 патента (RU № 2480206).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, который содержит 251 источник, в том числе 193 отечественных и 58 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами, 15 рисунками, 5 клиническими наблюдениями.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика клинических наблюдений и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование выполнено на кафедре фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период 2010 – 2014 гг.

Объектом исследования было 358 больных. Дизайн исследования зависел от поставленной задачи:

**1. Выявить главные факторы риска развития ФКТЛ, влияющие на его формирование, клиническое течение и эффективность лечения** – 182 человека – больные с различными формами туберкулёза лёгких, которые были распределены на группы:

I группа – **93 пациента** с разными формами впервые выявленного туберкулёза лёгких в фазе инфильтрации;

II группа – **89 пациентов** с разными формами впервые выявленного туберкулёза лёгких в фазе распада;

С целью определения факторов риска формирования ФКТЛ через 3 года от начала наблюдения, были сопоставлены некоторые особенности возникновения и течения туберкулёза у пациентов с наличием признаков активности туберкулёза (n=53) и у лиц с клиническим излечением (КИ) (n=118), выбыли из-под наблюдения (n=11).

**2. Изучить клинические особенности течения ФКТЛ, а также социально–психологические особенности контингентов больных ФКТЛ** – 176 чел. с различными вариантами течения: прогрессирующий – 48,9%, регрессирующий – 9,6%, стабильный – 41,5%. 1 группа – впервые выявленные пациенты (n=65); 2 группа – рецидивы (n=42); 3 группа – длительно болеющие

лица (n=69).

При поступлении в стационар пациенты всех групп были обследованы в соответствии с общепринятыми стандартами: физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, исследование мокроты методом бактериоскопии (в т.ч. люминесцентной) и посева на твёрдые питательные среды, результаты туберкулиновых проб (Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест®). Рентгенологическое исследование выполнялось с использованием методов традиционной рентгенотомографии, КТ, метода УЗИ. Анализировались жалобы, анамнез болезни и жизни, а также социально-экономические условия для определения качества жизни больного. Диагноз сопутствующих заболеваний верифицировали с привлечением «узких» специалистов и назначением соответствующей терапии выявленных заболеваний. Достоверность информации подтверждалась документальными данными – истории болезни, амбулаторные карты, рентгенархив. Все пациенты повторно были обследованы к моменту завершения интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) и через 3 года после взятия на учёт. Эффективность лечения оценивалась по критериям: прекращения бактериовыделения, рубцевания или уменьшения размеров полостей, явлений инфильтрации и количества очагов.

Кроме стандартных методов исследования использовались: методика оценки социальной активности, методика количественного определения приверженности лечению (№ заявки на изобретение 2013148315 от 29.10.2013г.), а также собственные методики ранней диагностики мелких каверн и оценки динамики ригидной каверны.

Истинные причины низкой приверженности больных лечению остаются не распознанными. В частности, остаются неясными психологические мотивы отказа больных от лечения. Для их выяснения нами предлагается анкета – опросник, составленная таким образом, чтобы выявлялись не только объективные факторы, мешающие лечению, например, побочное действие лекарств, или не сложившийся профессиональный контакт с медперсоналом, но и дана оценка таких субъективных факторов, как стресс, фрустрация, стигматизация, внушаемость и пристрастие к алкоголю. Анкета является сфокусированной, содержит только одну тему "Приверженность лечению больных туберкулёзом". Благодаря индивидуальному характеру анкеты врач



имеет возможность оценивать результаты тестирования и последующих бесед в сопоставлении с другими данными истории болезни. С помощью данной методики выделялись группы больных, нуждающиеся в психологической и социальной поддержке.

Для ранней диагностики малых деструкций в лёгких разработана методика, основанная на косвенных признаках начальной туберкулёзной каверны, когда в расчёт принимаются такие особенности рентгенологической картины, как воспалительная дорожка, идущая к корню лёгкого и объём очагов бронхогенной диссеминации (рацпредложение №1970–11 от 28.10.11 г.). Существуют трудности и при определении эффективности лечения больных ФКТЛ, вследствие очень медленной динамики основных критериев: прекращение МБТ и уменьшение полостных образований. С учётом этого в диагностике предложена и использована собственная методика оценки динамики фиброзной каверны при туберкулёзе лёгких (рацпредложение №1985–12 от 15.11.12 г.) путём выявления на рентгенограммах и томограммах «кольцевидных» теней, измерения их минимальных внутренних и максимальных наружных периметров. Измерение периметра неправильной кольцевидной тени даёт более точные результаты при определении толщины перикавитарной инфильтрации и внутренних казеозно-некротических масс, которые могут изменяться на фоне лечения. Вычисление индекса деструкции при ФКТЛ, позволит объективно диагностировать прогрессирующее или регрессирующее развитие фиброзной каверны и своевременно назначить корригирующее лечение.

### ***3. Установить эффективность лечения больных ФКТЛ в регионе.***

Этиотропное лечение больных ФКТЛ проводилось в соответствии с рекомендациями Приказа № 109, с учётом данных о лекарственной чувствительности МБТ и переносимости ПТП. По I режиму лечилось 37%, по IV режиму – 39%, по IIА режиму – 15% и по IIБ режиму – 9%. Кроме стандартных режимов ХТ, больным назначались другие виды лечения, направленные, в том числе, и на устранение побочных эффектов этиотропной терапии. Вопросы применения хирургических методов лечения рассматривались комплексно на заседаниях Центральной Врачебной Комиссии. В качестве патогенетических средств использовался препарат «Циклоферон» по модифицированной методике (RU № 2480206). С целью снижения пристрастия к алкоголю у больных ФКТЛ

рекомендовано назначение препарата «Омега–3» (рацпредложение №1969-11). Иммуномодулятор «Циклоферон» был назначен 56 чел. (32%). Препарат «Омега–3» получали 60 пациентов (34%).

***4.Разработать программу лечебно–реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение развития ФКТЛ и повышение эффективности лечения данной категории больных.***

Установлено, что в формировании ФКТЛ существенную роль играют такие факторы, как особый социальный статус и низкая социальная активность, слабая приверженность лечению, обусловленная особенностями психологического статуса, пристрастием к алкоголю, специфической интоксикацией и дыхательной недостаточностью. Поэтому эта категория больных нуждается в специально разработанной программе реабилитации, которую следует реализовывать одновременно с началом медикаментозной терапии. Была дана оценка эффективности лечебно–реабилитационных мероприятий, которая сравнивалась в четырёх подгруппах (3А, 3Б, 3В и 3Г) больных ФКТЛ.

3А – пациенты ФКТЛ, получавшие, кроме этиотропной терапии, комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий препарат «Циклоферон» (n=56) (20–впервые выявленные, 19–рецидивы и 17–длительно болеющие).

3Б – пациенты ФКТЛ, получавшие, кроме этиотропной терапии, комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий препарат «Омега–3» (n=60) (24–впервые выявленные, 21–рецидивы и 15–длительно болеющие).

3В – пациенты ФКТЛ, которые получали этиотропную терапию, а также комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, но им не были назначены препараты «Циклоферон» и «Омега-3» (n=30).

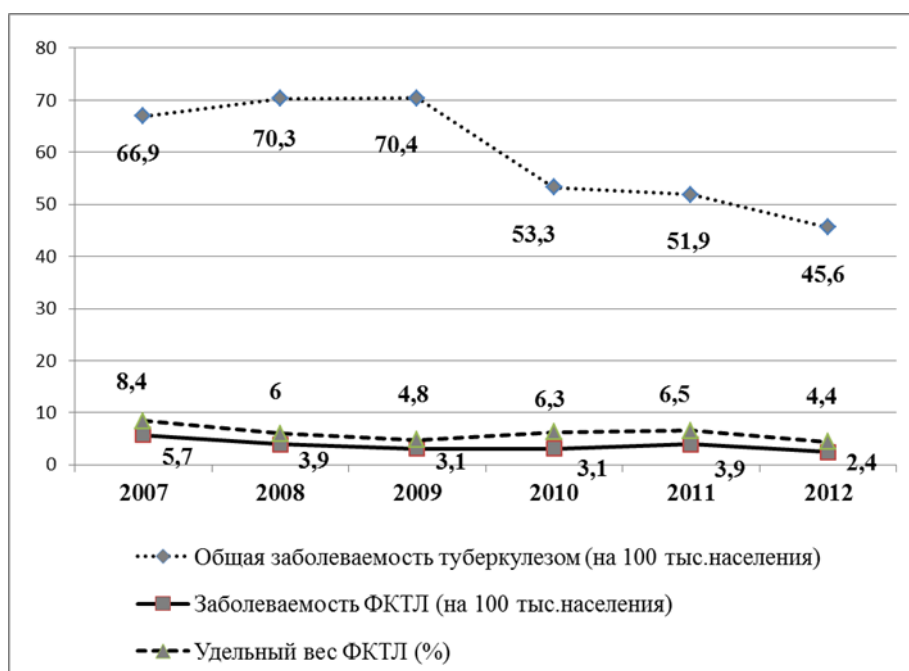
3Г – пациенты ФКТЛ получали только этиотропную терапию (n=30).

**Статистическая обработка полученных результатов**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ «STATISTICA». При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Доверительный интервал (ДИ) представлял собой диапазоны значений, который с определенной вероятностью ( $\alpha=0,05$  или 95%) включал в себя настоящее популяционное значение,  $p<0,05$  принимали за величину уровня статистической значимости.

С помощью факторного анализа предполагалось выявление скрытых (латентных) переменных факторов, отвечающих за наличие линейных статистических связей между наблюдаемыми переменными. Кластерный анализ использовался для группировки признаков в достаточно однородные (в отношении наблюдений) выборки с целью поиска неизвестных закономерностей связи признаков (или групп признаков). Результатом должны были стать группы признаков, обнаруживших статистически значимые взаимосвязи.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких занимает пятое место (7,3%) в структуре общей заболеваемости по региону. Методом математического прогнозирования с использованием критерия Фостера–Стюарта доказана положительная тенденция к снижению удельного веса ФКТЛ, однако эта тенденция не устойчива (рис. 1).

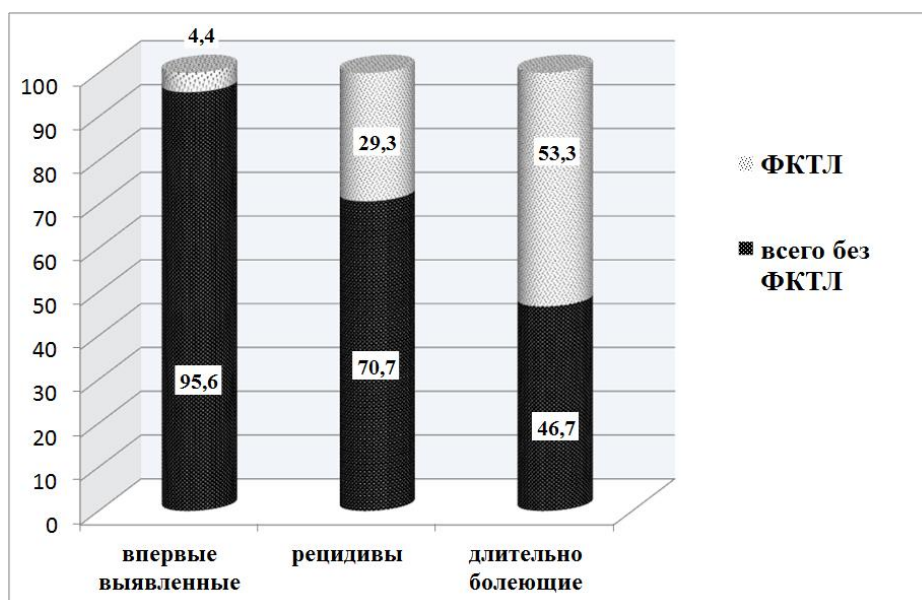


**Рис.1** – Динамика общей заболеваемости туберкулёзом, заболеваемость ФКТЛ и удельный вес ФКТЛ среди впервые выявленных больных в 2007– 2012 гг. в регионе.

Об этом свидетельствует высокая частота лекарственно-устойчивых форм МБТ среди больных ФКТЛ – 76,3%, из них МЛУ МБТ – 64,6%, среди больных с другими клиническими формами МЛУ составляет 35,6%. Наличие лекарственной устойчивости МБТ среди длительно болеющих (ДБ) лиц свидетельствует, прежде всего, о её вторичном происхождении, обусловленном перерывами в лечении, нарушениями пациентами больничного режима и низкой приверженностью. Эти же факторы существенно влияют на эффективность

лечения данной категории больных. В 2013 году среди лиц, умерших в результате прогрессирования ФКТЛ, удельный вес хроников составил 90,4%, и лишь 9,6% – среди впервые выявленных пациентов. Все эти данные свидетельствуют о высокой эпидемиологической опасности контингентов больных ФКТЛ, несущего серьёзную угрозу постоянного пополнения резервуара лекарственно устойчивой инфекции в обществе.

При рассмотрении структуры заболеваемости и поражённости туберкулёзом в Курской области в 2013 г. установлено, что среди впервые выявленных лиц удельный вес больных ФКТЛ составил 4,4%, среди ДБ лиц, находящихся на учёте – 53,3%. Такая существенная разница указывает на то, что ФКТЛ формируется в ходе эволюции других клинических форм (*рис.2*).



**Рис.2** – Структура заболеваемости и поражённости туберкулёзом в Курской области в 2013г.(%)

На *рис.3* представлены данные о пациентах 1-й и 2-й групп наблюдения через 3 года после взятия на учёт. После 3 лет наблюдения стойкое клиническое излечение среди лиц 1-й группы обнаружено в 81,6%, среди лиц 2-й группы - в 56%. У остальных лиц сохранялись признаки активного туберкулёза, среди лиц 1-й группы – в 18,4%, среди лиц 2-й группы – в 44,0% ( $P < 0,05$ ). Следовательно, в группе лиц, не имеющих деструктивные изменения в лёгких эффективность лечения по данным отдалённого наблюдения, была почти в 2,5 раза выше.



**Рис.3** – Течение туберкулёза у лиц 1-й и 2-й групп через 3 года наблюдения (%)

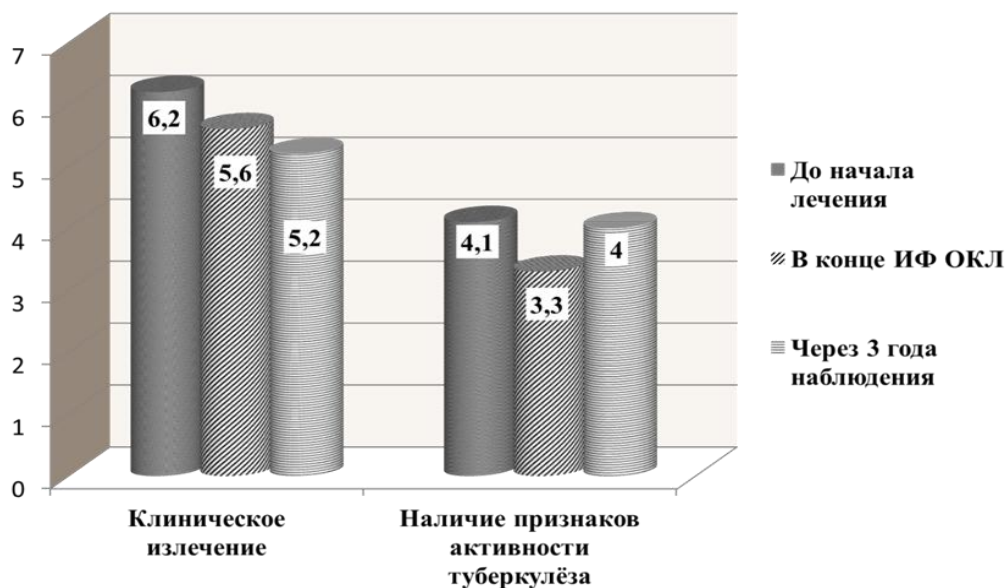
<i>Факторы риска среди лиц 1-й и 2-й групп</i>	<i>Клиническое излечение</i>	<i>Наличие признаков активности туберкулёза</i>
• Мужчины	34,5	78,4
• Отсутствие работы	4,1	46,8
• Интервал между первыми клиническими проявлениями болезни и моментом выявления	27,5	58,5
• Неудовлетворенность трудовой деятельностью	43,8	60,8
• Невнимание к здоровью и безразличие к своему заболеванию	36,4	56,6
• Злоупотребление алкоголем	15	40
• Нарушения б/режима, повлекшие за собой выписку из стационара	8	28

**Рис.4** – Факторы риска прогрессирования туберкулёза у лиц 1-й и 2-й групп наблюдения ( $P < 0,05$ ) (%)

На рис.4 показано, что частота факторов, определяющих нестойкость заживления у больных 1-й группы меньше, чем у больных 2-й группы. Такие факторы, как отсутствие работы, алкогольная зависимость и нарушения больничного режима, повлекшие за собой выписку из стационара, достоверно чаще наблюдались среди лиц 2-й группы наблюдения. Им присуща низкая социальная активность, отсутствие интереса к развлекательным мероприятиям,

политическим событиям, стремление к уединению, злоупотреблению алкоголем, невниманию к своему здоровью и безразличию к заболеванию. У этой же категории больных нарушения, повлекшие за собой выписку из стационара, наблюдались почти в три раза чаще по сравнению с 1-й группой (соответственно 28% против 8%;  $P < 0,01$ ) и более частые повторные госпитализации в стационар с кратковременным пребыванием на протяжении 3-х лет наблюдения.

Для комплексного учёта влияния этих факторов, возможности прогнозирования результатов лечения использована разработанная и апробированная анкета–опросник для оценки приверженности лечению больных туберкулёзом лёгких. Оценка этого показателя выполнена до начала лечения, в конце ИФ ОКЛ и через 3 года наблюдения. Установлено, что у больных с КИ средний показатель приверженности лечению (6,2 балла) уже в самом начале терапии был выше, чем у лиц с признаками активного туберкулёза после 3-х лет наблюдения (4,1 балла) ( $P < 0,05$ ). Эта тенденция сохранялась на низком уровне в течение всех лет наблюдения. У лиц 2-й группы средний показатель приверженности лечению по окончании ИФ ОКЛ снижался за счёт фрустрации, когда недостаточно быстрый эффект лечения не оправдывал надежд больного. Таким образом, низкая приверженность лечению, установленная по данным совокупного наблюдения, включающего оригинальное тестирование, является одной из причин прогрессирования туберкулёза (рис.5).



**Рис.5**—Средний показатель приверженности лечению больных с различными исходами на разных сроках наблюдения (в баллах) ( $n=171$ ),  $P < 0,05$

В 3-ю группу входили 176 больных ФКТЛ, в том числе (65-впервые выявленные, 42-рецидивы и 69-длительно болеющие лица). Лица трудоспособного возраста составили 79% (95% ДИ 73,0-82,5). Обследование пациентов проводилось дважды: при поступлении в стационар и к моменту окончания ИФ ОКЛ. Среди них не обращались в лечебные учреждения не туберкулёзного профиля, ничем не лечились 61,4% (95% ДИ 61,0-61,6). Амбулаторное лечение неспецифического характера (по поводу пневмонии) получали 20,5% (95% ДИ 20,3-24,4). В стационаре не туберкулёзного профиля с последующим переводом в ОКПТД находились 15,3% (95% ДИ 11,5-19,9).

У абсолютного большинства (84,1%; 95% ДИ 78,1-88,1) начало заболевания было постепенным. В 10% изменения в лёгких были выявлены после прохождения проверочного рентгенологического обследования. Острое начало заболевания выявлено в 5% случаев, в виде кровохарканья или кровотечения. Интоксикационный синдром диагностирован в 92% (95% ДИ 87,4-95,0) и не обнаружен лишь в 8% (95% ДИ 5,0-12,0). Субфебрильная температура зафиксирована в 60,2% (95% ДИ 59,9-60,4). Примерно у ½ больных общее состояние при поступлении в стационар (43%; 95% ДИ 42,4-43,0) определялось как удовлетворительное. Синдром бронхолёгочных поражений диагностирован у всех больных ФКТЛ. Продуктивный кашель чаще отмечался у хронических больных - 44% (95% ДИ 43,7-44,4), среди впервые выявленных - 34,3% (95% ДИ 34,0-39,3), среди рецидивов - 21,7% (95% ДИ 21,5-25,8). В остальных случаях отмечался сухой кашель - 15% (95% ДИ 11,5-19,9) и в 3% (95% ДИ 1,5-6,4) случаев кашель отсутствовал.

Рентгенологически при поступлении изменения в лёгких с двух сторон отмечались в 82,4% случаев (95% ДИ 77,0-85,5), чаще у больных с хроническим процессом (43%; 95% ДИ 47,7-43,1). Более 4-х каверн встречалось в 20% (95% ДИ 20,3-24,4) случаев, преимущественно у лиц с хроническим течением процесса (23% против 21% и 17%), которые неоднократно получали ХТ.

При исследовании мокроты с помощью метода люминесцентной микроскопии отсутствие бактериовыделения - 34% (95% ДИ 33,9-34,4); КУМ (1+) - 44% (95% ДИ 44,1-44,6) ( $P < 0,05$ ); КУМ (2+) - 21% (95% ДИ 21,0-25,0); в 23% (95% ДИ 23,2-27,5) – КУМ (3+). Исследование мокроты на плотных питательных средах выявило, что в 53% (95% ДИ 53,1-53,7) случаев отмечалось обильное бактериовыделение, в 23% (95% ДИ 23,0-27,5) – умеренное, в 11%

(95% ДИ 7,8-15,1) – скудное, в 12% (95% ДИ 8,8-15,8) отсутствовал рост культуры. Характер ЛУ возбудителя существенно различался в зависимости от характера течения процесса.

Таблица 1

## Характеристика лекарственной устойчивости у больных ФКТЛ

Характер ЛУ МБТ	Категория больных						Всего n=176	
	Впервые выявленные n=65		Рецидивы n=42		Длительно болеющие n=69			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МЛУ	1	1,5±1,5	6	14,3±5,5	28	40,6±6,0	35	20
Моно ЛУ	13	20,0±5,0	1	2,4±2,4	4	5,8±2,8	18	10
Поли ЛУ	17	26,2±5,5	18	43	19	27,5±5,4	54	31
ШЛУ	3	4,6±2,6	6	14,3±5,5	12	17,4±4,6	21	12
Лекарственная чувствительность	31	47,7±6,2	11	26	6	8,7±3,4	48	27

Устойчивость к одному препарату обнаруживалась чаще всего у впервые выявленных больных (20%; 95% ДИ 12,3-29,4), у них же отмечалась чувствительность ко всем препаратам – 48% (95% ДИ 39,6-56,0) ( $P<0,05$ ).

В группе пациентов ФКТЛ также отмечена низкая приверженность лечению. Так у 7% (95% ДИ 4,5-11,1) из них обнаружен крайне низкий показатель, названный нами как неудовлетворительный, представленный 2 стенами и сочетающийся с фактами нарушения больничного режима. У 91% (95% ДИ 86,2-93,8) ( $P<0,05$ ) приверженность лечению была в пределах 3-8 стенов и признана удовлетворительной с тенденцией к низкой. И лишь в 2% (95 ДИ 0,5-4,3) случаев она была хорошая в пределах 1-2 стенов по десятибалльной шкале.

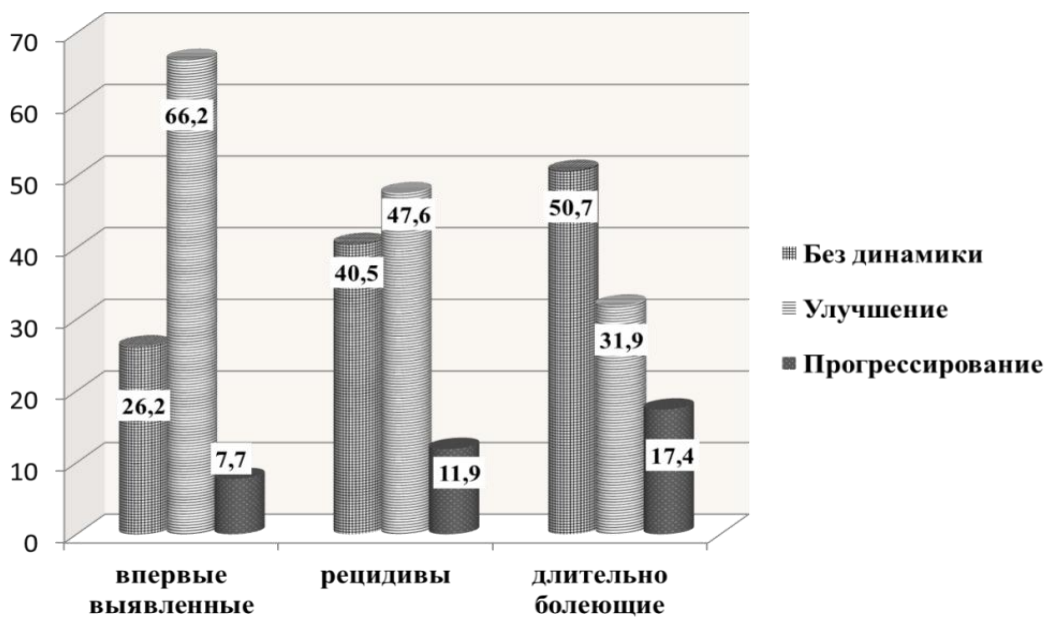
Низкая приверженность лечению у больных ФКТЛ сочеталась с факторами социальной дезадаптации, к которым относились: безработица – 46,6%, отсутствие семьи – 52,2%, пристрастие к алкоголю - 70%, миграция - 35%, пребывание в прошлом в МЛС - 28%. Более чем у половины больных отмечались такие факторы психо-функционального состояния, как повышенная фрустрация и стигматизация, сочетающиеся с неудовлетворительной приверженностью лечению. Все это неблагоприятно сказывалось на результатах лечения.

Фрустрация 5 и более баллов обнаружена у 43,2% больных (95% ДИ 43,0-43,5) с впервые выявленным процессом, против 21% (95% ДИ 21,0-25,0) при



рецидиве и 34 % (95% ДИ 33,9-34,5) при хроническом течении ( $P<0,05$ ). Стигматизация больше всего была выражена у больных с рецидивом туберкулёза лёгких – 88% (95% ДИ 83,1-91,2) и достоверно ниже при хроническом течении болезни – 40,3% (95% ДИ 40,1-40,7) ( $P<0,05$ ). Максимальные результаты показателей пристрастия к алкоголю в 8-9 баллов встречались при рецидивах (12%; 95% ДИ 8,8-15,8) и хроническом течении ФКТЛ (2%; 95% ДИ 0,8-5,0), но не зарегистрированы у впервые выявленных больных ( $P<0,05$ ).

Все эти факторы неблагоприятно сказывались на результатах лечения. На *рис.6* показано, что положительный эффект в виде исчезновения клинических симптомов, нормализации лабораторных показателей и благоприятной рентгенологической динамики достигнут в 66,2% среди впервые выявленных больных ФКТЛ, среди больных с хроническим течением - в 31,9%.

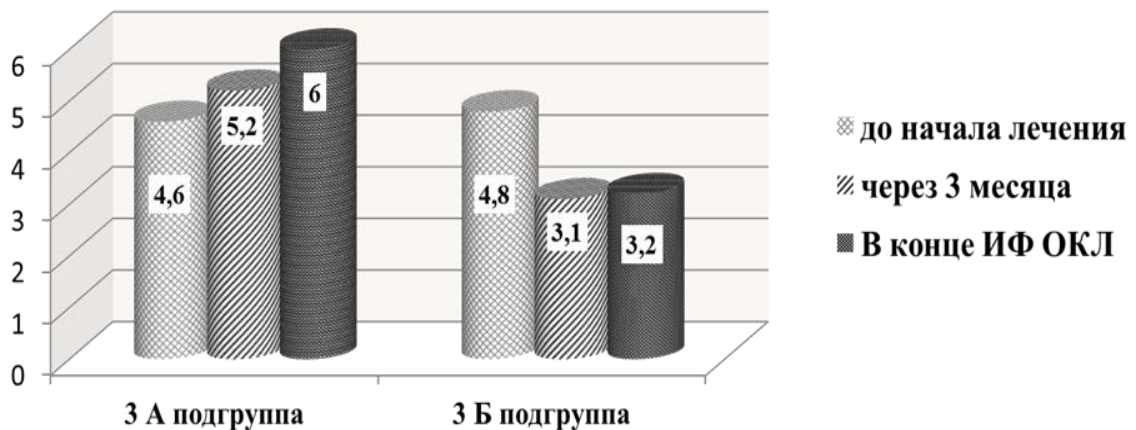


**Рис.6** – Эффективность лечения больных ФКТЛ в конце ИФ ОКЛ в зависимости от категории (n=176) (%)

Бактериовыделение прекратилось в 56% (95% ДИ 56,0-56,5), в 44% случаев (95% ДИ 43,5-44,1) бактериовыделение продолжалось, из них почти 70% были лица с хроническим течением ФКТЛ. В 61,4 % (95% ДИ 61,0-61,5) случаев отмечалась положительная рентгенологическая картина в виде уменьшения инфильтрации и размеров полостей, преимущественно среди впервые выявленных лиц – 77% (95% ДИ 67,6-85,1). В 21,6% (95% ДИ 21,5-25,6) не было существенной рентгенологической динамики. Отрицательная

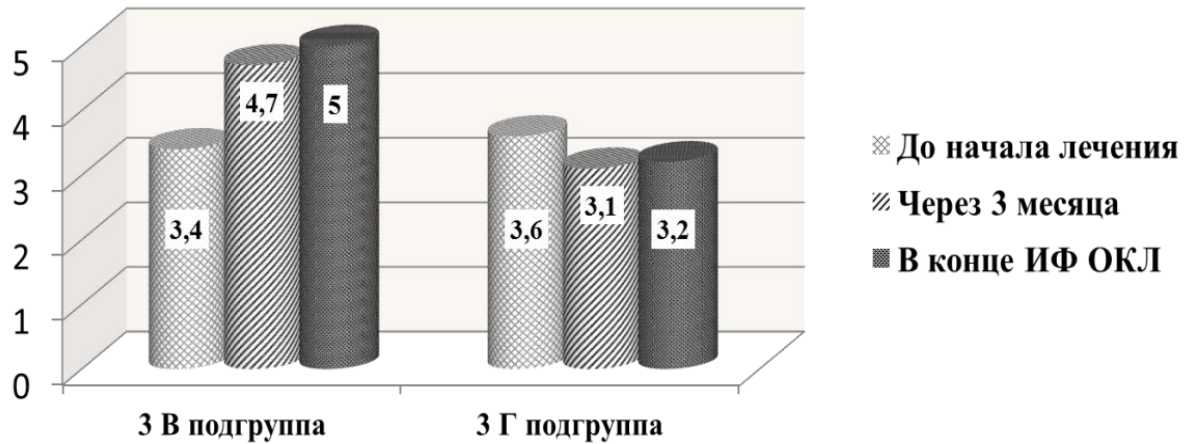
рентгенологическая картина отмечалась в 9,7% случаев (95% ДИ 6,6-13,6). Выписано из стационара с улучшением – 153 чел., 87% (95% ДИ 81,7-90,3), самовольно покинули отделение – 2 чел., 1% (95% ДИ 0,2-3,5), умерли – 21 чел., 12% (95% ДИ 8,8-15,8).

На основании результатов анкетирования нами проведено сравнение средних показателей приверженности лечению в 3А, 3Б, 3В 3Г подгруппах. В 3А подгруппе средний показатель приверженности лечению нарастал с 4,6 до 6 стенов и сопровождался положительной клинико-рентгенологической динамикой; в 3Б подгруппе, где эффективность лечения была низкой, средний показатель приверженности лечению снизился с 4,8 до 3,2 стенов и сопровождался повышением фрустрации и отрицательными поведенческими реакциями в виде частых нарушений больничного режима различного характера (рис. 7).



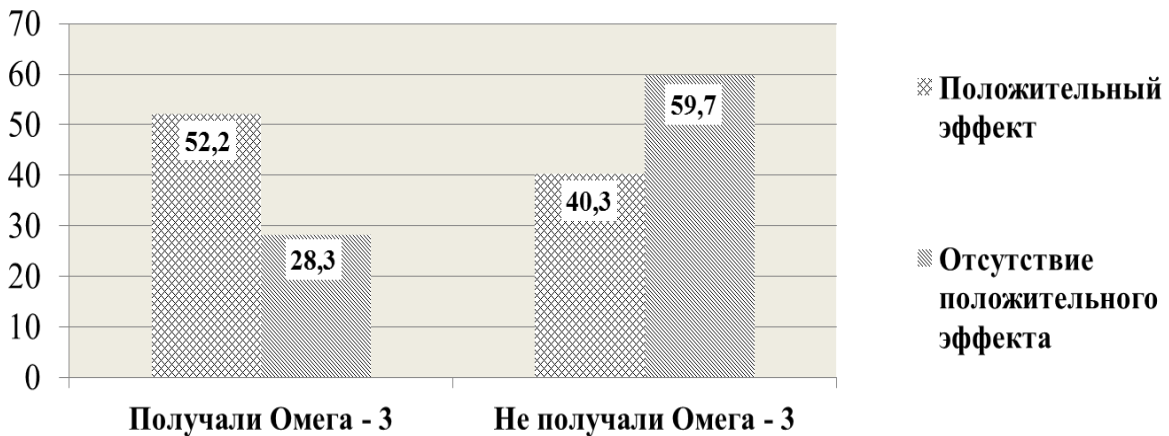
**Рис.7** – Средний показатель приверженности лечению в 3А и 3Б подгруппах больных ФКТЛ (в стенах) (n=116) (P<0,05)

В 3В подгруппе средний показатель приверженности лечению нарастал с 3,4 до 5 стенов и сопровождался положительной клинико-рентгенологической картиной. У больных 3Г подгруппы, получавших рутинное лечение после 3-х месяцев наблюдения, средний показатель приверженности лечению существенно не изменился, оставаясь в пределах 3,6 и 3,2 стенов (P>0,05), оставаясь на этом уровне на момент выписки из стационара. Эти больные были недовольны результатами лечения, нарушали больничный режим, пропускали приём препаратов (рис. 8).

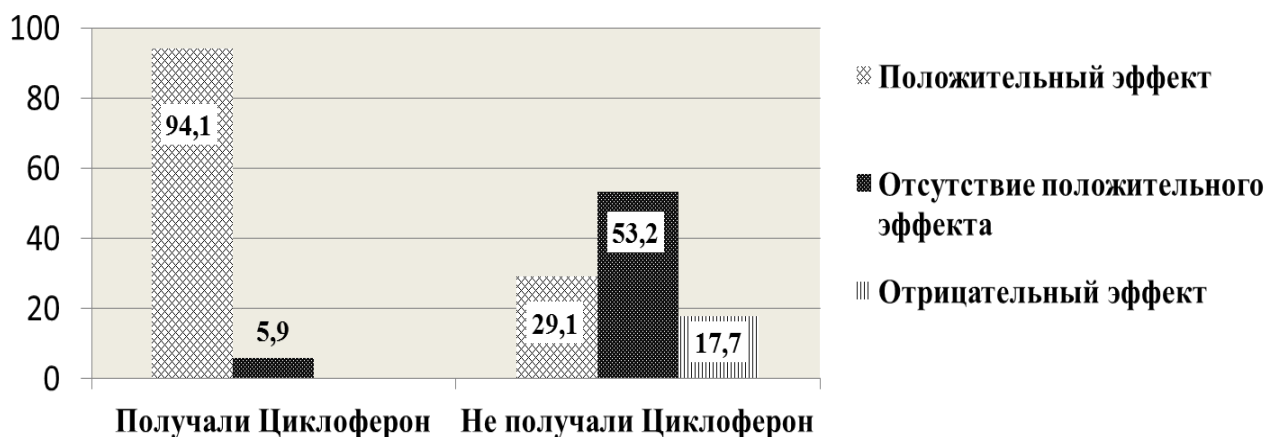


**Рис.8** – Средний показатель приверженности лечению в 3В и 3Г подгруппах больных ФКТЛ (в стенах) (n=60).

Значительные результаты получены при включении в комплексную лечебно-реабилитационную программу препаратов «Омега-3» или «Циклоферона». Так, у лиц, которые получали препарат «Омега-3», положительный эффект лечения достигнут в 52,2% против 40,3% в группе лиц, не получавших данный препарат. Кроме того, в 59,7% случаев отсутствовал какой-либо положительный эффект среди лиц, не получающих «Омега – 3»; среди лиц, получавших его, эта цифра составила 28,3% (рис. 9).



**Рис.9** – Эффективность лечения у больных ФКТЛ при применении препарата «Омега-3» (%) (P<0.05)



**Рис.10** – Эффективность лечения у больных ФКТЛ при применении препарата «Циклоферон» (%) ( $P < 0,05$ )

Наилучшие результаты в лечении больных ФКТЛ достигнуты при применении препарата «Циклоферон». При его назначении положительный эффект лечения достигнут в 94,1%, в то время как у лиц, не получающих «Циклоферон», эта цифра составила 29,1% (рис.10).

Как показал кластерный анализ, на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий влияет большое количество факторов. Наиболее тесно связаны между собой такие факторы, как пребывание в местах лишения свободы (Var 2), характер процесса (Var 6), режим лечения, назначенный с учётом характера лекарственной устойчивости (Var 13). При назначении препарата «Омега-3» отмечена связь таких факторов как, социально-психологический статус (Var 20), побочные эффекты лечения (Var 21) и низкий эффект от проводимой терапии (Var 22). При изолированном назначении препарата «Циклоферон» отмечена связь таких факторов, входящих в общий показатель приверженности лечению, как, состояние психологического статуса (Var 15), стресс (Var 16), стигматизация (Var 17), внушаемость (Var 18).

Для оценки влияния различных факторов на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий проведена статистическая обработка материала с помощью факторного анализа. Установлено, что неблагоприятные исходы лечения ФКТЛ наблюдаются у пациентов с хроническими формами заболевания ( $F6=0,89$ ); наличием полирезистентных к специфической терапии форм возбудителя ( $F8=0,65$ ) и среди лиц, освободившихся из МЛС ( $F2=0,34$ ). Изолированное присоединение препарата «Омега-3» приводит к уменьшению

экссудативной фазы воспаления ( $F7=0,65$ ) и выраженному положительному эффекту от проводимой ХТ у пациентов с неудовлетворительными бытовыми условиями, пристрастием к алкоголю ( $F3=0,47$ ); положительный эффект лечения ФКТЛ, осложнённого сопутствующими заболеваниями ( $F5=0,41$ ) и лекарственной устойчивостью МБТ к профильным антибактериальным препаратам ( $F8=0,38$ ) увеличивается при присоединении к специфической терапии препарата «Циклоферон».

## ВЫВОДЫ

1. Удельный вес больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких является одним из индикаторов эпидемиологической ситуации и составляет 7,3% в структуре общей заболеваемости в регионе.

2. К медико-социальным факторам риска формирования фиброзно-кавернозного туберкулёза относятся впервые выявленные различные формы туберкулёза лёгких в фазе распада – 79%; состояние социальной дезадаптации (отсутствие работы – 46,6%, отсутствие семьи – 52,2%, миграция – 35%, пребывание в местах лишения свободы – 28%, пристрастие к алкоголю – 70%.)

3. Клиническими особенностями течения фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких являются: частое наличие интоксикационного синдрома – 92%, синдром бронхолёгочных поражений – 100%, наличие бактериовыделения – 88%; к психо-функциональным факторам относятся: фрустрация у 43,2% и стигматизация у 88% больных, которые обуславливают неудовлетворительную приверженность лечению в 7% случаев. Хорошая приверженность лечению отмечена лишь в 2% случаев.

4. Использование индивидуализированных режимов антибактериальной терапии при лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких с учётом их приверженности позволяет повысить эффективность лечения: прекращение бактериовыделения у впервые выявленных лиц до 90% и клинического улучшения в 95%.

5. Эффективность лечения у впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких при применении лечебно-реабилитационных мероприятий, включающих использование препарата «Циклоферон» составляет  $94,1 \pm 3,33\%$ . Положительный эффект лечения у лиц, злоупотребляющих

алкоголем при применении препарата «Омега–3» зарегистрирован у  $40,3 \pm 6,28\%$ .

6. С учётом факторов риска формирования контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом, приоритетное противоэпидемическое значение имеет своевременное выявление туберкулёза и достижение эффективности лечения и реабилитации путём повышения приверженности лечению, использования индивидуализированных режимов этиотропной и патогенетической терапии, что позволяет выполнить различные по объёму и характеру оперативные вмешательства у 18% больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом.

7. Реализация лечебно-реабилитационных мероприятий на стационарном этапе лечения у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких позволяет повысить эффективность лечения и способствует в дальнейшем проведению противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработана и внедрена методика количественной оценки приверженности лечению у больных с различными клиническими формами туберкулёза лёгких, новизна которой находится на стадии экспертизы заявки на изобретение (№ заявки на изобретение 2013148315 от 29.10.2013г.).

2. С целью коррекции поведенческих реакций больных целесообразно проводить скрининговую оценку приверженности лечению регулярно, не реже 1 раза в 3 месяца, использовать возможности социально-психологической поддержки больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких.

3. Для повышения эффективности лечения больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких целесообразно использовать авторскую программу лечебно–реабилитационных мероприятий на этапе стационарного лечения у данной категории больных.

4. Разработана и внедрена методика использования препарата «Циклоферон» у больных фиброзно–кавернозным туберкулёзом лёгких, защищённая патентом на изобретение (RU № 2480206).

5. Разработана и внедрена методика использования препарата «Омега–3» у больных деструктивными формами, в том числе фиброзно-кавернозным

туберкулёзом лёгких, имеющих болезненное пристрастие к алкоголю, защищённая рационализаторским предложением (рацпредложение №1969-11).

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 81–85.

2. Коломиец В. М. Эффективность иммуномодулирующей терапии циклофероном при лечении туберкулеза легких / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева // Клинич. медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 56–59.

3. Способ иммунокоррекции основного курса лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких : пат. 2480206 Рос. Федерация МПК<sup>7</sup> А61Р7/04, А61Р31/06, А61К31 / В. М. Коломиец, А. А. Масленников, В. А. Гусева, Н. В. Рублева ; патентообладатель Курск. гос. мед. ун-т. – № 2012115329/15 ; заявл. 17.04.12 ; опубл. 27.04.13, Бюл. № 12.

4. Особенности клинического течения и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / В. М. Коломиец, В. А. Гусева, Н. В. Рублева, Ю. И. Шахова // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 142–147.

5. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулеза в условиях стационара / В. М. Коломиец, Н. Б. Дремова, А. В. Абрамов, Н. В. Рублева // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2011. – № 1. – С. 45–50.

6. Эффективность и экономичность основного курса лечения туберкулеза в условиях стационара / В. М. Коломиец, Н. Б. Дремова, А. В. Абрамов, Н. В. Рублева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 134–135.

7. Эффективность иммуномодуляторов в патогенетической терапии деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец, Н. В. Рублева, С. Б. Вольф, С. Н. Демидик // Лікі-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків : НФау, 2014. – С. 61–62.

8. Рублева Н. В. Оценка приверженности лечению больных туберкулезом легких / Н. В. Рублева, Н. В. Рачина, А. В. Гаранин // Научные стремления – 2013 : сб. материалов IV Междунар. науч.-практ. молодеж. конф. – Минск, 2013. – С. 140–144.

9. Рублева Н. В. Динамика каверн как индикатор эффективности лечения больных фиброзно – кавернозным туберкулезом легких / Н. В. Рублева // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 1-2 марта 2013 г.). – Курск, 2013. – Т. III. – С. 118–123.

10. Рублева Н. В. Количественная оценка динамики каверн у больных фиброзно – кавернозным туберкулезом легких на фоне лечения / Н. В. Рублева // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей : материалы Рос. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием. – М., 2013. – С. 56–57.

11. Рублева Н. В. О психосоматике туберкулеза / Н. В. Рублева, В. М. Коломиец, Н. В. Рачина // Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза : материалы науч.-практ. конф. – Орел, 2013. – С. 74–75.

12. Rubleva N. V. Pulmonary tuberculosis patient compliance / Rubleva N. V., Novikova S. N., Y. I. Lebedev // Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings : 1<sup>st</sup> International scientific conference (June 29). – New York, 2013. – Vol. 1. – P. 52–53.

13. Гаранин А. В. Приверженность лечению больных туберкулезом легких как социально – психологическая проблема / А. В. Гаранин, А. О. Кичигина, Н. В. Рублева // Декабрьские чтения. Инфекции в медицине-2013 : сб. материалов III Респ. науч.-практ. молодеж. конф. / каф. инфекц. болезней УО «Гомельский ГМУ», ООО «Лаборатория интеллекта». – Минск : Энциклопедикс, 2013. – С. 58–63.

14. Особенности психосоматики туберкулеза на современном этапе / В. М. Коломиец, Н. В. Рачина, Н. В. Рублева, А. О. Кичигина // Сборник тезисов II Конгресса ассоциации фтизиатров. – СПб., 2013. – С. 36–37.

15. Рублева Н. В. Влияние низкого комплаенса больных на формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза легких / Н. В. Рублева // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза



взрослых и детей : науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. Всемир. дню борьбы с туберкулезом. – М., 2012. – С. 101–103.

16. Рублева Н. В. Лечение и возможности реабилитации больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Н. В. Рублева // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации : материалы 1-го конгр. Асоц. «Нац. Асоц. фтизиатров». – СПб., 2012. – С. 34–36.

17. Рублева Н. В. Стигматизация и формирование комплаенса больных туберкулезом легких / Н. В. Рублева // Актуальные вопросы фтизиатрии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Белгород, 2012. – С. 47–48.

18. Рублева Н. В. Диагностика и характер течения перикардитов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Н. В. Рублева, Л. В. Аниканова // Молодежная наука и современность : материалы 77-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Курск, 2012. – Ч. II. – С. 220–221.

19. Рублева Н. В. Влияние этиопатогенетической терапии с использованием препарата «Циклоферон» на приверженность лечению больных туберкулёзом лёгких / Н. В. Рублева, Н. В. Рачина // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход : материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 77-летию КГМУ. – Курск, 2012. – С. 263–267.

20. Вонг Сун Джек. Ранняя диагностика свежих туберкулезных каверн / Вонг Сун Джек, Н. В. Рублева // Молодежная наука и современность : материалы 77-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Курск, 2012. – Ч. II. – С. 202.

21. Коломиец В. М. Эффективность иммуномодулирующей терапии больных с деструктивными формами туберкулеза легких / В. М. Коломиец, А. В. Абрамов, Н. В. Рублева // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации : материалы 1-го конгр. Асоц. «Нац. Асоц. фтизиатров». – СПб., 2012. – С. 38–40.

22. Рублева Н. В. Психосоматика туберкулеза в аспекте неудач современной интенсивной химиотерапии / Н. В. Рублева // Психология

здоровья и болезни: клинико-психологический подход : сб. материалов конф. – Курск, 2011. – С. 340–343.

23. Гусева В. А. Факторы эффективности реабилитации больных туберкулезом / В. А. Гусева, Н. В. Рублева, В. М. Коломиец // Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом : материалы Юбилейн. сес., посвящ. 90-летию ЦНИИТ РАМН. – М., 2011. – С. 59–60.

### Список сокращений

ДБ	длительно болеющие лица
ДТЛ	диссеминированный туберкулёз лёгких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФ ОКЛ	интенсивная фаза основного курса лечения
КИ	клиническое излечение
КТ	компьютерная томография
МЛС	места лишения свободы
МЛУ МБТ	множественная лекарственная устойчивость возбудителя
ОКПТД	областной клинический противотуберкулёзный диспансер
ПТП	противотуберкулезные препараты
ФКТЛ	фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких
ХТ	химиотерапия
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость возбудителя