

На правах рукописи

ЧУМОВАТОВ НИКИТА ВЛАДИМИРОВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно - исследовательский институт туберкулеза»

Научные руководитель:

Член – корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Эргешов Атаджан

Официальные оппоненты:

Иванова Диана Александровна, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы», ученый секретарь

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующая

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» декабря 2023 в 13.00 на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « » _____ 2023

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году отмечается увеличение количества больных туберкулезом (ТБ) во всем мире – 10,6 млн. человек, тогда как в 2020 году данный показатель составлял 9,9 млн. человек [Global tuberculosis report, 2022]. Количество умерших от туберкулеза в 2021 году в мире составило 1,6 млн. человек. Из них 187 000 человек – больные с сочетанием ТБ/ВИЧ. Также отмечается рост лекарственно – устойчивых форм туберкулеза. По данным ВОЗ в период с 2020 по 2021 гг. в мире было зафиксировано 450 000 случаев больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, что на 3% больше чем за 2020 год.

За последние годы наблюдается положительный тренд по снижению заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации. Если в 2016 году заболеваемость ТБ составила 53,3 чел. на 100 тыс. населения, то в 2021 году – 31,1 чел. на 100 тыс. населения [Васильева И.А., 2022]. В Российской Федерации распространенность МЛУ ТБ в 2021 году составила 16,4 на 100 тыс. населения. При этом, доля больных с широкой лекарственной устойчивостью от больных МЛУ ТБ составила 22,3% на конец 2021 года.

Одним из наиболее распространенных факторов риска для здоровья является курение табака. Многие исследования свидетельствуют о высокой распространенности курения среди больных ТБ [Brunet L., 2011; Gegia M., 2015]. Имеются данные о том, что сигаретный дым является фактором риска развития ТБ, способствующим прогрессированию активного специфического процесса и тяжести заболевания [Bates M.N., 2007; Sitas F., 2004]. Кроме того, многие исследования сообщают о неблагоприятных результатах лечения ТБ и формировании лекарственной устойчивости МБТ среди курящих больных [Lin N.N., 2007]. Доказано, что курение увеличивает риск более тяжелого течения туберкулеза легких и низкую эффективность лечения данных пациентов.

Курение табака и связанные с ним хронические заболевания усложняют своевременную диагностику ТБ легких, что приводит к снижению эффективности проводимого лечения, ухудшает его результаты и ведет к повышенному шансу формирования бронхообструктивного синдрома, фиброзных и цирротических изменений в легких [Kruijshaar M.E., 2010]. Исследование Корецкой Н.М. демонстрирует, что табакокурение в 15 раз увеличивает риск развития туберкулезного процесса, при этом степень риска повышается с учетом увеличения индекса курящего человека [Корецкая Н.М., 2017].

Однако, в настоящее время не проведены оценки риска более тяжелого течения туберкулеза легких при табакокурении. Отсутствуют исследования влияния табакокурения и туберкулезной инфекции на бронхиальную проходимость с оценкой эффективности лечения туберкулеза легких. При лечении туберкулеза у курящих табак пациентов не учитываются дополнительные риски развития клинических симптомов, негативно влияющих на эффективность стандартных противотуберкулезных лечебных программ.

Степень разработанности темы исследования

Существуют многочисленные исследования в мире по влиянию табакокурения на развитие туберкулеза легких [Шмелев Е.И., 2006, Yablonskii P.K., 2015]. Доказано, что курение увеличивает риск более тяжелого течения туберкулеза легких и низкую эффективность лечения данных пациентов. Курение и спровоцированные им хронические заболевания усложняют своевременную диагностику ТБ легких, увеличивают вероятность бактериовыделения, что приводит к снижению эффективности проводимого лечения, ухудшает его результаты и ведет к повышенному шансу формирования бронхообструктивного синдрома, фиброзных и цирротических изменений в легких [Burusie A., 2020].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких путем применения антитабачной программы в условиях стационара.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения туберкулеза легких среди курящих и некурящих больных.
2. Изучить проявления гиперреактивности бронхов у курящих и некурящих больных туберкулезом легких.
3. Изучить функциональные показатели у курящих и некурящих больных с туберкулезом легких в процессе лечения.
4. Разработать методику по диагностике и лечению табачной зависимости среди курящих пациентов с туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного стационара.
5. Оценить эффективность комплексного лечения туберкулеза легких на фоне отказа от табакокурения.

Научная новизна

Впервые проведена количественная оценка индивидуального относительного риска более тяжелого течения туберкулеза легких среди курящих больных.

Впервые изучено влияние табакокурения и туберкулезного воспаления на проявление гиперреактивности бронхов у больных туберкулезом легких.

Впервые разработана методика диагностики и лечения табачной зависимости среди курящих пациентов в условиях противотуберкулезного стационара.

Впервые изучено применение антитабачной программы на эффективность лечения больных туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного стационара.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования доказано, что табакокурение приводит к более тяжелому течению туберкулеза легких, а именно влияет на частоту

бактериовыделения, встречаемость распространенного туберкулезного процесса и полостей распада в легочной ткани. Продемонстрировано, что среди курильщиков наиболее часто встречается лекарственно–устойчивые формы туберкулеза с бактериовыделением и наличием сопутствующих заболеваний. В ходе исследования было установлено о наличии гиперреактивности бронхов среди курящих и некурящих больных.

По результатам исследования продемонстрировано повышение эффективности лечения курящих больных туберкулезом легких с помощью применения программы по отказу от табакокурения.

Полученные результаты могут способствовать внедрению в клиническую практику противотуберкулезных учреждений программы по отказу от табакокурения.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных в работе задач исследование проводилось в 3 этапа.

На 1 этапе проведено ретроспективное исследование, которое включало анализ историй болезни пациентов, поступивших на стационарное лечение за период с 2018 год по 2020 год.

Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз туберкулеза легких, активно курящие и никогда не употреблявшие табак больные. Критериями исключения являлись: неподтвержденный диагноз туберкулеза легких, больные употреблявшие табак ранее в анамнезе, наличие бронхиальной астмы и онкологических заболеваний. Согласно критериям включения, в исследование рассмотрено 60 пациентов. Из них 31 человек являлись курильщиками, 29 человек никогда не употреблявших табак.

На 2 этапе проводился проспективный набор пациентов, которые были разделены на три группы в зависимости от статуса курения. Всего в исследование включено 88 пациентов. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, подтвержденный диагноз туберкулеза легких, активное курение и никогда не употреблявших табак больные. Критерия

исключения: наличие бронхиальной астмы, ХОБЛ и онкологических заболеваний, неподтвержденный диагноз туберкулеза легких, потребление табака в анамнезе. Проведена оценка нарушений бронхиальной проходимости, которая включала выявление гиперреактивности бронхов и оценку функциональных показателей. Среди курильщиков проводилась оценка статуса курения с применением расчета индекса курящего человека, определения степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема, наличие симптомов отмены с помощью индивидуального опросника, определения степени мотивации к отказу от табакокурения с помощью теста Прохаска.

На 3 этапе для оценки эффективности проводимого лечения были отобраны 45 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких: по 15 больных из групп исследования. Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям: прекращение бактериовыделения, рассасывание очагово-инфильтративных изменений, закрытие полостей распада в легочной ткани через один, два и четыре месяца лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У курящих больных с туберкулезом легких чаще выявляется распространенный туберкулезный процесс, полости распада в легочной ткани, наличие бактериовыделения по сравнению с некурящими.

2. В группе курильщиков при поступлении наблюдается наличие гиперреактивности бронхов. Отказ от табакокурения приводит к нивелированию гиперреактивности бронхов к 4 месяцу противотуберкулезной терапии среди курящих больных. В группе некурящих больных также наблюдается гиперреактивность бронхов. При проведении противотуберкулезной терапии гиперреактивность бронхов полностью купируется к 4 месяцу лечения.

3. В группе курильщиков, отказавшихся от табакокурения, и среди некурящих при проведении противотуберкулезной терапии отмечается прирост показателя ОФВ1 и ФЖЕЛ к 4 месяцу лечения. В группе

курильщиков, продолжающих потреблять табак, прироста показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ к 4 месяцу лечения не наблюдается.

4. Разработанная методика по диагностике и лечению табачной зависимости среди больных туберкулезом легких демонстрирует, что среди курящих больных чаще встречается высокая степень никотиновой зависимости, наличие симптомов отмены и высокая мотивация к отказу от табакокурения.

5. Отказ от табакокурения повышает эффективность лечения туберкулеза легких среди курящих пациентов и достигает сопоставимых значений с некурящими больными.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом исследований (148 пациентов), использованием современных методов диагностики и лечения в соответствии с поставленными задачами, а также с применением современных методик статистического анализа.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на ежегодной научной конференции молодых ученых с международным участием ЦНИИТ 2021 г.; ежегодной научной конференции молодых ученых с международным участием ЦНИИТ 2022 г.; 32 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания Российского респираторного общества 2022 г.; III Республиканской научно – практической конференции «Проблемы выявления и лечения туберкулеза на современном этапе» Луганск 2023 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия и направлениям исследования: пунктам 4. Средства и методы диагностики социально – значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; 6. Персонафикация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ, клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах работы от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского литературного, клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации

Основные положения диссертационного исследования отражены в 6 опубликованных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 3 в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus. Получен 1 патент на изобретение.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационное исследование проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией» (регистрационный № 122041100206-7).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение,

выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 113 источников, в том числе 37 отечественных и 76 иностранных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 21 рисунками, 3 клиническими примерами.

Выражаю искреннюю признательность и благодарность за поддержку и неоценимую помощь по вопросам табакокурения при подготовке диссертационного исследования д.м.н. Антонову Николаю Сергеевичу и д.м.н., профессору Сахаровой Галине Михайловне.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач диссертационного исследования было проведено ретроспективно – проспективное открытое исследование.

Исследование состояло из 3 этапов (рисунок 1).

1 этап – проведена ретроспективная оценка особенностей течения туберкулеза легких у курящих больных с применением расчета индивидуальных относительных рисков.

2 этап – проведено проспективное когортное исследование, которое включало оценку нарушений бронхиальной проходимости среди курящих и некурящих больных. Этап включал разработку методики диагностики и лечения табачной зависимости в условиях стационара.

3 этап - проведена проспективная оценка эффективности комплексного лечения туберкулеза легких среди курящих и некурящих пациентов на стационарном уровне с применением методики по диагностике и лечению табачной зависимости с включением никотинзаместительной терапии.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На 1 этапе проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких. Поступившие на стационарное лечение пациенты в ФГБНУ ЦНИИТ были рассмотрены за период с 2018 год по 2020 год.

Согласно критериям включения и исключения, в исследование рассмотрено 60 пациентов с диагнозом туберкулеза легких. Из них 31 человек являлись курильщиками, 29 человек никогда не употреблявших табак. В группе курильщиков произведен ретроспективный анализ статуса курения. Анализ включал оценку длительности курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчетом индекса курящего человека.

Для оценки влияния табакокурения на течение туберкулеза легких оценивалась взаимосвязь курения табака с такими клиническими показателями, как распространенность туберкулеза, наличие полостей распада в легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и сопутствующие заболевания. Количественная оценка этой взаимосвязи проводилась с помощью метода расчета индивидуального относительного риска. Расчет индивидуальных рисков проводился по формуле:

$$RR = \frac{A \times D}{B \times C} = > 1,$$

где RR – относительный риск, А – число экспонированных среди больных лиц в страте 1; В – число неэкспонированных среди больных лиц в страте 1; С – число экспонированных среди больных лиц в страте 2; D – число неэкспонированных среди больных лиц в страте 2.

Далее определяли суммарную по всем стратам оценку наличия связи воздействие-заболевание. Для этого использовали следующий критерий:

$$\chi^2 = \frac{(|a_1 - A_1| - 0,5)^2}{V_1} = > 1$$

$$A_1 = \frac{n_{11} \cdot m_{11}}{n_1},$$

$$V_1 = \frac{n_{11} \cdot n_{01} \cdot m_{11} \cdot m_{01}}{n^2_1 \cdot (n_1 - 1)}.$$

Для подтверждения статистической значимости использовался критерий χ^2 , который рассчитывался по стандартной методике для независимых наблюдений.

На втором этапе проводилась оценка статуса курения среди больных группы исследования. Проводился подробный анализ статуса курения, который включал оценку длительности курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчетом индекса курящего (ИК) человека. Для оценки степени никотиновой зависимости всем пациентам проводился тест Фагерстрема, выявлялось наличие симптомов отмены с помощью индивидуального опросника. Мотивация пациентов бросить курить оценивалась по тесту Прохаска. Данный этап включал оценку нарушений бронхиальной проходимости (наличие гиперреактивности бронхов, оценка функциональных показателей) среди курящих и некурящих больных

На данном этапе проводился проспективный набор пациентов. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы в зависимости от статуса курения. На основании критериев включения и исключения в группу 1 включено 37 пациентов. В 1 группе исследования пациентам назначалась противотуберкулезная терапия согласно данным лекарственной устойчивости возбудителя, наличия сопутствующих нозологий и индивидуальной непереносимости. Среди пациентов 1 группы применялась методика по отказу от табачной зависимости в виде назначения никотинзаместительной терапии. НЗТ применялась с помощью никотинсодержащих препаратов в виде трансдермальных пластырей и жевательных резинок в течение 3 месяцев поэтапно по двум схемам лечения представленных ранее. В группу 2 было включено 26 пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких. Учитывая наличие низкой мотивации к отказу от табакокурения и желания продолжать употреблять табак, пациентам в группе 2 не применялась методика по отказу от табачной зависимости. В группу 3 было включено 25 пациентов, никогда не употреблявших табак. В группах исследования проводилась оценка

нарушений бронхиальной проходимости, которая включала оценку гиперреактивности бронхов и функциональных показателей легких по данным спирометрии.

На 3 этапе для оценки эффективности лечения были отобраны по 15 больных из каждой группы исследования с инфильтративным туберкулезом легких. Эффективность лечения туберкулеза легких оценивали в группах исследования через 1, 2 и 4 месяца. Эффективность проводимой противотуберкулезной терапии оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, рассасывание очагово – инфильтративных изменений и закрытие полостей распада по данным МСКТ ОГК.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 года), а также Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года) при утверждении локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В лечении туберкулеза использовались режимы химиотерапии, регламентированные в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также Федеральных клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» от 2020 года.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 13. Для каждой группы вычислялись медианные значения показателей (Me). Проверка гипотезы о равенстве медиан проводилась с помощью непараметрического критерия, основанного на медиане с расчётом квартилей. Также вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали метод Манна-Уитни, метод проверки зависимости в таблице сопряженности признаков 2×2 с применением критерия χ^2 (степень свободы

– 1) с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Количественная оценка зависимости клинических показателей туберкулеза легких от табакокурения проводили с помощью метода расчета индивидуального относительного риска. Для подтверждения статистической значимости величины относительного риска использовали критерий χ^2 , который рассчитывали по стандартной методике для независимых наблюдений. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первом этапе исследования нами изучены особенности течения туберкулеза легких среди курящих больных с количественной оценкой этой взаимосвязи с помощью метода расчета индивидуального относительного риска. Для оценки влияния табакокурения на течение туберкулеза легких оценивалась взаимосвязь курения табака с такими клиническими показателями туберкулеза легких, как распространённость специфического процесса, наличия полостей распада, бактериовыделения. На данном этапе исследования включено 60 пациентов. Из них 31 человек являлись курильщиками, 29 человек никогда не потреблявшие табак.

По результатам первого этапа исследования при изучении особенностей течения туберкулеза среди курящих больных было установлено, что распространенный туберкулезный процесс встречается чаще среди курильщиков, $p=0,01$. Было выявлено, что среди курильщиков достоверно чаще встречается наличие полостей распада ($p=0,02$) в легочной ткани и бактериовыделения ($p=0,02$).

Рассчитанный нами индивидуальный относительный риск (RR) фиброзно – кавернозного туберкулёза лёгких при табакокурении составил 4,48, критерий χ^2 - 2,77, однако статистической значимости не было получено. Рассчитанный нами индивидуальный относительный риск распространенного туберкулезного процесса при табакокурении составил 6,53, критерий χ^2 – 4,41, что соответствует уровню статистической значимости $p < 0,05$. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что риск наличия

распространённого туберкулёза почти в 4,5 раза выше именно среди курящих пациентов. Индивидуальный относительный риск полостей распада в легочной ткани составил 3,67, критерий χ^2 – 4,3, что соответствует уровню статистической значимости $p < 0,05$. Таким образом, табакокурение статистически значимо увеличивает риск наличия полостей распада в 4 раза. Относительный риск бактериовыделения при курении табака составил 3,45, критерий χ^2 – 5,08, что соответствует уровню статистической значимости $p < 0,025$. Таким образом, табакокурение статистически значимо почти в 3,5 раза увеличивает риск наличия бактериовыделения при заболевании туберкулезом.

Рассчитанные относительные риски основных клинических параметров течения туберкулёза представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Индивидуальный относительный риск особенностей течения туберкулеза легких при табакокурении

Показатель	RR	Уровень статистической значимости
Бактериовыделение	3,45	$p < 0,025$
Распространенность специфического процесса (поражение легочной ткани более 2 сегментов)	6,53	$p < 0,05$
Фиброзно – кавернозный туберкулез легких	4,48	Не значимо
Полости распада	3,67	$p < 0,05$
МЛУ/ШЛУ МБТ	1,91	Не значимо
Сопутствующие заболевания	2,94	Не значимо
4 и 5 режим химиотерапии	1,72	Не значимо

Значения показателя RR указывают на то, что бактериовыделение почти в 3,5 раза чаще встречается среди курящих больных. Наличие туберкулезного

процесса более чем в 2-х сегментах легочной ткани диагностируется у курящих больных в 6,5 раза чаще, а наличие полостей распада 3,6 раза чаще.

Для оценки наличия нарушений бронхиальной проходимости нами выбраны два легко используемых в клинической практике метода обследования: пикфлоуметрия и спирометрия. Оценка наличия бронхиальной проходимости и ее динамики на фоне проводимого лечения проводилась в группе курильщиков, получавших никотинзаместительную терапию и в группе курильщиков, продолжающих употреблять табак. Кроме того, проведена оценка нарушений бронхиальной проходимости среди пациентов с туберкулезом легких никогда не употреблявших табак.

Данный этап исследования проводился среди 88 больных туберкулезом легких. Больные были распределены на три группы с учётом статуса курения и наличия мотивации к отказу от табакокурения. В группу 1 включены 37 курящих больных, которые отказались от потребления табака с помощью никотинзаместительной терапии. В группу 2 включено 26 курящих больных, которые продолжали потреблять табак и отказались от никотинзаместительной терапии. В группу 3 включено 25 больных, никогда не потреблявших табак.

Во всех группах при поступлении была выявлена гиперреактивность бронхов (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика коэффициента К во всех группах

	1 неделя	12 неделя		
Группа 1 (Курильщики+НЗТ)	13	8,5		p=0,05
Группа 2 (Курильщики без НЗТ)	12,5	13		Значимости не получено
Группа 3 (Некурящие)	16	8		p=0,05
	Значимости между группами не получено	$p^{1-2}=0,051$ $p^{1-3}=0,39$		

В группах курильщиков отмечалось наличие гиперреактивности бронхов (коэффициент К-13 в группе 1 и 12,5 в группе 2 соответственно, $N < 10$). Применение методики по отказу от табакокурения в группе 1 привело к купированию гиперреактивности бронхов к 4 месяцу лечения (коэффициент К-8,5) (рисунок 2).

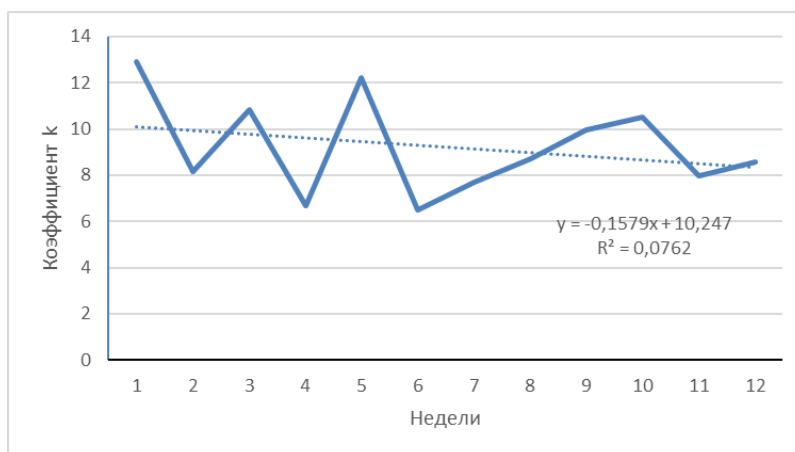


Рисунок 2 – Динамика коэффициента К в группе 1 (Курильщики + НЗТ)

В группе 2 при продолжении потребления табака в условиях противотуберкулезной терапии гиперреактивность сохранялась на прежнем уровне (коэффициент К-12,5) (рисунок 3).

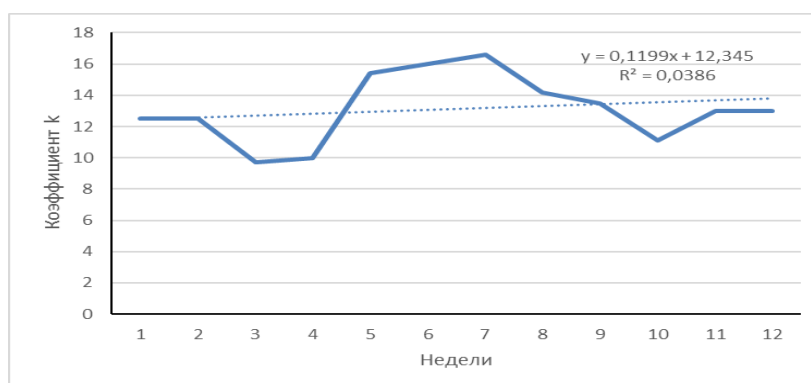


Рисунок 3 – Динамика коэффициента К в группе 2 (Курильщики без НЗТ)

В группе некурящих больных гиперреактивность бронхов более выражена (коэффициент К-16). При проведении противотуберкулезной терапии гиперреактивность бронхов полностью купируется к 4 месяцу лечения (коэффициент К-8) (рисунок 4).

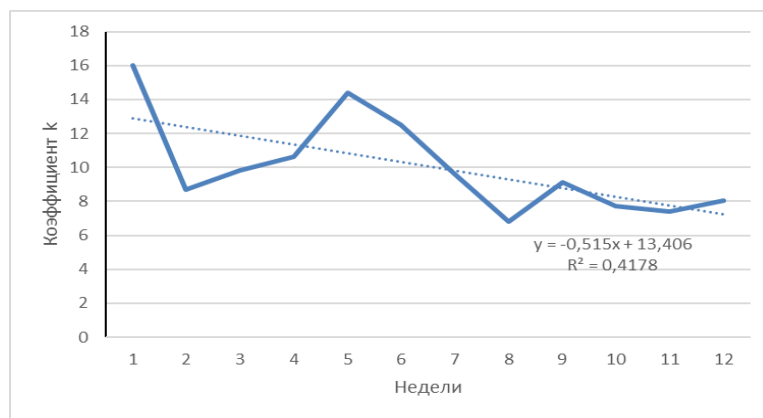


Рисунок 4 – Динамика коэффициента К в группе 3 (Некурящие)

Сравнительный анализ различий между группами с помощью метода Манна-Уитни подтвердил статистическую значимость выявленных различий. В группе 1 и в группе 2 при проведении мониторинга пикфлоуметрии в течение 1 недели от начала лечения статистической значимости не было получено, $p=0,47$. Через 12 недель мониторинга пикфлоуметрии положительный тренд по снижению гиперреактивности бронхов наблюдался в 1 и 3 группах, а в группе 2 гиперреактивность бронхов сохранялась на прежнем уровне, $p=0,051$. Состояние гиперреактивности бронхов по данным пикфлоуметрии у пациентов 1 и 3 групп к концу лечения достигло одинакового состояния и статистически значимо не различалось, $p=0,39$.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сильном влиянии как табакокурения, так и туберкулезного воспаления на возникновение гиперреактивности бронхов. Это подтверждается также тем, что на фоне проводимого противотуберкулезного лечения и отказа от табакокурения бронхиальная гиперреактивность снижается в динамике и к 4 месяцу лечения полностью нивелируется.

По статусу курения большинство пациентов относилось к курильщикам с высокой интенсивностью табакокурения, что привело к развитию у них никотиновой зависимости высокой степени с выраженным проявлением симптомов отмены. Наиболее часто преобладали такие симптомы отмены, как раздражительность, снижение внимания, беспокойство, подавленность, чувство нервозности, возбудимость.

Учитывая, что пациенты с туберкулезом легких длительное время находятся на лечении в стационаре и получают большой объем противотуберкулезной терапии, метод лечения никотиновой зависимости должен иметь высокую доказанную эффективность, обеспечивать длительное купирование симптомов отмены и быть легко применим в ежедневной клинической практике врача - фтизиатра. В связи с этим, нами была разработана методика по диагностике и лечению табачной зависимости для больных туберкулезом легких в условиях стационара. Для отказа от табакокурения нами выбрана никотинзаместительная терапия с применением комбинации трансдермального пластыря с жевательной резинкой.

Для оценки эффективности противотуберкулезной терапии проводился сравнительный анализ результатов лечения пациентов групп исследования через 1, 2 и 4 месяца. В группу 1 включены курящие больные, которым применялась методика по отказу от табакокурения с помощью никотинзаместительной терапии. В группу 2 включены курящие больные, которые продолжали потреблять табак на фоне проведения противотуберкулезной терапии. В группу 3 включены никогда некурящие больные. Для оценки эффективности проводимой противотуберкулезной терапии в группах исследования отобраны 45 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких. При анализе структуры больных не было получено статистических различий между группами исследования. Во всех группах исследования преобладало наличие впервые выявленных случаев, распространенного туберкулезного процесса по данным лучевых методов, бактериовыделение и наличие полостей распада в легочной ткани. Критериями эффективности лечения являлись сроки прекращения бактериовыделения, рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких и закрытия полостей распада по данным КТ ОГК.

Сроки и частота прекращения бактериовыделения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Сроки и частота прекращения бактериовыделения в группах исследования

n=33	1 месяц	2 месяца	4 месяца
Группа 1 (Курильщики+НЗТ), n=13	23,1%	61,5%	84,6%, $p^{1-2}=0,03$
Группа 2 (Курильщики без НЗТ), n=11	0%	18,2%	54,5%
Группа 3 (Некурящие), n=9	0%	66,6%	100%, $p^{1-3}=0,42$

Как видно из таблицы 3, прекращение бактериовыделение в группе 1 через 1 месяц проводимого стандартного противотуберкулезного лечения и применения никотинзаместительной терапии отмечалось в 23,1% случаев, через 2 месяца – 61,5%, через 4 месяца лечения – 84,6%. В группе 2, в которой не применялась методика по отказу от табакокурения, прекращение бактериовыделения через 1 месяц лечения не отмечалось, через 2 месяца установлено в 18,2% случаев, через 4 месяца лечения – 54,5%. В группе 3 через 1 месяца лечения прекращение бактериовыделения не отмечалось, через 2 месяца – 66,6%, через 4 месяца лечения – 100%. Уровень статистической значимости между группой 1 и группой 2 к 4 месяцу составил $p=0,03$. Статистической значимости между группой 1 и группой 3 к 4 месяцу не было получено $p=0,42$. Таким образом, статистически значимо бактериовыделение прекращалось раньше в группе пациентов, бросивших курить, по сравнению с продолжающими курить. Сроки рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани и закрытия полостей в группе пациентов, которые бросили курить, были выше по сравнению с пациентами, продолжающими курить (таблица 4).

Таблица 4 – Сроки и частота рассасывания очагово – инфильтративных изменений и закрытие полостей распада в легочной ткани в группах исследования

n=45	2 месяца	4 месяца
Рассасывание очагово – инфильтративных изменений		
Группа 1 (Курильщики+НЗТ), n=15	80%	93,3%, $p^{1-2}=0,03$
Группа 2 (Курильщики без НЗТ), n=15	53,3%	60%
Группа 3 (Некурящие), n=15	86,7%	100%, $p^{1-3}=0,31$
Закрытие полостей распада		
Группа 1 (Курильщики+НЗТ), n=13	30,8%	76,9%, $p^{1-2}=0,04$
Группа 2 (Курильщики без НЗТ), n=12	0%	50%
Группа 3 (Некурящие), n=9	33,3%	66,6%, $p^{1-3}=1,00$

Рассасывание очагово–инфильтративных изменений через 2 месяца проводимого лечения с применением никотинзаместительной терапии в группе 1 отмечалось в 80% случаев через 2 месяца, через 4 месяца – 93,3%. В группе 2 через 2 месяца лечения рассасывание очагово – инфильтративных изменений установлено в 53,3% случаев, через 4 месяца – 60%. В группе 3 через 2 месяца лечения рассасывание очагово – инфильтративных изменений установлено в 86,7% случаев, через 4 месяца – 100%. Уровень статистической значимости между группой 1 и группой 2 составил $p=0,03$. Статистической значимости между группой 1 и группой 3 не было получено $p=0,31$. Закрытие полостей распада в легочной ткани в группе 1 через 2 месяца проводимого лечения отмечалось в 30,8% случаев, через 4 месяца – 76,9%. В группе 2 закрытие полостей распада через 2 месяца не было отмечено, через 4 месяца лечения – 50%. В группе 3 закрытие полостей распада через 2 месяца отмечалось в 33,3%

случаев, через 4 месяца – 66,6%. Уровень статистической значимости между группой 1 и группой 2 составил $p=0,04$. Статистической значимости между группой 1 и группой 3 не было получено $p=0,73$.

Данный этап исследование показал, что лечение туберкулеза легких у курящих пациентов в сочетании с применением никотинзаместительной терапии для отказа от табакокурения имеет высокую эффективность по сравнению с лечением пациентов, продолжающих курить табак и не отличается от никогда не потреблявших табак. Таким образом, включение в комплексное лечение больных туберкулезом легких никотинзаместительной терапии на старте лечения позволяет достичь прекращения бактериовыделения и рассасывания очагово – инфильтративных изменений в более ранние сроки, что при наличии показаний к хирургическому лечению позволяет сократить срок предоперационной подготовки.

ВЫВОДЫ

1. У курящих больных туберкулезом легких чаще выявлялся распространенный туберкулезный процесс: 93,5% и 68,9% соответственно (RR-6,53, $p<0,05$) по сравнению с некурящими, полости распада в легочной ткани чаще выявлялись среди курящих больных: 77,4% и 48,3% соответственно (RR-3,67, $p<0,05$) по сравнению с некурящими, наличие бактериовыделения чаще устанавливалось среди курящих: 64,5% и 32,2% соответственно (RR-3,45, $p<0,025$) по сравнению с некурящими.

2. В группах курильщиков при поступлении отмечалось наличие гиперреактивности бронхов (коэффициент К-13 в группе 1 и 12,5 в группе 2 соответственно, $N<10$). Применение методики по отказу от табакокурения в группе 1 привело к купированию гиперреактивности бронхов к 4 месяцу лечения (коэффициент К-8,5). В группе 2 при продолжении потребления табака в условиях противотуберкулезной терапии гиперреактивность сохранялась на прежнем уровне (коэффициент К-12,5). В группе некурящих

больных гиперреактивность бронхов более выражена (коэффициент К-16). При проведении противотуберкулезной терапии гиперреактивность бронхов полностью купируется к 4 месяцу лечения (коэффициент К-8).

3. В группах пациентов, отказавшихся от табакокурения и продолжающих потреблять табак, при поступлении медиана показателя ОФВ1 составила 89,4% и 82,4% соответственно, в группе некурящих – 107,6%. К 4 месяцам лечения отмечался прирост показателя ОФВ1 в группе, отказавшихся от курения и некурящих (медиана составила 97% и 112,5% соответственно, $p=0,05$). В группе продолжающих потреблять табак медиана ОФВ1 не изменилась и составила 82,5%. Аналогичная тенденция наблюдалась по динамике ФЖЕЛ (медиана при поступлении среди курильщиков составила 89,4% и 84% соответственно, в группе некурящих – 115,2%). К 4 месяцам лечения отмечался прирост ФЖЕЛ в группе отказавшихся от курения и некурящих (медиана составила 97% и 115,4% соответственно, $p=0,05$). В группе пациентов, продолжающих потреблять табак, медиана ФЖЕЛ снизилась и составила 81,2%.

4. Разработанная методика по диагностике и лечению табачной зависимости среди больных туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного стационара демонстрирует, что среди курящих больных, отказавшихся от табакокурения, высокая степень НЗ установлена в 29,8% случаев, средняя степень - 24,3%, слабая степень - 18,9% и очень слабая степень - 27%. Среди курящих больных, продолжающих потреблять табак, высокая степень НЗ установлена в 50% случаев, средняя степень – 23,1%, слабая степень – 23,1% и очень слабая степень – 3,8%. Наличие симптомов отмены среди курящих больных, отказавшихся от табакокурения, отмечались в 62,2% случаев. Среди курящих больных, продолжающих потреблять табак, наличие симптомов отмены отмечалось в 76,9% случаев. Среди курящих больных, отказавшихся от табакокурения, высокая мотивация к отказу от табакокурения установлена в 59,5% случаев, слабая – 32,4%. В 8,1% случаев мотивация к отказу от табакокурения отсутствовала. Среди курящих больных,

продолжающих потреблять табак, высокая мотивация установлена в 50% случаев, слабая – 46,2%. В 3,8% случаев мотивация к отказу от табакокурения отсутствовала.

5. У больных с инфильтративным туберкулезом легких, отказавшихся от табакокурения, прекращение бактериовыделения отмечалось достоверно чаще через 4 месяца лечения по сравнению с продолжающими потреблять табак больными – 84,6% и 54,5% соответственно $p=0,03$, и достигало сопоставимых значений с некурящими больными – 100%, $p=0,42$. Рассасывание очагово-инфильтративных изменений отмечалось достоверно чаще через 4 месяца лечения по сравнению с продолжающими потреблять табак больными – 93,3% и 60% соответственно $p=0,03$, и достигало сопоставимых значений с некурящими больными – 100%, $p=0,31$. Закрытие полостей распада отмечалось достоверно чаще через 4 месяца лечения по сравнению с продолжающими потреблять табак больными – 76,9% и 50% соответственно $p=0,04$, и достигало сопоставимых значений с некурящими больными – 66,6%, $p=1,00$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным туберкулезом легких, употребляющих табак, рекомендована диагностика статуса курения, включающая оценку степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема, симптомов отмены с помощью индивидуального опросника и наличия мотивации к отказу от табакокурения с помощью теста Прохаска.
2. Больным туберкулезом легких, употребляющих табак, рекомендовано применение никотинзаместительной терапии в течение 3 месяцев с учетом оценки статуса курения в виде двух схем.
3. Рекомендовано включить в первичную медицинскую документацию методику диагностики и лечения табачной зависимости среди пациентов с туберкулезом легких с вложением листка-вкладыша.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чумоватов Н.В., Черных Н.А., Романов В.В., Антонов Н.С., Эргешов А.Э. Влияние курения табака на течение бронхообструктивного синдрома и туберкулезной инфекции // Вестник Центрального научно – исследовательского института туберкулеза. – 2021. - № 4. - С. 5–14. – DOI 10.7868/S2587667821040014.
2. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Романов В.В., Эргешов А.Э. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25. - №1. – С. 48-53 – <https://doi.org/10.17116/profmed20222501148>.
3. Чумоватов Н.В., Еремеев В.В., Эргешов А.Э. Влияние табачного дыма и никотина на иммунный ответ при туберкулезе и других заболеваниях легких // Медицинская иммунология. – 2022. – Т.24. - №3. – С. 455-462. – DOI:10.15789/1563-0625-EOT-2484.
4. Чумоватов Н.В., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Черных Н.А., Романов В.В., Эргешов А.Э. Анализ эффективности отказа от табакокурения у пациентов с туберкулезом легких в условиях стационара // Пульмонология. – 2022. – Т.32. - №6. – С. 869–875. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-869-875>.
5. Чумоватов Н.В., Черных Н.А., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Романов В.В., Эргешов А.Э. Индивидуальный подход в лечении пациента с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева, с длительным стажем табакокурения и декомпенсированным сахарным диабетом // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т.21. - №6. – С. 110-118. – <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-110-118>.
6. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. [и др.]. Особенности клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза легких у курящих больных. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 3 (24) – С. 57-64. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-7-3-57-64.

7. Патент № 2801915 С1 Российская Федерация, МПК А61F 13/02, А61К 9/70, А61К 31/465. Способ лечения никотиновой зависимости у пациентов с туберкулезом легких : № 2022113176 : заявл. 17.05.2022 : опубл. 18.08.2023 / Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова, В.В. Романов, Н.А. Черных, Н.В. Чумоватов, А. Эргешов; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
КТ – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерии туберкулеза
МИТ – модифицированный Индекс Тиффно
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НЗТ – никотинзаместительная терапия
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТБ – туберкулез
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХТ – химиотерапия
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость