

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Батищева Татьяна Леонидовна

**ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА
ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Анна Владимировна Мордык

Омск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Основные тенденции развития эпидемической ситуации по туберкулезу в современных условиях.	14
1.2 Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях.	18
1.3 Эффективность лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, её обуславливающие.	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	39
2.1 Дизайн и материал исследования.	39
2.2 Методы исследования.	44
2.3 Методы статистического анализа.	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	50
3.1 Выявление и классификация факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных.	50
3.1.1 Предварительный анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.	50
3.1.2 Предварительный анализ влияния характеристик и клинических проявлений специфического процесса на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов.	62
3.1.3 Предварительный анализ влияния составляющих комплексной терапии на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.	73
3.1.4 Оценка влияния патогенетических факторов: эндогенной интоксикации	

и нарушений общей реактивности организма на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.	89
3.1.5 Оценка степени влияния выделенных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов.	96
3.1.6 Определение предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных.	100
3.2 Выявление и классификация факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов.	113
3.2.1 Предварительный анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов.	113
3.2.2 Предварительный анализ влияния характеристик и проявлений специфического процесса на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально-сохранных пациентов.	124
3.2.3 Разведочный анализ влияния составляющих комплексной терапии на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов. . .	131
3.2.4 Оценка влияния патогенетических факторов: эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально сохранных пациентов.	146
3.2.5 Оценка степени влияния выявленных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного	

туберкулеза у социально-сохранных пациентов.	153
3.2.6 Определение предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения у социально-сохранных больных инфильтративным туберкулезом легких. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально-сохранных больных. .	156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	163
ВЫВОДЫ.	184
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	190
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	214

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В последние годы на территории Российской Федерации отмечается стойкое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза [65; 106], при этом проблема не утратила своего значения, а приобрела новые черты, к которым относятся туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) и ВИЧ-ассоциированный туберкулез [60; 62; 109; 110].

Туберкулез – инфекционное заболевание, наиболее приоритетными направлениями по борьбе с ним являются выявление его новых случаев и их клиническое излечение [53; 135; 136]. В первую очередь, опасность в плане распространения инфекции представляют больные туберкулезом, сопровождающимся бактериовыделением, часто сочетающимся с распадом легочной ткани, в зависимости от наличия дополнительных факторов риска, составляющие наиболее опасные в эпидемиологическом плане очаги туберкулезной инфекции, с расширением их территориальных границ [8]. Для данных пациентов не приемлемы стационарзамещающие технологии, до абациллирования им необходимо находиться в круглосуточном стационаре [115]. При этом эффективность лечения впервые выявленных больных невысока, по результатам года терапии удастся достичь закрытия полости распада у 61,7 % впервые выявленных больных, прекращения бактериовыделения – у 69,8 %, клинического излечения – у 35,7 % [11; 65; 96; 106]. Из этого следует, что у каждого третьего больного туберкулез может приобрести хроническое течение.

Самой частой формой туберкулеза в структуре впервые выявленных больных остается инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), на долю которого приходится от 63 до 80 % [40; 62]. Следовательно, проблема повышения эффективности лечения впервые выявленных больных – это в первую очередь проблема излечения ИТЛ, в связи с чем и было предпринято настоящее исследование.

Степень разработанности темы диссертации

На сегодняшний день имеется ряд работ, посвященных вопросам изучения факторов, оказывающих влияние на течение и исход ИТЛ. Баринбойм О. Н. (2009) выявлено, что неэффективность лечения больных туберкулезом достоверно ассоциирована с сочетанием трех и более социальных факторов риска, высоким уровнем полиморбидности, возрастом старше 40 лет, наличием множественных деструктивных изменений в легких, распространенного плевропневмофиброза, большого размера каверн, выраженного интоксикационного синдрома, слабой динамики процесса через 60 доз интенсивной фазы химиотерапии, низким уровнем комплайенса. Автором предложена формула прогноза эффективности основного курса лечения, разработанная на основе результатов множественного регрессионного анализа по исходным клиническим данным и начальной динамике туберкулезного процесса [6]. Хазова Е. Ю. (2012) показала, что предикторами неблагоприятного исхода туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных (44,4 % больные с ИТЛ) на госпитальном этапе являются: социальная дефектность, употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [115].

Дударовой Т. П. (2013) установлено, что низкая эффективность комплексной терапии в первую очередь связана со снижением темпа закрытия полостей распада в легочной ткани на фоне применения стандартных режимов противотуберкулезной терапии. Автором дана количественная оценка вероятности сохранения полостей распада в зависимости от исходной выраженности жалоб на торакальные боли, размеров туберкулезного инфильтрата, показателей системного воспалительного ответа, продемонстрирована информативность показателей аффективного статуса в отношении замедленного закрытия полостей распада [29].

Волчегорским И. А., Новоселовым П. Н. (2012) на основе дискриминантного анализа получен алгоритм прогнозирования неэффективности стандартного лечения ИТЛ, базирующийся на интегративном учете показателей торакальной боли, СОЭ, содержания циркулирующего церулоплазмينا,

активности γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, продемонстрирована возможность прогнозирования неэффективности лечения ИТЛ по данным комплексного клинического, гематологического и биохимического обследования больных перед началом терапии [80].

В имеющихся работах, как правило, выделяются либо клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных, отсутствуют сведения о классификации предикторов, рекомендации носят эмпирический характер. Таким образом, задача выделения предикторов неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких остается нерешенной в полном объеме.

Цель исследования

Выявление предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза для оптимизации тактики ведения данной категории больных.

Задачи исследования

1. Выявить факторы, связанные с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, определить их прогностическую значимость и классифицировать.

2. Выявить факторы, связанные с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения у социально-сохранных больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, определить их прогностическую значимость и классифицировать.

3. Оценить влияние эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности больных инфильтративным туберкулезом легких (в общей когорте и у социально-сохранных пациентов) на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения (по величинам индексов крови ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ Даштаянца в разные сроки лечения).

4. Создать модели прогнозирования исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у всей когорты пациентов и у социально-сохранных больных.

Научная новизна

Впервые выделены и классифицированы факторы, достоверно влияющие на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза у общей когорты впервые выявленных больных и социально-сохранных пациентов, действующие в данном регионе. Выявлено, что у общей когорты и социально-сохранных больных есть общие факторы, обладающие предикторной значимостью: наличие распада легочной ткани, отрывов от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии. Только для общей когорты больных предикторами неблагоприятного исхода являлись статус безработного трудоспособного возраста, социальная дезадаптация пациента, наличие дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний, нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в частности – сочетание желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией туберкулеза. Для когорты социально-сохранных больных дополнительно предикторами неблагоприятного исхода стационарного лечения были: образовательный ценз пациента, наличие бактериовыделения с МЛУ МБТ; развитие желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией, изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового.

Впервые оценены связи между исходом стационарного этапа лечения, выраженностью эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма, определяемых по величинам индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ Даштаянца), рассчитываемым в разные сроки лечения. Установлено отрицательное влияние величины ЛИИ через 1 месяц после начала лечения выше средних значений нормы, ИСЛК выше 1,96 усл. ед., ИРО менее 50 ед., ЯИ Даштаянца более 1,0 при поступлении на формирование неблагоприятного исхода

стационарного этапа лечения.

Разработаны бинарные логит-регрессионные модели прогнозирования исходов стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких, для общей когорты и социально-сохранных пациентов, на основе модели для общей когорты создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких», подготовлены методические рекомендации «Прогнозирование исхода инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных» для врачей фтизиатров.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделение основных предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких и разработанные на их основе модели прогнозирования позволяют совершенствовать лечебно-диагностический процесс, определяя тактику ведения пациента с учетом имеющихся в каждом случае социальных, социально-психологических, эпидемиологических, клинических особенностей пациента и туберкулезного процесса.

Использование в практике работы врача-фтизиатра расчета диагностических индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ) в разные сроки пребывания в стационаре позволит повысить точность определения тяжести состояния пациента и установить необходимость проведения и объем дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии, что позитивно отразится на результатах стационарного этапа лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу прогнозирования исхода стационарного этапа лечения больных впервые выявленным ИТЛ. Объект исследования: больные

впервые выявленным ИТЛ. Предмет исследования: медико-биологические, организационные, эпидемиологические, социальные, клинические, патогенетические факторы, оказывающие негативное влияние на течение и исход ИТЛ. Гипотеза исследования: выделение основных предикторов, неблагоприятного исхода впервые выявленного ИТЛ и создание на основе полученных данных модели прогноза позволит разработать методические рекомендации для врачей фтизиатров по ведению пациентов, имеющих различные факторы риска и, тем самым, совершенствовать существующую систему организационных, лечебно-диагностических мероприятий для повышения эффективности лечения данной категории больных. В исследовании использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, бактериологические, рентгенологические), математические методы (статистические). Исследование проводилось на базе КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» и КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4».

Статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики, корреляционный (Спирмена и тета-корреляционный), анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2), расчет отношения шансов; предикторная значимость факторов, оказывающих влияние на исход заболевания, подтверждена процедурой бинарной логистической регрессии, на основе результатов которой разработаны модели прогнозирования и создана шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного ИТЛ.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами, связанными с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза, обладающими предикторной значимостью, для общей когорты больных являются: социальная дезадаптация пациента, употребление психоактивных веществ,

распространенность процесса, наличие желудочно-кишечных расстройств и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленных химиотерапией туберкулеза, отрывов от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии, величина ЛИИ более 1,6 усл. ед. и через месяц от начала лечения, ИСЛК более 1,96 усл. ед, ИРО менее 50 ед. и ЯИ более 1,0 ед. при поступлении в стационар.

2. Для когорты социально-сохранных больных кроме одинаковых с общей когортой пациентов предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения – наличие отрывов от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии, желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией, прогностической значимостью обладают образовательный ценз пациента, наличие бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ), изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового.

3. Величина индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ Даштаянца), характеризующих выраженность эндогенной интоксикации и степень нарушения общей реактивности организма в разные сроки лечения, является фактором, связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения, и позволяет своевременно корректировать выявленные нарушения и улучшить результаты лечения.

Степень достоверности

Достоверность результатов определяется достаточным объемом изучаемых выборок, применением принципов, методов доказательной медицины, информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на: 2-ой

Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные вопросы организации противотуберкулезной деятельности: подготовка к переходу в систему ОМС, курация» (Омск, 2013); 2-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Тверского областного противотуберкулезного диспансера (Тверь, 2013); на 23-ем национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013); 24-ом национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 2014); 3-ем конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); 4-ом конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр фтизиатрии и фтизиохирургии, патологической физиологии, общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России номер государственной регистрации 01201463369.

Внедрение результатов исследования

На основании данных диссертации разработана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких» и подготовлены методические рекомендации «Прогнозирование исхода инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных» для врачей фтизиатров.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии и ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в практику медицинских учреждений Омской области (КУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, КУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 9 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 231 источником, из которых 92 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 64 таблиц и 1 рисунка.

Личный вклад автора

Автор осуществила сбор первичной документации, сформировала базы данных, провела статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовила материалы для публикации и внедрения результатов в практику, сформулировала основные положения, выводы и подготовила диссертационную работу.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основные тенденции развития эпидемической ситуации по туберкулезу в современных условиях

Несмотря на отмеченную рядом экспертов тенденцию по улучшению отдельных показателей, эпидемическая ситуация по туберкулезу, по-прежнему, продолжает оставаться напряженной в ряде стран и регионов [1; 3; 60; 126; 154; 161].

Согласно оценке ВОЗ, в мире в 2014 г. заболели туберкулезом 9,6 миллионов человек: 5,4 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,0 миллион детей, что, в среднем, составило 133 случая на 100 000 населения [174; 229]. Среди заболевших около 12 % были одновременно больными ВИЧ-инфекцией [152; 174; 229; 230], 28 % были выходцы из стран Африканского региона и 58 % – Юго-Восточного региона и Западной части Тихого океана [171; 226; 227]. По данным 2014 г. в число 3 стран с наибольшей заболеваемостью вошли Индия, Индонезия и Китай (23 %, 10 % и 10 % мирового объема, соответственно) [174; 229; 230]. В этих странах ежегодно заболевает почти половина из всех заболевших туберкулезом в мире, только в Индии и в Китае возникает 35 % всех новых случаев и рецидивов туберкулеза. В 2014 году насчитывалось 1,5 миллиона случаев смерти от туберкулеза: 1,1 миллиона случаев смерти у лиц без ВИЧ-инфекции и 390 000 случаев смерти у ВИЧ-положительных. По мнению экспертов ВОЗ, задача остановить и обратить вспять заболеваемость туберкулезом к 2015 году была достигнута в 16 из 22 стран с высоким бременем туберкулеза. Показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 1,5 % в год по сравнению с уровнем 2000 года. Уровень смертности от туберкулеза в мире к 2015 году был на 47 % ниже, чем в 1990-х годах и цель снижения на 50 % почти достигнута. Общемировой показатель распространенности туберкулеза в 2015 году был на 42 % ниже, чем в 1990-х годах [174; 229; 230].

Наибольшая заболеваемость туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ отмечена в Таджикистане, Республике Молдова, Казахстане, Кыргызстане, Узбекистане и Румынии [154; 170; 171; 176]. Количество заболевших в России составило 35,7 % от всех заболевших в странах Европейского региона, Россия входит в число 18 стран, где борьба с туберкулезом является приоритетной задачей [150; 168; 173]. К концу 2015 г. в Европе отмечено высокое бремя туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), 15 из 27 стран с самым высоким бременем МЛУ ТБ находятся в Европейском регионе [229]. К ним относятся: Азербайджан, Армения, Беларусь, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина, Эстония. Усилия по профилактике и лечению туберкулеза признаны недостаточными: 360 000 человек ежегодно заболевают туберкулезом, из них 75 000 инфицированы МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, 38 000 умирают [229]. Разработан и принят новый «План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг.», ключевыми целевыми ориентирами которого являются: сокращение смертности от туберкулеза на 35 %, уменьшение числа новых случаев туберкулеза на 25 % по сравнению с уровнем 2015 г., успешное лечение 75 % всех диагностированных больных МЛУ туберкулеза [161; 171].

В России к 2015 г. отмечены значительные изменения уровня заболеваемости туберкулезом [65; 126; 127; 174]. С 2009 г. заболеваемость начала снижаться, достигнув в 2015 г. значения 57,7 на 100 000 населения (2009 г. – 82,6) [1; 60; 65; 76].

Риск заболевания туберкулезом в России для мужчин выше в 2,6 раз, чем для женщин. Это отношение уменьшилось на 20 % от уровня 2002 г., когда оно было равно 3,2. В целом, в настоящее время мужчины составляют 68,2 % среди всех впервые заболевших [3; 103; 127].

Смертность за этот период снизилась с 16,8 (2009 г.) до 9,2 (2015 г.) [60; 127]. В 2015 г. по сравнению с 2009 г. на 6 % снизилась распространенность туберкулеза (с 185,1 до 129,1 на 100 000 населения), показатель рецидивов

туберкулеза снизился на 2,7 % (с 12,0 до 9,8 на 100 000 населения) [60; 108; 127]. На этом фоне почти в 2 раза выросла заболеваемость туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения России: от 4,4 в 2009 г. до 8,2 на 100 000 населения в 2015 г. [62; 108; 127].

При высокой распространенности среди населения инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), ВИЧ-инфекция способствует переходу инфицирования в заболевание, и ведет к развитию вторичной эпидемии туберкулеза [63; 108; 115; 128; 229]. Эффективность лечения туберкулеза у больных в сочетании с ВИЧ зависит от стадии иммунодефицита, от приема антиретровирусной терапии [52; 150; 195; 196; 222]. Среди больных туберкулезом, состоявших на диспансерном противотуберкулезном учете в конце 2015 г., 17,3 % больных имели ВИЧ-инфекцию. Распространенность туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией растет: 2009 г. – 10,2; 2012 г. – 14,3; 2015 г. – 19,7 на 100 000 населения [57; 62; 64; 108; 115; 128].

Распространенность туберкулеза с бактериовыделением – снизилась на 30,6 % (с 77,8 до 54,0 на 100 000 населения). Распространенность наиболее тяжелой и эпидемиологически опасной формы – фиброзно-кавернозного туберкулеза легких – снизилась на 9,7 % (с 17,5 до 15,8 на 100 000 населения); общая инвалидность по причине туберкулеза – на 40,7 % (с 55,4 до 32,8 на 100 000 населения) в сравнении с уровнем 2009 г. [2; 65, 108; 128].

Сибирский и Дальневосточный федеральные округа (СФО и ДФО) характеризуются наиболее неблагоприятной эпидемической обстановкой по туберкулезу в стране [9; 43; 44; 51; 95]. В СФО смертность от туберкулеза в 2 раза выше среднего значения показателя по России и снижается более медленными темпами с периодическими подъемами на отдельных территориях округа [95; 127; 128; 161]. Заболеваемость туберкулезом в СФО к началу 2015 г. составила 88,4 на 100 000 населения (2010 г. – 121,5). При сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции – 12,5 на 100 000 населения (2012 г. – 12,1) [60; 62; 95; 127; 210]. Показатель распространенности туберкулезом составил 241,1 на 100 000 населения (2012 г. – 262,2). Инвалидность по туберкулезу – 58,7 на 100 000 населения (2012 г. – 65,3).

Показатель смертности от туберкулеза постоянного населения - 17,1 на 100 000 населения (2012 г. – 19,9). Смертность от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией – 23,2 на 100 000 населения (2012 г. – 7,0) [60; 93; 127; 131].

Заболеваемость туберкулезом населения Омской области за период с 2010 по 2015 гг. снизилась с уровня 115,2 до 82,4 случаев на 100 тыс. населения в 2015 г., однако данный показатель почти в 1,5 раза превышал таковой в целом по России (57,7 на 100 000 населения) и был на 6,8 % ниже, чем в среднем по СФО (88,4 на 100 000 населения) [65; 95; 127]. Показатель распространенности туберкулезом составил 176,7 на 100 000 населения (в СФО на 26,7 % выше – 241,1). Показатель смертности от туберкулеза постоянного населения составил 13,0 на 100 000 населения (в СФО на 23,9 % выше – 17,1) [65; 95; 127].

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, сохраняется высокой доля бактериовыделителей, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя, растет число рецидивов туберкулеза [77; 85; 95; 185; 229; 230].

За период с 2010 г. в России распространённость МЛУ ТБ выросла с 22,0 в 2010 г. до 25,5 в 2015 г. [60; 94]. Особую тревогу вызывает неуклонный рост числа впервые выявленных больных, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ и ШЛУ – с 7,8 % в 2002 г. до 23,0 % – в 2015 г. [82; 84; 127; 151]. О высокой частоте распространения в России резистентного и мультирезистентного туберкулеза у вновь выявленных пациентов сообщает ряд авторов [38; 41; 77; 95; 128; 159].

По мнению многих авторов, распространение МЛУ туберкулёза и низкая эффективность лечения связаны с генотипом МБТ, в частности с генотипом W-BEIJING [41; 102; 140; 173; 230]. Проблема лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МЛУ МБТ, грозит качественно новым витком эпидемии туберкулеза в мире [201; 204], так как в этом случае развивается ситуация, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны [23; 26; 79; 208; 230].

Таким образом, в течение последнего десятилетия достигнута стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации. В последние

годы отмечено снижение показателей заболеваемости и смертности. Однако эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания остается невысокой. Значительно вырос уровень первичной МЛУ МБТ. Распространение туберкулеза, вызванного возбудителем с МЛУ, является серьезной проблемой российского здравоохранения [77; 98]. В настоящее время с внедрением ускоренных методов диагностики резистентности возбудителя появилась возможность своевременного назначения адекватной индивидуализированной химиотерапии впервые выявленным больным с первых дней нахождения в клинике [98; 184; 188].

В связи с этим, нам представляется актуальными изучение влияния комплекса эпидемиологических, экологических, медико-биологических и социальных факторов на развитие эпидемиологической ситуации и эффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий в регионе с сохраняющейся напряженностью эпидемиологической обстановки.

1.2 Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях

В современных условиях туберкулез органов дыхания составляет 95 % от всех случаев заболевания. В структуре легочных форм лидирующее положение занимает инфильтративный туберкулез легких, диагностируемый у 65–75 % среди всех вновь выявленных больных [40; 46; 113; 126], в Омской области таковой составляет, в среднем, 73,3 % [46; 51].

В клинической структуре туберкулеза, обусловившего летальный исход заболевания, по данным Т. В. Глумной (2008), на долю инфильтративного туберкулеза легких приходится 18,6 %. При посмертной диагностике заболевания инфильтративный туберкулез легких выявляют у 12,5 % умерших [19; 178]. Исходя из этого, изучение особенностей течения инфильтративного туберкулеза легких, является чрезвычайно актуальным.

Анализ демографических характеристик больных показал, что в течение

последних 10 лет максимальный процент заболевших инфильтративным туберкулезом легких наблюдался в возрасте 20–29 лет, увеличилась доля лиц 60 лет и старше [35; 46; 108; 221].

Среди лиц с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких мужчины составляли 64,7 %, и имело место достоверное снижение доли мужчин среди заболевших. Соотношение мужчин и женщин составило 1,8 : 1, выявлена тенденция к росту удельного веса женщин репродуктивного возраста среди заболевших [46; 103; 217]. Сельские жители преобладали над городскими (62,1 %) [5; 27; 209]. Сравнительное изучение социального статуса больных показало рост их образовательного уровня: лиц с начальным и незаконченным средним образованием было 13,0 %, со средним и средне-специальным 80,0 %, с высшим 6,0 %. В соответствии с ростом образовательного ценза уменьшилась доля лиц, занимающихся физическим трудом с 55,0 % до 26,0 %. Удельный вес служащих остался почти неизменным, составив 13,0 %. Обращала на себя внимание высокая доля медицинских работников (38,1 %) среди заболевших служащих. Учащиеся и студенты составили 7,0 % и 3,0 %; выросла доля пенсионеров с 4,8 % до 11,8 % и инвалидов по общему заболеванию с 3,9 % до 5,2 %. Особенно возрос удельный вес неработающих лиц трудоспособного возраста (до 38,6 %). Значительно уменьшилась доля лиц, не имеющих семьи (до 18,3 %); увеличилась – проживающих в благоустроенных квартирах до 51,6 %, снизился удельный вес лиц, в разное время пребывавших в исправительно-трудовых учреждениях (с 19,0 % до 10,5 %) [4; 27; 108]. Однако следует отметить, что вредные привычки были значительно распространены [228]: страдали хроническим алкоголизмом или злоупотребляли алкоголем соответственно 26,1 %, курили 61,4 % [21; 27; 100; 199; 216].

Резко возросла роль семейных и родственных контактов: до 30,7 %, что свидетельствует о большей выраженности роли экзогенной суперинфекции в развитии туберкулезного процесса [166; 167; 168; 220]. Отмечался и постепенный рост значения профессионального контакта – до 7,8 %, что связано с высоким удельным весом медицинских работников среди заболевших [46].

Констатировано и увеличение доли лиц с сопутствующими заболеваниями группы риска – до $(58,8 \pm 4,0)$ %. Преобладающими являлись хронические неспецифические заболевания легких, возросшие до $(38,6 \pm 3,9)$ %, хронический алкоголизм – $(18,3 \pm 3,1)$ %, сахарный диабет – $(5,2 \pm 1,8)$ %, а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [14; 46; 133; 146; 179] и ВИЧ-инфекция [158; 178; 223; 225].

При изучении характеристик туберкулезного процесса было установлено снижение удельного веса ограниченных бисегментарных процессов. Увеличилась доля деструктивных процессов, что связано с большей распространенностью процесса, обусловленной, очевидно, более выраженным экссудативным характером воспаления [25; 61; 118]. У лиц с бессимптомно протекавшим туберкулезом легких Н. М. Корецкой отмечен распад легочной ткани в 27,3 % случаев, несмотря на то, что в этой группе больных преобладали ограниченные процессы [40]. Е. А. Григорьева отметила, что удельный вес полостей распада диаметром 2 см и более увеличился в 1,5 раза (35 % против 21,2 %), а множественных деструкций (2 и более) – с 33,3 % до 40,1 % [21].

Доля бактериовыделителей осталась стабильной, но изменились свойства возбудителя, что проявилось ростом первичной лекарственной устойчивости микобактерий с $(4,3 \pm 2,4)$ % до $(49,5 \pm 5,0)$ % [21; 39]. Монорезистентность была отмечена у 44 % больных, имеющих первичную лекарственную устойчивость, а у 56 % имела место полирезистентность. Анализ причин высокого уровня первичной лекарственной устойчивости, в том числе полирезистентности, позволил установить у 54 % наличие в анамнезе контакта с туберкулезными больными: у 30 % – семейный контакт, у 16 – в пенитенциарных учреждениях, у 8 – производственный. Необходимо отметить, что бактериовыделение отличалось своей массивностью (только бактериологическим методом МБТ были обнаружены лишь у 28,2 %) [40; 77; 78; 198].

Анализ путей выявления заболевания в динамике показал рост доли активно выявленных больных, при этом количество больных инфильтративным туберкулезом легких, имеющих клинические симптомы заболевания в течение

различных сроков, и не обращавшихся за медицинской помощью, а выявленных при профилактическом флюорографическом обследовании составило 24,0 % [90]. Сравнение сроков прохождения профилактического флюорографического обследования, предшествовавших заболеванию, показало, что в течение первого года заболевание развилось у 35,3 %. Каждый 3-й больной не проходил профилактическое флюорографическое обследование в течение 3-х и более лет [66; 121]. Заболевание одинаково часто выявлялось при профилактическом флюорографическом обследовании и при обращении, а в декретированные сроки обследовались лишь 34,5 %. Необходимо отметить, что каждый 3-й из контактных имел еще и заболеваний группы риска, т. е. имела место неудовлетворительная работа как общей лечебной сети, так и противотуберкулезной службы [78; 90; 183].

Изучение начальных проявлений инфильтративного туберкулеза показало, что удельный вес острого его характера был 33,3 %, что напрямую связано с высоким удельным весом распространенных процессов, деструкции и бронхогенного обсеменения, выявленных нами у больных инфильтративным туберкулезом легких в настоящее время [46]. Доля осложненного течения заболевания возросла с 22,0 до 28,9 %. У 19,2 % имело место сочетание двух и более осложнений [86; 87; 200]. Еще одной особенностью инфильтративного туберкулеза легких, выявленной рядом авторов, был высокий удельный вес внелегочных локализаций туберкулезного процесса: до 14,4 %, причем он нарастал в динамике [9; 40; 61].

Клинические проявления инфильтративного туберкулеза легких претерпели значительные изменения: отмечено уменьшение частоты таких симптомов интоксикации, как слабость, повышение температуры, потливость, наблюдалось несоответствие между объемом поражения легочной ткани, частотой выявления распада и выраженностью этих симптомов, что, вероятно, обусловлено менее внимательным отношением к своему здоровью, имевшимся у пациентов в современных условиях [46; 124]. Доказательством этого является и тот факт, что лишь 15,7 больных отмечали такой симптом, как похудание, хотя дефицит веса от

5 до 36 кг имели 77,1 %. Из бронхолегочных симптомов следует отметить учащение одышки и кровохарканья до 30,1 % и 9,2 % соответственно. Катаральные явления в легких, несмотря на большой объем поражения и высокую частоту распада легочной ткани, в динамике стали выслушиваться значительно реже – у 22,2 % больных [21; 39; 66].

Изменения в гемограмме проявлялись характерными для туберкулезного процесса сдвигами: лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопенией, моноцитозом, ускорением СОЭ. Имело место снижение частоты сдвига лейкоцитарной формулы влево, и она составила лишь 0,6 %, а также снижение частоты моноцитоза до 6,5 %, т. е. в современных условиях при инфильтративном туберкулезе, изменения этих показателей наблюдались реже, чем прежде [21; 39; 46; 147].

Нарушения интерферонового статуса выявлены до начала лечения практически у всех больных впервые выявленным туберкулезом [55; 107; 156; 162]. У больных с ИТЛ: в 85,7 % – зафиксировано снижение способности к продукции ИФН- α , в 47,6 % – к продукции ИФН- γ , в 8 % – повышение уровня сывороточного интерферона, в 25,4 % – повышение уровня спонтанно продуцируемого интерферона. Кроме этого, установлены изменения клеточной чувствительности и резистентности к действию интерферонов, определяемые биологическим методом: клеточная чувствительность к ИФН- γ у больных в 1,5 раза выше, а к ИФН- α – в 2,5 раза ниже, чем у здоровых лиц. В процессе стандартной химиотерапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких развивается резистентность к ИФН- α и ИФН- γ [31; 56; 155; 165]. Нарушения цитокинового профиля у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких до начала лечения выражаются в повышении активности экспрессии генов ИФН- α (у 95,2 % больных), ИЛ-1Р (у 49,2 % больных), ИЛ-2 (у 76,2 % больных), противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 (у 64,5 % больных), ИЛ-8 (у 55,6 % больных), ИЛ-6 (у 49,2 % больных) ИЛ-18 (у 92,1 % больных), а также угнетении экспрессии генов ФНО- α и ИЛ-12 (у 50,8 % больных), что свидетельствует о нарушении на

транскрипционном уровне механизмов синтеза ИФН- γ , активации ТШ-2 типа иммунного ответа и дисфункции макрофагального звена иммунной системы [31; 144; 162; 163; 219].

Согласно современным представлениям, туберкулез легких может сопровождаться эозинофильной реакцией крови [176; 181; 182]. Большинство исследователей связывают возникновение эозинофилии с прямым действием противотуберкулезных препаратов, однако эозинофильная реакция крови нередко возникает у больных туберкулезом до назначения специфического лечения [181; 218]. Известно, что эозинофилы являются агрессивными клетками, цитотоксический потенциал которых за счет различных механизмов микробицидности может быть направлен в отношении разнообразных антигенных структур, в том числе и *Mycobacterium tuberculosis* [176; 181; 197].

Эффективность лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких в течение последнего десятилетия снизилась [46; 194]. Так, согласно исследованиям Е. А. Григорьевой (2006), курсовое лечение оказалось эффективным у 90,1 % больных [21], тогда как по данным С. В. Смердина и соавт. (2012), курс лечения впервые выявленных больных был эффективен в 69,0 % [136].

При проведении лечения деструктивного ИТЛ в соответствии со стандартными режимами комплексной химиотерапии в 32 % случаев сформировались показания к фтизиохирургическому лечению [29; 69; 78; 81; 88].

Таким образом, за 10-летний период инфильтративный туберкулез подвергся значительному патоморфозу: в структуре заболевших увеличилась доля лиц в возрасте 60 лет и старше, изменилось соотношение мужчин и женщин в сторону роста последних, изменилась социальная структура больных. В патогенезе инфильтративного туберкулеза повысилась роль экзогенной суперинфекции и заболеваний группы риска, он характеризовался обширностью поражения, высокой частотой распада легочной ткани и массивностью бактериовыделения, быстротой роста МБТ, которые почти в половине случаев имели первичную лекарственную устойчивость с высоким уровнем

полирезистентности, высоким удельным весом сочетания поражения легких с внелегочной локализацией процесса, наличием диссонанса между объемом поражения легочной ткани, частотой ее деструкции и выраженностью интоксикационного синдрома, и, наоборот, наличием соответствия характеристики процесса частоте таких бронхолегочных симптомов, как одышка и кровохарканье. Исходя из вышеизложенного, по-прежнему остаются недостаточно изученными факторы, определяющие особенности течения инфильтративного туберкулеза легких и оказывающие влияние на эффективность лечения данной категории больных. Знание этих факторов позволит разработать методику лечения, направленную на их своевременное устранение или коррекцию, что будет способствовать оптимизации результатов основного курса химиотерапии, а в дальнейшем – уменьшению резервуара инфекции.

1.3 Эффективность лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы её обуславливающие

Ведущее значение для ограничения распространения туберкулеза имеет эффективное лечение больных, которое предотвращает накопление в популяции эпидемиологически опасных бактериовыделителей и обеспечивает обрывание цепи передачи инфекции [96; 141; 175]. Несмотря на современные режимы химиотерапии, результаты лечения больных туберкулезом остаются в России явно недостаточными: эффективность лечения впервые выявленных больных не превышает 56,8 % [20; 98; 105; 135; 136].

В последнее время в комплексной терапии туберкулеза важное место занимает выбор организационной формы лечения: при сформированном десятилетиями предпочтении к стационарному лечению даются рекомендации по проведению лечения в амбулаторных условиях и в дневном стационаре. Целесообразность амбулаторного обследования и лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания представляется особенно явной с точки зрения рационального распределения финансовых потоков [29; 66],

опасности внутрибольничного распространения возбудителя туберкулеза и дополнительного инфицирования госпитализированных больных [126; 132].

При организации лечения важно учитывать желание пациента, но вместе с тем целесообразно убедить его в необходимости придерживаться определенной формы лечения, которую рекомендуется определять с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, материально-бытовых условий [216; 226], психологических особенностей, степени социальной адаптации [10; 17; 53; 72; 87].

В 2007 году доля не госпитализированных больных туберкулезом по Российской Федерации была равна 15,3 % [126], в 2010 г. – 14,6 % [127], в 2014 г. таковая составила 12,8 % [65]. В результате ряда исследований, проведенных на протяжении последних лет, определено, что в стационарном лечении нуждаются в среднем 25 % выявленных больных, в связи с чем амбулаторную терапию все чаще рассматривают как приоритетную организационную форму лечения туберкулеза легких [33; 105].

Оптимизация лекарственной помощи впервые выявленным больным туберкулезом и излечение этих пациентов всегда были приоритетными задачами для российской фтизиатрии [52; 92; 106]. Особенно актуальна эта проблема среди лиц с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани [109], поскольку данная категория больных служит резервуаром для формирования хронических форм туберкулеза и представляет наибольшую опасность для населения [51; 206]. Подходы к выбору стартового режима химиотерапии у впервые выявленных больных определены приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [68].

В настоящее время во фтизиатрии существуют различные точки зрения на применение стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом [7; 11; 187; 197; 202]. С одной стороны, различия дизайнов, неоднородность целевых групп исследований приводят к несопоставимости результатов и формированию противоречивых выводов об эффективности того или иного режима

химиотерапии, с другой стороны, высокая стоимость терапии больных туберкулезом требует поиска путей оптимизации расходов на проведение противотуберкулезного лечения. В этих условиях необходимы новые подходы к оценке эффективности существующих режимов химиотерапии при доказательстве экономической целесообразности затрат на проведение лечения [8; 192; 206]. Наиболее надежную информацию о сравнительной эффективности и стоимости различных схем лечения возможно получить, используя фармакоэкономические методы исследований [6; 70].

Смердин С. В. и соавт. (2012) отметили, что у социально-адаптированных лиц эффективность химиотерапии была достаточно высокой, как при назначении 1, так и 2Б режимов и статистически не различалась. Тогда как в группе социально-дезадаптированных больных, которым чаще назначали 2Б режим, достоверно чаще наблюдали низкую эффективность основного курса лечения, смерть больного или самовольное прерывание лечения [151]. Основным фактором, оказывающим влияние на эффективность лечения, по мнению автора, является перерыв в лечении, который, в свою очередь, зависит от социально-поведенческих особенностей больных туберкулезом. К группам риска по прерыванию химиотерапии следует отнести больных, злоупотребляющих алкоголем, находившихся в прошлом в местах лишения свободы, не имеющих семьи, БОМЖ, не имеющих постоянного места работы, с определенными психологическими особенностями [53; 111; 145; 214].

Самойлова А. Г. и соавт. (2012), проведя анализ эффективности 1, 2А и 2Б стандартных режимов химиотерапии у 2 733 впервые выявленных больных и у 454 пациентов с рецидивом туберкулеза, установили, что эффективность стандартных режимов химиотерапии зависит, прежде всего, от исходного спектра чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Установлено, что при сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя как у впервые выявленных больных туберкулезом, так и у больных с рецидивом заболевания наблюдаются высокие показатели эффективности химиотерапии независимо от назначенного режима: 83,7 % при назначении 1 режима химиотерапии и 75,3 % –

при назначении 2Б, 70,1 % – при назначении 2А и 80,9 % – 2Б, соответственно. Это также подтверждается хорошими отдаленными результатами: доля больных с благоприятным отдаленным результатом составила 92,2 % при назначении только препаратов основного ряда и 86,9 % – комбинации препаратов основного и резервного ряда. При наличии исходной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и/или рифампицину эффективность лечения снижалась, особенно при назначении 2Б режима, что связано (по мнению авторов) с нарастанием лекарственной устойчивости МБТ в период химиотерапии. У пациентов с исходной моно- и полирезистентностью к изониазиду или рифампицину благоприятный отдаленный результат наблюдался в 90,4 % случаев при назначении препаратов основного ряда и 58,7 % – при назначении комбинации препаратов основного и резервного ряда. У больных с исходной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя благоприятный отдаленный результат наблюдался у 57,3 и 34,7 % больных, соответственно. Полученные результаты позволили авторам говорить о необходимости пересмотра подходов к химиотерапии туберкулеза и назначению комбинации противотуберкулезных препаратов в соответствии с индивидуальным спектром лекарственной устойчивости возбудителя [137].

В то же время Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова и соавт. (2013) в ходе проспективного аналитического, когортного исследования клинической и экономической эффективности лечения 860 больных с впервые установленным бациллярным деструктивным туберкулезом легких выявили большую экономическую целесообразность назначения 2Б стартового режима больным с распространенными (более 2 сегментов) деструктивными процессами. Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова и соавт. (2013) сообщили, что в характере нежелательных реакций при проведении 2Б режима химиотерапии преобладали диспепсия, диарея и аллергические проявления, которые отмечались в первые 2 месяца химиотерапии, тогда как на фоне лечения по 1 режиму химиотерапии регистрировали рецидивирующие гастро- и гепатотоксические реакции в более поздние сроки. Средняя сумма затрат на купирование побочных реакций в

пересчете на 1 больного при стартовом 2Б режиме химиотерпии составила 87,68 руб., при 1 режиме химиотерапии – 97,65 руб. Полученные результаты позволили авторам утверждать, что при выборе режима стартовой химиотерапии до получения результатов теста на лекарственную чувствительность МБТ у пациентов с бактериовыделением и деструктивными изменениями в легких необходимо учитывать объем поражения легких туберкулезным процессом. При распространенности изменений 1-2 сегментов клиническая эффективность 1 и 2Б режимов сопоставима, при распространении более 2 сегментов назначение 2Б режима более результативно по критериям прекращения бактериовыделения и заживления деструкций [70].

По мнению ряда авторов, в настоящее время основными причинами низкой эффективности лечения больных туберкулезом легких являются распространенный и деструктивный характер специфического процесса [28] при негативном отношении пациентов к проводимой терапии (23,7 %) [193; 207; 212], а также большая доля (16,7 %) бактериовыделителей с лекарственной устойчивостью возбудителя [4; 74; 87; 112; 221].

Фелькер И. Г., Филинчук О. В., Янова Г. В. и соавт. (2013) в исследовании «случай-контроль», в которое были включены 250 пациентов с МЛУ-туберкулезом, получавших лечение по программе DOTS-PLUS, определили, что риск неудачи в лечении возрастал при выявлении у больного хронически текущего фиброзно-кавернозного туберкулеза, осложненного дыхательной недостаточностью, анемией или кровохарканьем, с наличием выраженного дефицита массы тела и сопутствующей патологии со стороны почек, ЖКТ и бронхолегочной системы. Массивное бактериовыделение у пациентов с МЛУ ТБ при выявлении заболевания с сочетанной резистентностью МБТ к ПТП первого и второго ряда (этионамид, офлоксацин, капреомицин), а также увеличение интервала времени от выявления туберкулезного процесса до начала терапии по программе DOTS-PLUS повышало риск неэффективного лечения [111], сходные результаты представлены в работах других авторов [190; 191; 199; 205; 231].

Батыршина Я. Р., Петренко Т. И. (2014) в ходе ретроспективного когортного

исследования с целью выявления факторов риска формирования устойчивости МБТ к фторхинолонам у 463 больных туберкулезом с множественной устойчивостью возбудителя, выделили несколько групп факторов, ассоциированных с увеличением риска: факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных – назначение нестандартных режимов полихимиотерапии, редукция суточной дозы фторхинолонов, перерывы курса полихимиотерапии (имевшие наибольшие величины риска и могут быть расценены как причинные); клинико-микробиологические – распространенность процесса и выраженность специфического процесса в легких, массивность популяции МБТ в очагах поражения, первоначальная устойчивость МБТ к аминогликозидам/капреомицину; социальные – низкий уровень доходов, низкий образовательный уровень, асоциальное поведение пациентов, алкоголизм или наркомания; демографические – проживание в сельской местности. Применение резекционной хирургии, проведение интенсивной фазы полихимиотерапии в стационаре, парентеральный способ введения препаратов были ассоциированы со снижением риска, авторы предложили отнести их к условным, то есть создающим благоприятные условия для реализации причинных факторов [7; 148; 149].

Дауров Р. Б. (2011) выявил, что распространенность процесса и клинико-лабораторные показатели у впервые выявленных больных до начала терапии не зависят от характера чувствительности микобактерий к химиопрепаратам. В спектре первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в равной степени встречаются сочетания МЛУ с препаратами первого ряда и второго (резервного) ряда. Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ, получавших изначально схему терапии из резервных препаратов, и впервые выявленных больных с выделением лекарственно чувствительных микобактерий, получавших I стандартный режим, достоверно не различаются. Изначально назначенная терапия препаратами резервного ряда по результатам экспресс-диагностики резистентности возбудителя у больных МЛУ туберкулезом легких в большинстве случаев приводит к минимальным остаточным изменениям в легких в виде

фиброзных очагов и рубцов через 6 месяцев лечения [23].

Вместе с тем, в лечебном процессе необходимо учитывать и другие факторы, играющие, по данным аналитических исследований, значимую роль. Среди выделенных более 200 факторов, влияющих на успешность лечения туберкулеза, наряду с социально-экономическими, организационными и клинико-биологическими [27; 204], рассматриваются также и психологические факторы, в первую очередь, личностные особенности пациента [5; 10; 91; 122]. Выделение индивидуальных психологических характеристик пациентов в отдельную группу факторов эффективности терапии представляется весьма обоснованным [72].

Баринбойм О. Н. (2009) выявлено, что неэффективность лечения больных с первичной лекарственной устойчивостью достоверно ассоциирована с сочетанием трех и более социальных факторов риска заболевания туберкулезом (58,5 % против 28,8 % среди эффективно леченных), высоким уровнем полиморбидности (54,5 % против 27,1 %), наличием ХОБЛ средней степени тяжести (23,9 % против 1,9 %), возрастом старше 40 лет (55,3 % против 20,3 %) соответственно. По мнению автора, клиническими параметрами туберкулезного воспаления, имеющими неблагоприятное прогностическое значение, являются множественные деструктивные изменения в легких, наличие выраженного плевропневмофиброза, большой размер каверн, выраженный интоксикационный синдром, сочетанные осложнения туберкулезного процесса, незначительная динамика туберкулезного процесса через 60 доз интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Неэффективно леченым больным туберкулезом с первичной лекарственной устойчивостью свойственен низкий уровень комплайенса: (26 ± 7) баллов по шкале медикаментозного комплайенса, 95 % ДИ – 26–31 против (39 ± 6) баллов, 95 % ДИ – 37–42, у лиц с благоприятными исходами терапии. Преждевременное прекращение химиотерапии регистрировалось среди них у 47,8 % пациентов. Предложив формулу прогноза эффективности основного курса лечения, разработанную на основании результатов множественного регрессионного анализа, автор утверждает, что

применение формул прогноза эффективности терапии по исходным клиническим данным и результатам начальной динамики туберкулезного процесса позволяют выделить группу больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения, требующих оптимизации терапии. Также автор считает, что применение алгоритма принятия решения о тактике лечения с учетом факторов риска неблагоприятного исхода заболевания, оценки комплайенса и результатов фармако-экономического анализа позволяют оперативно решать задачи выбора оптимальной тактики ведения пациента и рационально расходовать лекарственные средства для лечения больных с первичной лекарственной устойчивостью [6].

Хазова Е. Ю. (2012) показала, что предикторами неблагоприятного течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных (по результатам исследования автора, в исследовательской группе 44,4 % составляли больные с инфильтративным туберкулезом легких) на госпитальном этапе являются: социальная дефектность (не участие в трудовом процессе, несмотря на молодой возраст), употребление наркотиков, низкое качество здоровья (наличие вирусных гепатитов, ХОБЛ) [115].

Нарушения эмоциональной сферы (аффективные расстройства), сопровождающие соматические заболевания, отягощают их протекание, ухудшают прогноз и вносят значительный вклад в снижение качества жизни больных туберкулезом [10; 15; 17; 160]. Известны научные труды, указывающие на повышение эффективности лечения больных при устранении психологического дискомфорта, стресса [10; 91] и повышении мотивации к лечению [15; 17].

Фтизиатрический аспект данной закономерности связан с неблагоприятным влиянием аффективных нарушений у больных инфильтративным туберкулезом легких на точность выполнения врачебных рекомендаций [55; 67; 81]. Подобное снижение комплаентности представляет особую проблему при лечении инфильтративного туберкулеза легких, вызванных штаммами МБТ с МЛУ [143; 157; 165; 231]. Это связано с неблагоприятным профилем переносимости

резервных противотуберкулезных препаратов в составе 2Б и 4 режимов этиотропной химиотерапии [54; 119; 136], соблюдение которых требует осознанных волевых усилий со стороны пациента [10].

Волчегорским И. А. и соавт (2014) в проспективном когортном исследовании аффективной симптоматики (тревоги и депрессии) у 50 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом с МЛУ МБТ установлено наличие связи между наличием МЛУ МБТ и субсиндромальным нарастанием выраженности депрессивного «нарушения социальных связей», «утраты аппетита», «охваченности телесными ощущениями». Общая тяжесть проявлений депрессии укладывалась в границы нормального диапазона, а выраженность тревожных реакций не зависела от наличия МЛУ. Авторами показано, что МЛУ-ассоциированное усиление субсиндромальных проявлений депрессии связано со снижением частоты нарушений лечебно-охранительного режима и уменьшением энзиматических признаков повреждения печени. Отмечено вероятное позитивное значение МЛУ-ассоциированных проявлений субдепрессии для эффективного преодоления МЛУ в рамках стандартной противотуберкулезной терапии [17].

Пьянзовой Т. В. (2012) проведена диагностика психологического статуса стандартизированным многофакторным методом исследования личности СМИЛ у 65 больных туберкулезом с высокой (37 человек) и низкой (28 человек) комплаентностью. Выявлено влияние личностных особенностей на приверженность терапии, предиктором которой явились пиковые показатели ММРІ по 9-й шкале (оптимистичность), что снижает перспективу успешного лечения в связи с заниженной критичностью, склонностью к анозогнозии [91; 92].

Дударовой Т. П. (2013) проведено комплексное изучение факторов для прогнозирования характера течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких по рентгенологическим, клиническим, клинико-лабораторным и клинико-психологическим проявлениям заболевания. Автором установлено, что низкая эффективность комплексной терапии в первую очередь связана со снижением темпа закрытия полостей распада в легочной ткани на фоне

применения стандартных режимов противотуберкулезной терапии. Автором дана количественная оценка вероятности сохранения полостей распада в течение первых четырех месяцев лечения в зависимости от исходной выраженности жалоб на торакальные боли, размеров туберкулезного инфильтрата, показателей системного воспалительного ответа. А также продемонстрирована информативность показателей аффективного статуса в отношении замедленного закрытия полостей распада. Объективно оценена связь потребности во фтизиохирургической помощи по завершении интенсивной фазы противотуберкулезной терапии с исходными размерами туберкулезного инфильтрата и интегральным показателем тяжести клинической симптоматики. Установлено, что вероятность формирования показаний к торакальным вмешательствам зависит от исходного количества деструкций в туберкулезном инфильтрате, выраженности вегетативного дисбаланса, проявляющегося гипергидрозом, концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности и общего белка, а также процентной доли β -глобулинов в сыворотке крови. Высокие значения порядковых показателей выраженности рентгенологических и клинических проявлений инфильтративного туберкулеза легких в фазе распада, сопровождающиеся бактериовыделением, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, повышением уровня церулоплазмينا и энзимологических маркеров холестаза в сыворотке крови, развитием депрессивной симптоматики и сопутствующим снижением качества жизни позволяют прогнозировать неэффективность комплексного противотуберкулезного лечения, наблюдавшуюся в 6,8 % случаев. Вероятность закрытия полостей распада, наступающего в 71,8 % случаев в первые четыре месяца лечения тем ниже, чем выше исходные порядковые показатели распространенности туберкулезного процесса и выраженности жалоб на боль в груди, значения тимоловой пробы, уровень перекисленных липидов в экспирате, степень депрессивной утомляемости и суицидальных мыслей. Готовность больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада к согласию на фтизиохирургическое лечение (в случае возникновения соответствующих показаний) прямо зависит от исходных показателей социального

функционирования по опроснику SF-36 и процентной доли лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, но снижается по мере нарастания субъективного ощущения вегетативного дисбаланса, проявляющегося гипергидрозом. При этом 48,5 % пациентов, нуждающихся в торакальном вмешательстве, отказываются от операции [29].

Ряд авторов видит решение проблемы повышения эффективности лечения больных туберкулезом в применении новых лекарственных препаратов из группы иммуномодуляторов [20; 71; 135]. Так, Коломиец В. М. и соавт. (2013), изучив эффективность применения циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких, установили, что назначение нового препарата на фоне стандартного режима химиотерапии может способствовать изменению отношения больного туберкулезом к проводимой специфической терапии и тем самым формировать у него положительное отношение к лечению, строгое отношение к режиму, что имеет принципиальное значение. По данным авторов, в группе больных, получавших циклоферон, приверженность к лечению отмечена у 93,8 % больных, тогда как в группе сравнения таковая отсутствовала в 53,6 % случаев. Применение циклоферона в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких способствовало повышению концентрации в сыворотке крови $\text{IHN-}\gamma$, активации ThI -клеточного иммунитета, что вело к ранней ликвидации клинических проявлений интоксикации, положительной клинико-рентгенологической динамике, прекращению бактериовыделения а также к успешным результатам лечения в 71,1 % случаев [135].

М. В. Захарова (2010) определила, что включение в комплексную терапию больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких препарата неовир достоверно повышает клиническую эффективность лечения по сравнению со стандартным режимом химиотерапии. Клиническая эффективность неовира проявляется в уменьшении сроков ликвидации симптомов интоксикации на 1 месяц, уменьшении сроков бациллярности больных на 2 месяца, уменьшении площади инфильтрации легочной ткани к 3 месяцу лечения на $30,7 \text{ см}^2$ и ускорении закрытия деструкции легочной ткани [31]. Иммуномодулирующий

эффект неовира проявлялся в нормализации у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких уровня спонтанно продуцируемого ИФН (у 21,9 % больных) и способности к синтезу ИФН- α (у 21,9 % больных), нормализацией частоты выявления экспрессии генов цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-12. При этом у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, получавших неовир, сохранялась чувствительность к ИФН- γ , а уровень резистентности к ИФН 1 и 2 типа снижался в 2,8 раза [31]. Автором выявлена связь экспрессии гена цитокина ИЛ-6 с замедленной динамикой рассасывания инфильтрации в легочной ткани ($r = +0,258$, $p = 0,038$) и длительным сохранением респираторных жалоб ($r = +0,350$, $p = 0,004$) у больных в процессе лечения, экспрессии гена цитокина ИЛ-12 – с малой площадью инфильтрации легочной ткани до лечения ($r = -0,318$, $p = 0,011$), экспрессии гена цитокина ИЛ-1 – с ускорением ликвидации интоксикации ($r = -0,265$, $p = 0,031$) и респираторных жалоб ($r = -0,312$, $p = 0,01$) у больных в процессе лечения [31].

Голомедова А. В. (2010), исследуя эффективность применения лонгидазы в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких, выявила, что назначение лонгидазы приводит к повышению клинической эффективности лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, в том числе у больных с лекарственной устойчивостью МБТ. Включение лонгидазы в комплексное лечение больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких через 2–6 месяцев от начала химиотерапии способствовало более выраженной инволюции туберкулезных изменений в легких. После окончания курса лонгидазы закрытие деструкции легочной ткани зарегистрировано у $(76,9 \pm 5,8) \%$ больных, выраженное рассасывание инфильтрации легочной ткани – у $(51,7 \pm 6,5) \%$ больных. Через 12 месяцев комплексного лечения у больных, получавших лонгидазу, реже формировались туберкуломы и выраженные фиброзные изменения в легких, особенно при назначении лонгидазы на ранних сроках лечения (через 2 месяца от начала химиотерапии). Применение лонгидазы в комплексной терапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких приводило к статистически

значимому повышению уровня пептидосвязанного оксипролина (маркер деструкции коллагена) с $(1,13 \pm 0,09)$ мкг/мл до $(1,79 \pm 0,11)$ мкг/мл и не влияло на уровень белковосвязанного оксипролина (маркер синтеза коллагена), что позволило автору рекомендовать использование препарата у больных с деструкцией легочной ткани. Включение лонгидазы в комплексную терапию больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, по мнению автора, приводило к повышению фагоцитарной активности нейтрофилов у $(70 \pm 8,4) \%$ больных, снижению ЦИК у $(73,4 \pm 8,1) \%$ больных [20]. Применение препаратов, способствующих сокращению сроков рассасывания инфильтративных изменений в легких и препятствующих образованию фиброза и развитию вентиляционных нарушений, ведущих к инвалидизации пациента в дальнейшем [149; 224], несомненно, актуально.

Волчегорский И. А., Новоселов П. Н. и соавт. (2012) с целью выявить предикторы неэффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких, провели комплексное клиническое, рентгенологическое, лабораторное и психологическое обследование 103 больных с впервые выявленным ИТЛ перед началом лечения. Полученные данные были сопоставлены с результатами комплексного лечения ИТЛ в течение года от начала терапии. Авторами установлено, что применение стандартных схем лечения не привело к клиническому выздоровлению у 6,8 % пациентов, которые характеризовались исходным выделением *M. tuberculosis* с мокротой в 100 % случаев, наибольшей выраженностью рентгенологических и клинических проявлений ИТЛ с сопутствующим развитием лейкоцитоза, повышением СОЭ, уровня церулоплазмينا и энзимологических маркеров холестаза в сыворотке крови, депрессивной утомляемостью, снижением массы тела и обусловленным болью снижением качества жизни. На основе дискриминантного анализа авторами получен алгоритм прогнозирования неэффективности стандартного лечения ИТЛ, базирующийся на интегративном учете показателей торакальной боли, СОЭ, содержания циркулирующего церулоплазмينا, активности γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также

продемонстрирована возможность прогнозирования неэффективности лечения ИТЛ по данным комплексного клинического, гематологического и биохимического обследования больных перед началом терапии [78; 80; 81].

РЕЗЮМЕ

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу как в Российской Федерации, в целом, так и в регионах, улучшается, о чем свидетельствует тенденция к некоторому снижению основных показателей, заболеваемости и смертности от туберкулеза. При этом, остается высокой доля бактериовыделителей, увеличивается количество случаев заболевания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, сохраняется высокий удельный вес фиброзно-кавернозного туберкулеза в контингенте противотуберкулезных диспансеров. Рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения России, увеличение доли женщин репродуктивного возраста в популяции больных туберкулезом, увеличение числа детей, рожденных больными туберкулезом (в том числе, в сочетании с ВИЧ-инфекцией), не позволяет с уверенностью прогнозировать дальнейшее улучшение эпидемиологической ситуации.

Поскольку больные инфильтративным туберкулезом легких составляют 57–70 % в контингенте противотуберкулезных диспансеров, эффективность лечения именно этой группы больных является значимым критерием, определяющим объем резервуара туберкулезной инфекции.

Ряд авторов видят решение проблемы повышения эффективности лечения больных туберкулезом в создании математических моделей, которые позволили бы выделить основные предикторы неблагоприятного исхода заболевания и разработать систему мероприятий по их нивелированию. В настоящее время существует несколько таких моделей – в одной предпочтение отдается социальным факторам, в другой – психологическим, в третьей – организационным. На наш взгляд, представляется актуальным проведение комплексного анализа факторов, способных оказать влияние на течение и исход заболевания, для создания приемлемой многокомпонентной модели

прогнозирования эффективности лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких на стационарном этапе лечения и последующей разработки алгоритма ведения данной группы больных.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн и материал исследования

Исследование было ретроспективным, сравнительным, когортным [117]. Сбор необходимых данных проводился путем выборки 3-х первичных медицинских документов: истории болезни туберкулезного больного (учетная форма № 3 туб); медицинская карта больного туберкулезом (учетная форма 081/у), медицинская карта лечения больного туберкулезом (учетная форма 01-ТБ/у).

В работе была использована Российская клиническая классификация туберкулеза органов дыхания, утвержденная приказом Минздрава РФ от 22.03.2003 г. № 109, а также МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, от 01.01.1999 г. [47].

Размер выборки, необходимый для оценки пропорции случаев неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения в популяции больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в Омской области, рассчитывали по методике К. А. Отдельновой [73].

Генеральная совокупность состояла из количества впервые выявленных больных с инфильтративным туберкулезом легких за период с 2008 по 2012 гг. Среднее количество больных за 5 лет составило $1021 \pm 32,1$. Минимальный размер выборки составил 388 человек, т. е. исследуемая выборка (390 больных) обеспечивает репрезентативность полученных данных.

В нашей работе для исследования было отобрано 390 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, находившихся на лечении в противотуберкулезных стационарах г. Омска в период с 2012 по 2014 г.

На *первом этапе* было проведено ретроспективное исследование, в которое включили впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом, в количестве 390 человек, завершивших курс лечения в противотуберкулезных стационарах (Казенном учреждении здравоохранения Омской области

Клинический противотуберкулезный диспансер № 4 (КУЗОО КПТД № 4) и Казенном учреждении здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер (КУЗОО КПТД) в 2011–2014 гг.

Больные туберкулезом были включены в исследование в соответствии с *критериями включения*:

1) впервые в жизни установленный и подтвержденный диагноз инфильтративного туберкулеза легких в соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»;

2) возраст от 18 лет;

3) лечение в стационаре;

4) наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1) внелегочные формы туберкулеза у пациента;

2) наличие злокачественных новообразований, болезней крови;

3) получение иммуносупрессивной, лучевой и химиотерапии, цитостатитков, иммунодепрессантов;

4) отказ от участия в исследовании.

Все пациенты были разделены на две группы: первая (основная) – пациенты с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения туберкулеза в количестве 146, вторая (группа сравнения) – пациенты с благоприятным исходом, в количестве 244. Критерием неблагоприятного исхода явилось наличие (сохранение) полости распада в легочной ткани на последнем перед выпиской из стационара рентгенологическом снимке.

Диагноз инфильтративного туберкулеза легких ставился в соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации» [68]. Формулировка диагноза включала указание на нозологическую форму туберкулеза, локализацию, фазу процесса, наличие бактериовыделения,

осложнения. Всем больным утверждение диагноза туберкулеза было проведено на центральной врачебной комиссии КУЗОО КПТД № 4 и КУЗОО КПТД.

Выделив основные предикторы неблагоприятных исходов у всех впервые выявленных больных ИТЛ, мы решили, что довольно значимыми являются социальные факторы. Учитывая данные исследования Н. С. Брюхановой (2013), что в противотуберкулезном стационаре (КУЗОО КПТД 4) более половины пациентов являются социально-сохранными (64,2 %) [10], было решено провести исследование в данной группе пациентов.

На *втором этапе* ретроспективно было проанализировано 260 историй болезней социально-сохранных пациентов, больных инфильтративным туберкулезом легких, находившихся на лечении в КУЗОО КПТД и КУЗОО КПТД № 4 в период с 2012 по 2014 гг.

Больные туберкулезом были включены в исследование в соответствие с *критериями включения*:

1) впервые в жизни установленный и подтвержденный диагноз инфильтративного туберкулеза легких в соответствие с приказом Минздрава РФ от 22.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»;

2) возраст от 18 лет;

3) лечение в стационаре;

4) социально-сохранные пациенты (пациенты, имеющие место работы (официальное или неофициальное), постоянный доход в семье, место жительства, прописку;

5) наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1) внелегочные формы туберкулеза у пациента;

2) наличие тяжелых соматических заболеваний;

3) ВИЧ-инфекция;

4) наличие злокачественных новообразований;

- 5) психические и наркологические заболевания;
- 6) социально-дезадаптированные пациенты (лица БОМЖ, не работающие, освободившиеся из мест заключения или находящиеся под следствием, злоупотребляющие алкоголем в форме запоев и принимающие наркотические средства);
- 7) отказ от участия в исследовании.

Все включенные в исследование больные были разделены на две группы сравнения: первая (основная) – 66 пациентов с неблагоприятным исходом, вторая (группа сравнения) – 194 пациента с благоприятным исходом стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких. Критерием неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения явилось наличие (сохранение) полости распада в легочной ткани.

Все необходимые данные, полученные на первых двух этапах работы, заносились в базисную карту, дополнения в которую вносились спустя 1, 2, 4 и 6 (в некоторых случаях 8, 10 и 12) месяцев от момента поступления в стационар. Карта была разработана собственноручно и состояла из следующих разделов:

- 1) демографические данные: пол, возраст;
- 2) социальные характеристики: уровень образования, социальное и семейное положение, наличие судимости, характеристика жилищных условий, наличие вредных привычек, оценка социального статуса. К социально-сохранной категории были отнесены больные, имеющие место работы (официальное или неофициальное), постоянный доход в семье, место жительства, прописку. К социально-дезадаптированным были отнесены многодетные, не состоящие в браке, в том числе гражданском, со средним доходом пациенты. К социопатическим – лица БОМЖ, не работающие, освободившиеся из мест заключения или находящиеся под следствием, злоупотребляющие алкоголем в форме запоев и принимающие наркотические средства [122];
- 3) эпидемиологический анамнез по туберкулезу с уточнением наличия контакта, последнего флюорографического обследования, метода выявления туберкулеза;

- 4) данные соматического анамнеза – сопутствующие заболевания;
- 5) характеристика клинической формы туберкулеза у пациентов с указанием локализации, распространенности, наличия деструкции, бактериовыделения и чувствительности МБТ к ПТП, профиль лекарственной устойчивости МБТ у пациента перед началом и в ходе курса химиотерапии. Для характеристики ЛУ по количеству препаратов, к которому у пациента имела устойчивость *M. tuberculosis* применяли понятия: монорезистентность – устойчивость к одному, любому из ПТП; полирезистентность – устойчивость к 2 и более ПТП, кроме случаев одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину; множественная (МЛУ, MDR) – устойчивость одновременно к H и R, вне зависимости от устойчивости к другим препаратам; широкая (ШЛУ, XDR) – МЛУ в сочетании с резистентностью к фторхинолонам и, по меньшей мере, к одному из инъекционных ПТП 2 линии [68; 114; 189];
- 6) характеристика соматического статуса у больных туберкулезом, при первичном осмотре: тип конституции, состояние, температура тела, вес, жалобы, аускультативная картина в легких и сердце, данные фибробронхоскопии;
- 7) характеристика химиотерапии, наличие отрывов от неё, а также оценка патогенетической терапии. Оценка переносимости ПТП и развитие неблагоприятных побочных реакций;
- 8) оценка эффективности стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза;
- 9) в разделе «Лабораторные данные» вносилась информация по общему анализу крови, биохимическому анализу, общему анализу мочи в течение каждого месяца лечения.

Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных пациентов и осуществлялась с их информированного предварительного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе, на основании приказа Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации». Работа одобрена локальным этическим комитетом ОмГМА.

2.2 Методы исследования

В работе использовались следующие методы исследования: эпидемиологические, клинические, лабораторные, статистические.

Все впервые выявленные больные с инфильтративным туберкулезом легких после официальной регистрации заболевания [68] направлялись на лечение в противотуберкулезный стационар, при поступлении которых заводилась необходимая медицинская документация: истории болезни туберкулезного больного (учетная форма № 3 туб), медицинская карта лечения больного туберкулезом (учетная форма 01-ТБ/у). В истории болезни лечащим врачом производилась запись первичного анамнеза и осмотра больного, а также ежедневная регистрация жалоб, клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.

Эпидемиологический анамнез заболевшего туберкулезом включает уточнение информации о наличии контакта с больным туберкулезом, о последнем проведении флюорографического обследования

Клинические методы обследования включали динамическое наблюдение за пациентом в виде осмотра, физикальных методов обследования (пальпация, перкуссия, аускультация), оценка эффективности и переносимости противотуберкулезной терапии. Оценивался результат инструментального (фибробронхоскопия, ЭКГ) и рентгенологического методов обследования больных инфильтративным туберкулезом легких.

Из лабораторных методов исследования использовались данные: бактериологического и бактериоскопического исследования мокроты, общий анализ крови.

У больных туберкулезом проводилось в обязательном порядке исследование мокроты на МБТ при поступлении 3-хкратно – прямая бактериоскопия, и 3-хкратно посев на питательной среде Левенштейна – Йенсена и Финна-П с еженедельным просмотром культур. Результаты оценивались согласно приказу Минздрава РФ от 22.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании

противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [36; 68].

Определение лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ проводилось методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна – Йенсена к следующим препаратам: стрептомицин, изониазид, канамицин, этамбутол, этионамид, рифампицин, фторхинолонам, циклосерину, а также к смеси стрептомицин + изониазид. Наличие ЛУ к двум и более лекарственным препаратам расценивалось как полирезистентность; штаммы, обладающие ЛУ одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, обозначались как штаммы множественно лекарственно устойчивые (МЛУ или MDR-штаммы). Первичная ЛУ определялась как устойчивость, обнаруженная у МБТ, выделенных от больного, никогда ранее не принимавшего противотуберкулезные препараты или принимавшего их менее 4-х недель [36; 68]. Бактериологические исследования проводились в бактериологической лаборатории КУЗОО КПТД.

При взятии на учет в противотуберкулезный диспансер всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования, по результатам которых оценивалось состояние больных.

Общий клинический анализ крови является одним из самых распространенных лабораторных исследований, по результатам которого можно рассчитать диагностические индексы крови с последующей их оценкой [55; 147].

Диагностические и прогностические возможности расчётных индексов приобретают в настоящее время все большую значимость, поскольку определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции [104].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) (1) определяют по формуле Я. Я. Кальф-Калифа – как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЭИ) [34]. Представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты – миелоциты, метамиелоциты – юные,

палочкоядерные, сегментоядерные), к клеткам, количество которых при этих процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы):

$$\text{ЛИИ Кальф-Калифа} = \frac{(4\text{мц.} + 3\text{ю.} + 2\text{п.} + \text{с.}) \times (\text{ппкл.} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{э.} + 1)} \quad (1)$$

Применяется в разных отраслях медицины, наиболее часто – в хирургии, анестезиологии и реанимации. Нормативная величина ЛИИ у взрослых от 0,5 до 1,5 усл. ед. [16; 34]. ЛИИ (2,7–3,7 ± 0,67) усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, (3,7–4,8 ± 0,53) усл. ед. – средней степени, (5,8–8,5 ± 1,4) – тяжелой степени, ЛИИ > 8,6 усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень ЭИ. Во фтизиатрии расчет ЛИИ и оценка динамических сдвигов величины показателя использовались ранее для определения выраженности эндогенной интоксикации у больных туберкулезом органов дыхания [32; 55] в том числе при развитии нежелательных побочных реакций противотуберкулезных препаратов (НПР ПТП) [32; 55].

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)(2) [139] – отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов:

$$\text{ИСЛК} = \frac{(\text{э.} + \text{б.} + \text{н. (с., п., юн., мц.)})}{\text{мон.} + \text{лимф.}} \quad (2)$$

В норме ИСЛК составляет (1,96 ± 0,56) усл. ед. Повышение ИСЛК свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. Индекс сдвига лейкоцитов крови является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе и эндотоксикозе различного генеза [139]. Во фтизиатрии использовался в комплексе с другими показателями для оценки выраженности нарушений общей реактивности организма у больных туберкулезом легких [32] в том числе при развитии НПР ПТП [58].

Кроме ЛИИ в различных модификациях был *предложен индекс резистентности организма (ИРО)* (3) [60; 104], в который ЛИИ входит как один

из компонентов. Рассчитывается как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу:

$$\text{ИРО} = \frac{\text{л., тыс./л}}{\text{возраст больного} \times \text{ЛИИ}} \quad (3)$$

В среднем ИРО колеблется от 50 до 100 ед. При ИРО ниже 50 ед. следует усилить детоксикационную терапию, использовать эфферентные методы дезинтоксикации – гемосорбцию, энтеросорбцию [58]. Во фтизиатрии расчет данного индекса ранее не применяли.

Ядерный индекс Даштаянца Г. Д. (ЯИ)(4) [24]:

$$\text{ЯИ} = \frac{\text{МОН.} + \text{Ю.} + \text{П.}}{\text{С.}} \quad (4)$$

При ЯИ = 0,05–0,1 состояние больного удовлетворительное, при 0,3–1,0 – средней тяжести, при индексе более 1,0 – состояние тяжелое [24]. Во фтизиатрии ранее оценка величины и динамика изменений ЯИ Даштаянца ранее не применялась.

2.3 Методы статистического анализа

При выборе методов статистического анализа данных и оформлении результатов были учтены рекомендации авторов учебных пособий в области статистики [97; 99; 116; 117; 130].

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ – Microsoft Excel, Statistica 6.0 (русифицированная версия).

Для оценки факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких использовали описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (%), 95 % доверительный интервал (ДИ). Центральные тенденции в группах оценивали, рассчитывая среднее (М), стандартную ошибку

среднего (m), стандартное отклонение (σ) (при нормальном распределении); медиану (Me), интерквартильный интервал Me (IQI) (при распределении, отличном от нормального). Тип распределения количественных переменных уточняли с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2×2 . Для сравнения величин порядковых и непараметрических количественных переменных использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона – для связанных групп.

Для выявления наличия, тесноты (силы) и направления корреляционной связи между двумя варьирующими признаками (количественными) нами был произведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена. Наличие связи между качественными признаками определяли методом тетракорической корреляции с расчетом ϕ -критерия.

Для вероятностной оценки факторов риска применяли однофакторный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала, и многофакторный анализ в модуле бинарной логистической регрессии. Адекватность полученной модели оценивали с помощью критерия Хосмера – Лемешева. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Создание шкальной модели осуществляли с помощью метода категориальной регрессии, при котором происходит оценка взаимосвязи зависимой и независимых переменных (в нашем случае, категориальных), «шкалирование», то есть присвоение категориям числовых значений, и в результате, кроме стандартизированных коэффициентов регрессии получают и коэффициенты важности переменных. Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0.

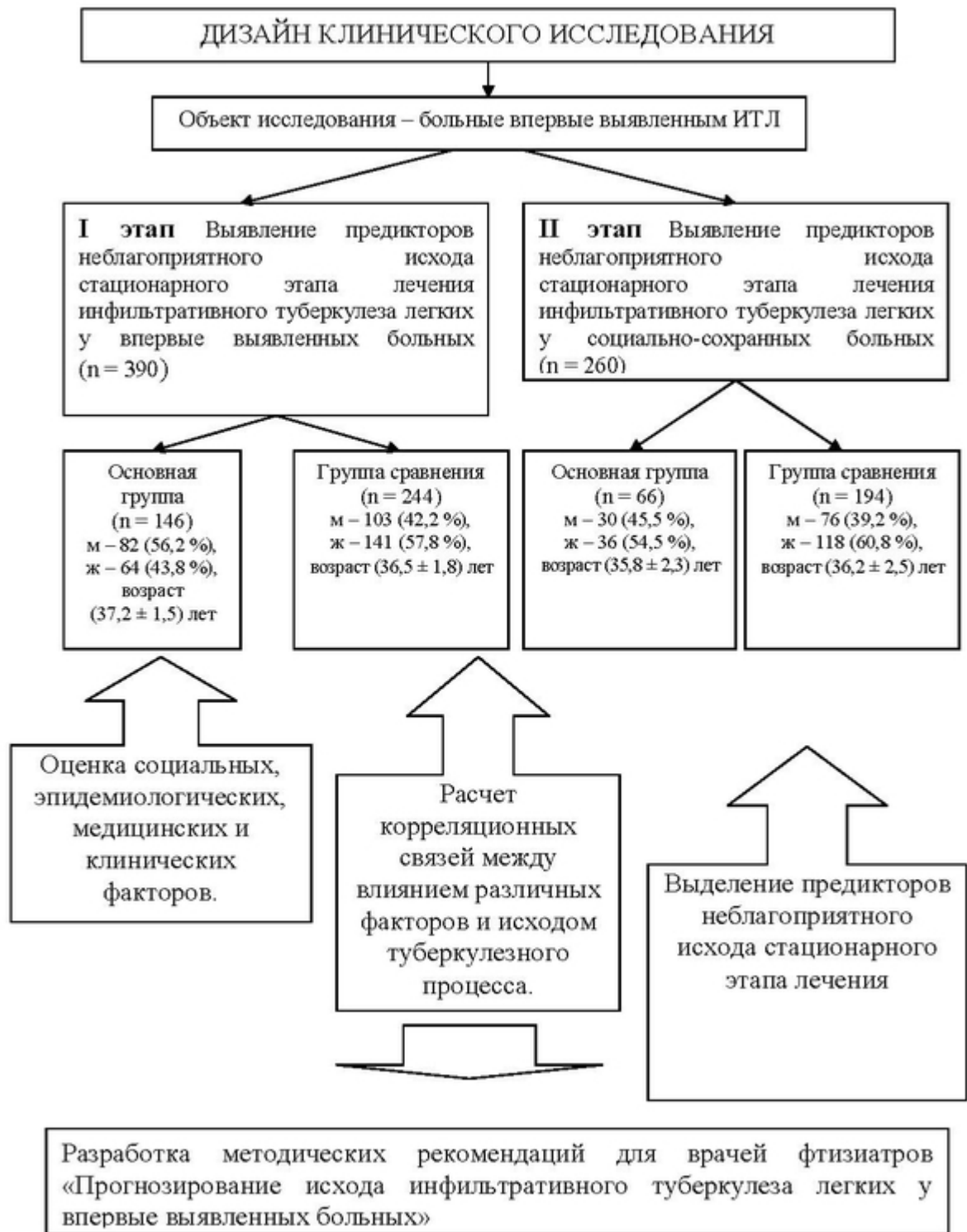


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

3.1 Выявление и классификация факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных

3.1.1 Предварительный анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

При проведении исследования среди 390 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, находившихся на лечении в противотуберкулезных стационарах, было установлено, что в основной группе доля лиц мужского пола на 14,0 % превышала таковую в группе сравнения ($p = 0,007$) (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение по полу и возрасту впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Пол	Возраст	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Мужской	18–24	10 (6,8)	17 (6,9)	0,00	1,00
	25–34	23 (15,7)	46 (18,8)	0,60	0,44
	35–44	18 (12,3)	16 (6,6)	3,82	0,05
	45–54	15 (10,2)	10 (4,1)	5,81	0,02
	55–64	8 (5,5)	8 (3,2)	1,12	0,29*
	65 до 78 лет	8 (5,5)	6 (2,4)	1,61	0,10*
	Всего	82 (56,2)	103 (42,2)	7,13	0,007

Продолжение таблицы 1

Пол	Возраст	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Женский	18–24	14 (9,6)	57 (23,4)	11,63	0,0006
	25–34	25 (17,1)	42 (17,2)	0,00	0,981
	35–44	14 (9,6)	21 (8,6)	0,14	0,710
	45–54	7 (4,8)	11 (4,5)	0,01	0,905*
	55–64	2 (1,4)	7 (2,8)	0,91	0,34**
	65 до 78 лет	2 (1,4)	3 (1,2)	0,01	0,61**
	Всего	64 (43,8)	141 (57,8)	7,13	0,007
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2×2 .					

Среди пациентов с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения более чем в 2 раза выше был удельный вес мужчин в возрасте 45–54 лет ($p = 0,02$). У пациентов с благоприятным исходом доля женщин в возрасте 18–24 лет была на 13,8 % больше, чем в основной группе ($p = 0,0006$). При оценке уровня образования выявлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом стационарного лечения образовательный ценз был ниже, чем в группе сравнения: более чем в 2 раза чаще встречалось неполное среднее ($p = 0,003$) и средне-специальное образование ($p = 0,0001$). Среди больных с благоприятным исходом количество лиц с высшим образованием было на 15,0 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$). Доли лиц с окончанным средним школьным образованием в группах сравнения достоверно не отличались ($p = 0,06$) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика уровня образования у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Образование				
Неполное среднее	23 (15,7)	16 (6,6)	8,58	0,003
Полное среднее	18 (12,3)	48 (19,7)	3,50	0,06
Среднее специальное	82 (56,2)	87 (35,6)	15,65	0,0001
Неполное высшее	12 (8,2)	38 (15,6)	4,42	0,04
Высшее	11 (7,5)	55 (22,5)	14,63	0,0001
Тип образования				
Нет	43 (29,4)	70 (28,7)	0,00	0,971
Гуманитарное	8 (5,5)	25 (10,2)	2,68	0,101*
Техническое	83 (56,8)	79 (32,3)	72,76	< 0,001
Юридическое	2 (1,4)	5 (2,0)	0,24	0,624**
Экономическое	4 (2,7)	46 (18,8)	21,22	< 0,001**
Медицинское	6 (4,1)	19 (7,8)	1,49	0,109*
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса;				
2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Частота встречаемости типов образования в группах сравнения была различна: техническое образование на 24,5 % чаще отмечено в группе пациентов с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения ($p < 0,001$). В группе лиц с благоприятным исходом, напротив – чаще встречались гуманитарное или экономическое образование. Доля лиц с медицинским образованием не отличалась ($p = 0,109$). Удельный вес лиц, не имевших специального образования в группах сравнения был, практически, одинаковым – 29,4 % и 28,7 % ($p = 0,971$).

При оценке социального статуса и трудоустройства выявлено, что в группе с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения безработных трудоспособного возраста оказалось на 26,0 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Работников частных предприятий было на 16,6 % больше в группе с

благоприятным исходом ($p = 0,001$), студентов – на 7,7 % больше, пенсионеров в основной группе было на 1,6 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,630$). Количество инвалидов в группах сравнения достоверно не отличалось, но в основной группе 2 пациента имели инвалидность, обусловленную наличием сердечно-сосудистой патологии, а в группе сравнения 1 пациент был признан инвалидом в связи с декомпенсированным сахарным диабетом и 1 – в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии ($p = 0,480$) (таблица 3).

При оценке семейного положения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом обращает на себя внимание, что в группе с благоприятным исходом стационарного этапа лечения доля лиц, состоявших в законном браке, была достоверно на 16,5 % больше ($p = 0,0007$), в гражданском браке – на 7,0 % меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). Удельный вес пациентов, не имевших семьи в группах сравнения достоверно не различался: 86 (58,9 %) против 139 (56,9 %). При этом в основной группе холостых было на 10,4 % меньше ($p = 0,04$), но больше разведенных – на 8,5 % ($p = 0,006$), и овдовевших – на 2,9 % ($p = 0,07$), чем в группе сравнения.

Сравнение уровней материального положения показало, что в группе с неблагоприятным исходом доли лиц, оценивающих свое материальное положение как низкое и среднее, были достоверно больше – на 17,8 % ($p = 0,03$) и 20,3 % ($p < 0,0001$), соответственно, пациенты с высоким достатком встречались только в группе с благоприятным исходом.

Таблица 3 – Социальная характеристика больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Социальное положение				
Работник ЧП	66 (45,2)	151 (61,8)	10,30	0,001
Государственный служащий	10 (6,8)	26 (10,6)	1,58	0,208
Студент	11 (7,5)	37 (15,2)	4,93	0,03

Продолжение таблицы 3

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Пенсионер	7 (4,8)	8 (3,2)	0,23	0,630*
Инвалид	2 (1,4)	2 (0,8)	0,27	0,480**
Безработный трудоспособного возраста	50 (34,2)	20 (8,2)	42,09	< 0,0001
Семейное положение				
Холост	53 (36,3)	114 (46,7)	4,05	0,04
В браке	31 (21,2)	92 (37,7)	11,48	0,0007
Гражданский брак	18 (12,3)	13 (5,3)	6,12	0,01
В разводе	27 (18,5)	22 (9,0)	7,47	0,006
Вдовец(а)	6 (4,1)	3 (1,2)	3,36	0,07**
Материальное положение				
Низкое (доход менее 9 000 рублей в месяц)	31 (21,2)	32 (13,1)	4,44	0,03
Среднее (доход 9 000–30 000 рублей в месяц)	115 (78,8)	163 (66,8)	75,88	< 0,0001
Высокое (доход более 30 000 рублей в месяц)	0	49 (20,1)	—	—
Наличие судимости				
Не было	128 (87,7)	231 (94,7)	6,12	0,01
Была судимость	18 (12,3)	13 (5,3)		
Из них: корыстные преступления	0	13 (5,3)	—	—
Преступления против личности	12 (8,2)	0	—	—
Преступления против здоровья населения и общественной нравственности	6 (4,1)	0	—	—
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, из расчетов исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2 × 2.				

В обеих группах присутствовали лица, ранее судимые: в основной группе таковых было на 7,0 % больше (p = 0,01). Однако в группе сравнения все случаи судимости были за корыстные преступления, а в основной группе у 8,2 % больных преступления были совершены против личности, у 4,1 % – против здоровья населения и общественной нравственности (хранение и распространение

наркотических средств) (см. таблицу 3).

Анализ социального статуса пациентов в группах сравнения показал, что в группе лиц с неблагоприятным исходом социально-дезадаптированных было на 30,3 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), социопатических – на 11,8 % больше ($p < 0,0001$), социально-сохранных – на 42,1 % меньше ($p < 0,0001$) (таблица 4).

Таблица 4 – Оценка социального статуса в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p*
Социальный статус				
Социопатический	19 (13,0)	3 (1,2)	23,88	< 0,0001*
Социально-дезадаптированный	61 (41,8)	28 (11,5)	47,63	< 0,0001
Социально-сохранный	66 (45,2)	213 (87,3)	79,47	< 0,0001
Изменение социального статуса в связи с заболеванием				
Не изменился	119 (81,5)	233 (95,5)	20,31	< 0,0001
Потерял работу в связи с туберкулезом	27 (18,5)	11 (4,5)		
Примечание: * ТТФ для 2 × 2.				

При анкетировании некоторые пациенты указывали на изменение социального статуса в связи с заболеванием туберкулезом органов дыхания. Так, в основной группе ухудшение социального статуса в связи с потерей рабочего места пациенты отмечали на 14,0 % чаще, чем в группе сравнения в ($p < 0,0001$) (см. таблицу 4).

Большая часть пациентов в группах сравнения являлись жителями города, хотя в группе с благоприятным исходом таковых было на 2,3 % больше ($p = 0,341$). В группе с благоприятным исходом было на 11,0 % больше владельцев благоустроенных квартир ($p = 0,031$), а частных домов – на 6,0 % больше в группе с неблагоприятным исходом ($p = 0,157$). Доля лиц, не имевших собственного жилья, была практически одинаковой – 23 (15,8 %) и 39 (15,9 %),

соответственно, а лиц БОМЖ – в основной группе было на 5,2 % (более, чем в три раза) больше, чем в группе сравнения ($p = 0,009$) (таблица 5).

При оценке микросоциального статуса у больных в группах сравнения было выявлено, что благополучной среду обитания считают 54,1 % больных в в группе с благоприятным исходом – на 20,5 % больше, чем в основной группе ($p = 0,0001$). Наличие в семьях скандалов и драк чаще наблюдали в основной группе (на 11,1 %; $p = 0,0009$), так же как и развод с супругом (на 1,6 %; $p = 0,613$), жалобы на одиночество (на 3,6 %; $p = 0,420$) – в группе сравнения. В группе с неблагоприятным исходом на 13,8 % достоверно чаще пациенты отмечали наличие переживаний по поводу отсутствия материального дохода и постоянного места работы ($p < 0,0001$) (таблица 6).

Таблица 5 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Житель				
Города	139 (95,2)	238 (97,5)	0,91	0,341*
Села	7 (4,8)	6 (2,5)		
Жилищные условия				
Частный дом	37 (25,3)	47 (19,3)	2,00	0,157
Благоустроенная квартира	76 (52,1)	154 (63,1)	4,62	0,031
Съемная квартира	15 (10,3)	35 (14,3)	1,35	0,245
Общежитие	3 (2,1)	2 (0,8)	1,10	0,273**
Малосемейка	5 (3,4)	2 (0,8)	3,52	0,071**
БОМЖ	10 (6,8)	4 (1,6)	7,16	0,009**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

После постановки диагноза у некоторых больных произошли изменения в

микросоциальном окружения. В основной группе на 15,3 % чаще отмечалось отсутствие поддержки и понимания со стороны родственников, чем в группе сравнения ($p = 0,0004$). В группе с благоприятным исходом почти в половине случаев (49,2 %) атмосфера микросоциального окружения в связи с заболеванием туберкулезом не изменилась, у пациентов с неблагоприятным исходом подобный факт подтверждался в 56,8 % случаев ($p = 0,142$). Лишь отдельные пациенты в группах отмечали улучшение атмосферы в семье после заболевания туберкулезом, появление внимания и понимания со стороны близких родственников (6,2 % и 5,7 %; $p = 0,960$) (см. таблицу 6).

Таблица 6 – Характеристика микросоциального окружения в семьях больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Атмосфера микросоциального окружения до заболевания				
Благополучная	49 (33,6)	132 (54,1)	15,49	0,0001
Скандалы и драки	27 (18,5)	18 (7,4)	11,06	0,0009
Развод с супругом	18 (12,3)	26 (10,7)	0,26	0,613
Одиночество	29 (19,8)	57 (23,4)	0,65	0,420
Переживания по поводу отсутствия дохода и постоянного места работы	23 (15,8)	5 (2,0)	23,73	< 0,0001**
Атмосфера микросоциального окружения на фоне заболевания туберкулезом				
Улучшилась, появилось понимание и поддержка	9 (6,2)	14 (5,7)	0,03	0,960
Не изменилась	83 (56,8)	120 (49,2)	2,15	0,142
Ухудшилась, нет понимания и поддержки	26 (17,8)	6 (2,5)	12,39	0,0004*
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса;				
2. ** ТТФ для 2×2 .				

При оценке эпидемиологического анамнеза большинство пациентов в группах сравнения (72,6 % и 70,5 %) отрицали наличие контакта с больным туберкулезом в ($p = 0,655$). В группе с неблагоприятным исходом семейный контакт встречался на 1,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,654$), а профессиональный, напротив – в группе с благоприятным исходом (на 0,9 %; $p = 0,447$). О возможности заражения туберкулезом при нахождении в исправительно-трудовом учреждении (ИТУ) указывало 4 пациента в основной группе и 7 – в группе сравнения ($p = 0,604$) (таблица 7).

Последнее флюорографическое обследование до выявления заболевания (см. таблицу 7) 29,5 % и 22,1 % больных проходили менее года назад ($p = 0,105$). Не проходивших ПФЛГО более 2 лет было больше в группе с неблагоприятным исходом на 6,9 % ($p = 0,08$), более 3 лет – на 6,7 % ($p = 0,014$). Лиц, не проходивших обследования 4 и более лет в группе с неблагоприятным исходом было на 10,7 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$).

Таблица 7 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс., (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Наличие контакта с больным туберкулезом				
Контакт не установлен	106 (72,6)	172 (70,5)	0,20	0,655
Семейный контакт	29 (19,9)	44 (18,0)	0,20	0,654
Профессиональный контакт	3 (2,0)	7 (2,9)	0,24	0,447**
В ИТУ	4 (2,7)	7 (2,9)	0,01	0,604**
Последняя флюорография				
Менее 1 года	43 (29,5)	54 (22,1)	2,62	0,105
Год назад	34 (23,3)	134 (54,9)	37,27	< 0,0001
2 года назад	31 (21,2)	35 (14,3)	3,08	0,08
3 года назад	17 (11,6)	12 (4,9)	6,00	0,014
4 и более лет назад	21 (14,4)	9 (3,7)	14,71	0,0001

Продолжение таблицы 7

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Метод выявления туберкулеза				
При профилактическом осмотре	72 (49,3)	154 (63,1)	7,14	0,007
При обращении с жалобами	74 (50,7)	90 (36,9)		
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, из расчета исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для $2 \times k$.				

Менее чем у половины больных в основной группе (см. таблицу 7) туберкулез был выявлен при профилактическом осмотре. В группе сравнения таковых было на 13,8 % больше ($p = 0,007$).

Пациенты с неблагоприятным исходом на 18,0 % чаще отмечали употребление психоактивных веществ ($p = 0,0005$). Только курение табака в основной группе выявлено на 5,5 % реже, чем в группе сравнения ($p = 0,290$), сочетание курения табака с приемом алкоголя в 4 раза чаще выявляли при неблагоприятном исходе ($p = 0,007$). Прием наркотических средств был отмечен у двух больных в основной группе и у одного пациента в группе сравнения ($p = 0,315$), сочетание курения табака, приема алкогольных напитков и употребления наркотических встречалось в 6,8 % случаев только в группе с неблагоприятным исходом (таблица 8).

Таблица 8 – Оценка приема психоактивных веществ у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Употребление ПАВ до заболевания туберкулезом				
Отрицает	45 (30,8)	119 (48,8)	12,08	0,0005
Курение	59 (40,4)	112 (45,9)	1,12	0,290
Алкоголь и курение	30 (20,5)	12 (4,9)	7,18	0,007
Наркотики	2 (1,4)	1 (0,4)	1,20	0,315**
Курение, алкоголь и наркотики	10 (6,8)	0	—	—
Употребление ПАВ в настоящее время, после установления диагноза туберкулеза				
Отрицает	55 (37,7)	119 (48,8)	4,55	0,03
Продолжает в прежнем объеме	93 (63,7)	81 (33,2)	34,39	< 0,0001
После установки диагноза туберкулеза употребление ПАВ отрицает	4 (2,7)	37 (15,2)	13,70	< 0,0001
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, из расчета исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

После постановки диагноза туберкулеза в группе сравнения 15,2 % пациентов отказались от курения табака, в основной группе таковых было лишь 2,7 %. Среди неэффективно леченных больных инфильтративным туберкулезом 63,7 % продолжали прием ПАВ в прежнем объеме – на 30,5 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$) (см. таблицу 8).

Сопутствующие заболевания у неэффективно леченных больных выявляли на 20,5 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$). В основной группе чаще имели место следующие заболевания: ХОБЛ – на 6,0 % ($p = 0,449$), ВИЧ-инфекция – на 7,8 % ($p < 0,0001$), алкоголизм – на 4,7 % ($p = 0,007$), гепатит В и/или С – на 1,3 % ($p = 0,767$), СД 2 типа – на 3,2 % ($p = 0,07$), хронический панкреатит – более, чем в 3 раза чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,03$). Артериальную гипертензию – на 2,6 % ($p = 0,485$), заболевания

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на 5,0 % ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,456$), а бронхит – на 5,6 % чаще ($p = 0,158$) регистрировали в группе сравнения (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Нет	32 (21,9)	101 (41,4)	15,42	0,0001
Бронхит	20 (13,7)	47 (19,3)	1,99	0,158
ХОБЛ	16 (10,9)	12 (4,9)	0,57	0,449
Бронхиальная астма	0	2 (0,8)	—	—
Артериальная гипертензия	10 (6,8)	23 (9,4)	0,78	0,485*
Хронический гастрит	6 (4,1)	12 (4,9)	0,14	0,905*
Хронический панкреатит	6 (4,1)	2 (0,8)	3,42	0,03**
Хронический холецистит	4 (2,7)	4 (1,6)	0,55	0,35**
Гепатит В и/или С	9 (6,2)	12 (4,9)	0,09	0,767
ЯБЖ и 12-ПК	7 (4,8)	5 (2,0)	1,48	0,113**
ВИЧ-инфекция	12 (8,2)	1 (0,4)	17,29	< 0,0001**
СД 2 типа	7 (4,8)	4 (1,6)	2,27	0,07**
Алкоголизм	8 (5,5)	2 (0,8)	6,18	0,007**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, из расчета исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

РЕЗЮМЕ

Таким образом, у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких выявлено достоверное влияние на исход стационарного этапа лечения следующих социально-демографических факторов: мужской пол, статус безработного трудоспособного возраста, потеря места работы после выявления заболевания, отсутствие зарегистрированного брака; низкий уровень материального положения; наличие судимости, социальная дезадаптация и

социопатия. К факторам, имевшим социальную и психологическую направленность и связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза были отнесены: неблагоприятная атмосфера микросоциального окружения до начала заболевания, отсутствие улучшения и изменение в сторону ухудшения микросоциальной атмосферы после постановки диагноза туберкулеза, наличие переживаний по поводу отсутствия дохода и постоянного места работы. Эпидемиологическим фактором, достоверно связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза являлось не прохождение ежегодного планового флюорографического обследования. Из медицинских факторов, достоверно влиявших на исход стационарного этапа лечения больных с инфильтративным туберкулезом, выделены наличие вредных привычек – прием психоактивных веществ, особенно – при сочетании злоупотребления алкоголем, курения и наркотической зависимости, продолжение употребления психоактивных веществ после постановки диагноза туберкулеза в прежнем объеме; наличие сопутствующих заболеваний. Из имеющихся у пациентов сопутствующих заболеваний ВИЧ-инфекция, алкоголизм и хронический панкреатит были достоверно связаны с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза.

3.1.2 Предварительный анализ влияния характеристик и клинических проявлений специфического процесса на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов

При оценке характеристик специфического процесса в легких одностороннее поражение было выявлено в 68,5 % случаев в основной группе и в 78,3 % в группе сравнения ($\chi^2 = 4,62$; $p = 0,03$), двустороннее – в 31,5 % и 21,7 %, соответственно ($p = 0,031$). Левостороннюю локализацию наблюдали на 13,3 % чаще у пациентов с благоприятным исходом ($p = 0,009$), правостороннее поражение, соответственно, в группе сравнения ($p = 0,483$).

Таблица 10 – Характеристика специфического процесса у пациентов в группах сравнения на момент выявления заболевания, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Локализация процесса				
Левосторонний	44 (30,1)	106 (43,4)	6,83	0,009
Правосторонний	56 (38,4)	85 (34,8)	0,49	0,483
Двусторонний	46 (31,5)	53 (21,7)	4,62	0,031
Верхнедолевой	78 (53,4)	125 (85,6)	0,18	0,674
Среднедолевой	6 (4,1)	5 (2,0)	1,41	0,234*
Нижнедолевой	16 (10,9)	20 (8,2)	0,83	0,361
Верхнее и среднедолевой	12 (8,2)	3 (1,2)	12,07	0,0008**
Верхнее и нижнедолевой	9 (6,2)	11 (4,5)	0,51	0,630
Средне и нижнедолевой	9 (6,2)	1 (0,4)	9,91	0,0008**
Поражение двух долей	22 (15,1)	4 (1,6)	24,36	< 0,0001**
Все легкое	16 (10,9)	7 (2,9)	9,36	0,001*
Распад легочной ткани				
Имеется	146 (100,0)	222 (90,9)	13,95	0,0002
Бактериовыделение				
Выявлено	119 (81,5)	125 (51,2)	35,75	< 0,0001
Не выявлено	27 (18,5)	119 (48,8)		
Наличие ЛУ	29 (19,9)	22 (9,0)	9,45	0,002
Наличие МЛУ	46 (31,5)	40 (16,4)	12,14	0,0005
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Верхнедолевое поражение легких на 32,2 % чаще встречалось в группе с благоприятным исходом ($p = 0,674$). В группе с неблагоприятным исходом на 13,5 % чаще наблюдали поражение двух долей в различном сочетании ($p < 0,0001$). Тотальное поражение одного легкого у больных в основной группы выявляли в 3 раза чаще ($p = 0,001$). Деструкция легочной ткани в основной группе

имелась у всех пациентов, а в группе сравнения – у 90,9 % ($p = 0,0002$). Бактериовыделение у больных в основной группе регистрировали на 30,3 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), там же чаще подтверждали наличие ЛУ МБТ – на 10,0 % ($p = 0,002$) и МЛУ МБТ – на 15,1 % ($p = 0,0005$) (таблица 10).

Нормостенический тип телосложения был выявлен у большинства больных – у 71,2 % в основной группе – на 9,7 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,05$). Астенический тип встречался в основной группе на 5,0 % реже, чем в группе сравнения ($p = 0,301$). Доля пациентов с гиперстеническим типом более в группе с благоприятным исходом, чем в 4 раза превышала таковую в основной группе ($p = 0,018$) (таблица 11).

При поступлении в стационар общее состояние пациента в основной группе врачом-фтизиатром расценивалось как удовлетворительное на 20,0 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$), средней степени тяжести – на 17,1 % реже ($p = 0,9$), тяжелое – на 2,7 % реже ($p = 0,6$), чем в группе сравнения (см. таблицу 11).

У большинства пациентов при поступлении была зарегистрирована нормальная температура тела: в основной группе – у 68,8 %, в группе сравнения – у 78,0 % ($p = 0,3$). Субфебрильную лихорадку в основной группе наблюдали на у 12,8 % чаще ($p < 0,0001$), а фебрильную – на 3,5 % чаще ($p = 0,05$), чем в группе сравнения ($p = 0,05$).

Более половины пациентов в обеих группах имели нормальный вес по отношению к своему росту, величина индекса массы тела у (58,9 % и 61,5 %) ($p = 0,615$). Дефицит массы тела в основной группе регистрировали на 2,7 % чаще ($p = 0,592$), избыток веса 1-й степени – на 0,7 % чаще ($p = 0,660$). Избыток веса 2-й степени определяли у 2 больных в группе сравнения. В основной группе таковые отсутствовали (см. таблицу 11).

Таблица 11 – Характеристика соматического статуса больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2 *	p
Тип конституции				
Астенический	40 (27,4)	79 (32,4)	1,07	0,301
Нормостенический	104 (71,2)	150 (61,5)	3,83	0,05
Гиперстенический	2 (1,4)	15 (6,1)	5,00	0,018**
Состояние при поступлении				
Удовлетворительное	92 (63,0)	105 (43,0)	14,59	0,0001
Средней тяжести	51 (34,9)	127 (52,0)	10,79	0,001
Тяжелое	3 (2,1)	12 (4,9)	1,32	0,123**
Температура тела при поступлении				
Нормальная	107 (73,3)	200 (81,9)	4,11	0,04
Субфебрильная	37 (25,3)	127 (52,0)	26,74	< 0,0001
Фебрильная	2 (1,4)	12 (4,9)	2,38	0,05
Вес при поступлении				
Дефицит массы тела	56 (38,4)	87 (35,7)	0,29	0,592
Норма	86 (58,9)	150 (61,5)	0,25	0,615
Избыток веса 1 степени	4 (2,7)	5 (2,0)	0,19	0,660
Избыток веса 2 степени	0	2 (0,8)	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, из расчета исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

При поступлении пациентов в стационар производили опрос больных, особое внимание уделялось жалобам. Впервые выявленные больные инфильтративным туберкулезом легких часто предъявляли жалобы на повышенную слабость и утомляемость, причем в основной группе таких пациентов было на 21,9 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Повышенная потливость беспокоила больных в обеих группах с почти одинаковой частотой ($p = 0,962$). Жалобы на кашель на 30,1 % чаще встречались

среди неэффективно пролеченных больных ($p < 0,0001$). Во время кашля достоверно, на 35,5 % чаще у больных в основной группе выделялась мокрота ($p < 0,0001$), которая была слизистого характера – в 57,5 % против 20,0 % случаев ($p < 0,0001$), слизисто-гнойного характера – в 13,7 % и 15,7 % случаев, соответственно ($p = 0,615$) (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика жалоб у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2^*	p
Жалобы на повышенную потливость				
Нет	90 (61,6)	151 (61,9)	0,00	0,962
Есть	56 (38,4)	93 (38,1)		
Жалобы на слабость, утомляемость				
Нет	38 (26,0)	117 (47,9)	18,33	< 0,0001
Есть	108 (70,0)	127 (52,1)		
Жалобы на кашель				
Нет	26 (17,8)	117 (47,9)	35,74	< 0,0001
Есть	120 (82,2)	127 (52,1)		
Выделение мокроты				
Нет	42 (28,8)	157 (64,3)	46,27	< 0,0001
Есть слизистая	84 (57,5)	49 (20,0)	57,01	< 0,0001
Слизисто гнойная	20 (13,7)	38 (15,7)	0,25	0,615
Жалобы на одышку				
Нет	60 (41,1)	189 (77,5)	52,33	< 0,0001
При физической нагрузке	80 (54,8)	52 (21,3)	45,74	< 0,0001
В покое	6 (4,1)	3 (1,2)	2,20	0,071**

Продолжение таблицы 12

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2^*	p
Жалобы на кровохарканье				
Нет	135 (92,5)	234 (95,9)	2,12	0,145
Есть, в виде прожилок крови	7 (4,8)	10 (4,1)	0,11	0,464
В виде отдельных плевков	4 (2,7)	0	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для $2 \times k$.				

Жалобы на одышку при физической нагрузке на 33,5 % чаще предъявляли пациенты с неблагоприятным исходом ($p < 0,0001$), жалобы на одышку в покое – в 3 раза чаще ($p = 0,071$). Иногда при кашле у пациентов возникало кровохарканье в виде прожилок крови – у 4,8 % и 4,1 % ($p = 0,464$) больных в группах, соответственно, а в 2 случаях – в виде отдельных плевков и только в группе неэффективно леченых.

При перкуссии грудной клетки легочный звук выслушивался у большинства пациентов – в 53,4 % и 63,9 % случаев в группах соответственно ($p = 0,040$). Укорочение перкуторного звука на 1,9 % чаще определяли у больных в основной группе ($p = 0,653$), коробочный звук – на 3,2 % ($p = 0,437$), тимпанический звук – у 8 больных в группе неэффективно леченных, в группе сравнения таковые отсутствовали (таблица 13).

Таблица 13 – Объективная оценка органов дыхания у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
При перкуссии легких				
Звук легочный	78 (53,4)	156 (63,9)	4,20	0,040
Звук укороченный	29 (19,9)	44 (18,0)	0,20	0,653
Звук коробочный	31 (21,2)	44 (18,0)	0,60	0,437
Звук тимпанический	8 (5,5)	0	—	—
Аускультативная картина в легких: дыхание				
Везикулярное	52 (35,6)	142 (58,2)	18,63	< 0,0001
Жесткое	91 (62,3)	94 (38,5)	20,76	< 0,0001
Ослабленное	3 (2,1)	8 (3,3)	0,15	0,375**
Хрипы				
Нет	65 (44,5)	172 (70,5)	25,84	< 0,0001
Сухие	76 (52,1)	61 (25,0)	29,34	< 0,0001
Влажные	5 (3,4)	11 (4,5)	0,07	0,796*
Частота дыхательных движений в минуту				
16–19	82 (56,2)	201 (82,4)	29,78	< 0,0001
20–23	54 (36,9)	37 (15,2)	24,32	< 0,0001
24–27	10 (6,9)	6 (2,5)	3,43	0,064*
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

При аускультации легких жесткое дыхание на 23,8 % чаще выслушивали у пациентов в основной группе ($p < 0,0001$), везикулярное дыхание – на 22,6 % чаще – в группе сравнения ($p < 0,0001$), ослабленное дыхание – у 2,1 % и у 3,3 % больных ($p = 0,375$), соответственно.

Сухие хрипы выслушивались при аускультации в основной группе на 27,1 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), влажные – выявлены у 5 и 11 больных в группах, соответственно ($p = 0,796$). Отсутствие дыхательных

шумов (хрипов, крепитации) на 26,0 % чаще отмечено в группе сравнения ($p < 0,0001$) (см. таблицу 13).

Одышку с частотой дыхательных движений (ЧДД) в покое от 20 до 23 в минуту в основной группе выявляли на 21,7 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). ЧДД от 16 до 19 в 1 минуту (что соответствовало норме) в основной группе отмечали на 26,2 % реже, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Тахипное с ЧДД от 24 до 27 дыхательных движений в минуту регистрировали на 4,4 % чаще у пациентов основной группы ($p = 0,064$) (см. таблицу 13).

При аускультации сердца сердечные тоны у большинства больных как в основной, так и в группе сравнения, были ясными и ритмичными – у 82,9 % и 84,4 % пациентов ($p = 0,687$), приглушенные и ритмичные – у 10,3 % в обеих группах ($p = 0,992$), ясные, аритмичные тоны – у 6,8 % больных в основной группе и 5,3 % – в группе сравнения (таблица 14).

Таблица 14 – Объективная оценка сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2^*	p
Тоны сердца при аускультации				
Ясные, ритмичные	121 (82,9)	206 (84,4)	0,16	0,687
Ясные, аритмичные	10 (6,8)	13 (5,3)	0,16	0,692
Приглушены, ритмичные	15 (10,3)	25 (10,3)	0,00	0,992
Артериальное давление				
Норма	129 (88,4)	235 (96,3)	8,06	0,005*
Повышено	17 (11,6)	9 (3,4)		
Частота сердечных сокращений				
55–59	2 (1,4)	18 (7,4)	5,60	0,006**
61–80	78 (53,4)	189 (77,5)	24,44	< 0,0001

Продолжение таблицы 14

Признак	Основная группа (n = 80)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2^*	p
81–100	63 (43,2)	11 (4,5)	88,72	< 0,0001
101 и более	3 (2,1)	2 (0,8)	0,34	0,273
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Артериальное давление у большинства пациентов было в пределах нормы: в основной группе – у 88,4 %, а группе сравнения – у 96,3 % ($p = 0,005$). Частота сердечных сокращений в пределах нормы (от 61 до 80 ударов в 1 минуту) у больных с благоприятным исходом отмечали чаще на 24,1 % ($p < 0,0001$). В группе с неэффективно леченым туберкулезом тахикардию (с частотой 81–100 сокращений в 1 минуту) наблюдали на 38,7 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), тахикардию с ЧСС более 100 ударов в минуту – у 3 и 2 больных в группах, соответственно (см. таблицу 14).

Всем пациентам производилась постановка кожных иммунологических тестов, пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста. В основной группе положительная проба Манту была у 83,6 % больных, против 87,3 % в группе сравнения ($p = 0,322$), а положительный результат Диаскинтеста был выявлен у 83,6 % и 82,9 % больных в обеих группах соответственно ($p = 0,925$) (таблица 15). Отрицательные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест наблюдались у больных ВИЧ-инфекцией – 4 случая в основной группе, 1 – в группе сравнения и у пациентов с распространенными процессами и выраженной лимфопенией – у 14 – в основной группе и у 38 – в группе сравнения.

Таблица 15 – Оценка результатов пробы Манту и Диаскинтеста у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Результат пробы Манту				
Отрицательный	18 (12,3)	39 (15,9)	0,98	0,322
Сомнительный	2 (1,3)	14 (5,8)	3,39	0,027**
Положительный	122 (83,6)	191 (87,3)	1,61	0,204
Результат Диаскинтеста				
Отрицательный	18 (12,3)	39 (15,9)	0,98	0,322
Сомнительный	2 (1,3)	3 (1,2)	0,12	0,618
Положительный	122 (83,6)	203 (82,9)	0,01	0,925
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса;				
2. ** ТТФ для 2×2 .				

Всем пациентам с патологией органов дыхания необходимо проведение фибробронхоскопии, особенно если это пациенты с туберкулезом легких, для исключения или диагностики специфического поражения бронхиального дерева [30; 101]. У 56,8 % больных в основной группе и у 62,3 % в группе сравнения при фибробронхоскопии патологии выявлено не было ($p = 0,287$). В основной группе туберкулез бронхов диагностировали в 2 раза чаще ($p = 0,036$), рубцовый стеноз бронхов – на 1,4 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,080$). У 22,6 % пациентов в основной группе и у 27,5 % – в группе сравнения исследование не было проведено из-за отказа (таблица 16).

Таблица 16 – Данные фибробронхоскопии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Без патологии	83 (56,8)	152 (62,3)	1,13	0,287
Туберкулез бронхов	17 (11,6)	14 (5,7)	4,35	0,036
Рубцовый стеноз бронхов	13 (8,9)	11 (7,5)	3,06	0,080
Исследование не проводилось	33 (22,6)	67 (27,5)	1,13	0,288
Примечание: χ^2 Пирсона.				

РЕЗЮМЕ

Таким образом, наличие поражения специфическим процессом двух долей или всего легкого, отсутствие изолированного верхнедолевого поражения, наличие распада легочной ткани было связано с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. Выявлено отсутствие влияния на исход заболевания типа конституции и преобладание нормостеников среди пациентов по результатам данного фрагмента исследования. Не исключено, что в ряде случаев врач, осматривавший больного, неверно определил тип конституции, а также неверно оценивал тяжесть состояния больного (при поступлении у пациентов с негативным исходом стационарного этапа лечения чаще определяли удовлетворительное состояние). Несвоевременное, в большинство случаев, выявление заболевания и распространенность процесса обусловили наличие у пациентов, исход лечения которых в стационаре был неблагоприятным, более выраженных клинических проявлений: субфебрильной лихорадки, продуктивного кашля, одышки, тахикардии. Вероятно, именно распространенные процессы, которые достоверно чаще встречались в основной группе, сопровождались дыхательной и легочно-сердечной недостаточностью, обусловившими неблагоприятный исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза.

3.1.3 Предварительный анализ влияния составляющих комплексной терапии на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

Химиотерапия туберкулеза – это этиотропная терапия больных с применением оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, которая направлена на уничтожение микобактериальной популяции или подавление её размножения. Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения [22; 68].

Лечение инфильтративного туберкулеза у большинства больных (86,9 % и 97,1 %) было начато сразу после постановки диагноза ($p = 0,0001$), в группе с неблагоприятным исходом доля лиц, у которых начало лечения было отложено на 1–2 недели была в 3 раза больше ($p = 0,071$), лиц, у которых лечение было начато через 2 месяца – в 5,5 раз больше ($p = 0,001$). Большинству пациентов лечение было начато по I режиму – 80,1 % и 92,2 % в группах соответственно; IV режим назначен 11,0 % и 4,1 % на основании выявленной устойчивости к рифампицину по результатам ускоренных молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости (Gen-Expert). В некоторых случаях назначался ПБ режим химиотерапии при наличии контакта с известным больным бактериовыделителем у 8,9 % и 1,6 % ($p = 0,001$). Режим III пациентам не назначали из-за отсутствия ограниченных форм специфического процесса (таблица 17).

Изменение режима химиотерапии в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии происходило в обеих группах, в основной группе – на 20,0 % чаще ($p < 0,0001$), в связи с новыми данными по лекарственной устойчивости – на 11,0 % чаще ($p = 0,007$), в связи с особенностями течения имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний – на 1,8 % ($p = 0,212$). Развившиеся побочные реакции на противотуберкулезные препараты у пациентов основной группы были

поводом для изменения комбинации ПТП на 0,7 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,480$) (см. таблицу 17).

Таблица 17 – Анализ химиотерапии больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Начало лечения ПТП				
Сразу после постановки диагноза	127 (86,9)	237 (97,1)	15,11	0,0001
Через 1–2 недели после постановки диагноза	6 (4,1)	3 (1,2)	2,20	0,071**
Через 2 месяца после постановки диагноза	13 (8,9)	4 (1,6)	9,89	0,001**
Режим химиотерапии на момент начала лечения				
I	117 (80,1)	225 (92,2)	12,34	0,0004
ПБ	13 (8,9)	4 (1,6)	9,89	0,001**
IV	16 (11,0)	10 (4,1)	6,91	0,009
Изменение режима химиотерапии				
Не было	90 (61,6)	199 (81,6)	18,87	< 0,0001
Был изменен	56 (38,6)	45 (18,4)		
Причины изменения режима химиотерапии				
В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии	12 (8,2)	4 (1,6)	8,45	0,002
В связи с новыми данными по ЛУ	37 (25,3)	35 (14,3)	7,34	0,007
В связи с сопутствующими заболеваниями	5 (3,4)	4 (1,6)	0,62	0,212
В связи с развитием побочных эффектов	2 (1,4)	2 (0,8)	0,00	0,480
Режим химиотерапии: после смены режима на момент исследования				
I	41 (28,1)	185 (75,8)	83,47	< 0,0001
ПБ	14 (9,6)	17 (6,9)	0,86	0,354
IV	49 (33,6)	22 (9,0)	36,96	< 0,0001
Индивидуальная схема	19 (13,0)	20 (8,2)	2,35	0,124
Длительность проведения интенсивной фазы лечения				
60 доз	6 (4,1)	38 (15,6)	10,88	0,0002*
90 доз	36 (24,7)	96 (39,3)	8,80	0,003

Продолжение таблицы 17

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
120 доз	16 (11,0)	45 (18,4)	3,88	0,490
150 доз	17 (11,6)	34 (13,9)	7,16	0,007
180 доз	41 (28,1)	44 (18,0)	0,15	0,698
210 доз	7 (4,8)	0	—	—
240 доз	46 (31,5)	0	—	—
Отрывы от лечения				
Не было	96 (65,8)	235 (96,3)	66,43	< 0,0001*
Были перерывы в лечении	50 (34,2)	9 (3,7)		
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2 × 2.				

После выявления МЛУ в 33,6 % и 9,0 % ($p < 0,0001$) случаях, пациенты в группах были переведены на IV режим, всего по данному режиму в основной группе лечилось 65 (44,0 %) больных, в группе сравнения 32 (13,1 %) (на 30,9 % меньше) ($\chi^2 = 48,11$; $p < 0,0001$). По ПБ режиму химиотерапии продолжили лечиться 9,6 % и 6,9 % ($p = 0,354$) пациентов в группах, несмотря на неэффективность после приема 60-90 доз и отсутствии данных о лекарственной устойчивости. Индивидуальный режим химиотерапии использовался при непереносимости ПТП и сопутствующей патологии, приводящей к непереносимости ПТП у 13,0 % и 8,2 % ($p = 0,124$) пациентов, соответственно. В группе сравнения лечение по I режиму было продолжено у 75,8 %, а в основной группе только у 28,1 % (на 47,7 % меньше, чем в группе сравнения) больных ($p < 0,0001$) (см. таблицу 17).

Длительность интенсивной фазы лечения 90 доз в основной группе регистрировали на 14,6 % реже ($p = 0,003$), 120 доз – на 7,4 % реже, чем в группе сравнения ($p = 0,490$). Длительность интенсивной фазы 150 доз в основной группе наблюдали на 2,3 % реже, а 210 и 250 доз наблюдались только в основной группе

– у 4,8 % и 31,5 % пациентов, соответственно. Интенсивная фаза по IV режиму в количестве 180 доз была проведена у 28,1 % и 18,0 % ($p = 0,698$) в группах сравнения. Отрывы от лечения достоверно (на 30,5 %) чаще встречались в основной группе, в отличие от группы сравнения ($p < 0,0001$).

Химиотерапия больных туберкулезом требует длительного применения противотуберкулезных препаратов, которые могут вызывать напряжение ферментативных систем, нарушение обменных процессов и функциональные расстройства различных органов, что обуславливает развитие тех или иных побочных эффектов [22; 56; 120]. При оценке переносимости противотуберкулезных препаратов различного рода неблагоприятные побочные эффекты регистрировались у больных в основной группе на 40,0 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$) (таблица 18). Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты в виде сыпи на коже и зуда развивались с почти одинаковой частотой у пациентов обеих групп: в 9,6 % и 11,5 % случаев ($p = 0,561$). Желудочно-кишечные расстройства проявлялись тошнотой либо после приема ПТП, либо в течение дня, болью и тяжестью в эпигастральной области, изжогой и тяжестью в правом подреберье, развитием дисбактериоза кишечника. Эти симптомы наблюдали в основной группе на 16,3 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,0009$). Длительный прием противотуберкулезных препаратов оказывает повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему в результате влияния различных патогенетических факторов: гипоксия, активация процессов свободно радикального окисления и эндогенная интоксикация, повышение тонуса симпатической нервной системы [55; 56]. Кардиотоксическое действие ПТП проявлялось ощущением сердцебиения, признаками ишемии миокарда на ЭКГ в динамике, чувством жжения в области сердца и за грудиной, которые купировались после отмены препаратов [55]. В основной группе токсическое действие на миокард выявляли на 2,3 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,341$) (см. таблицу 18).

Таблица 18 – Данные о переносимости ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Неблагоприятные побочные реакции на ПТП				
Были выявлены	108 (74,0)	83 (34,0)	58,36	< 0,0001
Не было	38 (26,0)	161 (66,0)		
Аллергические реакции				
Выявлены	14 (9,6)	28 (11,5)	0,34	0,561
Отсутствовали	132 (90,4)	216 (88,5)		
Желудочно-кишечные расстройства				
Выявлены	64 (43,8)	67 (27,5)	10,98	0,0009
Отсутствовали	82 (56,2)	177 (72,5)		
Кардиотоксическое действие				
Выявлены	7 (4,8)	6 (2,5)	0,91	0,341
Отсутствовали	139 (95,2)	238 (97,5)		
Нейротоксическое действие				
Выявлены	69 (47,3)	81 (33,2)	7,63	0,006
Отсутствовали	77 (52,7)	163 (66,8)		
Сочетание нейротоксических реакций и желудочно-кишечных расстройств				
Выявлены	44 (30,1)	20 (8,2)	32,05	< 0,0001
Отсутствовали	102 (69,9)	224 (91,8)		
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для $2 \times k$.				

Нейротоксический эффект (НТЭ) ПТП развивался в течение первых месяцев лечения и проявлялся головной болью, головокружением, чувством легкого «опьянения», раздражительностью, бессонницей, парестезией, онемением конечностей, который при правильной и своевременной терапии исчезал или значительно уменьшался по интенсивности [55]. Данный эффект регистрировали на 14,1 % чаще у больных, составлявших основную группу (p = 0,006). При этом,

сочетание НТЭ с желудочно-кишечными расстройствами выявляли у больных с неэффективно леченым туберкулезом легких на 21,9 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$) (см. таблицу 18).

В первые 2 недели противотуберкулезной химиотерапии желудочно-кишечные расстройства развились у 6,2 % больных в основной группе (на 2,4 % чаще, чем в группе сравнения) ($p = 0,379$), через 4 недели от начала приема ПТП желудочно-кишечные расстройства в основной группе возникали на 21,9 % чаще ($p < 0,0001$). Спустя 1–2 месяца лечения желудочно-кишечные расстройства регистрировали чаще в группе сравнения (на 9,2 %) ($p = 0,03$). Кардиотоксический эффект наблюдали через 2 месяца после начала лечения в стационаре в обеих группах, но в основной группе таковой встречался чаще на 2,8 % ($p = 0,113$) (таблица 19). Через 3 месяца от начала лечения отмечен только 1 случай кардиотоксического действия ПТП – у пациента из группы сравнения.

Таблица 19 – Сроки развития нежелательных побочных реакций на ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Сроки развития желудочно-кишечных расстройств от начала химиотерапии				
Через 2 недели	9 (6,2)	9 (3,8)	0,77	0,379*
Через 4 недели	42 (28,8)	17 (6,9)	33,81	< 0,0001
Через 1–2 месяца	20 (13,7)	56 (22,9)	4,98	0,03
Сроки развития кардиотоксических реакций от начала химиотерапии				
Через 2 месяца	7 (4,8)	5 (2,0)	1,48	0,113**
Через 3 месяца	0	1 (0,4)	—	—

Продолжение таблицы 19

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Сроки развития нейротоксических реакций на ПТП от начала химиотерапии				
Через 1-2 месяца	27 (18,5)	61 (25,0)	2,21	0,136
Через 3-4 месяца	42 (28,8)	20 (8,2)	28,91	< 0,0001
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

В первые два месяца нейротоксическое действие ПТП в наблюдали чаще в группе сравнения (на 6,5 %), однако, при правильной и своевременной терапии неблагоприятный эффект исчезал ($p = 0,136$). В основной группе нейротоксические реакции чаще регистрировались на 3–4-м месяце химиотерапии (на 20,6 %) и плохо поддавались коррекции ($p < 0,0001$).

Излечение туберкулеза у некоторых больных достигается ценой дефекта пораженного органа. Во время длительной химиотерапии нередко наблюдаются побочные эффекты действия противотуберкулезных препаратов. В связи с этим часто возникает необходимость применения средств, которые способствуют нормализации реактивности организма, стимулируют процессы заживления, позволяют предупредить и устранить побочное действие химиопрепаратов [18; 32].

Лимфотропная терапия, которая в последнее время часто используется в комплексной химиотерапии туберкулеза, в группе больных с неэффективно леченым туберкулезом легких проводилась в 13,7 % случаев, против 16,8 % в группе сравнения ($p = 0,414$). Антибиотики широкого спектра действия применялись у пациентов с сопутствующей патологией органов дыхания и выделением гнойной мокроты в основной группе в 19,2 % случаев, в группе сравнения – в 5,7 % ($p < 0,0001$).

Лечение антиоксидантами – препаратами, регулирующими процессы перекисного окисления липидов, в том числе в биологических мембранах [48],

у больных в группах исследования проводилось редко – в 10,9 % случаев в основной и в 6,1 % в группе сравнения ($p = 0,089$) (таблица 20).

Полиоксидоний, как иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное лекарственное средство, на 3,9 % чаще использовался в группе с благоприятным исходом, чем в основной группе ($p = 0,248$). Применение ронколейкина, который часто используют для лечения туберкулеза легких [71], наблюдалось также редко: в основной группе у 14,4 %, в группе сравнения у 14,3 % ($p = 0,644$). Большинству пациентов иммуномодуляторы не назначали ($p = 0,398$), что вероятно связано с невозможностью противотуберкулезного диспансера обеспечить всех пациентов дорогостоящими препаратами терапии сопровождения.

Таблица 20 – Проведение патогенетической терапии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Лимфотропная терапия				
Проводилась	20 (13,7)	41 (16,8)	0,67	0,414
Не проводилась	126 (86,3)	203 (83,2)		
Антибиотики широкого спектра действия				
Назначались	28 (19,2)	14 (5,7)	17,17	< 0,0001
Не проводились	118 (80,8)	230 (94,6)		
Антиоксиданты				
Проводились	16 (10,9)	15 (6,1)	2,89	0,089
Не проводились	130 (89,1)	229 (93,9)		
Иммуномодуляторы				
Не назначались	111 (76,0)	176 (72,1)	0,71	0,398
Полиоксидоний	14 (9,6)	33 (13,5)	1,33	0,248
Ронколейкин	21 (14,4)	35 (14,3)	0,21	0,644

Продолжение таблицы 20

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Гепатопротекторы				
Карсил	131 (83,8)	230 (94,3)	2,73	0,98
Эссенциале	15 (16,2)	14 (5,7)		
Кардиопротекторы				
Назначали	20 (13,7)	24 (9,8)	1,36	0,243
Не назначали	126 (86,3)	220 (90,2)		
Витамины группы В				
Назначали	146 (100,0)	244 (100,0)	—	—
Дезинтоксикационная терапия				
Проводилась	71 (48,6)	149 (61,1)	5,74	0,016
Не проводилась	75 (51,4)	95 (38,9)		
Энтеросорбенты				
Назначали	95 (65,1)	34 (13,9)	107,89	< 0,0001
Не назначали	51 (34,9)	210 (86,1)		
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Из гепатопротекторов у больных ИТЛ преимущественно использовался карсил – в 83,8 % и 94,3 % случаев, реже – эссенциале-форте в капсулированной форме – в 16,2 % и 5,7 % в группах сравнения, соответственно (p = 0,98). Лечение кардиопротекторами проводилось у ограниченного количества пациентов, исключительно в случае наличия жалоб – у 13,7 % больных в основной группе и 9,8 % в группе сравнения (p = 0,243) (см. таблицу 20).

Витамины группы В, в виде чередования инъекций тиамин бромид и пиридоксин, получали все пациенты. Дезинтоксикационную терапию растворами кристаллоидов проводили у 48,6 % пациентов в основной группе и у 61,1 % – в группе сравнения (p = 0,016). Энтеросорбенты чаще использовали в основной

группе – в 65,1 % случаев в связи с развитием желудочно-кишечных расстройств на фоне противотуберкулезной терапии, в группе сравнения – в 13,9 % ($p < 0,0001$) (см. таблицу 20).

Физиотерапевтические методы лечения туберкулеза легких активно применяются в фазе неактивных проявлений при отсутствии лихорадочного процесса, кровохарканья и общего истощения организма больного [18; 48].

Физиотерапию назначали в основной группе на 5,2 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,320$): ингаляции на 15,2 % чаще ($p = 0,001$), электрофорез – на 21,7 % реже, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$) (таблица 21).

Таблица 21 – Проведение физиотерапевтического лечения у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Физиотерапия				
Проводилась	77 (52,7)	116 (47,5)	0,99	0,320
Не проводилась	69 (47,3)	128 (52,5)		
Ингаляции				
Проводились с изониазидом	55 (37,7)	55 (22,5)	10,33	0,001
Не проводились	91 (62,3)	189 (77,5)		
Электрофорез с лекарственным препаратом				
Проводился	28 (19,2)	100 (40,9)	19,70	< 0,0001
Не проводился	118 (80,8)	144 (59,1)		
Примечание: * χ^2 Пирсона.				

Средняя продолжительность стационарного этапа лечения Me (IQI) в основной группе составляла 221,23 (133,5–247,5) койко-дней, достоверно превышая величину показателя в группе сравнения – 145,5 (126,0–186,0) койко-дней ($U = 2,504$; $p = 0,012$) (тест Колмогорова – Смирнова, в основной группе $\lambda = 0,128$; $p = 0,843$, в группе сравнения $\lambda = 0,273$; $p = 0,951$). Длительность пребывания в

стационаре у пациентов в группах сравнения отражена в таблице 22.

Таблица 22 – Длительность пребывания в стационаре у пациентов в группах сравнения, абс (%)

Сроки пребывания в стационаре, койко-дней	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
До 30 койко-дней	3 (2,1)	2 (0,8)	0,34	0,273**
31–60 койко-дней	7 (4,8)	50 (20,5)	16,80	< 0,0001*
61–90 койко-дней	19 (13,0)	85 (34,8)	6,53	0,011
91–120 койко-дней	25 (17,1)	34 (13,9)	0,72	0,395
121–150 койко-дней	19 (13,0)	34 (13,9)	0,07	0,797
151–180 койко-дней	18 (12,3)	22 (9,0)	1,09	0,297
181–210 койко-дней	17 (11,6)	6 (2,5)	12,28	0,0005
211–240 койко-дней	8 (5,5)	2 (0,8)	6,18	0,007**
Более 240 койко-дней	30 (20,5)	8 (3,3)	29,04	< 0,0001*
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Преждевременная выписка из стационара (в сроки менее 30 дней от начала основного курса лечения), как в основной группе (3 случая), так и в группе сравнения (2 случая) была обусловлена отказом пациента от пребывания в круглосуточном стационаре ($p = 0,273$). Большая часть пациентов из группы с благоприятным исходом (83,9 %) находилась на стационарном лечении не более 150 койко-дней, в группе с неблагоприятным исходом таковых было 50,0 % ($\chi^2 = 51,63$; $p < 0,0001$). Удельный вес пациентов, находившихся на больничной койке более 240 дней в основной группе был на 17,2 % выше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$).

По результатам проведенного лечения была оценена его эффективность по данным рентгенологических и лабораторных методов исследования (таблица 23). Учитывая, что основным критерием деления впервые выявленных пациентов с

инфильтративным туберкулезом легких на группы сравнения было сохранение полости распада по истечению стационарного этапа лечения, в основной группе у всех пациентов сохранялась деструкция в легочной ткани. В группе сравнения наблюдалось закрытие полостей распада у всех пациентов, у которых она определялась – 100,0 %. В основной группе бактериовыделение прекратилось у 77,3 % больных, а в группе сравнения у 100,0 % пациентов ($p = 0,01$).

Таблица 23 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс (%)

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Полость распада в легочной ткани				
Отсутствовала до начала лечения	0	22 (9,0)	—	—
Наблюдалась	146 (100,0)	222 (91,0)	—	—
Закрытие полостей распада	0	222 (100,0)**	—	—
Сохраняется по окончании стационарного лечения	146 (100,0)	0	—	—
Бактериовыделение				
Не определялось	27 (18,5)	119 (48,8)	36,75	< 0,0001
Определялось	119 (81,5)	125 (51,2)		
Прекратилось	92 (77,3)**	125 (100,0)**	—	—
Сохраняется	27 (22,7)	0	—	—
Рассасывание инфильтративных изменений				
Отсутствует	37 (25,3)	6 (2,5)	48,76	< 0,0001*
Частичное	96 (65,7)	78 (31,9)	42,20	< 0,0001
Полное	13 (9,0)	160 (65,6)	118,85	< 0,0001
Другие исходы				
Трансформация в ФКТ	25 (17,1)	0	—	—

Продолжение таблицы 23

Признак	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Определение группы инвалидности по туберкулезу	8 (5,5)	0	—	—
Смерть от туберкулеза	2 (1,4)	0	—	—
Смерть от сопутствующего заболевания	4 (1,7)	0	—	—
Примечания: 1. χ^2 Пирсона, из анализа исключены нулевые частоты; 2. * χ^2 с поправкой Йейтса; 3. ** от числа больных, имеющих признак.				

Полное рассасывание инфильтративных изменений наблюдалось в группе сравнения на 56,6 % чаще, чем в основной ($p < 0,0001$), частичное рассасывание – на 33,8 % чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Отсутствие рассасывания и динамики процесса по данным рентгенологического обследования у больных основной группы регистрировали на 22,8 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$). Другие исходы: трансформацию инфильтративного туберкулеза легких в ФКТ – 17,1 %, определение группы инвалидности – у 5,5 %, смерть от прогрессирования туберкулеза легких и развития легочного кровотечения – у 2 больных, смерть от сопутствующих заболеваний – у 2 пациентов была передозировка наркотическими средствами, и развитие инфаркта миокарда и геморрагического инсульта по 1 случаю – наблюдали только у пациентов основной группы.

Поскольку закрытие полостей распада наблюдалось только в группе сравнения, мы оценили сроки закрытия деструкции у этих больных. Более чем у половины больных закрытие распада в легких было подтверждено рентгенологически через 4 месяца интенсивной терапии (56,6 %), у 36,9 % через 6 месяцев лечения в стационаре. Закрытие мелких полостей распада через 2 месяца наблюдалось у 11,5 % пациентов. На 8–12 месяцах стационарного

лечения рубцевание полостей распада наблюдали у 8,2 % больных. Таким образом, самым частым сроком закрытия деструктивных изменений в легких являлся период 4–6 месяцев непрерывного лечения в противотуберкулезном стационаре (таблица 24).

Таблица 24 —Сроки закрытия полостей распада в группе сравнения, абс. (%)

Сроки закрытия полостей распада	Группа сравнения (n = 222)*, абс.	%
Через 2 месяца	28	11,5
Через 4 месяца	110	45,1
Через 6 месяцев	82	36,9
Через 8 месяцев	18	8,1
Через 10 месяцев	0	—
Через 12 месяцев	2	0,9
Примечание: * Количество больных с полостями распада в легких.		

Прекращение бактериовыделения является также критерием эффективности лечения туберкулеза. В нашем исследовании прекращение бактериовыделения у большинства пациентов в обеих группах наблюдалось через 2 месяца от начала лечения, однако в группе сравнения таких пациентов было больше на 41,1 % ($p < 0,0001$).

Через 3 месяца лечения в основной группе абациллирование наступило у 10,1 % – на 5,1 % меньше, чем у пациентов группы сравнения ($p = 0,151$). В дальнейшие месяцы лечения прекращение бактериовыделения происходило у меньшего количества больных: через 4 месяца – у 8,4 % и 6,4 % ($p = 0,549$), через 5 месяцев – у 9,2 % и 5,6 % ($p < 0,0001$) в основной группе и группе сравнения, соответственно. Более поздние сроки прекращения бактериовыделения были выявлены в основной группе: через 7 месяцев интенсивной терапии у 8,4 %, против 0,8 % в группе сравнения ($p = 0,004$) (таблица 25).

Рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани через 2 месяца терапии наблюдалось у небольшого количества пациентов: в основной – у 2,7 %, в

группе сравнения (достоверно чаще) – у 10,7 % ($p = 0,003$), через 3 месяца – у 32,9 % и 25,8 % ($p = 0,135$).

Таблица 25 – Сроки прекращения бактериовыделения от начала лечения ПТП в группах сравнения, абс (%)

Сроки прекращения бактериовыделения	Основная группа (n = 119)^	Группа сравнения (n = 125)^	χ^2	p
Через 2 месяца	31 (26,1)	84 (67,2)	41,43	< 0,0001
Через 3 месяца	12 (10,1)	19 (15,2)	2,06	0,151
Через 4 месяца	10 (8,4)	8 (6,4)	0,36	0,549
Через 5 месяцев	11 (9,2)	7 (5,6)	17,81	< 0,0001
Через 6 месяцев	4 (3,4)	6 (4,8)	0,06	0,406
Через 7 и более месяцев	10 (8,4)	1 (0,8)	6,52	0,004
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ^ – количество бактериовыделителей.				

Через 4 месяца рассасывание инфильтрации чаще (на 11,0 %) наблюдали у больных группы сравнения ($p = 0,023$). В дальнейшие периоды лечения в основной группе рассасывание изменений в легких происходило медленнее, чем в группе сравнения. Так, рассасывание через 6 месяцев выявлено у 6,2 % больных в основной и 18,0 % в группе сравнения ($p = 0,002$), через 8 месяцев – у 4,8 % и 7,4 % ($p = 0,427$). Через 10 месяцев химиотерапии в основной группе рассасывание продолжалось у 1 пациента (таблица 26), в группе сравнения – у 6 ($p = 0,192$).

Таблица 26 – Сроки рассасывания инфильтративных изменений от начала химиотерапии в группах сравнения, абс. (%)

Сроки рассасывания инфильтративных изменений	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
Через 2 месяца	4 (2,7)	26 (10,7)	6,98	0,003**
Через 3 месяца	48 (32,9)	63 (25,8)	2,23	0,135
Через 4 месяца	36 (24,7)	87 (35,7)	5,12	0,023
Через 6 месяцев	9 (6,2)	44 (18,0)	9,97	0,002*
Через 8 месяцев	7 (4,8)	18 (7,4)	0,63	0,427*
Через 10 и более месяцев	1 (0,7)	6 (2,5)	0,78	0,192**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основе анализа комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом можно заключить, что все больные получали химиотерапию в соответствии с существующими стандартами, им вовремя и по показаниям проводилась смена режима. Неблагоприятному исходу стационарного этапа лечения способствовали отрывы от лечения (34,2 % и 3,7 %, $p < 0,0001$).

Наличие непереносимости химиотерапии достоверно связано с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза. Неэффективности основного курса химиотерапии способствовали токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта ($p = 0,0009$), сочетание нейротоксических реакций и желудочно-кишечных расстройств ($p < 0,0001$). Позднее появление симптомов нейротоксических реакций, на 3-м и 4-м месяцах химиотерапии туберкулеза ($p < 0,0001$), также было связано с неэффективностью основного курса химиотерапии.

При оценке влияния терапии сопровождения на результаты стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких установлено, что отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии и редкое использование иммуномодуляторов связано с низкой эффективностью комплексной терапии.

3.1.4 Оценка влияния патогенетических факторов: эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

При оценке интегральных показателей крови, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации и нарушение общей реактивности организма у пациентов в группах сравнения установлено, что при поступлении в стационар величина у пациентов основной группы почти в 3 раза превышала таковую в группе сравнения ($U = 4,202$; $p < 0,0001$) (таблица 27), что свидетельствовало о высоком уровне эндогенной интоксикации и активации процессов распада. Уровень ЛИИ выше 1,6 усл. ед. достоверно чаще (на 33,9 %) регистрировали у больных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения ($p < 0,0001$) (таблица 28). Доля лиц с величиной ЛИИ 1,6-0,62 усл. ед. в группе с благоприятным исходом была больше на 10,1 % ($p = 0,028$). Величину ЛИИ меньше 0,62 усл.ед. также чаще (на 23,8 %) наблюдали у больных из группы с благоприятным исходом ($p < 0,0001$), что, вероятно, объясняется тем фактом, что у пациентов в данной группе удельный вес ограниченных процессов без деструкции был выше, чем в основной группе.

Через 1 месяц от начала курса химиотерапии у больных основной группы величина ЛИИ, по-прежнему, достоверно превышала таковую в группе сравнения на 1,04 усл. ед. ($p = 0,001$). При этом доля больных с уровнем ЛИИ выше 1,6 усл. ед. была больше почти в 2,5 раза в основной группе ($p < 0,0001$), а количество пациентов с величиной ЛИИ в пределах нормы – в группе сравнения

($p < 0,0001$). Через 2 месяца от начала лечения количество больных с высоким (более 1,6 усл. ед.) ЛИИ в основной группе было на 26,3 % больше, чем в группе сравнения ($p < 0,000$), что указывало на влияние бактериальных токсинов и продолжающуюся интоксикацию продуктами аутолиза. Средний уровень ЛИИ у пациентов основной группы был почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения ($U = 2,318$; $p = 0,020$) (см. таблицу 27).

Таблица 27 – Сравнительная оценка динамики некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в разные сроки лечения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)		Группа сравнения (n = 244)		p** (ОГ/ОС)
	Me	IQI	Me	IQI	
ЛИИ при поступлении	3,16	1,24–4,09	1,07	0,49–2,19	< 0,0001
p* (ЛИИп-ЛИИ1)	< 0,0001*		0,014*		
ЛИИ через 1 месяц	1,91	0,62–3,24	0,87	0,38–1,46	0,001
p* (ЛИИ1-ЛИИ2)	0,038*		0,335*		
ЛИИ через 2 месяца	1,83	0,51–2,81	0,99	0,44–1,83	0,020
p* (ЛИИп-ЛИИ2)	< 0,0001*		0,030*		
ИСЛК при поступлении	3,35	2,34–4,26	2,13	1,50–3,00	< 0,0001
p* (ИСЛКп-ИСЛК1)	< 0,0001*		0,003*		
ИСЛК через 1 месяц	2,34	1,78–3,35	1,86	1,44–2,57	0,008
p* (ИСЛК1-ИСЛК2)	0,708*		0,355*		
ИСЛК через 2 месяца	2,37	1,78–3,17	1,83	1,38–2,57	< 0,0001
p* (ИСЛКп-ИСЛК2)	< 0,0001*		0,001*		
ИРО при поступлении	36,04	13,16–70,34	53,73	18,43–68,421	0,659
p* (ИРОп-ИРО1)	0,357*		0,001*		
ИРО через 1 месяц	61,70	50,08–87,29	85,58	68,93–151,72	0,108
p* (ИРО1-ИРО2)	0,027*		0,07*		

Продолжение таблицы 27

Признак	Основная группа (n = 146)		Группа сравнения (n = 244)		p** (ОГ/ОС)
	Me	IQI	Me	IQI	
ИРО через 2 месяц	71,12	52,75–106,06	51,63	46,05–91,64	0,283
p* (ИРОп-ИРО2)	0,003*		0,008*		
ЯИ Даштаянца при поступлении	0,80	0,15–0,98	0,31	0,12–0,75	< 0,0001
p* (ЯИп-ЯИ1)	0,733*		0,155*		
ЯИ Даштаянца через 1 месяц	0,13	0,10–0,17	0,03	0,023–0,139	0,07
p* (ЯИ1-ЯИ2)	0,109*		0,027*		
ЯИ Даштаянца через 2 месяца	0,12	0,08–0,16	0,10	0,053–0,23	0,987
p* (ЯИп-ЯИ2)	0,935*		0,041*		
Примечания: Me – медиана; IQI – интерквартильный интервал (25 % – 75 %); p* – различия величин показателей в связанных группах (критерий Wilcoxon); p** – различия показателей в двух независимых группах (критерий Mann – Whitney).					

При оценке динамики изменения ЛИИ в разные сроки лечения выявлено, что у пациентов основной группы за месяц интенсивной химиотерапии в стационаре величина ЛИИ уменьшилась на 1,25 усл. ед. ($Z = 4,902$; $p < 0,0001$), на 2 месяце – на 0,08 усл.ед., по-прежнему, превышая уровень нормы ($Z = 2,074$; $p = 0,038$). Эти данные свидетельствуют о неэффективном лечении в течение месяца, о недостаточности проводимой в течение 10 календарных дней дезинтоксикационной терапии, как часто практикуется в стационарах в связи с большой нагрузкой на процедурный кабинет. В группе сравнения к концу 1-го месяца лечения величина ЛИИ снизилась на 0,2 усл.ед. ($Z = 2,448$; $p = 0,014$), к концу 2-го месяца – еще на 0,12 усл. ед. ($Z = 0,965$; $p = 0,335$). Через 2 месяца интенсивной терапии в стационаре у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом сохранялся высокий уровень интоксикации, связанный как с течением специфического процесса, с массивной гибелью микобактерий туберкулеза на фоне интенсивной терапии, так и с действием

большого количества противотуберкулезных препаратов, необходимостью их метаболизма, проявлением побочного действия.

Таблица 28 – Сравнительная оценка некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, абс. (%)

Признак	Параметры	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
ЛИИ при поступлении	выше 1,6	102 (69,9)	88 (36,0)	41,76	< 0,0001
	0,62–1,6	30 (20,5)	75 (30,6)	4,82	0,028
	ниже 0,62	14 (9,6)	81 (33,4)	27,63	< 0,0001
ЛИИ через 1 месяц	выше 1,6	94 (64,4)	67 (27,5)	51,38	< 0,0001
	0,62–1,6	27 (18,5)	98 (40,2)	19,70	< 0,0001
	Ниже 0,62	25 (17,1)	79 (32,3)	10,87	< 0,0001
ЛИИ через 2 месяца	Выше 1,6	88 (60,3)	83 (34,0)	25,58	< 0,0001
	0,62–1,6	28 (19,2)	78 (32,0)	7,55	0,006
	ниже 0,62	30 (20,5)	83 (34,0)	8,05	0,005
ИСЛК при поступлении	выше 1,96	112 (76,7)	184 (75,4)	0,08	0,771
	ниже 1,96	34 (23,3)	60 (24,6)		
ИСЛК через 1 месяц	выше 1,96	94 (64,4)	114 (46,7)	11,45	0,0007
	ниже 1,96	52 (35,6)	130 (53,3)		
ИСЛК через 2 месяца	выше 1,96	89 (61,0)	92 (37,7)	19,86	< 0,0001
	ниже 1,96	57 (39,0)	152 (62,3)		
ИРО при поступлении	выше 100	38 (26,0)	136 (55,7)	32,63	< 0,0001
	50-100	44 (30,1)	57 (23,4)	2,19	0,139
	ниже 50	64 (43,8)	51 (20,9)	23,11	< 0,0001
ИРО через 1 месяц	выше 100	28 (19,2)	97 (39,8)	17,76	< 0,0001
	50–100	83 (56,8)	124 (50,8)	1,33	0,248
	ниже 50	35 (24,0)	23 (9,4)	15,27	0,0001
ИРО через 2 месяц	выше 100	58 (39,7)	49 (20,1)	17,71	< 0,0001
	50–100	58 (39,7)	105 (43,0)	0,41	0,522
	ниже 50	30 (20,5)	52 (21,3)	0,03	0,858

Продолжение таблицы 28

Признак	Параметры	Основная группа (n = 146)	Группа сравнения (n = 244)	χ^2	p
ЯИ Даштаянца при поступлении	выше 1,0	18 (12,3)	10 (4,1)	9,29	0,002
	0,3–1,0	89 (60,9)	76 (31,1)	33,26	< 0,0001
	ниже 0,05	5 (3,4)	70 (28,7)	35,93	< 0,0001
ЯИ Даштаянца через 1 месяц	выше 1,0	3 (2,0)	2 (0,8)	0,34	0,294
	0,3–1,0	135 (94,5)	202 (82,9)	7,29	0,007
	ниже 0,05	8 (5,5)	40 (16,4)	9,26	0,002
ЯИ Даштаянца через 2 месяца	выше 1,0	2 (1,4)	3 (1,2)	0,12	0,619
	0,3–1,0	131 (89,7)	134 (54,9)	50,82	< 0,0001
	ниже 0,05	13 (8,9)	107 (43,9)	52,37	< 0,0001
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2×2 .					

Полученные данные еще раз показывают необходимость проведения нескольких курсов дезинтоксикационной терапии не только в первый месяц, но и в последующие месяцы лечения в стационаре, особенно во время интенсивной фазы химиотерапии.

Величина ИСЛК при поступлении в стационар у пациентов основной группы на 36,4 % превышала таковую в группе сравнения ($U = 4,135$; $p < 0,0001$) (см. таблицу 27). Удельный вес пациентов с величиной ИСЛК более 1,96 усл. ед. при поступлении в стационар в группах сравнения достоверно не отличался ($p = 0,771$), что свидетельствовало о значительных нарушениях общей реактивности организма у пациентов в обеих группах. Через месяц лечения величина ИСЛК у пациентов основной группы на 20,5 % превышала таковую в группе сравнения ($U = 2,633$; $p = 0,008$), доля больных с выраженными нарушениями реактивности (ИСЛК > 1,96 усл. ед.) была на 17,7 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,0007$) (таблица 28). Через 2 месяца лечения величина показателя у больных в группе сравнения была на 22,8 % выше, чем в группе сравнения ($U = 3,649$; $p < 0,0001$), количество лиц с

ИСЛК выше 1,96 усл. ед. на 23,3 % превышало таковое в группе сравнения ($p < 0,0001$).

При оценке динамики изменений ИСЛК на фоне лечения было выявлено, что у пациентов основной группы к концу 1-го месяца лечения величина показателя уменьшилась на 30,0 % ($Z = 5,320$; $p < 0,0001$), в группе сравнения – на 12,1 % ($Z = 2,969$; $p = 0,003$). К концу 2-го месяца ИСЛК в основной группе увеличился на 0,03 усл. ед. ($Z = 0,374$; $p = 0,708$), в группе сравнения – уменьшился на 0,03 усл. ед. ($Z = 0,925$; $p = 0,355$).

ИРО – один из индексов, характеризующих общую реактивность организма. При поступлении в стационар в группах сравнения достоверных различий средних величин показателя не выявлено ($U = 0,442$; $p = 0,108$). Доля пациентов с ИРО > 100 ед. в основной группе была на 29,7 % меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$), а количество больных с ИРО менее 50 ед. в группах достоверно не отличалось ($p = 0,858$) (см. таблицу 28).

Через 1 месяц лечения ИРО у пациентов в группе с благоприятным исходом был на 27,9 % выше, чем в группе сравнения ($U = 1,606$; $p = 0,108$), а к концу 2-го месяца, напротив – в группе с неблагоприятным исходом ИРО был на 27,4 % больше, чем в группе сравнения ($U = 1,074$; $p = 0,283$). У пациентов основной группы к концу 1-го месяца величина ИРО увеличилась на 71,2 % ($Z = 0,921$; $p = 0,357$), к концу 2-го месяца отмечено дальнейшее ее увеличение на 15,3 % ($Z = 2,201$; $p = 0,027$). В группе сравнения к концу 1-го месяца лечения ИРО увеличился на 59,3 % ($Z = 3,107$; $p = 0,001$), к концу 2-го месяца – уменьшился на 39,7 % ($Z = 1,826$; $p = 0,07$).

Ядерный индекс Даштаянца помогает правильно оценить состояние больного, так как удовлетворительное самочувствие пациента может не соответствовать действительности и быть обманчивым. Так при поступлении величина ЯИ в основной группе в 2 раза превышала таковую в группе сравнения ($U = 5,071$; $p < 0,0001$), доля лиц с ЯИ более 1,0 ед. (тяжелая степень интоксикации организма) в основной группе была больше в 3 раза ($p = 0,002$). К концу 1-го и 2-го месяцев лечения средняя величина показателя у пациентов в группах сравнения достоверно

не отличалась ($p = 0,987$), как и удельный вес пациентов с ЯИ более 1,0 ед. ($p = 0,619$). В то же время, доля пациентов с ЯИ 0,3–1,0 ед. (средняя степень тяжести) через 2 месяца терапии у больных в основной группе была на 34,8 % больше, а количество лиц с ЯИ ниже 0,05 ед. (удовлетворительное состояние) – почти в 5 раз меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,0001$).

Ранее (подглава 3.1.2 таблица 11) нами была представлена оценка состояния пациентов при поступлении в стационар лечащим врачом. Так, в основной группе в тяжелом состоянии было 3 (2,1 %), а в группе сравнения – 12 (4,9 %) пациентов. Величина ЯИ, соответствующая тяжелой степени (более 1,0 ед.) выявлена у 18 (12,3 %) и 10 (4,1 %) больных, соответственно. Состояние средней степени тяжести было установлено у 51 (34,9 %) пациента основной группы и у 127 (52,0 %) – в группе сравнения, тогда как ЯИ от 0,3 до 1,0 (что соответствует средней степени тяжести) зарегистрирован у 89 (60,9 %) и 76 (31,1 %) больных в группах, соответственно. И, наконец, как удовлетворительное было расценено состояние у 92 (63,0 %) лиц в основной и у 105 (43,0 %) – в группе сравнения и, в то же время, ЯИ менее 0,05 ед. (удовлетворительное состояние) наблюдали лишь у 8 (5,5 %) больных в основной группе и у 40 (16,4 %) – в группе сравнения. Сопоставление полученных данных свидетельствует, что оценка тяжести состояния пациентов не вполне соответствовала действительности, что могло послужить причиной неэффективного лечения больных с инфильтративным туберкулезом легких.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, при оценке индексов крови у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких было выявлено следующее: ЛИИ и ИСЛК, как при поступлении, так и в течение 2 месяцев лечения были более высокими в основной группе, что свидетельствует о воздействии бактериальных токсинов, сохраняющейся эндогенной интоксикации, в том числе продуктами аутолиза, сохранении активности воспалительного процесса и нарушении иммунологической реактивности, а также недостаточном объеме проводимой

дезинтоксикационной терапии.

По оценке ИРО при поступлении у пациентов нельзя было судить о возможном исходе заболевания, так как в группе больных с неблагоприятным исходом туберкулеза меньшим было количество больных с низким индексом на момент начала лечения, спустя месяц химиотерапии это же количество пациентов с низким индексом сохранялось и было в 2 раза большим, чем в группе эффективно пролеченных больных, через 2 месяца химиотерапии количество больных с низким ИРО стало почти одинаковым в обеих группах. Вероятно, требуется более углубленная оценка реактивности организма, с опорой не только на один индекс, а с подсчетом количества больных с определенными типами реактивности, возможно крайне патологические типы реактивности не коррелируют с величиной ИРО.

Использование ядерного индекса Даштаянца в практической деятельности врача фтизиатра, на наш взгляд, может помочь в прогнозировании исхода впервые выявленного туберкулеза, в правильной оценке тяжести состояния пациента с неблагоприятным исходом заболевания, определиться с необходимостью назначения и продолжительностью курса дезинтоксикационной терапии.

3.1.5 Оценка степени влияния выделенных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов

Для выявления наличия и направления связи между двумя варьирующими количественными признаками нами был произведен корреляционный анализ Спирмена в модуле пакета программ Statistica 6.0. Наличие связи между качественными признаками определяли с помощью метода тетракорической корреляции с расчетом коэффициента ϕ . Оценку статистической значимости коэффициента ϕ проводили с помощью коэффициента согласия Пирсона χ^2 [116].

Исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов связан с действием ряда демографических,

социальных и медицинских факторов. Большинство пациентов с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения были лицами мужского пола ($p = 0,007$), безработными ($< 0,0001$), не состоявшими в зарегистрированном браке ($p = 0,0007$) небрежно относящимися к своему здоровью, нерегулярно проходившие флюорографическое обследование ($p = 0,001$). Отсутствие постоянной работы и употребление психоактивных веществ (ПАВ) ($p = 0,0005$) обуславливали низкое материальное положение с доходом ниже прожиточного уровня ($p = 0,0001$). Отрицательное умеренное влияние на исход оказывали поздние сроки прохождения флюорографического обследования, в частности не прохождение его 4 и более лет ($p = 0,001$), что способствовало развитию распространенного процесса в легких, с поражением двух и более долей ($p = 0,015$), сопровождавшегося формированию деструкции легочной ткани и бактериовыделением. Наличие связи между неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения и наличием у пациента следующих факторов: жалоб на одышку ($p = 0,0001$) (таблица 30) объясняется распространенностью процесса и его осложнениями, в виде появления распада легочной ткани, развития дыхательной и легочно-сердечной недостаточности. Также средняя отрицательная связь выявлена между отсутствием эффективности проводимого лечения у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом и наличием тахипное более 23 дыхательных движений в минуту ($p = 0,032$).

Таблица 29 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких с помощью корреляционного анализа Спирмена

Изучаемый фактор	г	р	Характеристика влияния
Поздние сроки прохождения плановой флюорографии	-0,279	0,001	умеренная отрицательная
Материальное положение	0,490	0,0001	умеренная отрицательная

Продолжение таблицы 29

Изучаемый фактор	r	p	Характеристика влияния
Количество пораженных туберкулезом долей легкого	-0,320	0,015	слабая отрицательная
ЛИИ > 1,6 усл. ед. при поступлении	-0,403	< 0,0001	умеренная отрицательная
ЛИИ > 1,6 усл. ед. через 1 мес. лечения	-0,292	< 0,0001	слабая отрицательная
ИСЛК > 1,96 усл. ед. при поступлении	-0,389	< 0,0001	слабая положительная
ИСЛК > 1,96 усл. ед. через 1 мес. лечения	0,285	< 0,0001	средняя отрицательная

Небрежное отношение пациентов к своему здоровью и употребление ПАВ (в группе пациентов с неблагоприятным исходом большее количество пациентов отмечали курение табака, злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков) способствовало возникновению ряда сопутствующих заболеваний (болезни желудочно-кишечного тракта, гепатиты различной этиологии, ВИЧ-инфекция, алкоголизм) ($p = 0,0001$), которые, в свою очередь, создавали препятствия для проведения полноценной противотуберкулезной химиотерапии. Непереносимость химиотерапии, развитие неблагоприятных побочных эффектов на противотуберкулезные препараты ($p < 0,0001$) способствовало неблагоприятному исходу стационарного этапа впервые выявленного ИТЛ: в большей степени с неблагоприятным исходом процесса было связано развитие на фоне химиотерапии желудочно-кишечных расстройств ($p = 0,0009$), сочетание у пациента нейротоксических реакций и реакций со стороны ЖКТ на ПТП ($p < 0,0001$). Безусловно, отрывы от лечения, особенно ранние, в интенсивной фазе, часто заканчивались неэффективным курсом в последующем ($p < 0,0001$) (см. таблицу 30).

Таблица 30 – Результат оценки влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких с помощью тетраэдрической корреляции (ф-критерий)

Изучаемый фактор	χ^2 *	φ	p	Изучаемый фактор
Мужской пол	7,13	0,135	0,007	мужской пол
Статус безработного трудоспособного возраста	42,09	0,108	< 0,0001	статус безработного трудоспособного возраста
Семейное положение (зарегистрированный брак)	11,48	0,172	0,0007	семейное положение (зарегистрированный брак)
Социальная дезадаптация	101,54	0,510	< 0,0001	социальная дезадаптация
Отрыв от лечения	66,43	0,170	< 0,0001	отрыв от лечения
Употребление ПАВ	12,08	0,106	0,0005	употребление ПАВ
Наличие сопутствующих заболеваний	15,45	0,042	0,0001	наличие сопутствующих заболеваний
ВИЧ-инфекция	17,29	0,044	< 0,0001	ВИЧ-инфекция
Алкоголизм	6,18	0,020	0,007	алкоголизм
Одышка при физической нагрузке	52,33	0,183	< 0,0001	одышка при физической нагрузке
Развитие неблагоприятных побочных эффектов ПТП	58,36	0,149	< 0,0001	развитие неблагоприятных побочных эффектов ПТП
Развитие желудочно-кишечных расстройств	10,98	0,028	0,0009	развитие желудочно-кишечных расстройств
Сочетание нейротоксических эффектов с желудочно-кишечными расстройствами	32,05	0,082	< 0,0001	сочетание нейротоксических эффектов с желудочно-кишечными расстройствами
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	5,74	0,121	0,016	отсутствие дезинтоксикационной терапии
МЛУ МБТ	2,14	0,176	0,0005	МЛУ МБТ
Примечание: * Критерий согласия Пирсона χ^2 .				

При оценке влияния терапии сопровождения на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза выявлено наличие связи между отсутствием дезинтоксикационной терапии ($p = 0,016$) и неудачей в лечении.

При проведении корреляционного анализа между величиной показателей выраженности эндогенной интоксикации и нарушения общей реактивности организма крови пациентов и развитием неблагоприятного исхода выявлена отрицательная умеренная связь между величиной ЛИИ больше 1,6 усл. ед. и неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения как при поступлении в стационар, так и через месяц активной терапии. Наличие достоверной умеренной отрицательной связи между величиной ЯИ более 1,0 ед. и неблагоприятным исходом было установлено только на этапе поступления пациента в стационар, на других этапах (через 1 и 2 месяца лечения) – таковой выявлено не было.

Выявленная слабая положительная связь между неблагоприятным исходом и низким уровнем ИРО (менее 50 ед.) только при поступлении в стационар и результата оказался не достоверным ($p = 0,485$). Более информативным показателем, характеризующим состояние общей реактивности организма, как при первичном обследовании, так и в динамике, вероятно, следует считать ИСЛК, поскольку корреляционный анализ продемонстрировал наличие отрицательной умеренной связи с неблагоприятным исходом стационарного этапа ИСЛК выше 1,96 усл. ед. при поступлении и положительной умеренной – ИСЛК выше через 1 месяц терапии (см. таблицу 29).

3.1.6 Определение предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных

Полученные результаты на первом этапе исследования позволили выделить ряд показателей, исходные значения которых различались в сформированных группах. Предикторная значимость выделенных показателей была определена в

процедуре однофакторного анализа, в ходе расчета отношения шансов, величина которого представлена в таблице 31.

Таблица 31 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

Показатели	ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Мужской пол	1,754	1,159–2,654	0,007*
Статус безработного трудоспособного возраста	5,833	3,295–10,326	< 0,0001*
Семейное положение (зарегистрированный брак)	0,445	0,277–0,715	0,0007*
Доход ниже прожиточного минимума	1,786	1,037–3,076	0,03*
Социальная дезадаптация	12,872	7,400–22,388	< 0,0001*
Употребление ПАВ	2,137	1,388–3,290	0,0005*
Несвоевременное прохождение ПФЛГО	1,759	1,160–2,665	0,007*
Сопутствующие заболевания	2,516	1,576–4,016	0,0001*
Распространенность процесса	7,453	3,669–15,141	0,0015*
МЛУ МБТ	0,628	0,388–1,167	0,0005*
Одышка при физической нагрузке	4,925	3,153–7,698	0,0034*
Отрывы от лечения	13,600	6,435–28,743	< 0,0001*
НПР ПТП	5,513	3,499–8,687	< 0,0001*
Наличие ЖКР	2,062	1,340–3,173	0,0009*
Сочетание ЖКР с НТЭ	4,831	2,710–8,613	< 0,0001*
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	1,657	1,095–2,507	0,016*
Величина ЛИИ > 1,6 при поступлении	4,110	2,648–6,378	< 0,0001*
Величина ЛИИ > 1,6 через 1 мес. ХТ	4,776	3,075–7,417	< 0,0001*
Величина ИСЛК > 1,96 при поступлении	1,074	0,663–1,739	0,771
Величина ИСЛК > 1,96 через 1 мес. ХТ	2,061	1,352–3,143	0,0007*
ИРО при поступлении < 50 ед.	2,954	1,884–4,630	< 0,0001*
ЯИ Даштаянца при поступлении > 1,0	3,291	1,475–7,342	0,002*
Примечание: * – χ^2 Пирсона.			

Из выбранных для анализа 22 факторов статистически значимо увеличивали риск развития неблагоприятного исхода стационарного этапа

лечения обуславливали 19: мужской пол, статус безработного трудоспособного возраста, доход ниже прожиточного минимума, социальная дезадаптация, несвоевременное прохождение ПФЛГО, употребление пациентом ПАВ, наличие сопутствующих заболеваний, распространенность процесса, наличие отрывов от лечения, НПР ПТП, в частности – желудочно-кишечных расстройств, связанных с приемом ПТП и сочетания желудочно-кишечных расстройств с нейротоксическими эффектами противотуберкулезных препаратов. К факторам, условно определяющим риск неблагоприятного исхода можно отнести нахождение в зарегистрированном браке, наличие у пациента лекарственной устойчивости возбудителя. Значимыми факторами риска неблагоприятного исхода являлись: при поступлении в стационар – величина ЛИИ более 1,6 усл. ед., ИРО меньше 50 ед. и ЯИ Даштаянца более 1,0 ед.; через месяц от начала лечения – ЛИИ более 1,6 усл. ед. и ИСЛК выше 1,96 усл. ед.

Для многофакторного анализа факторов риска развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным ИТЛ были отобраны следующие факторы:

- 1) мужской пол;
- 2) статус безработного трудоспособного возраста;
- 3) доход ниже прожиточного уровня;
- 4) социальная дезадаптация;
- 5) употребление ПАВ пациентом;
- 6) несвоевременное прохождение ПФЛГО;
- 7) наличие сопутствующих заболеваний;
- 8) аспространенность процесса;
- 9) одышка при физической нагрузке при поступлении в стационар;
- 10) наличие отрывов от лечения;
- 11) наличие НПР ПТП;
- 12) наличие желудочно-кишечных расстройств;
- 13) сочетание желудочно-кишечных расстройств с нейротоксическими реакциями на ПТП;

- 14) ЛИИ при поступлении;
- 15) ЛИИ через 1 месяц лечения;
- 16) ИСКЛ при поступлении;
- 17) ИРО при поступлении;
- 18) ЯИ при поступлении;
- 19) отсутствие дезинтоксикационной терапии.

Из переменных были выбраны те, что характеризовались более высоким значением ОШ в однофакторном анализе ($ОШ > 1,0$) и статистически значимые. Для категориальных переменных (> 2 категорий), референтным признаком был первый в градации. Методом включения переменных было избрано пошаговое включение. Результаты анализа были представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

Показатели		В	ОШ (Exp В)	Станд ошибка (Exp В)	95 % ДИ (Exp В)	р
Мужской пол	—	–0,85	0,427	0,421	0,006–0,848	0,257
Статус безработного трудоспособного возраста	—	–0,26	0,770	0,102	0,668–0,874	0,163
Доход ниже прожиточного минимума	—	–0,85	0,427	0,007	0,420–0,434	0,052
Употребление ПАВ	X ₁	1,54	4,700	0,826	3,874–5,526	0,0001
Социальная дезадаптация	X ₂	6,10	4,520	0,786	3,734–5,306	< 0,0001
Несвоевременное прохождение ПФЛГО	X ₃	0,47	1,600	1,105	0,495–2,705	0,0003
Наличие сопутствующих заболеваний	—	0,59	1,814	0,474	1,340–2,288	0,647
Распространенность процесса	X ₄	0,54	1,724	0,543	1,181–2,267	0,04

Продолжение таблицы 32

Показатели		B	ОШ (Exp B)	Станд ошибка (Exp B)	95 % ДИ (Exp B)	p
Одышка при физической нагрузке	—	–0,17	0,844	0,483	0,361–1,327	0,011
Отрывы от лечения	X ₅	3,43	31,067	0,359	30,708–31,426	0,0007
НПР ПТП	—	–3,36	0,034	0,004	0,030–0,038	0,319
Наличие ЖКР	X ₆	4,97	14,494	0,413	14,081–14,907	0,0004
Сочетание ЖКР с НТЭ на ПТП	X ₇	4,44	8,591	0,495	8,096–9,086	0,002
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	X ₈	2,13	8,455	0,501	7,954–8,955	0,001

Константа (B_0) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для которой не предусмотрено вычисление доверительного интервала. Уравнение регрессии, коэффициенты которого представлены в таблице 32, позволяет рассчитать вероятность (P) развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по формуле:

$$P = 1/1+e^{-y},$$

где $y = -15,32 \times 1,54X_1 + 6,10X_2 + 0,47X_3 + 0,54X_4 + 3,43X_5 + 4,97X_6 + 4,44X_7 + 2,13X_8 + 0,43X_9 + 0,55X_{10} + 0,0009X_{11} + 2,56X_{12} + 0,13$

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 123,91$, $p < 0,0001$;

- Критерий Хосмера-Лемешова: $\chi^2 = 8,15$, $p = 0,736$;

Чувствительность – 75,0 %, специфичность – 81,3 %.

Как видно из представленных результатов, процедура бинарной

логистической регрессии подтвердила прогностическую значимость у 12 из 22 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: социальная дезадаптация пациента, употребление пациентом психоактивных веществ, распространенность процесса, сроки прохождения ПФЛГО, наличие отрывов от лечения, желудочно-кишечных расстройств и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленными химиотерапией туберкулеза. В ходе логит-регрессионного анализа подтвердилась прогностическая значимость фактора – «отсутствие дезинтоксикационной терапии» и значимость величин гематологических индексов, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации нарушение общей реактивности организма (ИСЛК, ИРО, ЯИ) при поступлении и уровня ЛИИ к концу 1 месяца химиотерапии. Регрессионная модель обладает необходимыми параметрами значимости и может быть использована для разработки алгоритмов ведения пациентов с впервые выявленным туберкулезом, для оценки вероятности неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения.

Поскольку в представленном виде полученная модель сложна для использования в клинической практике, нами была предпринята попытка разработки способа прогнозирования исхода стационарного этапа лечения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Для этого нами была создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких», в которой каждому из включенных в нее предикторов соответствовало определенное количество баллов. Сумма баллов, рассчитанная при оценке каждого пациента в зависимости от наличия у него факторов риска, соответствовала определенной степени вероятности развития неблагоприятного исхода стационарного лечения. В основу разработки шкалы положена методика, описанная в статье Д. А. Чичеватова «Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях» [123]. При создании шкалы нами были использованы методики категориальной и бинарной логистической регрессии.

Процесс разработки шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения состоял из нескольких этапов. На 1-м этапе осуществляли отбор предикторов с учетом результатов многофакторного анализа (см. таблицу 32): в модель вошли факторы, имеющие величину ОШ (ExpB) более 1,0 и статистическую связь с зависимой переменной (исход стационарного этапа лечения) с уровнем значимости менее 0,05. Дополнительно в шкалу был введен фактор «величина ЛИИ более 1,6 усл. ед. при поступлении» поскольку величина ОШ в процедуре одно- и многофакторного анализа была больше 1,0, хотя результат многофакторного анализа и не был достоверным ($p = 0,055$). В результате был сформирован список предикторов для создания шкалы:

- 1) социальная дезадаптация пациента;
- 2) употребление ПАВ пациентом;
- 3) несвоевременное прохождение ПФЛГО;
- 4) распространенность процесса;
- 5) наличие отрывов от лечения;
- 6) наличие желудочно-кишечных расстройств;
- 7) сочетание желудочно-кишечных расстройств с нейротоксическими реакциями на ПТП;
- 8) ЛИИ при поступлении $> 1,6$ усл. ед.;
- 9) ЛИИ через 1 месяц лечения $> 1,6$ усл. ед.;
- 10) ИСЛК при поступлении $> 1,96$ усл. ед.;
- 10) ИРО при поступлении < 50 ед. ;
- 18) ЯИ при поступлении $> 1,0$ ед. ;
- 19) отсутствие дезинтоксикационной терапии.

Все переменные, включенные в список, были категориальными.

На 2-м этапе осуществляли непосредственное создание шкальной модели с помощью метода категориальной регрессии, при котором происходит оценка взаимосвязи зависимой и независимых переменных (в нашем случае, категориальных), «шкалирование», то есть присвоение категориям числовых значений, и в результате, кроме стандартизированных коэффициентов регрессии

получают и коэффициенты важности переменных. Для создания модели мы использовали модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0. Полученные результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Результаты категориального регрессионного анализа

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		F	p	Вес (коэфф. важности)
	β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки			
Социальная дезадаптация пациента	6,1	0,768	5,470	0,000	0,429
Употребление ПАВ пациентом	1,54	0,044	14,880	0,00013	0,167
Несвоевременное прохождение ПФЛГО	0,47	1,105	11,200	0,0003	0,062
Распространенность процесса	0,54	0,543	8,700	0,04	0,162
Наличие отрывов от лечения	3,43	0,359	1,150	0,0007	0,208
Наличие желудочно-кишечных расстройств	4,97	0,413	15,800	0,0004	0,223
Сочетание желудочно-кишечных расстройств с нейротоксическими реакциями на ПТП	4,44	0,413	14,200	0,002	0,061
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	2,13	0,501	10,04	0,001	0,010
ЛИИ при поступлении > 1,6 усл. ед.	0,48	0,120	10,400	0,005	0,024
ЛИИ через 1 месяц лечения > 1,6 усл. ед.	0,43	0,350	5,260	0,007	0,017
ИСЛК при поступлении > 1,96 усл. ед.	0,55	0,053	7,480	0,008	0,024
ИРО при поступлении < 50 ед.	0,0009	0,179	1,270	0,012	0,040
ЯИ при поступлении > 1,0 ед.	2,56	0,440	10,00	0,0005	0,018

Зависимая переменная – исход стационарного этапа лечения. Параметры регрессии: $R^2 = 0,787$, $F = 92,134$, $p < 0,0001$. Как видно из таблицы 33, величины коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии, а значит – они пропорциональны степени вклада каждого предиктора в объяснение значения зависимой переменной и могут служить основанием для значений

прогностической шкалы.

На 3-м этапе нами, для каждого из 13 предикторов был подсчитан его балл: значение соответствующего коэффициента важности было умножено на 100 и, далее, округленно до целых. В результате была получена следующая шкала (таблица 34).

Таблица 34 – Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких

Предикторы	Значение	Баллы
1. Социальная дезадаптация пациента	есть	+43
2. Употребление ПАВ пациентом	есть	+17
3. Несвоевременное прохождение ПФЛГО	есть	+6
4. Распространенность процесса	да	+2
5. Наличие отрывов от лечения	да	+2
6. Наличие желудочно-кишечных расстройств	да	+22
7. Сочетание желудочно-кишечных расстройств с нейротоксическими реакциями на ПТП	да	+6
8. Отсутствие дезинтоксикационной терапии	да	+1
9. ЛИИ при поступлении > 1,6 усл. ед.	да	+2
10. ЛИИ через 1 месяц лечения > 1,6 усл. ед.	да	+2
11. ИСЛК при поступлении > 1,96 усл. ед.	да	+2
12. ИРО при поступлении < 50 ед.	да	+4
13. ЯИ при поступлении > 1,0 ед.	да	+2

При оценке риска стационарного этапа лечения каждому пациенту рассчитывается его суммарный балл, в зависимости от наличия у него данных предикторов с соответствующим значением, который является числовым показателем вероятности неблагоприятного исхода стационарного лечения.

На следующем, 4-м этапе, определена вероятность прогноза (степени риска) и оценка полученной шкальной модели. Для определения соответствия значений

суммарного балла (интервалов) определенному уровню вероятности неблагоприятного исхода рассчитывали суммарный балл для каждого пациента выборки. Затем провели регрессионный анализ, в котором зависимая переменная (исход) оставалась прежней, а предиктором был суммарный балл пациента.

Параметры регрессии:

- коэффициент регрессии (β) = 0,034 (SE = 0,015), $p < 0,0031$;
- $\chi^2 = 129,3$, $p < 0,0001$;
- Критерий Хосмера-Лемешова: $\chi^2 = 16,4$, $p = 0,128$;
- % корректно предсказанных: общий – 84,3 (329/390), в основной группе (группа 1) – 93,8 (137 из 146 человек), в группе сравнения (группа 2) – 51,6 (126/244).

Уравнение регрессии: $y = 0,034x - 3,243$ (х-абсолютное значение суммарного балла).

Вероятность прогноза рассчитывали по формуле: $P = 1 / 1 + e^y$.

Для использования в практике была предложена интервальная оценка набранного суммарного балла и степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения (таблица 35). Верхние и нижние границы интервальной оценки вероятности неблагоприятного исхода основа были обусловлены минимальными и максимальными значениями суммарного балла пациентов, дающего возможность получить вероятность прогноза 84 % и выше.

Таблица 35 – Оценка степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения по балльной прогностической шкале

Суммарный балл по шкале риска	Вероятность развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения	
	числовая оценка	уровень риска
< 30	0,0–0,3	низкий
30–50	0,3–0,5	средний
> 50–70	0,5–0,7	высокий
> 70	0,7–1,0	очень высокий

Для использования в практике нами предложен печатный вариант шкалы
Примеры конкретного использования.

Пример 1. Больной М., 1972 года рождения (история болезни № 387). Профессия – каменщик, постоянного места работы не имеет. Не женат. Курит в течение 25 лет по 1 пачке сигарет в день, злоупотребляет алкоголем. Изменения в легких впервые выявлены в январе 2014 года при обращении к врачу с жалобами на кашель, слабость, повышение температуры тела. Предыдущее флюорографическое обследование проходил 5 лет назад. Дообследован, при прямой микроскопии мазка мокроты были выявлены кислотоустойчивые микобактерии. При рентгенологическом обследовании (обзорная рентгенограмма, томограммы) выявлено наличие инфильтративных изменений в 1–2 сегментах правого легкого с полостью распада размером 2,0 см в диаметре и очагами отсева в 6–9 сегменты левого легкого. Пациент направлен на госпитализацию с диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+). При анализе гематологических индексов при поступлении: ЛИИ – 2,3 усл. ед., ИСЛК – 2.5 усл. ед., ИРО – 25 ед., ЯИ Даштаянца – начато лечение по режиму химиотерапии 1 (приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 г.). С мая 2014 года переведен на режим химиотерапии 4 (пиразинамид, амикацин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК) в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину. За время пребывания в стационаре дважды отмечали самовольный уход, отсутствовал по 3–7 дней, был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях. В процессе лечения развился лекарственный гастрит, токсическая полиневропатия нижних конечностей.

Риск неблагоприятного исхода по шкале суммарной балльной оценки (см. таблицу 34), составил для данного случая 108 баллов. Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода (см. таблицу 35) у данного пациента очень высокая, $p = 1,08$. С 21.01.2014 по 14.07.2014 проходил стационарное лечение в КУЗОО КПТД № 4 г. Омска, 14.07.2014 г. был выписан для продолжения лечения

в амбулаторных условиях. Общий курс лечения, с перерывами, составил 18 месяцев, исход – формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза, в сентябре 2015 года определена II группа инвалидности.

Пример 2. Больной М., 1957 года рождения (история болезни № 163). С 2010 года наблюдался у пульмонолога по поводу сахарного диабета II типа. Изменения в лёгких выявлены в марте 2014 года при очередном профилактическом осмотре. Госпитализирован в стационар с диагнозом: Инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого, МБТ(+). Микобактерии туберкулеза выявлены методом прямой микроскопии. При ЛИИ поступлении 2,3 усл. ед. ЯИ – 1,1 ед. ИСЛК 2,0 усл. ед. ИРО 32 ед. Получал лечение в стационаре по схеме I режима химиотерапии (изониазид, пиразинамид, этамбутол, рифампицин). Регулярно осматривался эндокринологом, при необходимости проводилась коррекция терапии. В связи с развитием нежелательных побочных реакций (тошнота, головокружение) была проведена коррекция схемы лечения (изониазид заменен на феназид). Через 1 месяц терапии ЛИИ – 1,8 ед.

По шкале суммарной бальной оценки пациент имел несколько факторов риска неблагоприятного исхода: ЛИИ при поступлении более 1,6 усл. ед., ИСЛК выше 1,96 усл. ед., ИРО 32 ед., ЯИ – 1,1 ед., развитие желудочно-кишечных расстройств в сочетании с нейротоксическими реакциями на ПТП, ЛИИ через 1 месяц лечения более 1,6 усл. ед., сумма баллов = 14 (см. таблицу 33). Вероятность неблагоприятного исхода (см. таблицу 34) у пациента была низкой ($p = 0,14$), пациенту был назначен курс дезинтоксикационной терапии, кавинтон. Общий курс химиотерапии составил 10 месяцев, в январе 2015 года переведен в III группу диспансерного учета.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких может быть использован при выборе режима лечения, его продолжительности, необходимости индивидуализации схемы противотуберкулезной и патогенетической терапии. Метод прост в

использовании, и может быть применен в любые сроки лечения.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, по результатам одно- и многофакторного анализа можно выделить следующие предикторы неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких:

- социальные – социальная дезадаптация пациента, употребление ПАВ;
- клинические – наличие распространенного процесса;
- связанные с особенностями химиотерапии пациента – наличие желудочно-кишечных расстройств и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленных химиотерапией;
- связанные с низкой приверженностью пациента к выполнению врачебных рекомендаций – несвоевременное прохождение ПФЛГО, наличие отрывов от лечения;
- связанные с недостатками терапии сопровождения – отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии;
- патогенетические – ЛИИ через 1 месяц лечения $> 1,6$ усл. ед., ИСЛК при поступлении $> 1,96$ усл. ед., ИРО при поступлении < 50 ед., ЯИ при поступлении $> 1,0$ ед. Выявленный высокий риск неблагоприятного исхода у пациента с сохраняющимися в динамике значениями ЛИИ выше $1,6$ усл.ед., ИСЛК – выше $1,96$ усл. ед, ИРО – менее 50 ед. и ЯИ Даштаянца более $1,0$ показал необходимость внедрения в практику повседневной работы врача фтизиатра методик расчета этих показателей для проведения своевременной коррекции дезинтоксикационной терапии.

Предложен способ прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких может быть использован при разработке практических рекомендаций по ведению больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с учетом необходимости совершенствования организации лечебного процесса у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких – назначение адекватных

схем терапии сопровождения с учетом социальных характеристик, объема поражения легочной ткани, выраженности и длительности интоксикационного синдрома; разработки программ обучения пациентов, способствующих формированию у пациентов устойчивой мотивации к лечению, использования в ведении пациента междисциплинарного подхода с обязательным участием социального работника и госпитального психолога.

3.2 Выявление и классификация факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов

3.2.1. Предварительный анализ влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов

При проведении сравнений по полу и возрасту в этих группах достоверных различий получено не было. В основной группе доля мужчин составила 45,5 % (на 6,3 % больше, чем в группе сравнения), с наибольшим количеством лиц молодого возраста от 18 до 35 лет – 24,3 %, а доля женщин – 54,5 %, из них почти половина была этой же возрастной категории – 42,4 %. В группе сравнения лиц мужского пола было 39,2 % ($p = 0,37$), женщин – 60,8 % ($p = 0,37$), при этом доля лиц до 35 лет среди лиц мужского пола была на 6,1 % больше ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,34$), и женского пола – на 7,1 % больше ($\chi^2 = 0,98$; $p = 0,32$), чем в основной группе. В группе с неблагоприятным исходом были 2 пациента мужского пола в возрасте 65 и более лет, в группе сравнения такие отсутствовали (таблица 36).

Таблица 36 – Распределение больных туберкулезом в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%)

Пол	Возраст	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Мужчин	18–24	6 (9,1)	17 (8,8)	0,05	0,8
	25–34	10 (15,2)	42 (21,6)	3,3	0,06
	35–44	6 (9,1)	10 (5,2)	0,3	0,5
	45–54	6 (9,1)	6 (3,1)	2,0	0,15
	55–64	0	1 (0,5)	—	—
	65 и более	2 (3,0)	0	—	—
	Всего	30 (45,5)	76 (39,2)	0,80	0,37
Женщин	18–24	14 (21,2)	57 (29,4)	0,6	0,4
	25–34	14 (21,2)	39 (20,1)	0,1	0,6
	35–44	4 (6,1)	17 (8,8)	0,06	0,7**
	45–54	4 (6,1)	5 (2,6)	1,2	0,2**
	Всего	36 (54,5)	118 (60,8)	0,80	0,37
Примечания:					
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;					
2. ** ТТФ для 2×2 .					

При оценке уровня образования выявлено, что в группе с неблагоприятным исходом лиц со средним специальным образованием было на 23,1 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,001$). Среди больных туберкулезом с благоприятным исходом лиц с неполным и законченным высшим образованием было на 6,5 % ($p = 0,3$) и 13,7 % ($p = 0,003$) больше, чем в основной группе. В обеих группах встречались лица с неполным и законченным средним школьным образованием, их доли не отличались (таблица 37).

Пациенты с разным исходом заболевания отличались по типу образования. Так в группе с неблагоприятным исходом техническое образование у пациентов встречалось на 19,2 % чаще, чем в группе с благоприятным исходом ($p = 0,006$). Среди пациентов с благоприятным исходом туберкулеза доля лиц, имевших экономическое образование была на 16,6 % больше, чем в группе сравнения

($p = 0,001$). Доли лиц с гуманитарным, юридическим и медицинским образованием были равными в группах сравнения. По социальному положению и уровню трудоустройства пациенты в сравниваемых группах не отличались. Преобладали лица, работавшие на частных предприятиях – 69,7 % и 67,0 % ($p = 0,8$). Примерно одинаковые доли были представлены государственными служащими, студентами. Пенсионеры были только в группе неэффективно леченных, 1 пациент – инвалид по сердечно-сосудистой патологии – был в группе с благоприятным исходом ($p = 0,5$) (см. таблицу 37).

При оценке семейного положения больных инфильтративным туберкулезом обращает на себя внимание достоверно большая доля лиц, состоявших в гражданском браке (18,2 % против 6,7 %, $p = 0,01$) и находившихся в разводе (15,2 % против 6,7 %, $p = 0,06$), в группе больных с неэффективным лечением туберкулеза. Два овдовевших пациента были только в группе больных с неэффективным лечением ($p = 0,1$).

Таблица 37 – Социальная характеристика пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Образование				
Неполное среднее	4 (6,1)	5 (2,6)	0,90	0,16**
Полное среднее	10 (15,2)	42 (21,6)	0,9	0,3
Среднее специальное	36 (54,5)	61 (31,4)	10,4	0,001
Незаконченное высшее	8 (12,1)	36 (18,6)	1,02	0,3
Высшее	8 (12,1)	50 (25,8)	4,5	0,03
Тип образования				
Нет	16 (24,2)	53 (27,3)	0,1	0,7
Гуманитарное	8 (12,1)	22 (11,3)	0,003	0,9
Техническое	30 (45,5)	51 (26,3)	7,5	0,006
Юридическое	2 (3,0)	5 (2,6)	0,06	0,56**
Экономическое	4 (6,1)	44 (22,7)	7,97	0,001**

Продолжение таблицы 37

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^{2*}	p
Медицинское	6 (9,1)	19 (9,8)	0,006	0,9
Социальное положение				
Государственный служащий	10 (15,2)	26 (13,4)	0,02	0,8
Работник ЧП	46 (69,7)	130 (67,0)	0,06	0,8
Студент	8 (12,1)	37 (19,1)	1,2	0,2
Пенсионер	2 (3,0)	0	—	—
Инвалид	0	1 (0,5)	—	—
Семейное положение				
Холост	22 (33,3)	100 (51,5)	1,8	0,1
В браке	20 (30,3)	68 (35,1)	0,03	0,5
Гражданский брак	12 (18,2)	13 (6,7)	6,2	0,01
В разводе	10 (15,2)	13 (6,7)	3,3	0,06
Вдовец(а)	2 (3,0)	0	—	—
Материальное положение				
Низкое (менее 9 000 руб. в месяц)	12 (18,2)	29 (14,9)	11,5	0,003
Среднее (9 000–30 000 руб. в месяц)	54 (81,8)	135 (69,6)		
Высокое (более 30 000 руб. в месяц)	0	30 (15,5)	—	—
Наличие судимости				
Не было	66 (100,0)	189 (97,4)	0,6	0,4
За корыстные преступления	0	5 (2,6)	—	—
Изменение социального статуса в связи с заболеванием				
Не изменился	62 (93,9)	185 (95,4)	0,01	0,8
Потерял работу в связи с туберкулезом	4 (6,1)	9 (4,6)		
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Выявлены достоверные различия по уровню материального положения: в группе неэффективно леченных более высокими были доли лиц, оценивающих свое материальное положение как низкое и среднее, пациенты из этой группы не

заявляли о высоком уровне дохода. В группе эффективно леченных доля лиц со средним уровнем дохода была на 11,9 % меньше, чем в основной, лиц с высоким достатком выявлены только в группе с благоприятным исходом ($p = 0,003$) (см. таблицу 37).

Среди социально-сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких практически отсутствовали ранее судимые, в группе эффективно леченных у 5 больных имелась судимость за корыстные преступления (см. таблицу 32).

В связи с заболеванием туберкулезом органов дыхания изменение социального статуса в связи с потерей рабочего места было отмечено в обеих группах: в основной – 6,1 %, в группе сравнения – 4,6 % пациентов ($p = 0,8$). Однако большинство пациентов (93,9 % и 95,4 % в группах, соответственно) изменения социального статуса не отметили (см. таблицу 37).

Более половины социально-сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких проживали в благоустроенных квартирах: в основной группе – 69,7 %, контрольной – 69,6 % ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,8$). В основной группе 24,2 % пациентов проживало в частном доме, в группе сравнения – 14,4 % ($\chi^2 = 2,7$; $p = 0,1$). Наличие съемной квартиры было выявлено в обеих группах: 6,1 % и 16,0 %, соответственно ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,06$) (таблица 38).

При оценке условий проживания выявлено, что в основной группе, среди пациентов с неблагоприятным исходом туберкулеза, по 21,2 % больных проживали вдвоем с супругом и с супругом и детьми, в группе сравнения таких больных было 14,9 % ($p = 0,3$) и 31,4 % ($p = 0,1$). В основной группе большее количество пациентов проживали совместно с супругом и родителями – 9,1 %, против 1,0 % в группе сравнения места ($p = 0,004$). В некоторых случаях пациент проживал один: 15,2 % и 12,4 %, реже больные туберкулезом проживали вдвоем с ребенком: в 6,1 % и 4,6 % в основной и группе сравнения, соответственно (см. таблицу 38).

Таблица 38 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Жилищные условия				
Частный дом	16 (24,2)	28 (14,4)	2,7	0,1
Благоустроенная квартира	46 (69,7)	135 (69,6)	0,01	0,8
Съемная квартира	4 (6,1)	31 (16,0)	3,35	0,05**
Условия проживания				
Проживает один	10 (15,2)	24 (12,4)	0,1	0,7
Проживает с родителями	12 (18,2)	59 (30,4)	3,1	0,07
Один с ребенком	4 (6,1)	9 (4,6)	0,02	0,42**
С родителями и ребенком	4 (6,1)	5 (2,6)	0,9	0,2**
Вдвоем с супругом	14 (21,2)	29(14,9)	0,9	0,3
С супругом и родителями	6 (9,1)	2 (1,0)	8,2	0,004**
С супругом и детьми	14 (21,2)	61 (31,4)	2,0	0,1
С супругом, ребенком и родителями	2 (3,0)	5 (2,6)	0,06	0,56**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Уделялось внимание оценке микросоциального окружения социально-сохранных больных инфильтративным туберкулезом легких. Благоприятный психологический климат в семье больные в основной группе отмечали реже на 12,7 %, чем в группе сравнения ($p = 0,1$). Отдельные респонденты отмечали наличие в семьях скандалов и драк: таковые почти в 2 раза чаще происходили в основной группе ($p = 0,09$), там же на 2,3 % чаще встречался развод с супругом ($p = 0,7$) и жалобы на одиночество ($p = 0,4$). В группе пациентов с благоприятным исходом туберкулеза в двух семьях был приемный ребенок, а в 4 – был отмечен развод родителей, при отсутствии таких в основной группе (таблица 39).

После установки диагноза у некоторых больных туберкулезом произошли изменения микросоциального окружения: отмечено отсутствие поддержки и понимания со стороны родственников в основной группе у 3,0 %, в группе сравнения у 2,1 % ($p = 0,48$). Однако, у большинства больных (42,4 % и 53,6 %) сохранилась благополучная атмосфера ($p = 0,1$), а некоторые пациенты в группе сравнения отмечали даже улучшения внимания и понимания со стороны близких родственников – в 2,6 % случаев. Вместе с тем, отсутствие изменений выявлено у 54,5 % больных в основной и 41,8 % в группе сравнения ($p = 0,09$) (см. таблицу 39).

Таблица 39 – Характеристика микросоциального окружения в семьях больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2*	p
Атмосфера микросоциального окружения до заболевания				
Благополучная	26 (39,4)	101 (52,1)	2,6	0,1
Скандалы и драки	10 (15,2)	14 (7,2)	2,8	0,09
Развод с супругом	8 (12,1)	19 (9,8)	0,09	0,7
Одиночество	22 (33,3)	54 (27,8)	0,4	0,4
Приемный ребенок	0	2 (1,0)	—	—
Развод родителей	0	4 (2,1)	—	—
Атмосфера микросоциального окружения на фоне заболевания туберкулезом				
Улучшилась, появилось понимание и поддержка	0	5 (2,6)	—	—
Благополучная	28 (42,4)	104 (53,6)	2,0	0,1
Не изменилась	36 (54,5)	81 (41,8)	2,7	0,09
Ухудшилась, нет понимания и поддержки	2 (3,0)	4 (2,1)	0,000	0,48**
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2×2 .				

При оценке эпидемиологического анамнеза в исследуемых группах наибольшее количество пациентов (81,8 % и 70,6 %) отрицали наличие контакта с

больным туберкулезом ($p = 0,1$). В некоторых случаях (в 9,1 % и 17,0 %) пациенты отмечали наличие туберкулеза у своих родственников ($p = 0,7$) и знакомых – 6,1 % и 7,2 % ($p = 1,00$). Профессиональный контакт в группах сравнения выявляли с почти одинаковой частотой ($p = 0,56$). В группе сравнения 5 пациентов утверждали о вероятности заражения туберкулезом при нахождении в исправительно-трудовом учреждении, в основной группе таковые отсутствовали (таблица 40).

Таблица 40 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Наличие контакта с больным туберкулезом				
Контакт не установлен	54 (81,8)	137 (70,6)	2,6	0,1
Туберкулез у родственников	6 (9,1)	33 (17,0)	1,8	0,7
Туберкулез у знакомых	4 (6,1)	14 (7,2)	0,00	1,00**
Профессиональный контакт	2 (3,0)	5 (2,6)	0,06	0,56**
В ИТУ	0	5 (2,6)	—	—
Последняя флюорография				
Менее 1 года	8 (12,1)	19 (9,8)	0,09	0,7
Год назад	34 (51,5)	134 (69,1)	5,8	0,01
2 года назад	14 (21,2)	26 (13,4)	1,7	0,1
3 года назад	4 (6,1)	6 (3,1)	0,51	0,23**
4 года назад	4 (6,1)	7 (3,6)	0,25	0,29**
5 и более лет назад	2 (3,0)	2 (1,0)	0,31	0,27**
Метод выявления туберкулеза				
При проф. осмотре	30 (45,5)	119 (61,3)	4,4	0,03
При обращении с жалобами	36 (54,5)	70 (36,1)	6,2	0,01
При обследовании контактных лиц	0	5 (2,6)	—	—
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2×2 .				

Последнее флюорографическое обследование до выявления заболевания в каждой группе более половины пациентов проходили год назад, однако среди неэффективно леченных больных таких было на 18,1 % меньше ($p = 0,01$). Менее года назад обследование на туберкулез органов дыхания было пройдено в основной группе у 12,1 % и в группе сравнения – у 9,8 % пациентов ($p = 0,7$). Некоторые пациенты пренебрегали ежегодным флюорографическим обследованием и не проходили его более 2 лет – в основной группе таких было на 7,8 % больше ($p = 0,1$), более 3 лет – в основной группе почти в 2 раза больше ($p = 0,23$), более 4 лет – 6,1 % и 3,6 % ($p = 0,29$), более 5 лет – 3,0 % и 1,0 % ($p = 0,27$) в группах, соответственно (см. таблицу 40).

В группе с благоприятным исходом при профилактическом осмотре было выявлено достоверно на 15,5 % больше больных, чем в группе неэффективно леченных ($p = 0,03$). В группе с неблагоприятным исходом туберкулеза на 18,4 % больше больных было выявлено при обращении к врачу с жалобами ($p = 0,01$). При обследовании по контакту были выявлены 2,6 % пациентов только в группе больных с благоприятным исходом туберкулеза ($p = 0,4$) (таблица 40).

Употребление психоактивных веществ: курение табака было выявлено в основной группе на 9,1 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,2$). Остальные пациенты отрицали наличие вредных привычек. Среди социально-сохранных пациентов отсутствовали употребляющие алкоголь и сильнодействующие препараты (наркотические), что определялось критериями исключения из исследования (таблица 41).

Таблица 41 – Оценка приема психоактивных веществ (курение табака) у больных в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Употребление ПАВ до заболевания туберкулезом				
Отрицает	28 (42,4)	100 (51,5)	1,2	0,2
Курение	38 (57,6)	94 (48,5)		
Употребление ПАВ в настоящее время, после установления диагноза туберкулеза				
Отрицает	38 (57,6)	100 (51,5)	0,4	0,4
Продолжает в прежнем объеме	30 (45,5)	61 (31,4)	3,6	0,05
Продолжает, но значительно меньше	4 (6,1)	7 (3,6)	0,25	0,29**
После установки диагноза туберкулеза употребление ПАВ отрицает	4 (6,1)	26 (13,4)	1,93	0,12**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

После постановки диагноза туберкулеза некоторыми пациентами было отмечено уменьшение количества выкуриваемых сигарет в день, в основной группе данный факт отметили 6,1 %, в группе сравнения – 3,6 % больных ($p = 0,29$), в некоторых случаях пациенты вообще отказались от этой вредной привычки – 6,1 % и 13,4 % в группах соответственно ($p = 0,12$). Однако 45,5 % больных в основной группе и 31,4 % в группе сравнения продолжали курить в прежнем объеме ($p = 0,05$) (см. таблицу 41).

Более половины больных в группах сравнения имели какие-либо сопутствующие заболевания ($p = 0,8$). В основной группе на 4,1 % чаще выявляли хронический бронхит ($p = 0,5$); хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) – несколько чаще (на 1,6 %) диагностировали у пациентов в группе сравнения ($p = 0,44$), вероятно, в связи с более ответственным отношением пациентов этой группы к своему здоровью и большей частотой обращения к врачу, соответственно. Артериальная гипертензия наблюдалась на 3,7 % чаще в

группе сравнения ($p = 0,45$), а хронический гастрит ($p = 0,38$), ЯБЖ и 12 ПК в основной группе соответственно ($p = 0,72$). В группе сравнения встречались пациенты с хроническим холециститом – 1,5 % и бронхиальной астмой – 1,0 %, в основной группе таковые отсутствовали (таблица 42).

Таблица 42 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Нет	28 (42,4)	87 (44,8)	0,04	0,8
Бронхит	16 (24,2)	39 (20,1)	0,2	0,5
Бронхиальная астма	0	2 (1,0)	—	—
ХОБЛ	2 (3,0)	9 (4,6)	0,04	0,44**
Артериальная гипертензия	4 (6,1)	19 (9,8)	0,45	0,45**
Хронический гастрит	2 (3,0)	5 (2,6)	0,09	0,38**
Хронический панкреатит	2 (3,0)	0	2,6	0,1
Хронический холецистит	0	3 (1,5)	—	—
Гепатит В и/или С	2 (3,0)	11 (5,7)	0,27	0,31
ЯБЖ и 12-ПК	1 (1,5)	2 (0,5)	0,12	0,72**
Отягощенный аллергологический анамнез	9 (13,6)	17 (8,8)	0,8	0,3
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

В основной группе отягощенный аллергологический анамнез был выявлен на 4,8 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,3$), гепатит В и/или С напротив – на 2,7 % чаще – диагностировали в группе сравнения ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$) (см. таблицу 42).

РЕЗЮМЕ

Таким образом, у социально-сохранных больных с впервые выявленным ИТЛ с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения были связаны:

принадлежность к мужскому полу и возраст старше 45 лет; более низкий образовательный уровень с преобладанием средне специального образования, техническая направленность образования; наличие незарегистрированного брака, развода; средний уровень материального положения; совместное проживание супругов с родителями, проживание одиноких молодых людей без родителей. К социально-психологическим факторам, связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения можно отнести неблагоприятное микросоциальное окружение пациента с наличием скандалов и драк в семьях ($p = 0,09$), отсутствие изменения психологического климата в семье в лучшую сторону после выявления туберкулеза ($p = 0,09$).

Эпидемиологическим и организационными факторами, связанными с неблагоприятным исходом впервые выявленного ИТЛ у социально сохранных пациентов было более нерегулярное прохождение плановой флюорографии ($p = 0,01$), не прохождение планового профилактического осмотра на туберкулеза в сроки от 2-х до 5-ти лет ($p = 0,02$), выявление туберкулеза при обращении в общую лечебную сеть с жалобами ($p = 0,01$).

Медицинским фактором, связанным с неблагоприятным исходом у социально сохранных больных, является нежелание пациента отказаться от курения табака ($p = 0,05$). Наличие сопутствующих заболеваний у социально сохранных больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом не оказывало значимого влияния на исход стационарного этапа лечения.

3.2.2 Предварительный анализ влияния характеристик и проявлений специфического процесса на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально-сохранных пациентов

При оценке специфического процесса у пациентов в группе с неблагоприятным исходом на 17,3 % чаще выявляли двусторонние поражения, в группе сравнения, соответственно – одностороннее поражение ($p = 0,1$).

Правосторонняя локализация на 11,0 % чаще была отмечена в основной ($p = 0,1$), левосторонняя – на 21,2 % чаще – в группе эффективно леченных больных ($p = 0,04$) (таблица 43).

Таблица 43 – Характеристика процесса у пациентов в группах сравнения при поступлении в стационар, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Локализация процесса				
Левосторонний	18 (27,3)	94 (48,5)	8,1	0,04
Правосторонний	30 (45,5)	67 (34,5)	2,0	0,1
Двусторонний	18 (27,3)	33 (17,0)	2,6	0,1
Верхнедолевой	48 (72,7)	161 (83,0)	68,6	0,000
Среднедолевой	0	3 (1,5)	—	—
Нижнедолевой	10 (15,2)	19 (9,8)	0,9	0,3
Верхнее и нижнедолевой	8 (12,1)	11 (5,7)	2,1	0,1
Распад легочной ткани				
Имеется	66 (100)	180 (92,8)	3,7	0,05
Бактериовыделение				
Выявлено	54 (81,8)	89 (45,9)	24,2	0,000
Не выявлено	12 (18,2)	105 (54,1)		
Наличие ЛУ	8 (12,1)	12 (6,2)	1,6	0,1
Наличие МЛУ	19 (28,8)	27 (13,9)	6,4	0,01
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.				

Верхнедолевые процессы на 10,3 % чаще встречались в группе эффективно леченных ($p = 0,000$). Нижнедолевая локализация несколько чаще (на 5,4 %) наблюдалась в основной группе ($p = 0,3$), среднедолевая – у 1,5 % больных и только в группе сравнения, сочетанное поражение верхней и средней доли легких – у 12,1 % и 5,7 % ($p = 0,1$) в группах соответственно (см. таблицу 43).

Распад легочной ткани в основной группе был зарегистрирован у всех

больных, а в группе сравнения – у 92,8 % ($p = 0,05$). Доля бактериовыделителей в группе неэффективно леченых пациентов была на 35,9 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,000$). ЛУ МБТ ($p = 0,1$) и МЛУ ($p = 0,01$) в группе больных с неблагоприятным исходом заболевания выявлялись почти в 2 раза чаще (см. таблицу 43).

При оценке соматического статуса в группах сравнения было выявлено, что в основной группе пациенты с нормостеническим типом конституции – встречались на 16,5 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,02$). Астенический тип наблюдали на 9,3 % чаще в группе с благоприятным исходом ($p = 0,2$), гиперстенический тип выявлен только у 7,2 % эффективно леченных больных (таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика соматического статуса у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Тип конституции				
Астенический	17 (25,8)	68 (35,1)	1,5	0,2
Нормостенический	49 (74,2)	112 (57,7)	5,0	0,02
Гиперстенический	0	14 (7,2)	—	—
Состояние при поступлении				
Удовлетворительное	24 (36,4)	65 (33,5)	0,1	0,6
Средней тяжести	40 (60,6)	119 (61,3)	0,002	0,9
Тяжелое	2 (3,0)	10 (5,2)	0,14	0,73**
Температура тела при поступлении				
Нормальная	52 (78,8)	161 (83,0)	0,3	0,5
Субфебрильная	14 (21,2)	24 (12,4)	2,4	0,1
Фебрильная	0	9 (4,6)	—	—
Вес при поступлении				
Дефицит массы тела	28 (42,4)	74 (38,1)	0,2	0,6
Норма	36 (54,5)	114 (58,8)	0,2	0,6

Продолжение таблицы 44

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Избыток веса 1 степени	2 (3,0)	4 (2,1)	0,000	0,64**
Избыток веса 2 степени	0	2 (1,0)	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

При поступлении в стационар общее состояние пациента врачом-фтизиатром расценено как средней степени тяжести: в основной у 60,6 %, в группе сравнения у 61,3 % больных ($p = 0,9$). Удовлетворительное состояние в основной группе пациентов было у 36,4 % пациентов, в группе сравнения – у 33,5 % ($p = 0,6$), тяжелое – у 3,0 % и 5,2 % соответственно ($p = 0,73$) (см. таблицу 44).

У большинства пациентов при поступлении была нормальная температура тела: в основной группе – у 78,8 %, в группе сравнения – у 83,0 % ($p = 0,5$). Субфебрильную температуру на 8,8 % чаще выявляли в основной группе ($p = 0,1$), фебрильную лихорадку регистрировали в 4,6 %, только в группе сравнения.

Более половины пациентов в группах имели нормальный вес по отношению к росту, индекс массы тела соответствовал норме в основной группе у 54,5 % пациентов, в группе сравнения – у 58,8 % ($p = 0,6$). Дефицит массы тела отмечали в основной группе в 42,4 % против 38,1 % в группе сравнения ($p = 0,6$), реже встречался избыток веса 1-й степени (в 2 раза чаще в группе сравнения) и 2-й степени (только в группе сравнения) (см. таблицу 44).

При аускультации легких у пациентов в основной группе на 21,6 % чаще выслушивали жесткое дыхание ($p = 0,002$), в группе сравнения – везикулярное дыхание (на 18,0 %) ($p = 0,01$). В некоторых случаях в группе сравнения выслушивалось бронхиальное дыхание – у 3,6 % больных.

Сухие хрипы почти в 2 раза чаще регистрировали в основной группе

($p = 0,003$). Влажные хрипы были выявлены в обеих группах у 6,1 % и 4,6 % больных, соответственно ($p = 0,8$), а отсутствие хрипов на 20,6 % чаще встречалось в группе сравнения ($p = 0,002$) (таблица 45).

Жалобы на одышку при физической нагрузке испытывало 30,3 % больных в основной группе и 17,5 % в группе сравнения, однако наибольшее количество больных отрицали наличие одышки – в группе сравнения 82,5 % пациентов против 68,2 % в основной ($p = 0,01$). В обеих группах в покое частота дыхательных движений соответствовала норме, и составляла от 16 до 19 в минуту, в основной группе у 93,9 % больных и у 94,8 % в группе сравнения ($p = 0,2$). Реже регистрировалась ЧДД от 20 до 23 в 1 минуту, в основной группе – у 6,1 % пациентов, а в группе сравнения – у 3,1 % больных. В некоторых случаях, только в группе сравнения ЧДД была от 24 до 27 дыхательных движений в минуту у 2,1 % пациентов (см. таблицу 45).

Таблица 45 – Объективная оценка органов дыхания у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Аускультативная картина в легких: дыхание				
Везикулярное	32 (48,5)	129 (66,5)	6,0	0,01
Жесткое	34 (51,5)	58 (29,9)	9,1	0,002
Бронхиальное	0	7 (3,6)	—	—
Хрипы				
Нет	38 (57,6)	151 (77,8)	9,1	0,002
Сухие	24 (36,4)	34 (17,5)	9,0	0,003
Влажные	4 (6,1)	9 (4,6)	0,02	0,42**
Жалобы на одышку				
Нет	45 (68,2)	160 (82,5)	8,08	0,01
При физической нагрузке	20 (30,3)	34 (17,5)	58,99	0,0001
В покое	1 (1,5)	0	—	—

Продолжение таблицы 45

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Частота дыхательных движений в минуту				
16–19	62 (93,9)	184 (94,8)	2,4	0,2
20–23	4 (6,1)	6 (3,1)	0,51	0,23**
24–27	0	4 (2,1)	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

При аускультации сердца, сердечные тоны у большинства больных, как в основной, так и в группе сравнения, были ясными и ритмичными – у 72,7 % и 82,0 % пациентов, соответственно ($p = 0,1$). В некоторых случаях сердечные тоны были ясные, аритмичные – у 6,1 % и 6,7 %, а иногда приглушенные и ритмичные – у 21,2 % и 11,3 % в группах, соответственно. Артериальное давление у большинства пациентов в группах (у 97,0 % и 97,9 %) было в пределах нормы (систолическое – до 120 мм рт. ст., диастолическое – до 90 мм рт. ст.) ($p = 0,064$). Частота сердечных сокращений у больных ИТЛ чаще всего была в пределах нормы, от 60 до 89 сокращений в минуту, – у 87,9 % в основной группе и у 99,0 % в группе сравнения ($\chi^2 = 0,9$; $p = 0,3$). Однако, у 12,1 % больных в основной группе была выявлена тахикардия до 110 ударов в 1 минуту, а в группе сравнения – только у 1,0 % ($\chi^2 = 13,52$; $p = 0,0004$) (таблица 46).

Таблица 46 – Объективная оценка сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Тоны сердца при аускультации				
Ясные, ритмичные	48 (72,7)	159 (82,0)	4,04	0,1
Ясные, аритмичные	4 (6,1)	13 (6,7)	0,01	0,55**
Приглушены, ритмичные	14 (21,2)	22 (11,3)	—	—
Артериальное давление				
Норма	64 (97,0)	190 (97,9)	0,000	0,64**
Повышено	2 (3,0)	4 (2,1)		
Частота сердечных сокращений				
55–59	2 (3,0)	18 (9,3)	1,9	0,07**
60–69	14 (21,2)	50 (25,8)	0,3	0,5
70–79	30 (45,5)	100 (51,5)	0,5	0,4
80–89	12 (18,2)	24 (12,4)	0,9	0,3
90–99	6 (9,1)	0	—	—
100–110	2 (3,0)	2 (1,0)	0,31	0,27**
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

При проведении фибробронхоскопии у большинства пациентов в обеих группах патологии со стороны бронхов не было выявлено – у 66,7 % в основной и 60,3 % в группе сравнения ($p = 0,4$). У больных в основной группе туберкулез бронхов диагностировали на 5,5 % чаще, чем в группе сравнения, а рубцовый стеноз бронхов выявлен только в группе сравнения у 3 больных (1,5 %). У третьей части пациентов в обеих группах исследование не было проведено из-за отказов ($p = 0,1$) (таблица 47).

Таблица 47 – Данные фибробронхоскопии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2	p
Без патологии	44 (66,7)	117 (60,3)	0,5	0,4
Туберкулез бронхов	6 (9,1)	7 (3,6)	2,07*	0,15
Рубцовый стеноз бронхов	0	3 (1,5)	—	—
Исследование не проводилось	16 (24,2)	67 (34,5)	1,9	0,1
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты.				

Таким образом, достоверно влияли на исход стационарного этапа лечения у социально сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом наличие распада легочной ткани, бактериовыделения и МЛУ возбудителя. Из клинических симптомов туберкулеза выявление у пациента жесткого дыхания ($p = 0,002$), сухих хрипов ($p = 0,003$), одышки при физической нагрузке ($p = 0,0001$) было достоверно связано с неблагоприятным исходом туберкулеза.

3.2.3 Разведочный анализ влияния составляющих комплексной терапии на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов

Начало лечения ИТЛ после постановки диагноза в группе с неблагоприятным исходом отмечали на 20,6 % реже, чем в группе сравнения ($p = 0,000$). У 19,7 % больных в основной группе лечение было начато через 2 месяца после выставления диагноза: 11 (16,7 %) пациентов не приходили на прием к участковому фтизиатру в связи с чрезмерной занятостью и отсутствием выходных на работе у частного предпринимателя; в 2 других случаях (3,0 %) пациенты были в рабочей командировке вахтовым методом.

Больным в группе с благоприятным исходом после подтверждения диагноза I режим химиотерапии назначался на 7,4 % чаще, чем в группе сравнения

($p = 0,08$), IV режим – на 0,9 % ($p = 0,9$). Доля лиц с назначенным ПБ режимом в основной группе была в 3 раза больше ($p = 0,03$).

Удельный вес лиц, которым, в связи с отсутствием эффекта, изменен режим химиотерапии в основной группе был в 6 раз больше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). В связи с новыми данными по лекарственной устойчивости изменение режима химиотерапии на 20,4 % чаще встречалось в основной группе ($p = 0,000$) (таблица 48). К моменту включения в исследование I режим химиотерапии на 34,1 % больше пациентов принимали в группе сравнения ($p = 0,000$), в основной группе: IV режим химиотерапии на 27,2 % больше ($p = 0,000$), ПБ режим - на 2,9 % больше больных ($p = 0,9$), по индивидуальной схеме лечились 9,1 % и 5,2 % в группах соответственно ($p = 0,8$).

Длительность интенсивной фазы лечения в группе сравнения составляла 90 доз у 37,6 % больных ($p = 0,000$), и 120 доз у 22,2 % ($p = 0,04$), а в основной группе у 9,1 % больных в каждом случае. В основной группе большинство пациентов лечились в стационаре в течение 7–8 месяцев и получили 210 (7,6 %) или 240 доз (34,8 %) ПТП в интенсивную фазу, в группе сравнения такие отсутствовали. Лечение в течение 2 месяцев проводилось в основной группе у 9,1 % пациентов, в группе сравнения – у 9,8 % ($p = 0,9$). Отрывы от лечения на 45,4 % чаще встречались в основной группе ($p = 0,000$) (таблица 48).

Таблица 48 – Лечение противотуберкулезными препаратами больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2*	p
Начало лечения ПТП				
Сразу, после установки диагноза	51(77,3)	190 (97,9)	28,07	0,000
Через 1–2 недели, после установления диагноза	2 (3,0)	0	–	–
Через 2 месяца, после установления диагноза	13 (19,7)	4 (2,1)	22,26	0,0001**

Продолжение таблицы 48

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Режим химиотерапии на момент начало лечения				
I	57 (86,4)	182 (93,8)	3,6	0,08
IIБ	6 (9,1)	5 (2,6)	3,67	0,03
IV	3 (4,5)	7 (3,6)	0,00	0,49**
Изменение режима химиотерапии				
Не было	38 (57,6)	166 (85,6)	21,2	0,000
Было изменение	28 (42,4)	28 (14,4)		
Причины изменения режима химиотерапии				
В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии	6 (9,1)	3 (1,5)	6,28	0,01**
В связи с новыми данными по ЛУ	22 (33,3)	25 (12,9)	12,5	0,000
Режим химиотерапии после смены режима на момент исследования				
I	32 (48,4)	160 (82,5)	29,4	0,000
IIБ	7 (10,6)	15 (7,7)	0,53	0,9
IV	21 (31,8)	9 (4,6)	35,6	0,000
Индивидуальный режим	6 (9,1)	10 (5,2)	1,32	0,8
Длительность проведения интенсивной фазы лечения				
60 доз	6 (9,1)	19 (9,8)	0,002	0,9
90 доз	6 (9,1)	73 (37,6)	17,6	0,000
120 доз	6 (9,1)	41 (22,2)	4,04	0,04
150 доз	12 (18,2)	34 (17,5)	0,004	0,9
180 доз	8 (12,1)	27 (13,9)	0,003	0,9
210 доз	5 (7,6)	0	—	0,005
240 доз	23 (34,8)	0	—	0,000
Отрывы от лечения				
Не было	34 (51,5)	188 (96,9)	77,7	0,000
Были перерывы в лечении	32 (48,5)	6 (3,1)		
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты (НПР ПТП) на 58,4 % чаще регистрировали у больных в основной группе ($p = 0,000$) (таблица 49).

Таблица 49 – Данные о непереносимости ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Неблагоприятный побочный эффект на ПТП				
Был выявлен	63 (95,5)	72 (37,1)	64,83	0,000**
Не было	3 (4,5)	122 (62,9)		
Аллергические реакции				
Выявлены	7 (10,6)	24 (12,4)	0,02	0,8
Отсутствовали	59 (89,4)	170 (87,6)		
Желудочно-кишечные расстройства				
Выявлены	36 (54,5)	62 (32,0)	21,2	0,000
Отсутствовали	30 (45,5)	132(68,0)		
Кардиотоксическое действие				
Выявлены	4 (6,1)	4 (2,1)	1,47	0,23**
Отсутствовали	62 (93,9)	190 (97,9)		
Сочетание аллергических реакций и желудочно-кишечных расстройств				
Выявлены	21 (31,8)	15 (7,7)	21,9	0,000
Отсутствовали	45 (68,2)	179 (92,3)		
Нейротоксическое действие				
Выявлены	48 (72,7)	74 (38,1)	22,2	0,000
Отсутствовали	18 (27,3)	120 (61,9)		
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты в виде сыпи на коже и зуда были выявлены в основной группе у 10,6 %, а в группе сравнения –

у 12,4 % пациентов ($p = 0,8$), сочетание аллергических реакций с расстройствами желудочно-кишечного тракта на 24,1 % чаще выявлялось в основной группе ($p = 0,000$). Желудочно-кишечные расстройства развивались в основной группе на 22,5 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,000$). Кардиотоксическое действие ПТП в основной группе встречалось на 4,0 % чаще ($p = 0,23$) (см. таблицу 49).

Доля лиц с нейротоксическим эффектом ПТП в основной группе была на 34,2 % больше, чем в группе сравнения ($p = 0,000$) (см. таблицу 49).

В первые 4 недели от начала лечения желудочно-кишечных расстройства на 61,4 % чаще развивались в группе с неблагоприятным исходом ($p = 0,000$). Однако у 26,8 % пациентов в группе сравнения данные расстройства возникали спустя 1–2 месяца лечения, в основной группе – у 15,2 % пациентов ($p = 0,2$). Кардиотоксический эффект развивался через 2 месяца после начала лечения в стационаре в обеих группах – в 6,1 % и 1,5 % случаев, соответственно ($p = 0,013$) (таблица 50).

Таблица 50 – Сроки развития нежелательных побочных реакций ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Сроки развития желудочно-кишечных расстройств после начало лечения ПТП				
Через 2 недели	9 (13,6)	9 (4,6)	9,1	0,000
Через 4 недели	38 (57,6)	16 (8,2)	43,3	0,000
Через 1–2 месяца	10 (15,2)	52 (26,8)	1,2	0,2
Сроки развития кардиотоксического эффекта после начало лечения ПТП				
Через 2 месяца	4 (6,1)	3 (1,5)	2,30	0,013**
Через 3 месяца	0	1 (0,5)	—	—
Сроки развития нейротоксического эффекта после начало лечения ПТП				
Через 1–2 месяца	16 (24,2)	54 (27,8)	2,3	0,1
Через 3–4 месяца	32 (48,5)	20 (10,3)	42,5	0,000
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Нейротоксическое действие ПТП в группе сравнения развивалось в первые два месяца лечения у 27,8 % больных, однако, при правильной и своевременной терапии исчезало ($p = 1,0$). В основной группе нейротоксическое действие в первые 2 месяца отмечалось у 24,2 % больных, у 48,5 % пациентов токсическое действие на нервную систему развивалось на 3–4-м месяце химиотерапии и плохо подвергалось коррекции, в отличие от группы сравнения – 10,3 % ($p = 0,000$) (см. таблицу 50).

Лимфотропная терапия может использоваться в комплексной терапии туберкулеза. Преимуществом региональной лимфотропной терапии является приближение зоны введения лекарственных веществ к очагу воспаления, что обеспечивает проникновение препаратов в пораженные лёгкие по лимфатическим путям и создаёт благоприятные условия для достижения эффекта в лечении туберкулёза. В два одноразовых шприца набирается: 1,0 (5 тыс.) гепарина и 4,0 – 0,25 % раствора новокаина; в другой шприц 10 % раствор изониазида – 5,0 и 10,0 – 0,5 % раствора новокаина [71]. Данные лекарственные средства вводились в подмышечную область на стороне туберкулёзного процесса в основной группе в 18,2 %, а в группе сравнения в 15,5 % случаев ($p = 0,7$).

Антибиотики широкого спектра действия применялись при наличии сопутствующей патологии органов дыхания с выделением гнойной мокроты в основной группе у 9,1 %, в группе сравнения – у 2,1 % больных, что в данном случае может быть недостаточным при наличии 1/2 пациентов курильщиков (таблица 51).

Лечение антиоксидантами у больных проводилось крайне редко, только в группе сравнения у 1,5 % ($p = 0,7$). Из иммуномодуляторов в качестве средств патогенетической терапии использовались полиоксидоний – у 18,2 % и 11,9 % ($p = 0,2$) и ронколейкин – у 24,2 % и 17,0 % пациентов в группах сравнения, соответственно ($p = 0,2$). Более чем у половины пациентов применение иммуномодуляторов не проводилось: в основной группе – у 57,6 % и группе сравнения – у 71,1 % ($p = 0,06$). Среди гепатопротекторов преимущественно использовался карсил – у 97,0 % и 96,9 % больных, редко эссенциале-форте в

капсулированной форме – у 3,0 % и 3,1 % ($p = 0,6$). Лечение кардиопротекторами проводилось у небольшого количества пациентов, исключительно в случае наличие жалоб – у 12,1 % больных в основной группе и 8,2 % в группе сравнения ($p = 0,4$) (см. таблицу 51).

Витамины группы В, с чередованием инъекций тиамин бромид и пиридоксина, получали все пациенты в обеих группах. Дезинтоксикационная терапия проводилась растворами кристаллоидов в группе сравнения на 27,6 % чаще, чем в основной группе ($p = 0,003$). Энтеросорбенты на 35,4 % чаще использовались в основной группе в связи с частым развитием желудочно-кишечных расстройств ($p = 0,000$). Лонгидаза (препарата с протеолитической активностью пролонгированного действия) в группах сравнения использовалась с почти равной частотой (у 12,1 % и 11,9 % больных) ($p = 0,8$) (см. таблицу 51).

Таблица 51 – Проведение патогенетической терапии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2^*	p
Лимфотропная терапия				
Проводилась	12 (18,2)	30 (15,5)	0,1	0,7
Не проводилась	54 (81,8)	164 (84,5)		
Антибиотики широкого спектра действия				
Проводились	6 (9,1)	4 (2,1)	4,82	0,03**
Не проводились	60 (90,9)	190 (97,9)		
Антиоксиданты				
Проводились	0	3 (1,5)	—	—
Не проводились	66 (100)	191 (98,5)		
Иммуномодуляторы				
Не проводились	38 (57,6)	138 (71,1)	3,5	0,06
Полиоксидоний	12 (18,2)	23 (11,9)	1,1	0,2

Продолжение таблицы 51

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Ронколейкин	16 (24,2)	33 (17,0)	1,2	0,2
Гепатопротекторы				
Карсил	64 (97,0)	188 (96,9)	0,15	0,67**
Эссенциале	2 (3,0)	6 (3,1)		
Кардиопротекторы				
Проводились	8 (12,1)	16 (8,2)	0,5	0,4
Не проводились	58 (87,9)	178 (91,8)		
Витамины группы В				
Проводились	66 (100)	194 (100)	—	—
Не проводились	0	0		
Дезинтоксикационная терапия				
Проводилась	24 (36,3)	124 (63,9)	4,8	0,03
Не проводилась	42 (63,6)	70 (36,1)		
Энтеросорбенты				
Проводились	57 (86,4)	99 (51,0)	18,0	0,000
Не проводились	9 (13,6)	95 (49,0)		
Лонгидаза				
Проводились	8 (12,1)	23 (11,9)	0,02	0,8
Не проводились	58 (87,9)	171 (88,1)		
Примечания:				
1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты;				
2. ** ТТФ для 2 × 2.				

Физиотерапевтические методы лечения в группе сравнения назначали на 14,2 % чаще ($p = 0,06$). Ингаляции с изониазидом применялись у 6,1 %, а с рифампицином у 3,0 % больных в основной группе, в группе сравнения ингаляции с этими лекарственными веществами проводились у 5,2 % ($p = 0,9$) и 3,1 % больных ($p = 0,6$), соответственно. Доля пациентов, получавших электрофорез с канамицином, изониазидом и рифампицином в группе сравнения

была на 9,1 % больше, чем в основной группе ($p = 0,2$) (таблица 52).

Таблица 52 – Проведение физиотерапевтического лечения у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2	p
Физиотерапия				
Проводилась	26 (39,4)	104 (53,6)	3,4	0,06
Не проводилась	40 (60,6)	90 (46,4)		
Ингаляции				
Проводились с изониазидом	4 (6,1)	10 (5,2)	0,001	0,47**
Проводились с рифампицином	2 (3,0)	6 (3,1)	0,15	0,67**
Не проводились	60 (90,9)	178 (91,8)	0,002	0,9
Электрофорез с лекарственным препаратом				
Проводился	26 (39,4)	94 (48,5)	1,2	0,2
Не проводился	40 (60,6)	100 (51,5)		
Ультразвук				
Не проводился	66 (100)	178 (91,8)	—	—
Проводился	0	16 (8,2)		
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Ультразвуковая терапия оказывает влияние на реактивность организма больных, повышая неспецифическую резистентность и иммунитет, а также стимулирующее действие на процессы заживления у больных легочным туберкулезом [18; 113]. Данный метод лечения применялся у 8,2 % пациентов в группе сравнения и не использовался в основной группе (см. таблицу 52).

Длительность пребывания в стационаре Me (IQI) у пациентов в основной группе составила 212,3 (126,4–232,6) койко-дней, достоверно превышая таковую в группе сравнения – 153,6 (112,3–156,4) ($U = 2,321$; $p = 0,03$) (тест

Колмогорова – Смирнова, в основной группе $\lambda = 0,250$; $p = 0,936$, в группе сравнения $\lambda = 0,316$; $p = 0,841$). Более детально сроки пребывания пациентов в стационаре представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Длительность пребывания в стационаре у пациентов в группах сравнения, абс. (%)

Сроки пребывания в стационаре, койко-дней	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2	p
До 30 койко-дней	2 (3,0)	2 (1,0)	0,32	0,575**
31–60 койко-дней	4 (6,1)	48 (24,7)	9,61	0,002**
61–90 койко-дней	14 (21,2)	82 (42,3)	8,49	0,004
91–120 койко-дней	16 (24,2)	32 (16,5)	1,48	0,223
121–150 койко-дней	14 (21,2)	17 (8,8)	6,13	0,013
151–180 койко-дней	6 (9,1)	11 (5,7)	0,47	0,495
Более 180 койко-дней	10 (15,2)	2 (1,0)	19,21	< 0,0001**
Примечание : ** ТТФ для 2×2 .				

Пребывание в стационаре менее 30 дней отмечено у 2 пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения ($p = 0,575$). В группе пациентов с благоприятным исходом продолжительность стационарного этапа лечения менее 60 дней наблюдали в 4 раза чаще (причинами досрочной выписки в основном являлись либо конверсия мазка мокроты, либо отсутствие бактериовыделения) ($p = 0,002$), менее 90 дней – почти в 2 раза чаще ($p = 0,004$), чем в группе сравнения. В группе с неблагоприятным исходом достоверно больше была доля пациентов, находившихся на больничной койке до 150 (на 12,4 %) и более 180 дней ($p < 0,0001$).

При оценке эффективности лечения туберкулеза в группах сравнения принимали во внимание, что основным критерием деления социально сохраненных пациентов с ИТЛ на группы сравнения было сохранение полости распада по истечении стационарного этапа лечения, в основной группе у всех пациентов

сохранялась деструкция в легочной ткани. В группе сравнения наблюдалось закрытие полостей распада у всех пациентов (92,8 %), у которых она определялась – 100 %.

В основной группе бактериовыделение прекратилось у 74,1 % больных, а в группе сравнения у всех пациентов (45,9 %), у которых оно было зарегистрировано – 100 % ($p = 0,03$). Полное рассасывание инфильтративных изменений наблюдалось в группе сравнения на 64,0 % чаще, чем в основной ($p = 0,000$), частичное рассасывание на 42,8 % чаще было выявлено в основной группе ($\chi^2 = 35,6$). Вместе с тем, доля лиц с отсутствием рассасывания инфильтрации была на 21,1 % больных в основной группе ($p = 0,000$). Трансформацию инфильтративного туберкулеза в ФКТ в 9,1 % случаев и определение группы инвалидности в 6,1 % наблюдали только в основной группе (таблица 54).

Таблица 54 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс. (%)

Эффективность лечения	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2	p
Полость распада в легочной ткани				
Не наблюдалась	0	14 (7,2)	—	—
Наблюдалась	66 (100)	180 (92,8)		
Закрытие полостей распада	0	180 (100)	—	—
Сохраняется	66 (100)	0	—	—
Бактериовыделение				
Не определялось	12 (18,2)	105 (54,1)	25,6	0,000
Определялось	54 (81,8)	89 (45,9)		
Прекратилось	40 (74,1)	89 (100)	4,2	0,03
Сохраняется	14 (25,9)	0	—	—
Рассасывание инфильтративных изменений				
Рассасывание нет	16 (24,2)	6 (3,1)	25,7	0,000
Частично	48 (72,7)	58 (29,9)	35,6	0,000
Рассасывание	2 (3,0)	130 (67,0)	78,11	0,000**

Продолжение таблицы 54

Эффективность лечения	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2	p
Другие исходы				
Трансформация в ФКТ	6 (9,1)	0	—	—
Определение группы инвалидности	4 (6,1)	0	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Поскольку закрытие полостей распада наблюдалось только в группе сравнения, мы решили оценить сроки закрытия деструкции у этих пациентов. У большинства больных закрытие распада в легких было подтверждено рентгенологически через 4 месяца (43,3 %), у 32,0 % – через 6 месяцев лечения в стационаре. Закрытие мелких полостей распада через 2 месяца наблюдалось у 7,7 % пациентов. В некоторых случаях деструкция в легких закрывалась только через 8 месяцев (8,8 %), а иногда и через 12 месяцев (1,0 %) лечения. Таким образом, самым оптимальным сроком закрытия деструктивных изменений в легких являлся период 4–6 месяцев непрерывного лечения в противотуберкулезном стационаре (таблица 55).

Таблица 55 – Сроки закрытия полостей распада у эффективно леченых пациентов, абс. (%)

Сроки	Группа сравнения (n = 194), абс.	%
Полость распада закрылась через 2 месяца	15	7,7
Через 4 месяца	84	43,3
Через 6 месяцев	62	32,0
Через 8 месяцев	17	8,8
Через 10 месяцев	0	0
Через 12 месяцев	2	1,0

В нашем исследовании прекращение бактериовыделения у большинства пациентов в обеих группах наблюдалось через 2 месяца от начала лечения, однако в группе сравнения таких пациентов было больше на 30,4 % ($p = 0,009$). Через 3 месяца лечения, также, доля пациентов в группе с благоприятным исходом у которой было достигнуто абациллирование была больше на 10,9 % ($p = 0,21$). Более поздние сроки прекращения бактериовыделения были выявлены в основной группе, через 7 месяцев интенсивной терапии абациллирование было достигнуто у 7,4 %, при отсутствии таковых в группе сравнения (таблица 56).

Таблица 56 – Сроки прекращения бактериовыделения в группах сравнения, абс (%)

Сроки	Основная группа (n = 54)	Группа сравнения (n = 89)	χ^2 *	p
Бактериовыделение прекратилось через 2 месяц	20 (37,0)	60 (67,4)	6,8	0,009
Через 3 месяца	2 (3,7)	13 (14,6)	0,64	0,21**
Через 4 месяца	6 (11,1)	6 (6,7)	0,3	0,5
Через 5 месяца	4 (7,4)	6 (6,7)	0,51	0,23**
Через 6 месяцев	4 (7,4)	4 (4,5)	1,47	0,23**
Через 7 месяцев	4 (7,4)	0	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани наблюдалось в основной группе через 3 месяца интенсивной химиотерапии у 48,5 % больных, а в группе сравнения – у 35,3 % ($p = 0,000$). В дальнейшие периоды лечения в основной группе рассасывание изменений в легких наступало медленнее и реже, чем в группе сравнения. Так, рассасывание через 4 месяца было выявлено у 15,2 % больных, через 6 месяцев – у 3,0 %, через 8 месяцев – у 9,1 % пациентов, а в группе сравнения – у 37,6 % ($p = 0,001$), у 17,5 % ($p = 0,001$), и у 6,2 % ($p = 0,6$),

соответственно. В группе сравнения через 2 месяца после интенсивной химиотерапии у 10,3 % больных наступало рассасывание инфильтративных изменений, при отсутствии таковых в основной. Также в группе сравнения рассасывание продолжалось у 2,1 % пациентов через 10 месяцев и через 12 месяцев и более – у 1,0 % (таблица 57).

Таблица 57 – Сроки рассасывания инфильтративных изменений в группах сравнения, абс. (%)

Сроки	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2 *	p
Через 2 месяца	0	20 (10,3)	—	—
Через 3 месяца	32 (48,5)	49 (25,3)	11,3	0,000
Через 4 месяца	10 (15,2)	73 (37,6)	10,4	0,001
Через 6 месяцев	2 (3,0)	34 (17,5)	7,50	0,001**
Через 8 месяцев	6 (9,1)	12 (6,2)	0,2	0,6
Через 10 месяцев	0	4 (2,1)	—	—
Через 12 и более месяцев	0	2 (1,0)	—	—
Примечания: 1. * χ^2 с поправкой Йейтса, исключены нулевые частоты; 2. ** ТТФ для 2×2 .				

Оперативное лечение в основной группе было предложено всем пациентам, однако 12,1 % больным операция была не показана в связи с возрастом, сопутствующими заболеваниями и двусторонним процессом в легких, а 30,3 % пациентов отказались от оперативного лечения на неопределенное время. В группе сравнения оперативное лечение было не показано 85,6 % больных ($p = 0,000$), а отказ был получен от 11,3 % больных ($p = 0,01$). Известно, что проведено оперативное лечение у 57,6 % больных в основной группе и 3,1 % пациентов группы сравнения ($p = 0,000$) (таблица 58).

Таблица 58 – Данные о хирургическом лечении в группах сравнения

Признак	Основная группа (n = 66)	Группа сравнения (n = 194)	χ^2*	p
Операция не показана	8 (12,1)	166 (85,6)	42,5	0,000
Отказ больного от операции	20 (30,3)	22 (11,3)	6,4	0,01
Проведено оперативное лечение туберкулеза легких	38 (57,6)	6 (3,1)	63,6	0,000
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса.				

При детальном анализе было выявлено, что при лечении 12 пациентов в основной группе полиоксидонием у 2 пациентов сформировались туберкуломы, а после лечения ронколейкином у 16 больных – формирование туберкулом с последующим оперативным лечением было проведено у 6 больных ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,4$). В группе сравнения после лечения 23 пациентов полиоксидонием у 2 было зарегистрировано формирование туберкулом, а в результате лечения 33 больных ронколейкином – туберкулома сформировалась у 7 ($\chi^2 = 0,7$; $p = 0,3$).

Отказ от оперативного лечения у части пациентов привело к тому, что результат лечения признавался неблагоприятным.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, анализ результатов стационарного этапа лечения социально сохраненных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких позволил выявить следующие факторы, достоверно связанные с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения: более частое назначение IV режима химиотерапии ($p = 0,001$); смена режима химиотерапии в связи с непереносимостью противотуберкулезных препаратов ($p = 0,005$), с отсутствием эффекта от ее проведения ($p = 0,01$) и выявлением лекарственной устойчивости ($p = 0,000$); частые отрывы от лечения ($p = 0,000$); развитие явлений непереносимости противотуберкулезных препаратов ($p = 0,000$); сочетание аллергических реакций с токсическими реакциями со стороны ЖКТ ($p = 0,000$), развитие токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта

($p = 0,000$), НТЭ ($p = 0,000$); раннее появление ЖКР на первом месяце химиотерапии туберкулеза ($p = 0,000$), возникновение нейротоксических реакций на 3-м и 4-м месяцах химиотерапии ($p = 0,000$); назначение иммуномодуляторов короткими курсами ($p = 0,06$); отсутствие дезинтоксикационной терапии и физиотерапевтического лечения; использование энтеросорбентов ($p = 0,000$), возможно, в связи с их назначением уже после развития побочных реакций на ПТП со стороны ЖКТ.

3.2.4 Оценка влияния патогенетических факторов: эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма на исход стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально сохранных пациентов

С целью выявления причин неблагоприятного исхода у социально сохранных пациентов, больных инфильтративным туберкулезом легких, было принято решение оценить величину и динамику изменений индексов крови, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации и нарушения общей реактивности организма в группах сравнения в разные сроки лечения.

При поступлении в стационар величина ЛИИ у пациентов основной группы более чем в 2,5 раза превышала таковую в группе сравнения ($U = 3,852$; $p < 0,0001$) (таблица 59). К концу 1 месяца лечения ЛИИ в основной группе был больше на 25,9 % ($U = 2,030$; $p = 0,042$), на 2 месяце – больше на 17,6 % ($U = 0,705$; $p = 0,481$), чем в группе сравнения.

ЛИИ на момент начала лечения более чем у половины пациентов (56,1 %) в группе с неблагоприятным исходом был выше 1,6 усл. ед., что свидетельствовало о высоком уровне эндогенной интоксикации и активации процессов распада (таблица 60).

Таблица 59 – Сравнительная оценка динамики некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в разные сроки лечения, абс. (%)

Признак	Основная группа (n = 146)		Группа сравнения (n = 244)		p** (ОГ/ОС)
	Me	IQI	Me	IQI	
ЛИИ при поступлении	2,45	0,85–4,09	0,89	0,45–1,73	< 0,0001
p* (ЛИИп-ЛИИ1)	< 0,0002*		0,119*		
ЛИИ через 1 месяц	1,08	0,41–2,74	0,80	0,35–1,30	0,042
p* (ЛИИ1-ЛИИ2)	0,04*		0,334*		
ЛИИ через 2 месяца	1,02	0,43–2,10	0,84	0,43–1,63	0,481
p* (ЛИИп-ЛИИ2)	< 0,0001*		0,200*		
ИСЛК при поступлении	2,85	2,13–3,76	2,03	1,44–2,85	< 0,0001
p* (ИСЛКп-ИСЛК1)	0,0002*		0,03*		
ИСЛК через 1 месяц	2,09	1,38–2,70	1,86	1,44–2,45	0,174
p* (ИСЛК1-ИСЛК2)	0,708*		0,355*		
ИСЛК через 2 месяца	2,13	1,50–2,70	1,74	1,38–2,45	0,008
p* (ИСЛКп-ИСЛК2)	< 0,0001*		0,009*		
ИРО при поступлении	27,17	9,01–59,78	34,05	17,84–68,89	0,014
p* (ИРОп-ИРО1)	0,248*		0,002*		
ИРО через 1 месяц	58,70	48,01–76,15	82,38	65,83–148,72	0,138
p* (ИРО1-ИРО2)	0,032*		0,05*		
ИРО через 2 месяца	68,12	56,75–102,03	50,28	42,15–88,62	0,321
p* (ИРОп-ИРО2)	0,006*		0,007*		
ЯИ Даштаянца при поступлении	0,91	0,76–1,10	0,37	0,13-0,78	< 0,0001
p* (ЯИп-ЯИ1)	0,543*		0,135*		
ЯИ Даштаянца через 1 месяц	0,15	0,12–0,18	0,023	0,021–0,115	0,05
p* (ЯИ1-ЯИ2)	0,112*		0,032*		

Продолжение таблицы 59

Признак	Основная группа (n = 146)		Группа сравнения (n = 244)		p** (ОГ/ОС)
	Me	IQI	Me	IQI	
ЯИ Даштаянца через 2 месяц	0,17	0,10–0,19	0,11	0,063–0,124	0,987
p* (ЯИп-ЯИ2)	0,853*		0,024*		
Примечания: Me – медиана; IQI – интерквартильный интервал (25 % – 75 %); p* – различия величин показателей в связанных группах (критерий Wilcoxon); p** – различия показателей в двух независимых группах (критерий Mann – Whitney).					

В группе с благоприятным исходом инфильтративного туберкулеза легких высокие показатели ЛИИ были выявлены только у 26,8 % (p = 0,000), у 41,8 % этой группы ЛИИ был ниже 0,62 усл. ед., в отличие от основной группы (21,2 %).

Таблица 60 – Сравнительная оценка некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных социально-сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, абс. (%)

Признак	Параметры	Основная группа (n = 66), абс.(%)	Группа сравнения (n = 194), абс.(%)	χ^2	p
ЛИИ при поступлении	выше 1,6	37 (56,1)	52 (26,8)	18,72	0,000
	0,62–1,6	15 (22,7)	61 (31,4)	1,81	0,178
	ниже 0,62	14 (21,2)	81 (41,8)	8,96	0,003
ЛИИ через 1 месяц	выше 1,6	29 (43,9)	35 (18,0)	17,80	0,000
	0,62–1,6	13 (19,7)	81 (41,8)	10,38	0,001
	ниже 0,62	24 (36,4)	78 (40,2)	0,31	0,580
ЛИИ через 2 месяца	выше 1,6	24 (36,4)	50 (25,8)	2,71	0,099
	0,62–1,6	14 (21,2)	62 (32,0)	2,75	0,097
	ниже 0,62	28 (42,4)	82 (42,3)	0,00	0,982
ИСЛК при поступлении	выше 1,96	57 (86,4)	151 (77,8)	1,74*	0,187
	ниже 1,96	9 (13,6)	43 (22,2)		

Продолжение таблицы 60

Признак	Параметры	Основная группа (n = 66), абс.(%)	Группа сравнения (n = 194), абс.(%)	χ^2	p
ИСЛК через 1 месяц	выше 1,96	38 (57,6)	86 (44,3)	3,36	0,062
	ниже 1,96	28 (42,4)	108 (55,7)		
ИСЛК через 2 месяца	выше 1,96	41 (62,1)	72 (37,1)	12,53	0,000
	ниже 1,96	25 (37,9)	122 (62,9)		
ИРО при поступлении	выше 100	6 (9,1)	125 (64,4)	26,35*	0,000
	50–100	15 (22,7)	38 (19,6)	0,30	0,584
	ниже 50	45 (68,2)	31 (16,0)	64,87	0,000
ЯИ Даштаянца при поступлении	выше 1,0	17 (25,8)	10 (5,2)	20,30*	0,000
	0,3–1,0	49 (74,2)	126 (64,9)	1,93	0,164
	ниже 0,05	0	58 (29,9)	—	—
Примечание: * χ^2 с поправкой Йейтса, из анализа исключены нулевые частоты.					

При детальной оценке, в основной группе выявлено, что легкая степень интоксикации, при ЛИИ 2,7–3,7 усл. ед., была зарегистрирована у 15 (22,7 %) пациентов, средняя степень (ЛИИ от 3,7 усл. ед.) интоксикации – у 11 (16,7 %), а тяжелая степень интоксикации (ЛИИ от 5,8 усл. ед.) – у 6 (9,1 %).

В динамике, к концу 1-го месяца терапии у пациентов основной группы величина ЛИИ уменьшилась на 55,9 % (см. таблицу 60) ($Z = 3,855$; $p = 0,0002$), к концу 2-го месяца – на 5,6 % ($Z = 2,074$; $p = 0,04$). В группе сравнения динамика изменений показателя была менее выраженной – к концу 1-го месяца лечения ЛИИ уменьшился на 10,1 % ($Z = 1,556$; $p = 0,119$), к концу 2-го месяца – увеличился на 5,0 % ($Z = 0,964$; $p = 0,334$).

При оценке ЛИИ после первого месяца интенсивной терапии в группе больных с неблагоприятным исходом у 43,9 % индекс продолжал сохраняться на высоких цифрах (выше 1,6 усл. ед.), что указывало на влияние бактериальных токсинов и продолжающуюся интоксикацию продуктами аутолиза, а в группе сравнения – у 18,0 % ($p = 0,000$). Эти данные свидетельствуют о неэффективном

лечении в течение месяца, о недостаточности дезинтоксикационной терапии или об её отсутствии. Через 2 месяца интенсивной терапии среди социально сохраненных пациентов в обеих группах наблюдались пациенты с высоким индексом лейкоцитарной интоксикации: 36,4 % и 25,8 % ($p = 0,099$) (см. таблицу 59).

Величина ИСЛК при поступлении у пациентов основной группы была на 28,8 % выше, чем в группе сравнения ($U = 4,385$; $p < 0,0001$). К концу 1-го месяца лечения в основной группе ИСЛК превышал таковой в группе сравнения на 11,0 % ($U = 1,359$; $p = 0,174$), к концу 2-го месяца – на 18,3 % ($U = 2,667$; $p = 0,008$).

ИСЛК при поступлении в стационар у 86,4 % в группе пациентов с неэффективно леченым туберкулезом был выше рекомендуемого (1,96), а в группе сравнения – у 77,8 % пациентов ($p = 0,187$), что свидетельствовало об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. Через месяц интенсивной фазы химиотерапии ИСЛК оставался высоким у 57,6 % больных в основной группе и у 44,3 % в группе сравнения ($p = 0,062$). Однако через 2 месяца нахождения в стационаре ИСЛК вместо предполагаемого снижения в основной группе доля пациентов с величиной показателя выше нормы (1,96) была 62,1 % – выше, чем в предыдущем месяце, а в группе сравнения – в 37,1 % ($p = 0,000$), что свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях иммунологической реактивности (см. таблицу 60).

В динамике, к концу 1-го месяца лечения величина ИСЛК у пациентов в основной группе уменьшилась на 27,0 % ($Z = 4,743$; $p = 0,0002$), в группе сравнения – на 8,4 % ($Z = 2,215$; $p = 0,03$). Через 2 месяца терапии в основной группе ИСЛК увеличился на 1,9 % ($Z = 0,375$; $p = 0,708$), в группе сравнения зарегистрировано дальнейшее уменьшение показателя на 6,5 % ($Z = 0,925$; $p = 0,355$).

Величина ИРО при поступлении у больных в основной группе была ниже на 20,2 %, чем в группе сравнения ($U = 2,451$; $p = 0,014$), в другие сроки (через 1 и 2 месяца терапии) достоверных различий величин показателя в группах сравнения получено не было (см. таблицу 59).

При оценке ИРО на момент начала лечения у пациентов с неблагоприятным

исходом он был ниже 50 у 68,2 %, а в группе сравнения – только у 16,0 % больных ($p = 0,000$), что указывает на возможность развития различных инфекционных осложнений, и требует проведения длительной дезинтоксикационной терапии. При оценке ИРО через 1 и 2 месяца лечения в сравниваемых группах данные были статистически не достоверны (см. таблицу 60). В динамике, через 1 месяц лечения в основной группе ИРО увеличился на 116,0 % ($p = 0,248$), в группе сравнения – на 141,9 % ($p = 0,002$). К концу 2-го месяца в группе с неблагоприятным исходом ИРО увеличился на 16,0 % ($p = 0,032$), в группе сравнения – уменьшился на 38,9 %, приблизившись к уровню 50 ед. ($p = 0,05$).

Ядерный индекс Даштаянца помогает правильно оценить состояние больного, так как иногда удовлетворительное самочувствие пациента может оказаться мнимым и ошибочным. Так при поступлении ЯИ выше 1,0 в основной группе был зарегистрирован у 17 (25,8 %) больных, что свидетельствовало об их тяжелом состоянии, а в группе сравнения таких пациентов было только 10 (5,2 %) ($p = 0,000$). Показатель ЯИ в пределах от 0,3 до 1,0 в основной группе наблюдался у 74,2 % больных, а в группе сравнения – у 64,9 %, что характерно для пациентов в состоянии средней степени тяжести. Данные ЯИ Даштаянца, характерные для удовлетворительного состояния больных, в группе сравнения отмечены только 29,9 %, а в основной группе таких значений индекса вообще не наблюдалось (см. таблицу 60). Ранее нами было описано состояние пациентов при поступлении в стационар лечащим врачом. Так, в основной группе тяжелое состояние отмечено у 2 больных, а с учетом ЯИ таких пациентов должно было быть 17. Состояние средней степени тяжести диагностировано у 40, а удовлетворительное – у 24 пациентов, однако при подсчете ЯИ можно утверждать, что в состоянии средней степени тяжести было 49 больных, а в удовлетворительном – вообще не было. При сравнении с представленными выше данными можно утверждать, что оценка тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар врачом-фтизиатром не соответствовала действительности, что могло послужить причиной неэффективного лечения впервые выявленных больных с

инфильтративным туберкулезом легких.

Средняя величина ЯИ при поступлении в основной группе была на 59,3 % выше, чем в группе сравнения ($U = 8,504$; $p < 0,0001$). Через 1 месяц от начала лечения ЯИ в основной группе был выше на 84,7 % ($p = 0,05$), через 2 месяца – на 35,3 % ($p = 0,987$). В динамике, к концу 1-го месяца пребывания в стационаре у пациентов основной группы ЯИ уменьшился на 83,5 % ($p = 0,543$), в группе сравнения – на 93,8 % ($p = 0,135$). К концу 2-го месяца в основной группе отмечено увеличение показателя на 13,3 % ($p = 0,112$), в группе сравнения – на 79,1 % ($p = 0,032$), что демонстрирует необходимость проведения более длительных курсов дезинтоксикационной терапии.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, при оценке индексов крови у социально сохранных больных инфильтративным туберкулезом легких было выявлено следующее: в группе пациентов с неблагоприятным исходом при поступлении в стационар были выявлены высокие показатели ЛИИ ($p < 0,000$), что свидетельствовало об выраженной эндогенной интоксикации, через месяц химиотерапии уровень ЛИИ сохранялся высоким у 43,9 % неэффективно леченых пациентов, против 18,0 % ($p < 0,01$) в группе сравнения, что свидетельствовало о продолжающемся воздействии бактериальных токсинов и сохраняющейся интоксикации продуктами аутолиза.

Также, у больных с неэффективно леченым туберкулезом был выявлен высокий уровень ИСЛК как при первичном обследовании ($p < 0,000$), так и через 2 месяца лечения в стационаре ($p < 0,000$), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса и нарушениях иммунологической реактивности. При оценке ИРО при поступлении у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания длительную дезинтоксикационную терапию необходимо было проводить у 68,2 % (против 16,0 % больных в группе сравнения; $p < 0,05$), а по выше описанным результатам данная терапия была проведена только у 36,3 % больных, что вероятно связано с недооценкой тяжести состояния пациентов,

учитывая данные ЯИ. Следовательно, недооценка тяжести состояния больного при первичном осмотре повлекла за собой неправильное назначение и проведение лечения, что привело к неблагоприятному исходу инфильтративного туберкулеза легких у части социально-сохранных пациентов.

3.2.5 Оценка степени влияния выявленных факторов на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов

Для выявления тесноты (силы) и направления связи между двумя варьирующими количественными признаками нами был произведен корреляционный анализ Спирмена в модуле пакета программ Statistica 6.0. Наличие связи между качественными признаками определяли с помощью метода тетракорической корреляции с расчетом коэффициента ϕ . Оценку статистической значимости коэффициента ϕ проводили с коэффициента согласия Пирсона χ^2 [116].

Исход стационарного этапа инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов зависит от метода выявления специфического процесса: при обращении больного с жалобами к врачу ($p = 0,01$) исход стационарного этапа лечения заболевания приближается к неблагоприятному, поскольку лечение такого пациента требует значительных усилий и материальных затрат. Выявление у больного возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью ($p = 0,01$) и наличие отрывов от лечения ($p < 0,0001$) как правило, связаны с неблагоприятным исходом (см. таблицу 60). Наличие у пациента жалоб на одышку при физической нагрузке до момента поступления в стационар ($p < 0,0001$), как правило, обусловлено наличием распространенного процесса, поражающего более 2-х сегментов легкого, и является следствием несвоевременного выявления заболевания. Плохая переносимость больным противотуберкулезной терапии, развития желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических побочных реакций на ПТП ($p < 0,0001$) (таблица 62). Интересен факт наличия связи между отсутствием дезинтоксикационной терапии и

развитием неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких.

Отрицательное влияние на исход стационарного этапа оказывали: лечение по IV режиму химиотерапии, выявление аускультативных проявлений заболевания (жесткое, бронхиальное дыхание), а слабое положительное влияние на неблагоприятный исход туберкулеза оказывали наличие иммуномодулирующей терапии, отсутствие физиотерапевтических процедур, особенно лечения ультразвуком (см. таблицу 62). При проведении корреляционного анализа между индексами крови пациентов и развитием неблагоприятного исхода были получены значимые результаты. Наиболее сильное влияние на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов оказывает высокий уровень ЯИ Даштаянца при первичном исследовании крови; умеренное отрицательное влияние оказывают высокие уровни ЛИИ и ИСЛК при поступлении в стационар (таблица 61).

Таблица 61 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных больных с помощью корреляционного анализа Спирмена

Изучаемый фактор	г	р	Характеристика влияния
ЧДД при выявлении	–0,367	0,000	умеренная отрицательная
Высокий уровень ЛИИ при поступлении	–0,310	0,000	умеренная отрицательная
Высокий уровень ЛИИ через 1 месяц лечения	–0,162	0,008	слабая отрицательная
Высокий уровень ИСЛК при поступлении	–0,316	0,000	умеренная отрицательная
Высокий уровень ИСЛК через 2 месяц лечения	–0,152	0,01	слабая отрицательная

Продолжение таблицы 61

Изучаемый фактор	r	p	Характеристика влияния
Низкий уровень ИРО при поступлении	0,169	0,006	слабая положительная
Высокий уровень ЯИ при поступлении	-0,524	0,000	средняя отрицательная

Слабое положительное влияние на развитие неблагоприятного исхода туберкулеза оказывал низкий уровень ИРО при поступлении ($p = 0,006$), а слабое отрицательное – высокий уровень ЛИИ после первого месяца лечения ($p = 0,008$) и высокий ИСЛК через 2 месяца интенсивного лечения в стационаре ($p = 0,01$).

Таблица 62 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких с помощью тетрахорической корреляции (ф-критерий)

Изучаемый фактор	χ^2 *	ϕ	p
Образовательный ценз (наличие высшего полного/неполного образования)	8,34	0,032	0,004
Выявление туберкулеза при обращении с жалобами	6,20	0,430	0,01
Наличие штаммов МЛУ	6,40	0,028	0,01
Отрыв от лечения	77,70	0,312	0,000
Наличие сопутствующих заболеваний	0,04	0,0004	0,8
IV режим химиотерапии	29,91	0,115	0,0001
ПБ режим химиотерапии на начало лечения	3,67	0,198	0,033
Развитие желудочно-кишечных расстройств	21,20	0,041	0,000
Развитие НТЭ эффектов ПТП	22,20	0,090	0,000
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	4,80	0,058	0,03
Наличие иммуномодулирующей терапии	3,5	0,015	0,06
Отсутствие физиотерапии	3,4	0,015	0,06
Отсутствие ультразвука	4,46	0,022	0,03
Примечание: Критерий согласия Пирсона χ^2 .			

3.2.6 Определение предикторной значимости факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Прогнозирование исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных впервые выявленных больных

Предыдущие этапы исследования позволили выделить 19 факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения социально-сохранных пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Предикторная значимость выделенных показателей была определена процедурой однофакторного анализа в ходе расчета показателя отношения шансов, результаты анализа представлены в таблице 63.

Таблица 63 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

Показатели	ОШ	95 % ДИ ОШ	p*
Семейное положение (зарегистрированный брак)	3,094	1,334–7,177	0,50
Образовательный ценз (высшее/неполное высшее образование)	0,397	0,177–0,890	0,004
Метод выявления (при обращении к врачу)	2,126	1,207–3,745	0,01
ДН при поступлении	4,527	2,196–9,332	0,001
Распад легочной ткани	5,056	0,652–39,213	0,0001
МБТ(+)	5,309	2,673–10,546	< 0,0001
МЛУ МБТ	2,500	1,279–4,887	0,01
Изменение режима химиотерапии	4,368	2,323–8,213	< 0,0001
II Б режим химиотерапии	3,780	1,114–12,827	0,03
Отрыв от лечения	24,490	11,458–75,901	< 0,0001
Наличие желудочно-кишечных расстройств	2,555	1,444–5,521	< 0,0001
Наличие нейротоксических реакций на ПТП	4,324	2,340–7,993	< 0,0001
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	1,012	0,566–1,809	0,03
ЛИИ при поступлении > 1,6 усл. ед.	3,484	1,949–6,227	< 0,0001
ЛИИ через 1 месяц ХТ > 0,62 усл. ед.	1,177	0,660–2,097	0,001

Продолжение таблицы 63

Показатели	ОШ	95 % ДИ ОШ	p*
ЛИИ через 2 месяца ХТ > 0,62 усл. ед.	0,994	0,565–1,749	0,903
ИСЛК через 2 месяца ХТ > 1,96 усл. ед.	2,779	1,562–4,945	< 0,0001
ИРО при поступлении > 100	0,055	0,023–0,134	< 0,0001
ЯИ Даштаянца при поступлении > 1,0	6,384	2,750–14,430	< 0,0001
Примечание: * – χ^2 Пирсона.			

Из выбранных для анализа 19 факторов статистически значимо увеличивали риск развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения: образовательный ценз пациента, выявление заболевания при обращении к врачу, наличие признаков дыхательной недостаточности на момент поступления в стационар, наличие распада легочной ткани, бактериовыделения, в том числе с множественной устойчивостью возбудителя, отрывов от лечения, изменение режима химиотерапии, назначение II Б режима как стартового, наличие желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций противотуберкулезных препаратов, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии, величина ЛИИ при поступлении выше 1,6, а через 1 мес. химиотерапии – более 0,62, ИСЛК более 1,96 усл. ед., ЯИ выше 1,0 при поступлении. Величина ИРО у социально-сохранных пациентов более 100 ед. при поступлении больного в стационар не имела связи с неблагоприятным исходом. Нахождение в зарегистрированном браке следует считать фактором, уменьшающим риск неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, хотя и не имеющим статистической значимости.

Для многофакторного анализа факторов риска развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения социально-сохранных больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких были отобраны следующие факторы:

- 1) образовательный ценз;
- 2) метод выявления;
- 3) наличие ДН при поступлении;

- 4) наличие распада легочной ткани;
- 5) МБТ(+);
- 6) МЛУ МБТ;
- 7) изменение режима химиотерапии;
- 8) II Б режим химиотерапии;
- 9) наличие отрывов от лечения;
- 11) наличие желудочно-кишечных расстройств;
- 12) наличие нейротоксических реакций на ПТП;
- 13) отсутствие дезинтоксикационной терапии.

Из переменных были выбраны те, что характеризовались более высоким значением ОШ в однофакторном анализе и с более высоким уровнем статистической значимости. Для категориальных переменных (> 2 категорий), референтным признаком был первый в градации. Методом включения переменных было избрано пошаговое включение. Результаты анализа были представлены в таблице 64.

Таблица 64 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких

Показатели		В	ОШ (Exp B)	Станд ошибка (Exp B)	95 % ДИ (Exp B)	p
Образовательный ценз	X ₁	0,12	1,135	0,565	0,570–1,700	0,032
Распад легочной ткани	X ₂	–0,11	1,896	0,802	1,094–2,698	0,011
МБТ(+)	–	–0,17	1,742	0,804	0,938–2,546	0,65
МЛУ МБТ	X ₃	0,55	1,742	0,420	1,322–2,162	0,022
Изменение РХТ	X ₄	0,51	1,668	0,778	0,890–2446	0,04
Наличие ЖКР	X ₅	–0,14	2,867	0,752	2,115–3,619	0,023
Наличие НТР	X ₆	–0,15	7,855	0,645	7,210–8,500	0,001
Отрывы от лечения	X ₇	–0,02	5,973	0,935	5,038–6,908	0,042
II Б РХТ	X ₈	0,29	1,340	0,819	0,527–2,159	0,007

Продолжение таблицы 64

Показатели		В	ОШ (Exp B)	Станд ошибка (Exp B)	95 % ДИ (Exp B)	p
Отсутствие дезинтоксикационной терапии	X ₉	0,04	1,044	0,291	0,753–1,335	0,039
Константа (B ₀)	—	-1,27	12,278	—	—	0,0001

Константа (B₀) – константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для которой не предусмотрено вычисление доверительного интервала. Уравнение регрессии, коэффициенты которого представлены в таблице 63, позволяет рассчитать вероятность (P) развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у социально-сохранных больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по формуле:

$$P = 1/1+e^{-y},$$

где $-y = -1,27 \times 0,12X_1 - 0,11X_2 + 0,55X_3 + 0,51X_4 - 0,14X_5 - 0,15X_6 - 0,02X_7 + 0,29X_8 + 0,04X_9 + 0,21$;

x₁₋₉ – соответствующий предиктор (см. таблицу 64).

Параметры регрессионной модели:

- $\chi^2 = 31,465$, p = 0,001;

- Критерий Хосмера-Лемешова: $\chi^2 = 6,84$, p = 0,342;

Чувствительность – 70,8 %, специфичность – 80,5 %.

Как видно из представленных результатов, процедура бинарной логистической регрессии подтвердила прогностическую значимость у 9 из 13 факторов, отобранных при расчете отношения шансов: образовательных ценз, наличие распада легочной ткани, множественной устойчивости возбудителя, факторы, связанные с лечением пациента – наличие желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией

туберкулеза, изменение режима химиотерапии, выбор ПБ режима как стартового, наличие отрывов от лечения.

Из индексов крови, статистическая значимость величин которых была выявлена лишь в процедуре однофакторного анализа у социально-сохранных пациентов показали валидность как факторы риска неблагоприятного исхода (определение которых целесообразно как в начале терапии, так и в динамике) величина ЛИИ при поступлении выше 1,6, а через 1 месяц химиотерапии – более 0,62, ИСЛК более 1,96 усл. ед., ЯИ выше 1,0 при поступлении.

Регрессионная модель обладает необходимыми параметрами значимости и может быть использована для разработки интегральных алгоритмов ведения социально-сохранных пациентов с впервые выявленным туберкулезом, для оценки вероятности неблагоприятного исхода полного курса лечения пациентов, включая не только стационарный, но и амбулаторный этап.

Учитывая тот факт, что когорта социально-сохранных пациентов является выборкой из общей когорты больных, включенных в исследование, а также сходство ряда предикторов неблагоприятного исхода у пациентов на двух этапах исследования, от разработки «шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у социально-сохранных пациентов» было решено отказаться.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, по результатам одно- и многофакторного анализа можно выделить следующие предикторы неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных больных:

- социальные – статистическую значимость имел только один фактор – образовательный ценз пациента;
- клинические – наличие распада легочной ткани, бактериовыделения и МЛУ МБТ;
- связанные с особенностями химиотерапии пациента – наличие

желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией, изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового;

- связанные с низкой приверженностью пациента к выполнению врачебных рекомендаций – наличие отрывов от лечения;
- связанные с недостатками терапии сопровождения – отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии.

С уменьшением риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения связаны:

- нахождение в зарегистрированном браке;
- выявление заболевания при профосмотре;
- отказ от вредных привычек.

При сравнении выделенных в ходе исследования предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных из общей когорты (1-й этап) и социально-сохранных больных (2-й этап) можно отметить, что для социально-сохранных больных в отличие от выборки пациентов с высокой долей социально-дезадаптированных прогностическую значимость в большей степени имеют факторы, связанные с лечением (изменение режима химиотерапии, развитие нейротоксических реакций, наличие отрывов от лечения), нежели социальные факторы, поскольку социально-адаптированные лица, как правило, имеют работу, стабильный доход. В организационном плане большое значение приобретают мероприятия, способствующие повышению приверженности пациента к выполнению рекомендаций врача, объем и содержание которых определяется образовательным цензом респондента. Выявленные связи между факторами дают возможность использовать полученные данные при разработке практических рекомендаций по ведению социально-сохранных больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с учетом необходимости совершенствования организации лечебного процесса – назначение адекватных схем терапии сопровождения с учетом возраста, сопутствующей патологии, объема поражения легочной ткани,

выраженности и длительности интоксикационного синдрома; разработки программ обучения пациентов способствующих формированию у пациентов устойчивой мотивации к лечению, использования в ведении пациента междисциплинарного подхода с обязательным участием социального работника и госпитального психолога и психотерапевта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема туберкулеза в настоящее время не утратила своей актуальности и социальной значимости [52; 180]. Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, которое может поражать практически все органы и системы человеческого организма, однако чаще всего туберкулезом поражаются легкие. Внелегочный туберкулез представлен 3–4 % в общем количестве впервые выявленных больных туберкулезом и 8–10 % в контингентах противотуберкулезных диспансеров [60]. Учитывая инфекционный характер заболевания, приоритетными направлениями во фтизиатрии являются раннее и своевременное выявление больных туберкулезом и их полноценное излечение, что будет способствовать предотвращению дальнейшего распространения инфекции [132].

Практически все впервые выявленные больные туберкулезом – это больные туберкулезом органов дыхания, а самой частой формой легочного туберкулеза является инфильтративный туберкулез легких, доля которого может составлять от 56 % до 80 % [39; 46]. Следовательно, все разработки и исследования, посвященные этой форме туберкулеза, будут являться актуальными.

Проблемой современной фтизиатрии является именно задача повышения эффективности противотуберкулезной терапии, так как, на сегодняшний день, показатель закрытия полостей распада при легочных формах туберкулеза составляет 56–62 %, показатель прекращения бактериовыделения – 60–65 % [59; 61]. А показатель клинического излечения пациента по результатам года терапии достигает 33–34 % [63; 65]. А это свидетельствует о том, что эпидемическая цепочка не разорвана, выявление больного и знание о нем не привели к его излечению, он может пополнить ряды больных с хроническими формами туберкулеза и еще несколько лет являться активным распространителем заболевания [134]. Большую практическую значимость в сложившейся ситуации имеют исследования, направленные на повышение эффективности самой распространенной формы туберкулеза, инфильтративного туберкулеза легких.

В начале нашего исследования мы обосновывали его актуальность не только на данных доступной литературы, но и на региональных данных, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Для этого использовались статистические формы № 8 и 33 по городу Омску и сводные по Омской области. Омск является крупным административным и промышленным центром Западной Сибири, городом с численностью населения более 1 млн человек. В Сибирском Федеральном округе с сохраняющейся напряженностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу имеется лишь три города с населением, превышающим 1 млн человек, Новосибирск, Омск и Красноярск [41; 93]. Мы посчитали, что исследование, проведенное на примере крупного промышленного центра Западной Сибири, будет представлять несомненный научный и практически интерес для ученых и врачей-фтизиатров Сибирского Федерального округа, а возможно и России в целом.

На территории исследуемого региона показатель заболеваемости туберкулезом с 2009 года имеет устойчивую тенденцию к снижению [93] и в 2015 году достиг величины 82,5 случая на 100 тысяч населения, что на 14,2 % меньше, чем в Сибирском федеральном округе, но в 1,4 раза выше, чем в среднем по России. Количество деструктивных форм туберкулеза среди всех впервые заболевших в Омской области (34,7 %) ниже, чем на территории России (43,4 %) и СФО (45,0 %). Возможно, это отражает стойкие приоритеты региона на своевременное выявление туберкулеза и организацию высокого охвата населения области профилактическими осмотрами на туберкулез [13; 93]. Количество бактериовыделителей среди заболевших (54,2 %) значительно превышает показатель деструкций, свидетельствуя о хорошей организации бактериологической диагностики туберкулеза [13; 93].

При анализе структуры клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных больных на территории изучаемого региона установлено, что самой частой формой туберкулеза является инфильтративный, его доля за 5-летний период наблюдения составила $(73,3 \pm 4,5) \%$. На основании этого нами было сделано заключение о правильности выбора темы для проводимого исследования.

Далее нами оценивалась эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания на территории региона. Показатель закрытия полостей распада на территории Омской области составил в 2015 году 60,9 %, что несколько ниже среднего российского показателя (61,7 %). Показатель прекращения бактериовыделения в 2015 году на территории Омской области достиг величины 74,1 %, даже несколько превысив среднероссийский уровень (69,8 %). Таким образом, на территории региона существует проблема повышения эффективности терапии впервые выявленных больных туберкулезом. Особенно проблематичным остается закрытие полостей распада у впервые выявленных больных. На этих аспектах и была предпринята попытка остановиться в данной работе, которая в первую очередь должна принести пользу региону.

Первоначально в исследование было включено 390 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, по истечении года терапии и наблюдения больные распределились на 2 исследовательские группы: 1-я основная – неэффективно пролеченные больные с сохраняющейся полостью распада в легочной ткани, 146 человек; 2-я группа сравнения – эффективно пролеченные больные, 244 человека.

На первом этапе исследования в исследование включались все пациенты с установленным диагнозом инфильтративного туберкулеза, поступившие на стационарное лечение. Среди впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с неблагоприятным исходом отмечено преобладание лиц мужского пола (56,2 %), в возрасте от 35 до 44 лет (12,3 %) и от 45 до 54 лет (10,2 %). В группе неэффективно пролеченных женщин было 43,8 %, при этом репродуктивного возраста, от 18 до 45 лет – 82,8 %. Напротив, среди пациентов с благоприятным исходом соотношение мужчин и женщин было несколько другим – 42,2 % и 57,8 % ($\chi^2 = 7,130$, $p = 0,0001$). Различия в данной ситуации достоверны и дают возможность предположить, что принадлежность к женскому полу в некоторой степени способствует благоприятному исходу стационарного этапа лечения. Преобладание среди впервые выявленных больных туберкулезом мужчин считалось закономерным до последнего времени [42; 60], однако часть

исследований указывают в своих работах на увеличение среди впервые выявленных пациентов доли женщин репродуктивного возраста [3; 42; 169; 170], что ставит перед врачом порой решение проблемы сочетания туберкулеза и материнства [12; 89].

При общей характеристике выборки установлено, что значительная часть пациентов в группах сравнения имела среднее специальное образование (56,2 % и 35,6 %), неполное и полное среднее было у каждого третьего пациента, а доля больных с неполным (8,2 % и 15,6 %) и окончанным высшим образованием (7,5 и 22,5 %) была невелика. В группе больных с благоприятным исходом стационарного этапа лечения достоверно больше ($p < 0,05$) было пациентов с полным и незаконченным высшим образованием. 17,9 % впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких были безработными, больше половины – работали (55,65 %) на частных предприятиях. Пенсионерами по возрасту были 3,8 %, инвалидами по соматической патологии – 1,0 %, студентами – 12,3 %. Впервые выявленные пациенты с инфильтративным туберкулезом легких в 57,7 % случаях были одинокими (холостыми, в разводе, овдовевшими), в законном браке состояло 31,5 %. У 71,3 % больных уровень материального положения был средним, у 16,4 % – низким, у 12,6 % – высоким.

При этом в группе больных с неэффективно пролеченным инфильтративным туберкулезом легких преобладали пациенты со средним специальным (56,2 %) техническим (56,8 %) образованием, оказавшиеся безработными (34,2 %) и одинокими (58,9 %). Среди них было 12,3 % ранее судимых, причем, только за преступления против личности или здоровья населения. В этой группе у пациентов отсутствовал высокий уровень дохода, у 21,2 % было низкое, у остальных 78,8 % – среднее материальное положение, после заболевания туберкулезом каждый пятый потерял место работы. Но основным фактором, связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза были признаки социальной дезадаптации больных, поскольку в этой группе было 13,8 % лиц, отнесенных нами к категории социопатов, и 41,8 % имели те или иные признаки социальной дезадаптации.

Продолжив характеризовать общую выборку, установили, что у 58,9 % больных жильё было благоустроенным. В группе с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения чаще встречались больные, не имевшие собственного жилья (19,3 % против 16,7 % в группе сравнения), либо лица БОМЖ (12,5 %), а в группе сравнения – пациенты, проживавшие в съёмной квартире (14,3 % против 10,3 %).

Благополучным микросоциальное окружение было только у 46,4 % больных, в остальных случаях у пациентов возникало беспокойство по поводу решения различных бытовых и семейных проблем. Достоверно чаще неблагоприятная ситуация в семьях была выявлена среди больных с неэффективно леченым туберкулезом: скандалы и драки у 18,5 % (против 7,4 % в группе сравнения; $p = 0,0009$), развод с супругом у 12,3 %, чувство одиночества у 19,8 %, наличие переживаний по поводу отсутствия дохода и постоянного места работы у 15,8 % (против 2,0 % в группе сравнения; $p < 0,0001$), что могло способствовать развитию заболевания и препятствовать его благоприятному исходу. После подтверждения туберкулеза и госпитализации пациента в противотуберкулезный стационар атмосфера микросоциального окружения у некоторых не только не изменилась, но и ухудшилась, это произошло у 17,8 % с неэффективностью курса химиотерапии (против 2,0 % в группе сравнения; $p = 0,0004$).

Основным методом своевременного выявления туберкулеза являются плановые профилактические осмотры, для взрослого населения – это прохождение флюорографии [53, 134]. На территории, неблагоприятной по туберкулезу, какой являлась Омская область, местными органами здравоохранения установлена ежегодная кратность их прохождения [134]. При оценке прохождения плановых осмотров на туберкулез в сравниваемых группах установлено, что несвоевременное прохождение плановой флюорографии (57,2 % против 22,9 %; $p = 0,006$) было связано с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. В группе неэффективно леченных больных туберкулезом в три большей была доля лиц, не проходивших плановые

профилактические осмотры на туберкулез в сроки более 3 лет (26,0 % против 8,3 %, $p = 0,002$). Наличие или отсутствие контакта с больным туберкулезом и его вид, по полученным нами данным, не влияли на исход заболевания. Более, чем в половине случаев (63,1 %) у лиц с благоприятным исходом туберкулез был выявлен при профилактическом флюорографическом обследовании (против 49,3 % в группе сравнения; $p = 0,007$).

Во время исследования нами было установлено, что в группе неэффективно леченых значительно большим было количество лиц, употреблявших ПАВ (курение табака, употребление алкоголя и прием сильнодействующих препаратов), что отражалось на результатах лечения туберкулеза легких. Также в качестве возможного предиктора неблагоприятного исхода в нашем исследовании выступила сопутствующая патология, которая достоверно чаще ($p = 0,0001$) имела место у неэффективно пролеченных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом. Из соматических заболеваний, встречавшихся в обеих группах, достоверно на результат лечения оказывали хронический панкреатит, ВИЧ-инфекция и алкоголизм, которые могли бы быть предиктором неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза, что полностью согласуется с литературными данными о сложностях достижения излечения у пациентов этой категории [186; 194; 195; 198].

При оценке объективного статуса пациентов при поступлении в стационар, установлено, что тип телосложения, степень тяжести состояния больного, наличие или отсутствие клинических признаков интоксикационного синдрома, включая лихорадку, не были связаны с исходом заболевания. При этом наличие жалоб в пределах бронхо-легочного синдрома, включавших кашель с выделением мокроты, одышку, а также наличие тахикардии чаще отмечались у больных с неблагоприятным исходом заболевания. Распространенные процессы достоверно чаще встречались в основной группе ($p < 0,05$), они способствовали развитию дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, что могло служить предиктором неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза. Недостоверно большая частота отрицательного

результата пробы на Диаскинтест в основной группе могла свидетельствовать о более выраженном снижении иммунитета у пациентов, что могло способствовать неблагоприятному исходу стационарного лечения туберкулеза.

Проанализировав особенности стационарного этапа основного курса химиотерапии больных, включенных в общую когорту (390 человек), мы установили, что все пациенты получали лечение в соответствии с имеющимися Приказами (№ 109) и нормативными актами [68], им вовремя и по показаниям проводилась смена режима. Пациенты в группе с неблагоприятным исходом достоверно чаще лечились с использованием резервных препаратов, по IIБ (18,7 % и 8,5 %; $p < 0,05$) и IV режиму химиотерапии (43,6 % и 13,1 %, $p < 0,05$). Изменение режима химиотерапии достоверно чаще – 38,6 % против 18,4 % ($p < 0,0001$) происходило у пациентов в основной группе, там же наблюдались отрывы от лечения (34,2 % и 3,7 %, $p < 0,0001$), которые способствовали неблагоприятному исходу стационарного лечения заболевания и, вероятно, были одним из его предикторов.

Известно, что непереносимость противотуберкулезных препаратов может влиять на исход впервые выявленного туберкулеза [45, 136]. Побочные реакции на ПТП имели место у 74,0 % неэффективно леченых пациентов (34,0 % в группе сравнения; $p < 0,0001$). На исход заболевания, по полученным в ходе исследования данным, не влияли аллергические и кардиотоксические реакции химиотерапии туберкулеза. По литературным данным, развитие кардиотоксических реакций у 13,6 % больных приводило к неблагоприятному исходу туберкулеза [55, 56]. В нашем исследовании реакции со стороны сердечно-сосудистой системы были легкими и устранимыми, позволявшими вернуться или вообще не отменять химиотерапию.

Способствовали неэффективности основного курса химиотерапии токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (43,8 % и 27,5 %, $p = 0,0009$), сочетание нейротоксических реакций и желудочно-кишечных расстройств (30,1 % и 8,2 %, $p < 0,0001$). Позднее появление симптомов нейротоксических реакций, на 3-м и 4-м месяцах химиотерапии туберкулеза

(28,8 % и 8,2 %, $p < 0,0001$), также было связано с неэффективностью основного курса химиотерапии у впервые выявленных больных.

При оценке влияния патогенетической терапии на результаты лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза установлено, что редкое использование лимфотропной терапии, использование гепато- и кардиопротекторов не повлияло на результаты лечения. Редкое назначение иммуномодуляторов, таких как ронколейкин (14,4 % и 14,3 %; $p = 0,644$) и полиоксидоний короткими курсами (9,6 % и 13,5 %, $p = 0,248$), не повлияло на неэффективность курса химиотерапии, тогда как данные ряда исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения туберкулеза при назначении различных иммуномодуляторов [31, 83, 135].

Использование энтеросорбентов (65,1 % и 13,9 %, $p < 0,0001$) не улучшало исход стационарного лечения, что противоречило литературным данным об их клинической эффективности [50]. Возможно, это объяснялось их назначением уже после развития побочных реакций на ПТП со стороны ЖКТ у включенных в исследование пациентов или использование, преимущественно, препарата угля активированного в недостаточной дозировке. Проведение дезинтоксикационной терапии (48,6 % и 61,1 %, $p = 0,4$) способствовало благоприятному исходу, а применение ингаляций с изониазидом (37,7 % и 22,5 %, $p = 0,001$) не повлияло на исход стационарного лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных, вероятно, из-за значительной доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в основной группе, где эта манипуляция использовалась на 15,2 % чаще, чем в группе сравнения.

В ходе исследования выяснялось прогностическое значение некоторых индексов крови, легко рассчитываемых и воспроизводимых в повседневной рутинной практике [16, 125]. Для оценки эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации [34, 104], который в нашем исследовании показал возможность его использования для определения показаний к назначению повторного курса дезинтоксикационной терапии, и возможности предупреждения неблагоприятного исхода туберкулеза.

Для оценки неспецифической реактивности и активности специфического процесса использовали индекс сдвига лейкоцитов крови и индекс реактивности организма [58; 139]. ИСЛК позволял прогнозировать неблагоприятный исход и на основе его расчета врач может принять меры по усилению терапии сопровождения, что повлияет на исход заболевания. Выявлено наличие связи между неблагоприятным исходом и величиной ИРО менее 50 ед. при поступлении больного в стационар.

Расчет ядерного индекса Даштаянца позволят лечащему врачу точно оценить тяжесть состояния пациента при поступлении в стационар, определить необходимый объем дезинтоксикационной терапии и улучшить исход заболевания [24; 125]. При расчете ЯИ Даштаянца у пациентов, включенных в исследование, была выявлена недооценка тяжести состояния пациента лечащим врачом, и, связанное с этим, недостаточное использование дезинтоксикационной терапии, повлиявшее на исход заболевания.

Расчет корреляционных связей между отдельными факторами и исходом инфильтративного туберкулеза доказал ведущую роль социальных факторов и характеристик процесса на исход заболевания. Часть полученных данных согласуется с данными литературы о том, что социальное неблагополучие, распространенность процесса, непереносимость химиотерапии влияют на исход туберкулеза [53, 55, 100; 177; 221]. При выявлении корреляционных связей мы, как и отдельные авторы не получили данных об определяющей роли лекарственной устойчивости [23; 163; 187; 210] в развитии неудачи в лечении. Возможно, это связано с широким и ранним назначением IV режима химиотерапии у впервые выявленных больных. Нами была предпринята попытка выяснить роль этого фактора другими методами, и установлено совпадение результатов с другими исследователями [164].

По результатам одно- и многофакторного анализа нами была подтверждена предикторная значимость комплекса факторов, связанных с развитием неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких: социальных – социальная дезадаптация

пациента, употребление ПАВ; клинические – распространенность процесса, связанных с особенностями химиотерапии пациента – наличие желудочно-кишечных расстройств и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленными химиотерапией; связанных с низкой приверженностью пациента к выполнению врачебных рекомендаций – нерегулярное прохождение профилактических флюорографических осмотров, наличие отрывов от лечения; обусловленных недостатками патогенетической терапии – отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии, патогенетических (отражающих выраженность синдрома эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма) – ЛИИ более 1,6 усл. ед. через 1 месяц лечения, ИСЛК более 1,96 усл. ед., ИРО менее 50 ед. и ЯИ более 1,0 ед. при поступлении. Выявленный в процедуре однофакторного и многофакторного анализа высокий риск неблагоприятного исхода у пациента с сохраняющимися в динамике значениями ЛИИ выше 1,6 усл. ед, ИСЛК при поступлении выше 1,96 усл. ед., ИРО – менее 50 ед. и ЯИ Даштаянца более 1,0 ед. показал необходимость внедрения в практику повседневной работы врача фтизиатра методик расчета этих показателей для проведения своевременной коррекции дезинтоксикационной терапии и решения вопроса о сроках назначения иммуномодуляторов.

Разработанная с помощью метода категориальной регрессии «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких» дает возможность лечащему врачу оценить степень риска и своевременно провести коррекцию плана лечения пациента и принять решение относительно тактики его дальнейшего ведения.

Для оценки вклада социальной дезадаптации в формирование исхода стационарного этапа лечения нами был проведен следующий фрагмент исследования, с включением в него только социально-сохранных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. К критериям социальной сохранности было отнесено наличие у пациента место работы (официальное или неофициальное), постоянного дохода, места жительства,

прописки. Исключались из исследования больные, имевшие признаки социальной дезадаптации или социопатии [53]: лица БОМЖ, не работавшие, освободившиеся из мест заключения или находившиеся под следствием, злоупотреблявшие алкоголем в форме запоев и принимавшие наркотические средства

На втором этапе в исследование были включены 260 социально-сохранных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. Пациенты были так же, как в первой части исследования поделены на группы в зависимости от исхода заболевания. При этом, среди социально сохранных пациентов неэффективно леченных было лишь 25,4 % – 66 человек, остальные три четверти больных были эффективно излечены от туберкулеза по результатам года наблюдения. Различия в группах первого и второго этапов исследования достоверны ($\chi^2 = 48,4$, $p < 0,000$), что подтверждает определяющую роль социальных факторов в исходе заболевания [53; 215].

При общей характеристике исследовательской группы обратило на себя внимание преобладание в ней женщин 59,2 % (мужчин – 40,8 %). Это согласуется с работами последних лет об увеличении среди заболевших лиц женского пола [169, 170]. В группе лиц с благоприятным исходом туберкулеза доля женщин была большей – 60,8 %, против 54,5 % в основной группе. Подавляющее большинство пациенток в сравниваемых группах были репродуктивного возраста. Различия по полу между группами первого и второго этапов исследования не достоверны ($\chi^2 = 2,09$, $p = 0,5$). Подавляющее большинство женщин, включенных в исследование на втором этапе, были репродуктивного возраста, от 18 до 44 лет (94,2 %, в группах первого этапа – 54,9 %, $\chi^2 = 4,05$, $p = 0,04$), в сравниваемых группах их доля была – 88,9 % и 95,8 %, соответственно. Это согласуется с литературными данными последних лет о необходимости решения проблемы репродуктивного здоровья женщин, больных туберкулезом [12], о необходимости проведения социальной работы среди пациенток, направленной на предупреждение нежелательной беременности, наступление которой может неблагоприятно сказаться на исходе туберкулеза [12].

При оценке образовательного уровня общей выборки социально-сохранных

пациентов установлено, что только школьное или неполное школьное образование было у 23,5 % больных, у пациентов первого этапа – в 33,8 % случаев ($\chi^2 = 4,75$, $p = 0,03$). Среднее специальное образование имели 37,3 % социально-сохранных пациентов, в сплошной выборке первого этапа со средним специальным образованием было 55,4 % больных ($\chi^2 = 17,96$, $p = 0,000$). Доля лиц с неполным и оконченным высшим образованием составила 39,2 %, что достоверно отличалось от выборки пациентов первого этапа, где лиц с высшим образованием было лишь 10,8 % ($\chi^2 = 33,6$, $p = 0,000$). Уровень образования социально-сохранных пациентов был достоверно выше, чем у пациентов первого этапа, сплошным образом включавшихся в исследование. В группах сравнения второго этапа исследования наличие высшего образования чаще встречалось у эффективно пролеченных пациентов ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,003$).

На основании этого можно сделать вывод, что высокий уровень образования определяет благоприятный исход стационарного этапа лечения туберкулеза или способствует ему. По всей видимости, это связано с более высокой приверженностью таких пациентов к лечению [53], и заинтересованностью в результате и работе с психологом на начальных этапах пребывания в стационаре [10, 19; 160].

Особенности нашего времени таковы, что часть пациентов, при поступлении в стационар или взятии на учет в противотуберкулезном диспансере, объявляет себя безработными [53], так как знает, что не сможет воспользоваться больничным листом, а при сообщении на работе о заболевании туберкулезом может сразу лишиться ее [10, 53]. В нашем исследовании социально-сохранные пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании и сообщали врачу-исследователю настоящее место работы, которое в части случаев не было указано в медицинской документации. В государственном секторе работали лишь 13,8 % социально-сохранных больных туберкулезом, большая часть (67,6 %) работали в частном секторе, на частных предприятиях, при этом большинство из них не могли воспользоваться больничным листом. Доля студентов составила 17,3 %, против 2,3 % среди больных инфильтративным

туберкулезом первого этапа ($\chi^2 = 18,07$, $p = 0,000$). Пенсионеров среди социально-сохранных пациентов было 0,8 %, против 10,0 % на первом этапе исследования ($\chi^2 = 19,07$, $p = 0,000$) инвалидов по соматической патологии – 0,4 % на втором этапе и 2,3 % на первом этапе исследования ($\chi^2 = 3,16$, $p = 0,12$).

Тип образования мог повлиять на исход стационарного лечения у социально-сохранных больных туберкулезом. Техническое образование чаще встречалось у неэффективно пролеченных больных – 45,5 % против 26,3 % в группе эффективно леченных ($\chi^2 = 7,5$, $p = 0,006$), экономическое, напротив, чаще отмечено в группе эффективно леченных – 22,7 % против 6,1 % ($\chi^2 = 7,9$, $p = 0,005$). Наличие медицинского образования не исключало неблагоприятный исход стационарного лечения, доля лиц с медицинским образованием в группах сравнения была почти одинаковой – 9,1 % и 9,8 % ($\chi^2 = 0,006$, $p = 0,9$).

Впервые выявленные социально сохранные пациенты с инфильтративным туберкулезом легких в 33,8 % случаев состояли в зарегистрированном браке, пациенты первого этапа исследования – в 26,9 % ($\chi^2 = 22,53$, $p = 0,000$). Неэффективное лечение достоверно чаще отмечено у социально-сохранных пациентов, состоящих в гражданском браке или разведенных.

Низкий уровень дохода отметили только 15,8 % респондентов. Высокие доходы были отмечено только у 15,5 % социально-сохранных больных с благоприятным исходом инфильтративного туберкулеза ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,003$).

Заболевание туберкулезом у социально-сохранных пациентов крайне редко приводило к изменению социального положения в виде потери рабочего места (5,0 %) и это не повлияло ни исход туберкулеза (6,1 % и 4,6 % в группах сравнения, соответственно; $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,8$). Ряд работ свидетельствует, что стресс, связанный с потерей работы, влияет на результаты лечения туберкулеза [10; 37]. По результатам нашего исследования не удалось подтвердить данный факт.

В дальнейшем мы продолжили выявлять возможные социальные и психологические предикторы неблагоприятного исхода стационарного лечения туберкулеза у социально-сохранных пациентов. Обращает на себя внимание, что

наличие съемного жилья (у 16 % пациентов с благоприятным исходом заболевания против 6,1 % у неэффективно леченных больных, $p = 0,06$) не приводило к ухудшению результатов лечения туберкулеза. Проживание с родителями молодых людей, не имевших собственной семьи, чаще встречалось в группе эффективно леченных пациентов (30,4 % против 18,2 %, $\chi^2 = 3,1$, $p = 0,07$). А вот проживание под одной крышей с родителями взрослых людей, имевших свои семьи, могло сказаться на исходе стационарного лечения туберкулеза и встречалось у 9,1 % больных с неблагоприятным исходом против 1,0 % в группе больных эффективно пролеченных ($\chi^2 = 8,1$, $p = 0,04$). Наличие скандалов и драк в семьях (15,2 % и 7,2 %, $\chi^2 = 2,7$, $p = 0,09$) могло способствовать и развитию туберкулеза и препятствовало достижению благоприятного исхода. Отсутствие изменения микросоциального окружения и атмосферы в семье в лучшую сторону также препятствовало излечению и наблюдалось чаще у неэффективно леченных больных (54,5 % и 41,8 %, $\chi^2 = 2,7$, $p = 0,09$).

Оценивалась кратность прохождения профилактических осмотров на туберкулез в исследовательской группе социально-сохранных пациентов. Среди них регулярно проходили флюорографию 75,0 %, в сплошной выборке больных инфильтративным туберкулезом первого этапа исследования – 53,8 % ($\chi^2 = 17,81$, $p = 0,000$). У социально-сохранных пациентов были получены доказательства того, что более редкое прохождение плановой флюорографии за год до выявления заболевания (51,5 % против 69,1 %, $\chi^2 = 5,8$, $p = 0,01$) приводило к неблагоприятному исходу заболевания. В группе неэффективно леченных социально-сохранных больных туберкулезом достоверно большей была доля лиц, не проходивших плановые профилактические осмотры на туберкулеза в сроки от 2-х до 5-ти лет (36,3 % против 21,1 %, $\chi^2 = 6,09$, $p = 0,02$). По литературным источникам и статистическим отчетным формам охват населения Омской области профилактическим осмотрами на туберкулез превышает 85 % прикрепленного взрослого населения [134], на основании этого мы заключили, что не прохождение регулярных ежегодных профилактических осмотров способствует выявлению такого туберкулеза, который чаще заканчивается неблагоприятно.

Туберкулез в нашем исследовании чуть больше, чем в половине случаев был выявлен при прохождении плановой флюорографии – 55,4 % на первом этапе исследования и в 57,3 % на втором этапе. Среди социально-сохранных пациентов более частое выявление туберкулеза при прохождении профилактического осмотра (61,3 % и 45,5 %, $p = 0,03$) способствовало благоприятному исходу заболевания. Выявление туберкулеза по обращению в общую лечебную сеть с жалобами определяло неблагоприятный исход стационарного этапа лечения у социально-сохранных больных (54,5 % и 36,1 %, $p = 0,01$).

Наличие или отсутствие контакта с больными туберкулезом, по полученным нами данным, не повлияло на исход стационарного этапа лечения, что подтвердило результаты первого этапа исследования. Существует ряд работ, посвященных заболеваемости туберкулезом в очагах туберкулезной инфекции [49; 98; 142]. Риск развития лекарственно-устойчивого туберкулеза при этом крайне высок [49; 98; 142; 192; 203]. Однако мы не подтвердили этих данных, возможно ввиду малого количества больных, включенных в исследование, имевших контакт с больными туберкулезом, а возможно в связи с широким использованием IV режима химиотерапии в лечении впервые выявленных пациентов.

Далее мы выяснили роль медицинских факторов в развитии неблагоприятного исхода стационарного лечения туберкулеза у социально-сохранных больных. Нами установлено, что продолжение курения после выявления заболевания способствовало неблагоприятному исходу (45,5 % и 31,4 %, $p = 0,05$). Наличие сопутствующих заболеваний у социально сохранных больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом не повлияло на его исход. Это подтверждает литературные данные о сложности клинического излечения туберкулеза у курильщиков [129; 138], в том числе в виду снижения общего и местного иммунитета и длительной персистенции возбудителя в клетках макрофагального ряда, делающего его труднодоступным для лекарственных препаратов [129; 138; 140; 213; 214].

Как на первом, так и на втором этапе исследования наличие

распространенного процесса, двустороннего или с поражением 2-х долей было связано с неблагоприятным исходом заболевания. Среди социально-сохранных пациентов при неблагоприятном исходе инфильтративного туберкулеза чаще встречалась нижнедолевая локализация процесса. Наличие бактериовыделения, лекарственной устойчивости, а особенно множественной лекарственной устойчивости также повышало вероятность неблагоприятного исхода стационарного лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных больных, что полностью согласуется с литературными данными.

При оценке объективного состояния социально сохранных пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом при поступлении в стационар получены данные, сходные с результатами первого этапа исследования. Установлено что тип телосложения, степень тяжести состояния пациента, оцененная лечащим врачом и зафиксированная в истории болезни, а также наличие интоксикационного синдрома, в том числе лихорадки, не были связаны с неблагоприятным исходом стационарного лечения. Обнаружение объективных симптомов при аускультации, жесткого дыхания (51,5 % и 29,9 %, $p = 0,002$), сухих хрипов (36,4 % и 17,5 %, $p = 0,003$), свидетельствующее о распространенности процесса, было связано с неблагоприятным исходом. Скрытые проявления дыхательной недостаточности, такие как одышка при физической нагрузке (30,3 % и 17,5 %, $p = 0,01$), тахикардия (12,1 % и 1,0 % в группах сравнения соответственно, $p = 0,000$), также были связаны с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально-сохранных пациентов.

На основе анализа химиотерапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом можно заключить, что более частое назначение IV режима химиотерапии (28,8 % и 13,9 %, $p = 0,01$) не гарантировало благоприятный исход стационарного лечения. Это объяснялось более частым наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя в группе неэффективно пролеченных больных, которая в данной части исследования

выступила значимым фактором, связанным с неблагоприятным исходом заболевания. У неэффективно леченных социально-сохранных больных достоверно чаще происходила смена режима химиотерапии в связи с непереносимостью противотуберкулезных препаратов (7,6 % и 0,5 %, $p = 0,000$), с отсутствием эффекта от ее проведения (9,1 % и 1,5 %, $p = 0,01$) и выявлением лекарственной устойчивости (33,3 % и 12,9 %, $p = 0,000$). Частые отрывы от лечения (48,5 % и 3,1 %, $p = 0,000$) также способствовали неблагоприятному исходу, о чем свидетельствуют большинство литературных источников по данной проблеме [77; 84; 201; 202].

Явления непереносимости противотуберкулезных препаратов были факторами, связанными с неблагоприятным исходом стационарного лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза на двух этапах исследования, что полностью согласуется с данными литературы [45, 55; 145]. Побочные реакции на ПТП имели место у 95,5 % неэффективно леченных и 37,1 % эффективно леченных социально-сохранных больных инфильтративным туберкулезом ($\chi^2 = 64,8$, $p = 0,000$). Способствовало неэффективности основного курса химиотерапии у социально сохранных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом сочетание аллергических реакций с токсическими реакциями со стороны ЖКТ (31,8 % и 7,7 %, $p = 0,000$), развитие токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (54,5 % и 32,0 %, $p = 0,000$), нейротоксических реакций (72,7 % и 38,1 %, $p = 0,000$). Данные полностью согласуются с данными первого этапа исследования.

При оценке влияния терапии сопровождения на результат стационарного лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально-сохранных пациентов установлено, что редкое использование лимфотропной терапии, назначение гепато- (карсил) и кардиопротекторов не повлияло на результаты лечения. Назначение иммуномодуляторов, ронколейкина и полиоксидония короткими курсами (42,4 % и 28,9 %, $p = 0,06$), не исключало неэффективность курса химиотерапии. Использование энтеросорбентов (86,4 % и 51,0 %, $p = 0,000$) не улучшало исход стационарного лечения, возможно, это

объяснялось их назначением уже после развития побочных реакций на ПТП со стороны ЖКТ. Проведение дезинтоксикационной терапии (36,3 % и 63,6 %, $p = 0,03$) способствовало благоприятному исходу лечения в стационаре, применение физиотерапевтических методик (39,4 % и 53,6 %, $p = 0,06$) также сдвигало исход в сторону благоприятного.

Использование расчета индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ) у социально-сохранных больных инфильтративным туберкулезом легких, по нашим данным, так же как и на первом этапе исследования позволяло правильно оценить тяжесть состояния пациента, уровень эндогенной интоксикации и состояние реактивности организма, скорректировать патогенетическую терапию.

Корреляционный анализ позволил выявить связь между отдельными факторами и исходом инфильтративного туберкулеза у социально-сохранных пациентов. Неблагоприятный исход инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов был, прежде всего, связан с методом выявления специфического процесса. Из клинических характеристик процесса с неблагоприятным исходом было связано наличие у пациента при поступлении в стационар признаков дыхательной недостаточности (одышка при физической нагрузке или в покое), аускультативных феноменов (хрипы, крепитация и т. д.), установленная МЛУ возбудителя. Из факторов, обусловленных химиотерапией – лечение по IV режиму химиотерапии, наличие отрывов от лечения, развитие побочных реакций на ПТП со стороны ЖКТ и ЦНС. Из факторов, обусловленных недостатками терапии сопровождения – отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии, назначение коротких курсов иммуномодуляторов, отсутствие физиотерапевтических процедур, особенно лечения ультразвуком.

При проведении корреляционного анализа между индексами крови пациентов и развитием неблагоприятного исхода стационарного лечения были получены значимые результаты. Наиболее сильно с неблагоприятным исходом инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных пациентов был связан высокий уровень ЯИ Даштаянца при первичном исследовании крови; умеренная отрицательная связь была с высокими уровнями ЛИИ и ИСЛК при

поступлении в стационар. Слабое положительное влияние на развитие неблагоприятного исхода туберкулеза оказывал низкий уровень ИРО при поступлении, а слабое отрицательное – высокий уровень ЛИИ после первого месяца лечения и высокий ИСЛК через 2 месяца интенсивного лечения в стационаре.

В ходе одно- и многофакторного анализа нами была установлена предикторная значимость группы факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных больных. Из комплекса социальных факторов статистическую значимость имел только один – образовательный ценз пациента; из клинических – наличие распада легочной ткани, бактериовыделения и МЛУ МБТ, из связанных с особенностями химиотерапии – наличие желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией, изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового. Прогноз неблагоприятного исхода стационарного лечения также определяли наличие отрывов от лечения и недостатки терапии сопровождения – отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии. Из индексов крови, статистическая значимость величин которых была выявлена лишь в процедуре однофакторного анализа у социаль-сохранных пациентов показали валидность как факторы риска неблагоприятного исхода (определение которых целесообразно как в начале терапии, так и в динамике) величина ЛИИ при поступлении выше 1,6, а через 1 месяц химиотерапии – более 0,62, ИСЛК более 1,96 усл.ед., ЯИ выше 1,0 при поступлении.

С уменьшением риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения социально-сохранных больных были связаны: семейное положение пациента, выявление заболевания при профосмотре и отказ от вредных привычек.

При сравнении выделенных в ходе исследования предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных из общей когорты (1-й этап) и социально-сохранных больных (2-й этап) можно отметить, что для социально-сохранных больных в отличие от выборки пациентов с

высокой долей социально-дезадаптированных прогностическую значимость в большей степени имеют факторы, связанные с лечением (изменение режима химиотерапии, развитие нейротоксических реакций), нежели социальные факторы, из которых на данном этапе достоверную значимость имел лишь образовательный ценз пациента.

Таким образом, предикторы неблагоприятных исходов впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких могут быть социальными, психологическими, медицинскими и клиническими. Роль социальных предикторов неблагоприятного исхода несомненна, при их исключении эффективность лечения туберкулеза значительно и достоверно повышается. Этого исключения невозможно достичь в реальной клинической практике, поэтому врачам-фтизиатрам следует уделять особое внимание социально-дезадаптированным и социопатическим больным туберкулезом, не просто прогнозируя у них отрицательный результат лечения, а воздействуя на доступные, психологические, медицинские, клинические факторы, устраняя их, добиваться положительного результата от лечения. Это и решение вопросов социально-психологической поддержки таких больных, одновременное с туберкулезом лечение сопутствующих заболеваний, подбор полноценной терапии сопровождения, направленной на устранение звеньев патологического процесса и профилактику нежелательных побочных реакций химиотерапии туберкулеза. К этим мероприятиям можно отнести широкое применение методов раннего определения лекарственной устойчивости возбудителя и правильный подбор на основании этого режимов химиотерапии.

По исследованиям, проведенным в последние годы, среди впервые выявленных больных растет доля социально-сохранных пациентов, имеющих работу, постоянный доход, прописку и место для проживания, не злоупотребляющих алкоголем и не употреблявших наркотические вещества [10; 53]. Эти пациенты заинтересованы в излечении от туберкулеза и стремятся выполнять назначения лечащего врача [29; 181]. Однако в нашем исследовании мы выделили группы психологических, организационных, медицинских и

клинических предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза и среди них. Таким пациентам часто требуется психологическая помощь, направленная не на повышение их приверженности к терапии, а на решение возникающих в связи с заболеванием и стационарным лечением психологических проблем в семье и по месту работы. Особое внимание у данной категории больных нужно обращать на борьбу с курением, если таковое имеется, так как продолжение курение табака напрямую связано с неблагоприятным исходом заболевания. Важен для повышения эффективности лечения туберкулеза у этих пациентов качественный и правильный подбор терапии сопровождения, достаточное использование дезинтоксикационной терапии, назначение иммуномодуляторов продолжительными курсами.

Организационными предикторами неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза мы посчитали не прохождение регулярных плановых профилактических осмотров на туберкулез. Это может объясняться небрежным отношением пациентов к своему здоровью и отсутствием разъяснительной работы среди здорового населения региона их необходимости и важности. Достижение высокого охвата профилактическим осмотрами на туберкулез здорового населения позволит улучшить структуру клинических форм туберкулеза с увеличением доли ограниченных форм, хорошо поддающихся терапии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, достоверно связанными с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения, обладающими предикторной значимостью для общей когорты больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, являются: социальная дезадаптация пациента ($p < 0,0001$), употребление пациентом ПАВ ($p = 0,00013$), нерегулярное прохождение профилактических флюорографических осмотров ($p = 0,0003$), распространенность процесса ($p = 0,04$), наличие отрывов от лечения ($p = 0,0007$), желудочно-кишечных расстройств ($p = 0,0004$) и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленных химиотерапией туберкулеза ($p = 0,002$), отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии ($p = 0,001$), величина ЛИИ более 1,6 усл. ед. через 1 месяц от начала лечения ($p = 0,007$), ИСЛК более 1,96 усл. ед. ($p = 0,0008$), ИРО менее 50 ед. ($p = 0,012$) и ЯИ более 1,0 ед. ($p = 0,0005$) при поступлении.

2. Для когорты социально-сохранных пациентов, кроме одинаковых с общей когортой больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких предикторов неблагоприятного исхода заболевания: наличие отрывов от лечения ($p = 0,042$), отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии ($p = 0,039$) прогностическую значимость имеют образовательный ценз пациента ($p = 0,032$), наличие бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя ($p = 0,022$), развитие желудочно-кишечных расстройств ($p = 0,023$) и нейротоксических реакций ($p = 0,001$), обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, изменение режима химиотерапии ($p = 0,04$) и выбор ПБ режима как стартового ($p = 0,007$). С уменьшением риска формирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, как у больных в общей когорте, так и у социально-сохранных пациентов связано пребывание в зарегистрированном браке, и отказ от вредных привычек.

3. Величина индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ Даштаянца), характеризующих выраженность эндогенной интоксикации и степень нарушения общей реактивности организма в разные сроки лечения, является прогностически

важным фактором, связанным с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения и дает возможность определить показания для проведения дезинтоксикационной терапии и назначения иммуномодуляторов и улучшить результаты лечения.

4. Математические модели прогнозирования исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких для общей когорты пациентов и для социально-сохранных больных и созданная на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких» обладают необходимыми параметрами значимости и могут быть использованы для разработки методических рекомендаций по ведению пациентов с впервые выявленным туберкулезом, для прогнозирования исхода стационарного этапа лечения и оптимизации лечебного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких после госпитализации в стационар и проведения обследования и далее – ежемесячно следует проводить расчет вероятности неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, используя Шкалу оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, при среднем и высоком риске неблагоприятного исхода пациент нуждается в коррекции плана лечения, индивидуализации схемы противотуберкулезной и патогенетической терапии.

2. Разработка программ обучения пациентов должна проводиться с учетом социального статуса и образовательного ценза пациентов, с обязательным участием госпитального психолога и включать индивидуальные и групповые психологические тренинги для преодоления личностных проблем пациента и формирования приверженности к лечению.

3. Для обеспечения должного объема и своевременной коррекции дезинтоксикационной терапии врачам фтизиатрам следует проводить расчет лейкоцитарного индекса интоксикации и ядерного индекса Даштаянца Г. Д. При сохранении высоких значений лейкоцитарного индекса интоксикации (более 0,62 усл. ед.) и ядерного индекса Даштаянца выше 1,0 через месяц от начала химиотерапии необходимо назначение повторного курса дезинтоксикационной терапии.

4. Сохранение высоких значений индекса сдвига лейкоцитов крови через 2 месяца от начала лечения свидетельствует о выраженных нарушениях общей реактивности организма и является показанием для пересмотра проводимой терапии сопровождения, коррекции объема дезинтоксикационной терапии (или назначения таковой, в случаях если пациент ее не получал) и включения в план лечения иммуномодуляторов, обладающих антиоксидантным действием – полиоксидония или глутоксима, причем продолжительность курса не должна быть менее 1,5 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГС	группа сравнения
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИРО	индекс резистентности организма
ИСЛК	индекс сдвига лейкоцитов крови
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
ИТУ	исправительно-трудовое учреждение
ИФН	интерферон
ИЛ	интерлейкин
коэфф.	коэффициент
КУЗОО КПТД	Казенное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер
КУЗОО КПТД № 4	Казенное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер № 4
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
Лицо БОМЖ	лицо без определенного места жительства
ЛУ	лекарственная устойчивость
Манту с 2 ТЕ	проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами

МБТ	микобактерии туберкулеза
МКБ-10	международная классификация болезней десятого пересмотра
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НПР	нежелательные побочные реакции
НТР	нейротоксические реакции
НТЭ	нейротоксический эффект
ОШ	отношение шансов
ПАВ	психоактивные вещества
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПФЛГО	профилактическое флюорографическое обследование
РФ	Российская Федерация
РХТ	режим химиотерапии туберкулеза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа
СФО	Сибирский федеральный округ
ТТФ	точный тест Фишера
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез легких
ФНО	фактор некроза опухоли
ФСИН	Федеральная служба исполнения наказания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	химиотерапия
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧП	частное предприятие
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЯБЖ и 12-ПК	язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки
ЯИ	ядерный индекс Даштаянца Г. Д.

F	критерий Фишера
H	критерий Краскела – Уоллеса
m	стандартная ошибка среднего
MMPI	психологический тест Minnesota Multiphasic Personality Inventory
p	уровень значимости
r	коэффициент корреляции Спирмена
U	критерий Манна – Уитни
χ^2	хи квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ особенностей эпидемической ситуации по туберкулезу и системы защиты населения от туберкулеза в г. Москве / П. П. Сельцовский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 16.
2. Анализ причин формирования фиброзно–кавернозного туберкулеза / Н. И. Поркулевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 154–155.
3. Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу органов дыхания среди женского населения Нижегородской области / Т. Ф. Русановская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 46–51.
4. Астахова, Т. В. Влияние эмоксипина на динамику клинико-рентгенологических проявлений инфильтративного туберкулеза легких в процессе его комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Астахова Т. В. – Челябинск, 2010. – 24 с.
5. Байерлен, В. П. Организация контролируемого лечения туберкулеза на амбулаторном этапе в городе и на селе / В. П. Байерлен, Н.А. Земляная, А. В. Соловьева // Психосоциальная помощь больным туберкулезом в Российской Федерации. Сб. статей. – М : ЛексТорг, 2013. – С. 22–35.
6. Баринбойм, О. Н. Медико-экономические возможности оптимизации лечения туберкулеза у больных с лекарственной устойчивостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Баринбойм О. Н. – Москва, 2009. – 23 с.
7. Батыршина, Я. Р. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области / Я. Р. Батыршина, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26–33.
8. Богородская, Е. М. Модификация стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы / Е. М. Богородская, М. Н. Чернов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких . – 2012. – № 4. – С. 9–18.
9. Брижатюк, Е. В. Особенности эпидемической ситуации по внелегочному туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке / Е. В. Брижатюк,

Е. В. Кульчавеня // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 51–52.

10. Брюханова, Н. С. Ранняя реабилитация впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких : дис. ... канд. мед. наук / Брюханова Н. С. – Омск. – 2013 г. – 208 с.

11. Васильева, И. А. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Васильева, А. Э. Эргешов, А. Г. Самойлова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3–9.

12. Влияние беременности на течение специфического процесса в легких / А. В. Мордык [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4 (94). – С. 18–23.

13. Влияние отдельных демографических и географических факторов на оказание противотуберкулезной помощи в регионах Сибири и Дальнего востока / В. А. Краснов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 10–15

14. Влияние сахарного диабета на клинические проявления, течение и результаты лечения туберкулеза / О. А. Марьехина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 72. – № 6. – С. 80–83.

15. Возможности оптимизации психологического состояния больных туберкулезом легких в процессе индивидуальной психологической коррекции / В. С. Стрельцов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 31–37.

16. Волков, В. П. Оценка интегральных лейкоцитарных индексов при их использовании в психиатрической практике / В. П. Волков // Современная медицина: тенденции развития : материалы международной заочной науч.-практ. конф. – 2013. – С. 34–38.

17. Волчегорский, И. А. Особенности аффективного статуса больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis* / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. П. Дударова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – №5. – С. 56–60.

18. Гилязитдинова, Г. К. Эффективность применения ультразвука в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких /

Г. К. Гилязитдинова, Х. К. Аминев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 4–7.

19. Глумная, Т. В. Влияние демографических, медицинских и сезонных факторов на смертность больных туберкулезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Глумная Т. В. – М., 2008. – 44 с.

20. Голомедова, А. В. Лонгидаза в комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Голомедова А. В. – Москва, 2010 – 22 с.

21. Григорьева, Е. А. Инфильтративный туберкулез легких в условиях крупного промышленного центра Сибири / Е. А. Григорьева // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 6. – С. 17–19.

22. Гурова, Я. В. Проблема фармакологической непереносимости противотуберкулезной терапии / Я. В. Гурова, А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 1. – С. 52–58.

23. Дауров, Р. Б. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при раннем назначении резервных химиопрепаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. Б. Дауров. – Москва, 2011. – 26 с.

24. Даштаянц, Г. А. Клиническая гематология / Г. А. Даштаянц. – Киев, 1978. – 230 с.

25. Диагностика инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях / Т. Н. Соловьева [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 79–83.

26. Добин, В. Л. Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция / В. Л. Дробин // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 3–8.

27. Догорова, О. Е. Медико-социальная характеристика больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / О. Е. Догорова, М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 54–55.

28. Догорова, О. Е. Характеристика больных с впервые выявленным

инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания в Республике Саха (Якутия) / О. Е. Догорова, М. К. Винокурова // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (52). – С. 54–57.

29. Дударова, Т. П. Комплексное прогнозирование характера течения и исходов инфильтративного туберкулеза легких : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Т. П. Дударова. – Москва, 2013. – 24 с.

30. Жукова, Е. М. Комплексное изучение состояния бронхиальной проходимости у больных активным туберкулезом легких до и по завершении стационарного лечения / Е. М. Жукова, В. А. Краснов, Л. Г. Вохминова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 32–37.

31. Захарова, М. В. Неовир в комплексной терапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Захарова М. В. – Москва, 2010 – 27 с.

32. Иванова, О. Г. Патогенетические аспекты коррекции нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких / О. Г. Иванова, А. В. Мордык // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 21–26.

33. Калининская, А. А. Научное обоснование эффективности использования коечного фонда во фтизиатрии / А. А. Калининская, Т. А. Горохова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 15–20.

34. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.

35. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста / О. Н. Дейкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 22–27.

36. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза / С. Н. Скорняков [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 39–58.

37. Колесникова, О. В. Антистрессовая психофизиологическая коррекция в комплексной терапии больных впервые выявленным туберкулезом легких / О. В. Колесникова, В. А. Краснов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 70–71.
38. Комиссарова, О. Г. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества / О. Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев, В. В. Ерохин // Врач. – 2010. – № 1. – С. 7–13.
39. Корецкая, Н. М. Впервые выявленный туберкулез у лиц, длительно не обследовавшихся флюорографически / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Материалы III ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням: сб. науч. тр. – М., 2012. – С. 181–182.
40. Корецкая, Н. М. Инфильтративный туберкулез легких / Н. М. Корецкая, А. А. Чушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 4. – С. 46–49.
41. Корецкая, Н. М. Динамическая характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Красноярском крае / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич, А. А. Наркевич // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 8–12.
42. Корецкая, Н. М. Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких / Н. М. Корецкая, А. А. Наркевич, А. Н. Наркевич // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 77–80.
43. Краснов, В. А. Проблемы оказания медико-социального сопровождения больных туберкулезом и пути их решения / В. А. Краснов, Д. В. Степанов, О. В. Ревякина // Медицинский альянс. – 2013. – № 3. – С. 63–67.
44. Кульчавеня, Е. В. Альманах внелегочного туберкулеза / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов, А. В. Мордык // Новосибирск, 2015. – 247 с.
45. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–53.
46. Лысов, А. В. Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях (обзор литературы) / А. В. Лысов, О. Г. Иванова, А. В. Мордык // Омский научный вестник. – 2006. – № 10 (50). – С. 39–41.

47. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. – 1999. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/>. – [дата обращения: 28.09.2016].
48. Мордык, А. В. Дифференцированный подход к подбору терапии сопровождения у больных туберкулезом / А. В. Мордык, О. Г. Иванова // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 104–105.
49. Мордык, А. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 1. – С. 9–13.
50. Мордык, А. Полисорб в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких / А. Мордык, О. Иванова, М. Татаринцева // Врач. – 2010. – № 12. – С. 71–73.
51. Мордык, А. В. Клинико-рентгенологические характеристики и эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с различными изменениями вегетативного гомеостаза / А. В. Мордык, О. Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 5. – С. 31–34.
52. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22 (22). – С. 92–97.
53. Мордык, А. В. Социальный статус пациентов противотуберкулезного диспансера и его влияние на отношение к лечению / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Т. Г. Подкопаева // Социология медицины. – 2011. – № 2. – С. 44–47.
54. Мордык, А. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, С. В. Ситникова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – № 2, Т. 6. – С. 106–110.
55. Мордык, А. В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты / А. В. Мордык // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – № 1. – С. 16.

56. Мордык, А. В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие / А. В. Мордык, А. В. Кондря, Г. Е. Гапоненко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 2. – С. 44–48.

57. Морозова, Т. И. Проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе / Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 124–125.

58. Мустафина, Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Крамаренко, В. Ю. Кобцева // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–48.

59. Наркевич, А. А. Инфильтративный туберкулез легких у больных, выделяющих микобактерии с высокой и низкой жизнеспособностью / А. А. Наркевич, Н. М. Корецкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 37–40.

60. Нечаева, О. Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность / О. Б. Нечаева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и Гигиена. – 2013. – № 4 (24). – С. 7–12.

61. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации / О. Б. Нечаева, В. В. Скачков // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 3–9.

62. Нечаева, О. Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 9–16.

63. Нечаева, О. Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г / О. Б. Нечаева, С. А. Стерликов, Н. Б. Хуриева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 3–7.

64. Нечаева, О. Б. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева,

- И. Э. Казанец, Б. И. Сергеев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 4–10.
65. Нечаева, О. Б. Выполнение целевых индикаторов и показателей Государственной программы развития здравоохранения в России в 2014 г. / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 99–100.
66. Новикова, С. Н. Особенности больных туберкулезом легких, выявленных на поликлиническом приеме / С. Н. Новикова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 108–129.
67. Новоселов, П. Н. Влияние водорастворимых модуляторов перекисного окисления липидов на эффективность комплексной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Новоселов П. Н. – Челябинск, 2010. – 43 с.
68. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ от 21.03.2003. № 109 / Минздрава РФ // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>
69. Определение потребности во фтизиохирургической помощи при лечении инфильтративного туберкулёза лёгких / И. А. Волчегорский [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – №6. – С. 75–82.
70. Опыт клинической и экономической оценки лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких / Л. Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 48–55.
71. Опыт лимфотропного применения ронколейкина у больных прогрессирующим туберкулезом легких / А. В. Лысов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – № 1. – Том 10. – С.40–44.
72. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара) / В. В. Стрельцов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 22–27.
73. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С.18–22.

74. Оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких / Э. Б. Цыбикова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 40–46.
75. Плиева, С. Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания / С. Л. Плиева, П. П. Сельцовский // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 23–27.
76. Подгаева, В. А. Результаты интегральной оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу на Урале в 2013–2014 гг. / В. А. Подгаева, Д. Н. Голубев, П. А. Шулев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 149–150.
77. Попов, С. А. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации. Оценка результатов первого цикла мониторинга / С. А. Попов, В. А. Пузанов, Т. П. Сабгайда // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 16–21.
78. Предикторы закрытия полостей распада в туберкулёзных инфильтратах в динамике консервативного лечения инфильтративного туберкулёза лёгких / И. А. Волчегорский [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 54–61.
79. Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом / И. Г. Фелькер [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 171–172.
80. Предикторы неэффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулёзом лёгких / И. А. Волчегорский [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т.84, №11. – С. 18–25.
81. Предикторы потребности в торакальном вмешательстве при лечении инфильтративного туберкулеза легких / И. А. Волчегорский [и др.] // Материалы XXI международной заочной научно–практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». – Новосибирск : изд-во «СибАК», 2013. – С. 54–64.
82. Предикторы согласия на операцию больных туберкулёзом лёгких, нуждающихся во фтизиохирургическом лечении / И. А. Волчегорский [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 2. – С. 78–84.

83. Применение иммунорепааранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 69–75.

84. Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области / О. В. Новожилова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 55–58.

85. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания / Г. Ж. Сагалбаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 163–164.

86. Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза / В. Б. Галкин, Г. С. Баласанянц, Е. М. Белиловский, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 11–18.

87. Прогнозирование закрытия полостей распада у больных инфильтративным туберкулезом легких / И. А. Волчегорский [и др.] // Материалы XVI Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины». – Москва : Международный центр науки и образования, 2013. – № 5. – С. 29–35.

88. Прогнозирование комплаентности пациентов в отношении фтизиохирургического лечения / И. А. Волчегорский [и др.] // Материалы II межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Тверского областного противотуберкулезного диспансера «Актуальные проблемы туберкулеза» / под общ. ред. А. В. Асеева. – Тверь : ред.-изд. центр Тверской гос. мед. академии, 2013. – С. 37–42.

89. Пузырева, Л. В. Социальные портреты пациенток репродуктивного возраста с туберкулезом / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, Г. А. Валеева // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 73. – № 6. – С. 58–63.

90. Пути выявления больных туберкулезом легких среди взрослого населения / О. А. Рыжкова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 162–163.

91. Пьянзова, Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких / Т. В. Пьянзова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С 216–217.
92. Пьянзова, Т. В. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации / Т. В. Пьянзова, Н. Н. Вешнина // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5–10.
93. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е. С. Довогополук [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 89–93.
94. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В. В. Пунга [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 6–15.
95. Ревякина, О. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева, Г. С. Мурашкина. – Новосибирск, 2012. – 87 с.
96. Ревякина, О. В. Анализ результатов лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 121–122.
97. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях: методические рекомендации / С. А. Мун [и др.]. – Кемерово : изд-во КемГМА, 2012. – 115 с.
98. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации / В. В. Тестов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9–13.
99. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях : методические рекомендации / С. А. Максимов [и др.]. – Кемерово : изд-во КемГМА, 2010. – 28 с.
100. Роль личности пациента в процессе выявления и лечения туберкулеза органов дыхания / А. В. Мордык [и др.] // Кубанский научный медицинский

вестник. – 2011. – № 4. – С. 148–151.

101. Серов, О. А. Частота и характер изменений бронхиального дерева у больных туберкулезом легких / О. А. Серов, Т. А. Колпакова, В. А. Краснов // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 194–195.

102. Синьков, В. В. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского генотипа *M. tuberculosis* в XX веке / В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 57–62.

103. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций / А. В. Осадчий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 46–49.

104. Сперанский, И. И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Здоровье Украины. – 2009. – № 6 (19). – С. 51–57.

105. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности лечения больных в условиях стационара и использование стационарзамещающих технологий / Ю. И. Маркелов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 32–38.

106. Стерликов, С. А. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения / С. А. Стерликов, И. А. Васильева, В. В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 146–147.

107. Сутягина, Д. А. Сопоставление уровня цитокинов и эффективности лечения с применением лазеротерапии у больных инфильтративным туберкулезом легких / Д. А. Сутягина, А. С. Шпрыков, А. В. Павлунин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 137–138.

108. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. // Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.

109. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О. Н. Барканова [и др.] // Заметки ученого. – 2015. – Т. 1, № 6-1 (6). – С. 19–21.
110. Факторы, препятствующие улучшению ситуации с туберкулезом в регионах Сибири и Дальнего Востока / В. А. Краснов [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 151–152.
111. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О. В. Филинюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 1. – С. 20–26.
112. Филиппова, О. П. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / О. П. Филиппова, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6–12.
113. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
114. Фтизиатрия / С. Н. Скорняков и [др.] // Национальные клинические рекомендации. Главный редактор П. К. Яблонский. – Москва, 2015. – 240 с.
115. Хазова, Е. Ю. Анализ факторов, определяющих смертность больных туберкулезом, сочетанном с ВИЧ-инфекцией / Е. Ю. Хазова // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – V. 2. – P. 76.
116. Халафян, А. А. STASTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / А. А. Халяфян. – М. : ООО Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
117. Хенеган, К. Доказательная медицина: справочник / К. Хенеган, Д. Беденоч. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 144 с.
118. Хоменко, Д. С. Эпидемиологические и клинико-рентгенологические особенности инфильтративного туберкулеза легких в Ростовской области / Д. С. Хоменко, А. В. Тигиев, Е. Д. Кампос // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 3. – С. 49–51.
119. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при

лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15–22.

120. Частота неблагоприятных побочных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических и факторы, влияющие на их развитие / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 39–43.

121. Чеботарева, Т. В. Методы выявления инфильтративного туберкулеза легких в поликлинике ОЛС / Т. В. Чеботарева, Л. И. Облогина // Пульмонология. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. СПб, 2003. – С. 295.

122. Черняе, И. А. Введение // Психосоциальная помощь больным туберкулезом в Российской Федерации: сб. статей / И. А. Черняев. – М. : ЛексТорг, 2013. – С. 16–21.

123. Чичеватов, Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях / Д. А. Чичеватов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер.11. – 2007. – Вып. 4. – С. 110–117.

124. Чушкина, А. А. Патоморфоз инфильтративного туберкулеза легких за 20-летний период / А. А. Чушкина, Н. М. Корецкая // Бюллетень Восточно-Сибирского центра Сибирского отделения РАМН. – 2012. – № 5–1 (87). – С. 141–144.

125. Шейман, Б. С. Дифференциально-диагностические признаки определения схемы детоксикационной терапии у больных с различной патологией / Б. С. Шейман, О. И. Осадчая, К. Г. Козинец // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 11–13.

126. Шелкова, Е. С. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / Е. С. Шелкова, В. В. Романенко // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 6. – С. 34–42.

127. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2014 г.: монография / М. В. Шилова. – М. : изд-во «Перо», 2015. – 240 с.

128. Шилова, М. В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения /

М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 50–56.

129. Шпрыков, А. С. Злостное табакокурение как фактор снижения эффективности применения левофлоксацина при лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза / А. С. Шпрыков, В. В. Писарев // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 159–160.

130. Эверитт, Б. С. Большой словарь по статистике : пер. с англ. / Б. С. Эверитт; под ред. И. И. Елисеева. – М. : Проспект, 2012. – 736 с.

131. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е. С. Довгополук [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 37–41.

132. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях / Е. В. Глотова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 14–17.

133. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета / О. Г. Комиссарова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 33–37.

134. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области / О. Г. Иванова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 102–104.

135. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких / В. М. Коломиец [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 81–85.

136. Эффективность стандартных режимов химиотерапии при туберкулезе легких с бактериовыделением / С. В. Смердин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 24–32.

137. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–29.

138. Яблонский, П. К. Табакокурение и туберкулез (обзор литературы) / П. К. Яблонский, О. А. Суховская // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89. – № 12. – С. 51–56.
139. Яблучанский, Н. Н. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром отравлении / Н. Н. Яблучанский // Лабораторное дело. – 1983. – № 1. – С. 60–61.
140. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis / M. Aryanpur [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 309–318.
141. Ahuja, S. D. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimen and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients / S. D. Ahuja, Ashkin, M. Avendano // PLoSMed. – 2012. – Vol. 9. – № 8. – e1001300.
142. Akhtar, S. A chain-binomial model for intra-household spread of Mycobacterium tuberculosis in a low socio-economic setting in Pakistan / S. Akhtar, T. E. Carpenter, S. K. Rathi // Epidemiology and Infection. – 2007. – Vol. 135, № 1. – P. 27–33.
143. Alavi, S. M. Factors associated with delay in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis / S. M. Alavi, P. Bakhtjyariniya, A. Albage // J. Microbiol. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2–4.
144. Aloisi, F. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases / F. Aloisi, R. Pujol-Borrell // Nature Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6. – P. 205–217.
145. Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis / M. A. Merza [et al.] // Journal of Infection in Developing Countries. – 2011. – № 5 (7). – P. 511–519.
146. Allwood, B. W. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults / B. W. Allwood, L. Myer, E.D. Bateman // Respiration. – 2013. – Vol. 86, № 1. – P. 76–85.
147. Assessment of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients / K. Rohini [et al.] // Indian J. Clin Biochem. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 332–335.
148. Batyrshina, Y. Development of resistance of M.tuberculosis to second-line

antituberculosis drugs during multidrug-resistant tuberculosis treatment / Y. Batyrshina // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – Vol. 17(12). – Suppl. 2. – P. 560–566.

149. Batyrshina, Ya. R. Risk factors associated with fluoroquinolones-resistance of *M. tuberculosis* in Novosibirsk Oblast, Russian Federation: results of retrospective cohort study / Ya. R. Batyrshina, T. I. Petrenko // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – Suppl. 57. – P. 997–999.

150. Buman, W. J. Treatment of HIV related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy / W. J. Buman, B. E. Jones // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 7–12.

151. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-world-wide // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2006. – V.55. – P. 301–305.

152. Challenges of diagnosis and management of tuberculosis and HIV coinfection in resource-limited settings: a case report from Lima, Peru / C. Rojas [et al.] // JIAPAC. – 2008. – Vol. 5. – P. 232–237.

153. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis / Y. Ko [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 589–595.

154. Comparative analysis of Tuberculosis epidemiology in capitals and countries in the west EU/EUROTb region / L. Quabeck [et al.] // Final Programme abstract book. 5th Congress of International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2009. – P. 67.

155. Delays in tuberculosis suspicion and diagnosis and related factors / N. S. G. Marin dos Santos Sasaki [et al.] // Rev. Bras. Epidemiol. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 809–823.

156. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma / T. Ulrichs [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 192, № 1. – P. 89–97.

157. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey / Europ. Resp. J. –

2006. – Vol. 28, Suppl. 48. – P. 3992.

158. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain, Grupo de Trabajo del PMIT – 2 / M. D. Ruiz-Navarro [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 363–370.

159. Ellis, S. M. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection / S. M. Ellis // Eur. Radiol. – 2004. – V. 14, Suppl. 3. – P. 34–42.

160. Emotional distress in Angolan patients with several types of tuberculosis / P. B. Xavier [et al.] // African Health Sciences. 2015. – Vol. 15, issue 2. – P. 378–379.

161. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. – 203 p.

162. Expression of Th1 and Th2 immunoregulatory cytokines by human eosinophils / G. Woerly [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. Vol. 118, № 2. – P. 95–97.

163. Expression levels of membrane-bound tumor necrosis factor alpha receptors in active tuberculosis and healthy individuals / Z. Laushkina [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013. – № 42. – Vol. 57. – P. 589–563.

164. Factors affecting successful treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a single-center experience in Turkey, 2005–2011 / A. Sengul [et al.] // The Journal of Infection in Developing Countries. – 2015. – Vol. 9, № 8. – P. 821–828.

165. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countryside study / J. Gadoev [et al.] // PLoSOne. – 2015. – Vol. 10, № 6. – e 01228907. – P. 139.

166. Feja, K. Tuberculosis in Children / K. Feja, L. Saiman. // Clinics in Chest Medicine. – 2005. – Vol. 26. – P. 295–312.

167. Frequency of resistance to antituberculosis drugs in 2003 year / S. Goluboviz [et al.] // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol. 28, Suppl. 48. – P. 3976.

168. Gadallah, M. A. Prognostic factors of treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Egypt / M. A. Gadallah, A. Mokhtar, M. Rady // Journal of the Formosan Medical Association. – 2015. – URL:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.sfma.2015.10.002>. – (дата обращения 28.07.2016 г)

169. Gender differences in notification rates, clinical forms and treatment outcome of tuberculosis patients under the RMTCP / A. Mukherjee [et al.] // *Lung India*. – 2012. – Vol. 29, issue 2. – P. 120–122.

170. Gender differences in treatment outcome among tuberculosis patients: a retrospective cohort analysis in Pakistan / A. H. Khan [et al.] // *Westindian Med. J.* – 2016. – Vol. 39. – P. 234.

171. Global Plan to Stop TB 2006–2015. – Geneva. WHO, 2006. – 220 p.

172. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. – Geneva. WHO, 2008. – 186 p.

173. Global Tuberculosis Report 2013 / World Health Organization. – Geneva, 2013. – 289 p.

174. Global Tuberculosis Report 2014 / World Health Organization. – Geneva, 2014. – 118 p.

175. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena / A. P. Ralph [et al.] // *PLoSOne*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – Pe80302.

176. Hogan, S. P. Eosinophils: biological properties and role in health and disease / S. P. Hogan, H. F. Rosenberg, R. Moqbel // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2008. – Vol. 38. – P. 709–750.

177. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line anti-tuberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years / A. Castro [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 144–150.

178. Independent predictors of tuberculosis mortality in a high HIV prevalence setting: a retrospective cohort study / D. J. Pepper [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – 2015. – Vol. 12. – P. 35–46.

179. Jordan, T. S. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction / T. S. Jordan, E. M. Spenser, P. Davies // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – № 4. – P. 623–628.

180. Kochi, A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of

the World Health Organization / A. Kochi // Bull. WHO. – 2001. – Vol. 79, – № 1. – P. 71–75.

181. Lacy, P. Eosinophil cytokines / P. Lacy, R. Moqbel // Chem. Immunol. – 2000. – Vol. 76. – P. 134–155.

182. Lasco, T. M. Rapid accumulation of eosinophils in lung lesions in guinea pigs infected with Mycobacterium tuberculosis / T. M. Lasco, O. C. Turner, L. Cassone // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72, № 2. – P. 1147–1149.

183. Laushkina, Zh. The analysis of factors associated with delay diagnosis of tuberculosis / Zh. Laushkina, P. Filimonov // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease – 2012. – № 12. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. 376

184. Lee, H. A study on the relapse rate of tuberculosis and related factors in Korea using Nationwide Tuberculosis Notification Data / H. Lee, Ju. Kim // Osong Public Health Res. Perspect. – 2014. – Vol. 5, №5. – P. 8–18.

185. Lille-back, T. Molecular evidence of endogenous reactivation of M. tuberculosis / T. Lille-back // Int. J. Tubercle Lung Dis. – 2006. – Vol. 5, № 11. – P. 35.

186. Lesnic, E. The role of exogenous risk factors of antituberculosis treatment failure / E. Lesnic, A. Ustian, C. M. Pop // Clujal Medical. – Vol. 89, № 3. – 2016. – P. 396–401.

187. Lineva, Z. E. The role of medical and social factors in predicting disability tuberculosis / Z. E. Lineva, S. P. Zorina // Wiald Lek. – 2015. – Vol. 68, № 4. – P. 549–552.

188. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia / I. Y. Gelmanova [et al.] // Int. J. Tuberc.Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 394–405.

189. Meta-analysis on risk factors of multidrug resistant tuberculosis in China / X. Cao [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 36, №12. – P. 1424–1429.

190. Migliori, G. B. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR–TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? / G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir J. – 2007. – Vol. 29 – №3. – P. 423–427.

191. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors / A. Skrahina [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – № 91. – P. 36–45.
192. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology and risk factors / S. Smaoui-Fourati [et al.] // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2015. – Vol. 71, № 4. – P. 233–241.
193. Mulu, W. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State / W. Mulu, D. Mekonnen, M. Yimer // *African Health Sciences*. – 2015. – Vol. 115, issue 2. – P. 368–377.
194. Naryshkina, S. Antituberculosis chemotherapy toxicity reduction / S. Naryshkina, S. Medvedev, E. Pushkareva // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 40. Suppl. 56. – P. 483–488.
195. Naryshkina, S. HIV/TB co-morbidity epidemiology in Siberian Federal District 2008–2010 / S. Naryshkina, E. Pushkareva, S. Medvedev // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 40. Suppl. 56. – P. 484–489.
196. Outcome of HIV – associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy / K. Dheda [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190, № 9. – P. 1670–1676.
197. Park, Y. M. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease / Y. M. Park, B.S. Bochner // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 87–101.
198. Petit, A. C. Chronic lung disease and HIV-infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting / A. C. Petit [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 906–911.
199. Qin, E. Factors associated with extended treatment among tuberculosis patients at risk of relapse in California / E. Qin, P. M. Barry. L. Pascopella // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 363–369.
200. Ralananawa, K. A rare complication of pulmonary tuberculosis a case report / K. Ralananawa [et al.] // *BMC. Research Notes*. – 2015. – Vol. 9. – P. 39–43.
201. Relapse associated with active disease caused by Beijing strain of *Mycobacterium tuberculosis* / W. Burnan [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. –

2009. – Vol. 15, № 7. – P. 1061–1067.

202. Rishendran, N. Active Pulmonary Tuberculosis: Experience with Resection in 106 cases / N. Rishendran // *Asian Cardiovasc. Thorac.* – 2007. – № 15. – P. 134–138.

203. Risk factors for acquisition of drug resistance during multidrug resistant tuberculosis treatment, Arkhangelsk oblast, Russia, 2005–2010 / Sarah E. Smith [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 1002–1011.

204. Risk factors for drug-resistant tuberculosis / M. Gomes [et al.] // *Journal of Tuberculosis Research.* – 2014. – № 2. – P. 111–118.

205. Risk factors for tuberculosis smear non conversion in Eden district, Western Cape, South Africa, 2007–2013: a retrospective cohort study / M. Mlotshwa [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, P. 365–377.

206. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions / W. M. Jakubowiak [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 46–53.

207. Schwoebel Epidemiology and Control of tuberculosis in Western European cities / A. Haywardm [et al.] // *Int. J. Tuberculosis and Lung Disease.* – 2003. – Vol. 7, № 8. – P. 751–757.

208. Sen, K. Global health status: two steps forward, one back / K. Sen, R. Bonita // *Lancet*, 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 577–582.

209. Seven-year DOTS-PLUS pilot experience in India: results, constraints and issues / R. Singla [et al.] // *The Intern. J. Of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2009. – № 13. – P. 10.

210. Sharma, N. The Making of the Citizen Self and Citizen Other: Canada's Non-Immigrant Employment Authorization Programme / N. Sharma // *Globalization and its Discontents.* – New York, 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 12–18.

211. Sharma, S. K. Multidrug-Resistant Tuberculosis. A Menace That Threatens To Destabilize Tuberculosis Control / S. K. Sharma // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 261–272.

212. Selected risk factors associated with pulmonary tuberculosis among Saharia tribe of Madhya Pradesh, Central India / V. G. Rao [et al.] // *Eur. J. Public*

Health. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 271–273.

213. Smoking and adherence to anti-tuberculosis treatment / M. Underner [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 128–144.

214. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes / K. Jeyashree [et al.] // *Cocaine Database Syst. Rev.* – 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777994>. – (дата обращения 28.07.2016 г)

215. Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in Mainland China: a meta-analysis / P. Zhao [et al.] // *Journal of international medical research.* – 2012. – № 40 (2). – P. 436–445.

216. Social inclusion: an effort to end loss-to-treatment follow-up in tuberculosis / S. Balakrishnan [et al.] // *Indian J. Tuberc.* – 2015. – Vol. 64, № 4. – P. 230–234.

217. Somma, I. D. Gender in Tuberculosis Research / I. D. Somma // Department of Gender, Women and Health Family and Community Health, World Health Organization, Geneva. – 2005. – 49 p.

218. Speirs, R. S. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity / R. S. Speirs, E. E. Speirs, N. M. Ponzio // *The Open Immunology Journal.* – 2009. – № 2. – P. 168–186.

219. Teixeira, H. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success / H. Teixeira, C. Abramo, M. E. Munk // *J. Bras. Pneumol.* – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 323–334.

220. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175–182.

221. The social determinants of tuberculosis: from evidence to Action / J. R. Hargreaves [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2011. – Vol. 101, № 4. – P. 654–662.

222. The value of initial cavitations to predict re-treatment with pulmonary tuberculosis / Q. Huang [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2016. – Vol. 21. – P. 20–26.

223. Treatment outcome of tuberculosis patients diagnosed with human immunodeficiency virus infection in Iran / P. Tabarsi [et al.] // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Munich. – 2007. – № 1733. –

P. 125–127.

224. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis / K. P. Chung [et al.] // Clinics. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 549–556.

225. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung / K. F. Law [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153, № 4. – P. 1377–1384.

226. Tuberculosis in homeless patients: potential for case finding in public emergency departments / S. Asch [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 1998. – Vol. 32, № 2. – P. 144–147.

227. Tuberculosis knowledge among patients in out-patient settings in Split, Croatia / A. Jurcev Savicevic [et al.] // Int. J Tuberc. Lung Dis. – 2008. – № 12 (7). – P. 780.

228. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality / S. Hong [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 36. – e. 30384. – P. 138.

229. WHO / Global tuberculosis report 2015 – URL: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1 (Дата обращения 26.05.2016 г)

230. WHO's TB database. URL: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (дата обращения 28.04.2016 г)

231. Yim, Jan-Joon MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed / Jan-Joon Yim, Won-Jong Koh // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 371.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования.	С. 49
2.	Таблица 1 – Распределение по полу и возрасту впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 50
3.	Таблица 2 – Характеристика уровня образования у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 52
4.	Таблица 3 – Социальная характеристика больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 53
5.	Таблица 4 – Оценка социального статуса в группах сравнения, абс. (%).	С. 55
6.	Таблица 5 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 56
7.	Таблица 6 – Характеристика микросоциального окружения в семьях больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 57
8.	Таблица 7 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс., (%).	С. 58
9.	Таблица 8 – Оценка приема психоактивных веществ у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 60
10.	Таблица 9 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 61
11.	Таблица 10 – Характеристика специфического процесса у пациентов в группах сравнения на момент выявления заболевания, абс. (%).	С. 63
12.	Таблица 11 – Характеристика соматического статуса больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 65
13.	Таблица 12 – Характеристика жалоб у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 66

14. Таблица 13 – Объективная оценка органов дыхания у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 68
15. Таблица 14 – Объективная оценка сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 69
16. Таблица 15 – Оценка результатов пробы Манту и Диаскинтеста у больных в группах сравнения, абс. (%). С. 71
17. Таблица 16 – Данные фибробронхоскопии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 72
18. Таблица 17 – Анализ химиотерапии больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 74
19. Таблица 18 – Данные о переносимости ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 77
20. Таблица 19 – Сроки развития нежелательных побочных реакций на ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 78
21. Таблица 20 – Проведение патогенетической терапии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 80
22. Таблица 21 – Проведение физиотерапевтического лечения у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 82
23. Таблица 22 – Длительность пребывания в стационаре у пациентов в группах сравнения, абс (%). С. 83
24. Таблица 23 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс (%). С. 84
25. Таблица 24 —Сроки закрытия полостей распада в группе сравнения, абс. (%). С. 86
26. Таблица 25 – Сроки прекращения бактериовыделения от начала лечения ПТП в группах сравнения, абс (%). С. 87
27. Таблица 26 – Сроки рассасывания инфильтративных изменений от начала химиотерапии в группах сравнения, абс (%). С. 88
28. Таблица 27 – Сравнительная оценка динамики некоторых

	диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в разные сроки лечения, абс. (%).	С. 90
29.	Таблица 28 – Сравнительная оценка некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, абс. (%).	С. 92
30.	Таблица 29 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких с помощью корреляционного анализа Спирмена.	С. 97
31.	Таблица 30 – Результат оценки влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких с помощью тетракорической корреляции (ф – критерий). . . .	С. 99
32.	Таблица 31 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.	С. 101
33.	Таблица 32 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.	С. 103
34.	Таблица 33 – Результаты категориального регрессионного анализа.	С. 107
35.	Таблица 34 – Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.	С. 108
36.	Таблица 35 – Оценка степени риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения по балльной прогностической шкале.	С. 109
37.	Таблица 36 – Распределение больных туберкулезом в группах сравнения по полу и возрасту, абс. (%).	С. 114
38.	Таблица 37 – Социальная характеристика пациентов в группах	

	сравнения, абс. (%).	С. 115
39.	Таблица 38 – Характеристика условий проживания больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 118
40.	Таблица 39 – Характеристика микросоциального окружения в семьях больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 119
41.	Таблица 40 – Эпидемиологический анамнез у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 120
42.	Таблица 41 – Оценка приема психоактивных веществ (курение табака) у больных в группах сравнения, абс. (%).	С. 122
43.	Таблица 42 – Характеристика сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 123
44.	Таблица 43 – Характеристика процесса у пациентов в группах сравнения при поступлении в стационар, абс. (%).	С. 125
45.	Таблица 44 – Характеристика соматического статуса у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 126
46.	Таблица 45 – Объективная оценка органов дыхания у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 128
47.	Таблица 46 – Объективная оценка сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 130
48.	Таблица 47 – Данные фибробронхоскопии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 131
49.	Таблица 48 – Лечение противотуберкулезными препаратами больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 132
50.	Таблица 49 – Данные о непереносимости ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 134
51.	Таблица 50 – Сроки развития нежелательных побочных реакций ПТП у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 135
52.	Таблица 51 – Проведение патогенетической терапии у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%).	С. 137

53. Таблица 52 – Проведение физиотерапевтического лечения у больных туберкулезом в группах сравнения, абс. (%). С. 139
54. Таблица 53 – Длительность пребывания в стационаре у пациентов в группах сравнения, абс (%). С. 140
55. Таблица 54 – Оценка эффективности лечения в группах сравнения, абс. (%). С. 141
56. Таблица 55 – Сроки закрытия полостей распада у эффективно леченых пациентов, абс. (%). С. 142
57. Таблица 56 – Сроки прекращения бактериовыделения в группах сравнения, абс (%). С. 143
58. Таблица 57 – Сроки рассасывания инфильтративных изменений в группах сравнения, абс. (%). С. 144
59. Таблица 58 – Данные о хирургическом лечении в группах сравнения. С. 145
60. Таблица 59 – Сравнительная оценка динамики некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в разные сроки лечения, абс. (%). С. 147
61. Таблица 60 – Сравнительная оценка некоторых диагностических индексов крови у впервые выявленных социально-сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, абс. (%). . . . С. 148
62. Таблица 61 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у социально-сохранных больных с помощью корреляционного анализа Спирмена. С. 154
63. Таблица 62 – Результат оценки силы влияния различных факторов на развитие неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких с помощью тетракорической корреляции (ϕ – критерий). С. 155

64. Таблица 63 – Результат однофакторного анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. С. 156
65. Таблица 64 – Результаты многофакторного анализа предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. С. 158