

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Катичева Анна Викторовна



**Комплекс диагностических и лечебных мероприятий  
у больных туберкулезом легких,  
ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Браженко Ольга Николаевна

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ТОМ ЧИСЛЕ И У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	13
1.1. Современная характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу органов дыхания и распространенности хронической обструктивной болезни легких .....	13
1.2. Особенности состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем и гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом легких и хронической обструктивной болезнью легких .....	18
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	31
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных .....	31
2.2. Методы исследований .....	37
2.2.1. Оценка функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем .....	37
2.2.2. Характеристика липидного обмена и прогноза риска развития преждевременной смерти .....	39
2.2.3. Определение системного воспаления .....	39
2.2.4. Определение состояния гомеостатического равновесия организма.....	40
2.2.5. Оценка степени никотиновой зависимости и индекса курящего человека .....	41
2.2.6. Определение качества жизни больных .....	42
2.2.7. Методика патогенетической терапии.....	43
2.2.8. Методы оценки исхода туберкулеза .....	43
2.2.9. Методы статистической обработки материалов исследований .....	44

Глава 3. СОСТОЯНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМ, ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	45
Глава 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ ..	64
Глава 5. ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	90
ВЫВОДЫ .....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Патент № 2717681 .....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких .....	136

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

До настоящего времени туберкулез занимает лидирующее место среди инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что в России удалось достичь стабилизации ситуации по туберкулезу, основные эпидемиологические показатели находятся на достаточно высоком уровне: заболеваемость туберкулезом в России в 2018 год составила 44,4 на 100 тысяч населения [33, 48].

В соответствии со стратегией развития здравоохранения к 2027 году заболеваемость туберкулезом должна быть снижена вдвое, однако существует ряд факторов, которые могут повлиять на ее дальнейшее снижение. В современных условиях к таким факторам относятся широкое распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), распространенность туберкулезной инфекции в группах риска, коморбидные состояния и экзогенные интоксикации у больных туберкулезом. Ухудшение качества популяционного здоровья населения способствует нарастанию доли больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ [31, 159].

В нашей стране хроническая табачная интоксикация (ХТИ) имеет широкое распространение среди населения и является важнейшим фактором риска формирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). У больных туберкулезом легких табакокурение (ТК) и ХОБЛ также имеют широкое распространение. По данным источников литературы доля впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с ТК в анамнезе достигает 80%, а в сочетании с ХОБЛ – 17,6-32,5% [24, 85, 91, 146, 152, 178, 180].

Сочетание туберкулеза легких с ХТИ и ХОБЛ определяется высокой степенью морфологической активности специфических изменений, что ассоциируется с более распространенными формами туберкулеза легких, с деструкцией в легочной ткани и бактериовыделением [49, 53].

Системный воспалительный ответ (СВО) при ХОБЛ характеризуется значительными изменениями форменных элементов белой крови, изменениями в системе протеиназ-антипротеиназ, изменением гомеостатического равновесия организма (ГРО). ХОБЛ способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудистой стенки, дислипидемии и мультифокального атерогенеза [27, 72, 81, 97, 128, 129, 132, 159, 196].

Гипоксия при ХОБЛ, способствует активации симпатико-адреналовой нервной системы, что в сочетании с нарушениями сократительной способности миокарда и периферического кровотока приводит к ремоделированию сердца, развитию и/или нарастанию артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также протекает с глубокими нарушениями адаптивных механизмов и значительными изменениями липидного обмена (ЛО) [6, 40, 97, 111].

Взаимно отягощающее влияние туберкулеза легких и ХОБЛ во многом определяют клиническую картину, эффективность лечения и исходы заболеваний у больных с сочетанной патологией. Наличие ХТИ и ХОБЛ у больных туберкулезом приводит к снижению показателей общего состояния здоровья, снижению продолжительности жизни и высокому уровню смертности от сочетанной патологии. В подобных случаях ухудшение состояния больного может быть связано как с обострением ХОБЛ, так и с прогрессированием туберкулезного процесса. В связи с этим диагностически важным является оценка исходного состояния ХОБЛ, определение ее течения у больных туберкулезом легких, исходных форм туберкулеза органов дыхания и состояния гомеостаза организма [46, 63, 85, 86, 107, 116, 118, 158].

В доступной литературе данных по восстановлению реактивности организма (РО) у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ не обнаружено. Имеются наблюдения по активации РО у больных туберкулезом и ХОБЛ при их изолированном течении [14, 28, 30].

В условиях сочетанной патологии, протекающей с более глубоким нарушением ГРО и выраженным СВО, лечение больных с применением методов активации защитных систем организма проводится редко.

Есть ряд работ, посвященный множественным положительным (плейотропным) эффектам статинов у больных туберкулезом органов дыхания и ХОБЛ при их изолированном течении. Работ по применению статинотерапии и активационной патогенетической терапии с назначением метилурацила у больных с сочетанной патологией в доступной литературе мы не встретили [27, 59, 62, 88, 145, 148, 154, 169].

### **Степень ее разработанности**

У больных с сочетанной патологией системные эффекты ХОБЛ изучены недостаточно, а препараты, способные модифицировать течение болезни и влиять на ее прогноз не используются в достаточной мере.

Плейотропный эффект статинов (симвастатин) способствует протекции сосудистого эндотелия, снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и влияет на активность СВО. Однако, работ, подробно изучающих механизмы влияния статинов на течение ХОБЛ у больных туберкулезом легких, на сегодняшний день не так много. Требуется более полное исследование влияния статинов на респираторную функцию, системное воспаление, ЭД у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ, для предотвращения прогрессирования заболевания и разработки эффективных программ профилактики их обострений. При сочетанной патологии определяются изменения в системе протеиназ-антипротеиназ, развивается оксидантный стресс, ЭД, страдает клеточный иммунитет. При этом улучшить иммунный ответ организма у данных пациентов возможно путем назначения препаратов со вторичной интерферониндуктивной активностью, которые стимулируют клеточный иммунитет и фагоцитоз. Такими свойствами обладают препараты пуринового ряда, в частности препарат метилурацил.

Предметом проведения данного исследования явилась оценка состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, выраженности СВО, динамики ГРО и состояния РО у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения противотуберкулезными препаратами, протекции эндотелия сосудов симвастатином и активации защитных систем препаратом метилурацил.

### **Цель исследования**

Оптимизация комплексного обследования и повышение эффективности лечения больных туберкулезом и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с назначением патогенетической терапии с применением симвастатина и метилурацила на госпитальном этапе лечения.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние основных клинических характеристик туберкулеза и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации, функциональных нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, определить их взаимосвязь с системным воспалительным ответом и показателями гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом органов дыхания при изолированном течении и в сочетании с ХОБЛ в начале лечения.

2. Оценить динамику показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем в комплексе с состоянием системного воспалительного ответа, особенностями течения ХОБЛ, гомеостатического равновесия организма и выраженности остаточных туберкулезных изменений на фоне противотуберкулезного лечения у больных исследуемых групп.

3. Оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и определить взаимосвязь показателей системного воспалительного ответа и сердечно-сосудистых рисков с состоянием гомеостатического равновесия организма на фоне стандартных схем лечения у больных туберкулезом органов дыхания и у больных с сочетанной патологией.

4. Оценить эффективность комплексной терапии у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ при назначении противотуберкулезных препаратов и патогенетической терапии.

5. Оптимизировать комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с разработкой алгоритма.

### **Научная новизна**

Впервые у больных с сочетанной патологией проведена оценка клинических характеристик туберкулеза и ХОБЛ на фоне ХТИ во взаимосвязи

с функциональными параметрами кардиореспираторной системы, СВО и состоянием гомеостаза.

Впервые изучено течение сочетанной патологии по параметрам оценки ГРО: типам АР, лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ), степени нарушения ГРО, типам РО.

Впервые проведена оценка индекса курения, течения ХОБЛ, качества жизни больных, во взаимосвязи с системным воспалением и ГРО.

Впервые у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ исход заболевания был определен во взаимосвязи с состоянием ГРО и его нарушениями.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности проводимой терапии у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ на фоне ХТИ при комплексной терапии с назначением симвастатина и метилурацила на фоне ПТТ этих больных.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в самостоятельном определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом с ХОБЛ, оценке состояния кардиореспираторной системы, определении показателей гомеостаза с применением диагностических критериев, проведении лечения, выполнении сбора данных, анализа и интерпретации результатов, формировании выводов.

Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием 72 практически здоровых человек, и 140 впервые выявленных больных туберкулезом легких, из которых у 90 человек туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ, дизайном исследования, применением современных методов статистической обработки полученных данных и проведением индивидуальной статинотерапии (симвастатин) и патогенетической терапии с применением препарата метилурацил.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Совершенствование диагностики состояния параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем во взаимосвязи с ГРО и РО у больных туберкулезом



легких в сочетании с ХОБЛ имеет важное теоретическое и практическое значение. В клинической практике диагностика выраженности СВО и ЭД в сочетании с показателями ГРО и типами РО, связана с совершенствованием диагностических и лечебных комплексов, направленных на повышение эффективности лечения и профилактики заболеваний.

Совершенствования лечебно-диагностического комплекса направлено на повышение эффективности лечения и профилактики рецидивов заболеваний рекомендовано определять выраженность СВО и ЭД в комплексе с ГРО и РО. Изучение состояния ГРО и РО позволяет оценить течение туберкулеза легких и ХОБЛ, развитие сердечно-сосудистых рисков, выраженность СВО и системных проявлений. Предложено использовать способ оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных туберкулезом легких на фоне ХОБЛ, с учетом состояния липидного обмена и степени нарушения ГРО.

Назначение ПТ с применением симвастатина и метилурацила способствует сокращению сроков госпитального лечения, повышению его эффективности, уменьшению формирования ОТИ, предупреждению обострения (рецидива) заболевания, снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшению течения ХОБЛ и качества жизни больных.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилась глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2018), научные работы, посвященные СВО, развитию ЭД сосудов, состоянию ЛО, дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных ХОБЛ, результаты исследований плеiotропных эффектов статиноtherпии, и их применение в коррекции патологических проявлений [27, 119, 140, 174].

Учения об общем адаптационном синдроме Г. Селье (1936), открытие российских ученых Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой тетрады АР (1991), разработка кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России по диагностическим критериям ГРО и РО у больных туберкулезом органов дыхания и методы индивидуализированного восстановления нарушения ГРО физическими

факторами и фармакологическими препаратами [11], определение энтропии и избыточности белковых фракций крови [46] явились основанием для оценки состояния ГРО и активации его защитных систем.

Объектом исследования были больные с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, а предметом исследования – совершенствование методов комплексного обследования и лечения, с назначением статиноотерапии и патогенетической терапии больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, изучение динамических изменений сердечно-сосудистой системы, выраженности СВО и состояния эндотелия во взаимосвязи с показателями ГРО и РО.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации определяются более выраженные клинические проявления и функциональные нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, неблагоприятное течение ХОБЛ, ухудшение качества жизни больных. Их выраженность тесно связана с глубиной нарушения ГРО и его реактивности.

2. Для больных с сочетанной патологией характерно развитие более выраженного системного воспалительного ответа, значительное изменение липидного обмена и высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, которые тесно связаны с глубиной нарушения гомеостатического равновесия организма.

3. На фоне стандартной противотуберкулезной терапии у больных с сочетанной патологией не происходит восстановления функциональных параметров кардиореспираторной системы и показателей ГРО, формируются выраженные остаточные туберкулезные изменения с усугублением течения ХОБЛ.

4. Комплексное лечение больных туберкулезом легких с сопутствующими ХТИ и ХОБЛ с назначением патогенетической терапии способствует уменьшению системного воспаления, восстановлению функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, устранению эндотелиальной дисфункции с

восстановлением ГРО, более благоприятному течению ХОБЛ при формировании минимальных остаточных туберкулезных изменений.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (п. 1, 4, 6), медицинской отрасли науки и выполнена в соответствии с планом научных исследований университета.

В тексте диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылки на автора или источник заимствования (п. 14 Постановления правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала (обследованием 72 практически здоровых человек, и 140 впервые выявленных больных туберкулезом легких, из которых у 90 пациентов туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ), использованием адекватных методов исследования, применением современной статистической обработки полученных данных, построением бинарной логистической регрессии. Выводы и практические рекомендации аргументированы и вытекают из анализа полученных данных.

Результаты исследования внедрены, в работу противотуберкулезного отделения ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени И.П. Павлова Минздрава России. На основании проведенных исследований получен патент «Способ диагностики развития сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» № 2717681, 25.03.2020 г. (ПРИЛОЖЕНИЕ А. Патент № 27717681) и разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ (ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких).

Основные положения диссертации доложены на V международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (Санкт-Петербург, 2013); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (Москва, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (Москва, 2018); на VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза» (Тверь, 2019); на XX Международной медикобиологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье 2019» (Санкт-Петербург, 2019); на VIII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2019); на научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Вопросы эпидемиологии, фармакоэкономики и клиники вирусных инфекций» (Санкт-Петербург, 2020).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе:

- научные статьи включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 2 публикации;
- публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 6;
- Патент на изобретение – 1.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, клинических примеров, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 198 источников (отечественных авторов – 138, иностранных – 60). Текст диссертации иллюстрирован 29 таблицами и 13 рисунками.

# **Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ТОМ ЧИСЛЕ И У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

## **1.1. Современная характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу органов дыхания и распространенности хронической обструктивной болезни легких**

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России с конца XX века и до настоящего времени продолжает оставаться напряженной. Рост эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации достиг пика в 90-х годах прошлого века [83, 117].

За последние годы эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в нашей стране улучшилась, но показатели заболеваемости, распространенности и смертности при туберкулезе остаются на высоком уровне [127].

По данным О.Б. Нечаевой (2019) по сравнению с 2008 г., когда отмечался еще один пик показателя, к 2018 г. заболеваемость туберкулезом снизилась на 40,7% (с 85,1 до 44,4 на 100 тыс. населения). При этом с 2013 г. отмечалось замедление темпов дальнейшего снижения заболеваемости – 7,5%, в 2014 г. – 5,5%, в 2015 г. – 3,0%.

В современных условиях ситуацию во многом определяет неблагоприятное изменения структуры заболеваемости туберкулезом: широкая распространенность туберкулезной инфекции среди населения, рост числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, увеличение числа больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ, особенно в учреждениях пенитенциарной системы, среди мигрантов и лиц без определенного места жительства, рост лиц с сочетанными патологиями, в том числе с хронической обструктивной патологией легких [26, 158].

Российская Федерация входит в число стран с широкой распространенностью туберкулеза с МЛУ МБТ. В 2017 году доля больных с МЛУ составила 58,4% (27,6 на 100 тысяч населения) [31, 33].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, показатель заболеваемости туберкулезом лиц молодого возраста и развитие у них туберкулеза, вызванного МЛУ МБТ, тесно связана с социальными факторами и вредными привычками у людей. У больных с низкой социальной ответственностью наиболее часто определяются вредные привычки и недостаточная приверженность к лечению, что способствует формированию туберкулеза с устойчивыми штаммами МБТ и отрицательно влияет на эффективность проводимой терапии [103, 131, 180, 192].

Среди прочих экзогенных интоксикаций широкое распространение у больных туберкулезом получило ТК. По данным литературы постоянными потребителями табака являются до 80% больных туберкулезом [85, 190].

В свою очередь широкое распространение ТК среди населения является фактором, предрасполагающим к развитию туберкулеза [49, 186, 189].

Это подтверждает и многоцентровое проспективное исследование, которое проводилось в Индии в 2019 г. Исследование показало, что из 455 зарегистрированных больных, 20,2% больных были постоянными потребителями табака, а 8% – курильщиками в прошлом. У этих больных имелось отличие по эффективности лечения, частоте рецидивов туберкулезного процесса и показателю смертности [159].

В работах С.С. Leung (2003, 2004) в результате обследования 42 655 взрослых в Гонконге, было выявлено, что активное ТК увеличивает риск развития туберкулеза легких и его неблагоприятное течение. По сравнению с теми, кто никогда некурил, потребители табака имели повышенный риск развития легочного туберкулеза (95% доверительный интервал 2,00-4,11;  $p < 0,001$ ). В когорте активных курильщиков число ежедневно выкуриваемых сигарет статистически значимо коррелировало с развитием туберкулеза ( $p < 0,05$ ).

По результатам своего исследования А.С. Шпырков (2011) определил, что курящие больные имеют более низкий социальный статус, худшие материально-

бытовые условия проживания. У больных имелась зависимость клинических проявлений заболеваний от индекса курящего человека (ИК) и степени никотиновой зависимости. У курящих больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в 1,2 раза чаще встречаются распространенные процессы, которые сопровождаются деструкцией и бактериовыделением.

О.Ю. Кутумова и соавт. (2018) при проведении сравнительного анализа уровня заболеваемости населения туберкулезом легких в Красноярском крае и Российской Федерации определили отрицательное влияние ТК на распространенность туберкулеза, его исходы и смертность.

О.В. Ajagbe (2014) приводит данные о том, что показатель смертности у курящих больных туберкулезом легких в 1,8 раза выше, чем у некурящих.

В настоящее время доказано, что длительное и интенсивное ТК является ведущим фактором, предрасполагающим к развитию и ХОБЛ. По данным ВОЗ (2017) в настоящее время курит около 30% населения планеты, а каждая десятая смерть связана с потреблением табака [24, 155].

Опрос взрослого населения по потреблению табака, проведенный в России, показал (GATS, 2016), что среди взрослого населения постоянными курильщиками табака являются 36,4 млн. миллионов человек. Среди мужчин постоянными курильщиками оказалось 49,8%, среди женщин – 14,5%. В сельских районах страны ТК злоупотребляет более 80% мужского населения [146].

Во всем мире ХОБЛ находится в центре внимания: его высокая распространенность, заболеваемость и смертность создают серьезные проблемы для систем здравоохранения, в 2016 г. ХОБЛ была определена у 251 миллиона человек [167].

В последние годы в России также отмечается существенный рост показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ХОБЛ. Это связано, прежде всего, с увеличением ТК, а также с изменениями демографических процессов, и прежде всего стремительным старением населения [109, 113, 119].

По мнению М.М. Ильковича (2000) существует определенное несоответствие официальных данных и истинной картины показателей распространенности ХОБЛ, а обобщенный подход к ХОБЛ затрудняет эпидемиологические исследования, разработку диагностических критериев и терапевтических подходов.

Спирометрические исследования позволяют улучшить диагностику ХОБЛ на начальных этапах развития, при ее минимальных клинических симптомах [4].

В современных условиях «золотым стандартом» диагностики ХОБЛ является спирометрия. По данным исследований, проводимых National Health and Nutrition Examination Survey 70% больных ранее не имели диагноза ХОБЛ.

Распространенность ХОБЛ в России среди населения превышает 10 миллионов человек и их количество постоянно увеличивается с возрастом. ХОБЛ рассматривается как одно из наиболее распространенных заболеваний, которое развивается у 4-6% мужчин и у 1-3% женщин, а в возрасте старше 40 лет этот показатель увеличивается и достигает 11,8% у мужчин и 8,5% у женщин. В период 2002-2015 гг. прирост показателя общей заболеваемости ХОБЛ в Санкт-Петербурге и области составил 128,3% и 195,5% соответственно [91, 109].

В настоящее время ХОБЛ также занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от бронхолегочной патологии. Так, в США показатель смертности от ХОБЛ в возрастных группах старше 45 лет входит занимает 4-5-е место. В 2015 году от ХОБЛ в мире умерли 3,17 миллиона человек, что составило почти 5% всех случаев смерти за данный период. Более 90% случаев смерти от ХОБЛ происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.

В РФ смертность от ХОБЛ в 2016 году составила 22,99 на 100 тысяч населения и занимает 4-5-е место среди всех причин смертности. По прогнозам экспертов ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [160, 172, 176, 193].

По результатам исследования Global Burden of Disease Study, который определяется стандартизованным композитным показателем (DALY), ХОБЛ



продолжает оставаться серьезным социально-значимым заболеванием, которое приводит к социально-экономическим ущербам [78, 124, 159, 166].

А.В. Мордык (2017), Н.В. Багишева (2019) приводят данные о распространенности ХОБЛ у 17,6-32,5% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Предположительная распространенность ХОБЛ составляет 314,3 на 1 000 больных туберкулезом.

Ранний возраст начала ТК, высокий показатель ИК и ХОБЛ неблагоприятно влияют на структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза и способствуют развитию распространенных и диссеминированных процессов в легких. Возникновение и развитие туберкулезного процесса способствует увеличению количества больных с коморбидной патологией. Такое увеличение происходит в основном за счет мужчин в возрасте старше 40 лет [180, 197].

А.Г. Чучалин (2008) приводит данные о том, что ХОБЛ определяется в 62,6% у курящих и в 56,5% у некурящих больных туберкулезом легких. При ТК длительностью более 10 лет заболеваемость ХОБЛ в 2,5 раза выше, чем при курении длительностью до 5 лет. ХОБЛ может развиваться при любой форме туберкулеза легких. В свою очередь длительность специфического процесса имеет существенное влияние на частоту выявления ХОБЛ.

Туберкулез легких играет важную роль в естественном течении ХОБЛ, увеличивая риск обострений и повышая риск смерти больных с сочетанной патологией [185].

В современных условиях туберкулез органов дыхания, ТК и ХОБЛ являются важными причинами бронхолегочной заболеваемости и смертности, а количество больных с сочетанным течением этих заболеваний постоянно увеличивается [105, 173, 179, 195].

## **1.2. Особенности состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем и гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом легких и хронической обструктивной болезнью легких**

В современных условиях состояние компенсаторной кардиореспираторной системы рассматриваются в комплексе с состоянием АР и ГРО. Кроме быстрого развития необратимой бронхообструкции, эмфизематозных и интерстициальных изменений в органах дыхания, при ХОБЛ происходят системные нарушения, которые определяются развитием СВО, оксидативным стрессом, ЭД сосудистой стенки, мультифокальным атерогенезом, сердечно-сосудистой патологией и нарушениями адаптивных механизмов [11, 57, 139, 164, 174, 184, 189].

У больных с коморбидным состоянием определяются более тяжелые поражения легочной ткани туберкулезным процессом, затрагивающим три бронхолегочных сегмент и более, с распадом в легочной ткани и выраженными клиническими проявлениями [85, 104, 115].

Исследования, проводимые в Сербии в период с 2009 по 2014 гг., подтверждают роль ТК и ХОБЛ в распространении МЛУ форм туберкулеза [188].

В своих работах А.С. Шпырков (2011) представил данные о том, что у больных с сочетанной патологией чаще определяются МЛУ и ШЛУ штаммы МБТ, быстрее развивается резистентность к противотуберкулезным препаратам, что во многом определяет эффективность лечения.

Морфологические исследования подтверждают клинические данные о тяжести течения и склонности к прогрессированию изменений в легочной ткани, с высокими степенями активности воспаления 4-5-й степеней, распространенными воспалительными изменениями, наличием каверн и активным перикавитарным воспалением. При этом морфофункциональные изменения бронхов, бронхиол и альвеол сочетаются со значительными изменениями ферментной обеспеченности клеток, перестройкой крупных и мелких сосудов легочной ткани, уменьшением массы артериол и венул, утолщением их стенок, фиброзированием и развитием

сладж-синдрома, что способствует отягощенному течению заболевания и медленной инволюции туберкулезного процесса [20, 53, 55, 92, 102, 187].

Современные рентгенологические методы исследования позволяют оценить структурно-анатомические изменения в легочной ткани. ХОБЛ способствует расширению и деформации сегментарных и субсегментарных бронхов, с формированием множественных участков пневмофиброза и эмфиземы при наиболее тяжелом панлобулярном типе, но оценка функционального состояния пораженного органа или системы остается недостаточной [44, 60, 123, 137].

А.В. Аверьянов (2007) в своей работе представил данные о том, что при ХОБЛ отмечается избыточная продукция нейтрофильной эластазы, что приводит к повреждению тканей и гиперсекреции слизи, что в конечном итоге приводит к сужению дыхательных путей и ухудшению функциональных параметров дыхательной системы у больных с ХОБЛ.

Фенотипы больных ХОБЛ характеризуются множеством симптомов и клинических параметров, которые во многом определяют ее течение и исход [77, 120].

К.В. Асямов и др. (2012) приводят данные о том, что у больных ХОБЛ патологические изменения параметров функции внешнего дыхания (ФВД) зависят от обструктивных нарушений легочной вентиляции и от снижения диффузионной способности легких, а рестриктивные нарушения и гиперинфляция легких являются факторами, которые значительно влияют на толерантность к физической нагрузке и качество жизни, которые зависят от стадии ХОБЛ и ухудшаются по мере ее прогрессирования.

Функциональные нарушения дыхательной системы у больных с коморбидностью проявляются необратимыми нарушениями бронхиальной проходимости и наличием значительных рестриктивных нарушений, наличием симптома «воздушной ловушки», увеличением объема эмфизематозных изменений с преобладанием смешанного и панлобулярного типов эмфиземы и вызывают ухудшение легочного газообмена. Более чем у 61% больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ определяется эмфизема. Эти изменения

оказывают среднее и сильное негативное влияние на состояние проходимости дыхательных путей и ведут к формированию средне-тяжелых и тяжелых форм ХОБЛ [16, 21, 23, 60, 73, 106, 108, 168].

О.Н. Отс и соавт. (2017) пришли к заключению о том, что туберкулезный процесс или его последствия вызывают стойкие нарушения ФВД.

Функциональные изменения зависят от активности специфического воспаления и длительности течения заболевания, от стадии и фенотипов ХОБЛ и определяются сокращением площади капиллярного русла, ухудшением легочного газообмена, патологическими изменениями капиллярного легочного кровотока (КЛК) [7, 72, 95, 137, 156, 171].

Г.В. Неклюдова (2006), А.Л. Черняев и соавт. (2013) описали наличие изменений в легких у больных ХОБЛ, которые проявлялись перерастяжением легочной ткани, компрессией легочных сосудов и ремоделированием сосудов.

В работах И.В. Двораковской и соавт. (2015) также определено, что патологический процесс развивается параллельно во всех легочных структурах. У больных ХОБЛ выявлено наличие морфофункциональных изменений бронхов, которое приводит к необратимой обструкции, центрилобулярной эмфиземе паренхимы легких и нарушениями диффузионной способности. Подобные изменения способствует к ремоделированию бронхолегочной ткани и прогрессированию вентиляционных нарушений.

У больных ХОБЛ зарегистрировано угнетение вазомоторного компонента в регуляции тканевого кровотока, уменьшение продолжительности вазодилатации, развитие ЭД. При средне-тяжелом и тяжелом течении ХОБЛ даже на фоне проводимого лечения базальный кровоток восстанавливается не полностью. Это и определяет выявление грубых нарушений микроциркуляции с глубокими органическими и биохимическими изменениями в легочной ткани [151].

По результатам исследований Н.А. Кузубовой и соавт. (2012) показано, что сосудистые повреждения определяются на ранних стадиях ХОБЛ, с последующим формированием легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

В работах Ю.Б. Лишманова и соавт. (2012) приведены данные по изменению сцинтиграфических показателей у пациентов с ХОБЛ. По результатам вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии у пациентов страдающих ХОБЛ с 1-й и 2-й степенями бронхообструкции отмечается двухстороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии, двухстороннее замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости уже с первых минут исследования.

У больных туберкулезом легких нарушения КЛК имеют большую распространенность, чем морфологические изменения, выявляемые при рентгенологических исследованиях.

И.Б. Савин (2011) в своей работе пришел к выводу о том, что объем перфузионных нарушений при деструктивном туберкулезе в 2,8 раза превышает данные рентгенологического исследования и в 2,4 раза – данные КТ. У одной трети больных изменения КЛК обнаруживаются и в контрлатеральном легком.

Изменения со стороны органов дыхания влияют на функциональные показатели спирометрии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов. Развивающаяся хроническая гипоксия, как стрессовый фактор утяжеляет течение ХОБЛ, усиливает режимы функционирования всех основных систем и органов. К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, в которых выявлена прямая связь между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией [136].

На ранних стадиях ХОБЛ у больных происходит структурно-функциональная перестройка сердца, что способствует гипертрофии и дилатации камер сердца с ухудшением их диастолической и систолической функции, формированию системной артериальной гипертензии [66, 82].

Л.Н. Новикова (2003) определила основные факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности: изменение вегетативной регуляции работы сердца, перегрузочный компонент, связанный с легочной гипертензией, миокардиальный, связанный с действием туберкулезной интоксикации и гипоксии.

Н.Ю. Клименко (2007) выявила высокую частоту развития АГ у больных туберкулезом различной локализации.

Н.А. Кароли, А.В. Бородкиным и соавт. (2018) установлено, что развитие хронической сердечной недостаточности повышает смертность у больных с ХОБЛ интенсивность ТК относится к факторам риска развития неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ.

У больных туберкулезом легких, ассоциированным с ТК и ХОБЛ, регрессия повышенного уровня медиаторов воспаления происходит медленнее, чем у некурящих. Табачный дым непосредственно воздействует на эндотелиоциты, способствует высвобождению медиаторов воспаления и способствует изменению функциональной активности эндотелия, метаболической активности тромбоцитов, провоспалительной активности ферментов [112].

Иммунобиохимические маркеры воспаления, гиперпродукция С-реактивного белка (СРБ), перекисное окисление липидных и белковых фракций в комплексе с сердечно-сосудистыми заболеваниями умеренно коррелируют с клиническими проявлениями ХОБЛ и вносят вклад в ее прогрессирование [6, 67].

Одним из существенных факторов развития эффектов СВО при ХОБЛ является развитие у больных ЭД. Вовлечение в патологический процесс эндотелия приводит к изменению сосудистого тонуса, нарушению целостности сосудистой стенки, изменению перфузионной способности, повышению рисков атерогенеза и тромбообразования [56, 123, 198].

К.В. Ночевная (2018) приводит данные о том, что для больных с системными заболеваниями характерно поражение дыхательной системы, развитие ЭД и снижение легочной перфузии.

С.Н. Авдеев (2006) в своих работах представил данные о том, что системный воспалительный ответ развивается уже на ранних стадиях ХОБЛ, при ее малых клинических проявлениях.

О.В. Жила и соавт. (2012) изучили сравнительную активность молекул адгезии (sVCAM-1) при ХОБЛ на фоне интенсивного табакокурения и отказе от него. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе и появлении ЭД. Модифицирующее действие курения, оксидативный стресс и СВО обладают стимулирующим влиянием на перекисное окисление

липидов, которое ведет к развитию дислипидемии, атеросклеротических изменений и активации процессов воспаления в эндотелии. Изменения местного иммунного ответа проявляются бокаловидно-клеточной гиперплазией, пролиферацией, умеренным отеком, фиброзом в стенках бронхов и альвеол.

Хронические воспалительные процессы, системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию при ХОБЛ утяжеляет ее течение [64, 121, 125].

Системное воспаление и ЭД сосудистой стенки являются предикторами формирования системной артериальной гипертензии, дислипидемии и атерогенеза у больных ХОБЛ [1, 143].

Н.А. Кароли, А.П. Ребров (2019) в своей работе определили нарушение функции эндотелия во взаимосвязи с дисбалансом в системе анти- и прокоагулянтных медиаторов, процессом атерогенеза, тромбообразованием и сердечно-сосудистой патологией.

Так, в своей работе В.С. Куваев (2012) установил, что повреждение эндотелия изменение показателей ЛО и развитие процесса атерогенеза определяется у больных ХОБЛ уже на 1-ой стадии заболевания. В тоже время у этих больных меняется жесткость сосудистой стенки и развивается СВО.

Исследования J.M. Goncalves (2017) липидограммы у 300 больных ХОБЛ подтверждают наличие у них дислипидемии и частой сопутствующей патологии системы кровообращения. Нарушение ЛО выявлено у 73% больных, аритмия – у 22%, ишемической болезни сердца – 16%, сердечной недостаточности – 16%, заболеваний периферических сосудов – 12% и цереброваскулярных заболеваний – 8%.

М.В. Шолкова (2007) исследуя липидограмму и сердечно-сосудистый риск у больных ХОБЛ установила, что нарушения ЛО имеют место у 60% больных с ХОБЛ 1-3-й степени, которые характеризовались гиперхолестеринемией, изменением  $\beta$ -липопротеидов. Риск преждевременной смерти по шкалам Score характеризовался высокой и очень высокой частотой у 88,6% обследованных.

Избыточный вес или ожирение у больных ХОБЛ связаны с более благоприятным течением заболевания, а дефицит массы тела является прогностически неблагоприятным фактором для жизни больных [182].

В.А. Капустина (2011) пришла к заключению, что у больных ХОБЛ сердечно-сосудистая патология на фоне дислипидемии часто протекает без клинических проявлений. Автор выявила взаимосвязь между показателями липидного спектра крови и антиоксидантной активности и величиной объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>).

У больных туберкулезом легких нарушение ЛО проявляется изменением синтеза фракций липидов с нарастанием атерогенных фракций, снижается липолитическая активность крови, что приводит к формированию атеросклеротических изменений, ухудшению кровоснабжения и создания предпосылки для нарушения микроциркуляции и микротромбообразования [39].

Длительное ТК и нарушения ЛО у больных туберкулезом легких являются предикторами коронарогенного риска. Выраженность и распространенность патологических изменений в легких и сердечно-сосудистой системе, имеет прямую зависимость от стажа и интенсивности курения [35, 70, 150].

И.Н. Булаева (2013) определила, что эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, системное воспаление, оксидативный стресс, играют доминирующую роль в формировании гипертонической болезни с последующим присоединением ишемической болезни сердца.

Л.Ю. Лукина (2010) в своей работе установила, что у 72% больных с ХОБЛ при средне-тяжелом ее течении выявлялись нарушения вазорегулирующей функции эндотелия. Это в свою очередь влияло на повышение уровня систолического давления в легочной артерии, параметры легочной гемодинамики и функциональное состояние правого желудочка.

С.Ф. Clarenbach et al. (2013) представили результаты влияния обструкции воздушного потока, СВО, окислительного стресса, симпатической активации, гипоксемии и физической активности на эндотелиальную функцию при ХОБЛ. Установлена связь между степенью ограничения воздушного потока, нарушением



функции эндотелия и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выраженное снижение  $ОФВ_1$ , высокая частота обострений ХОБЛ, снижение толерантности к физической нагрузке, ухудшение качества жизни способствуют развитию пароксизмов фибрилляции предсердий.

В своем исследовании Е.Б. Герасимова (2016) пришла к выводу о том, что у больных ХОБЛ СВО ассоциируется с ЭД и более выраженным нарушением ФВД.

О.В. Жила, Н.Л. Шапорова и соавт. (2012) при исследовании механизмов повреждения эндотелия установили, что длительное воздействие табачного дыма и хроническая гипоксемия приводят к системной ЭД. В результате этого происходит снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов и компенсаторной дилатационной способности эндотелия сосудов.

Состояние ГРО во многом влияет на развитие, течение и исход патологических процессов, характерных для туберкулезного воспаления и воспаления при ХОБЛ, а повышения эффективности проводимого лечения тесно связано с состоянием гомеостатического равновесия и РО [13, 30].

Активный туберкулезный процесс вызывает нарушение ГРО, что ведет к нарушению функционального состояния различных органов и систем, изменению РО. Затихание активности туберкулезного процесса характеризуется снижением у больных частоты напряженных типов АР (РТН, РАН, РП, РС), но сопровождается переходом адаптационно-приспособительной деятельности организма на более высокие этажи РО со значительным ухудшением пластического и энергетического обеспечения [9, 11, 69].

Способность приспособления организма к постоянно меняющимся условиям связана с состоянием ГРО, РО, состоянием нервной и эндокринной систем и возможностями адаптационных механизмов [11, 15].

В результате многочисленных исследований доказана тесная взаимосвязь между типами АР, распространенностью туберкулезного процесса в органах дыхания, его фазовым состоянием, выраженностью интоксикационного синдрома, возрастом и полом больных [13, 14, 69].

Н.А. Браженко и О.Н. Браженко (2017) в исследованиях определили, что АР полностью отражают количественно-качественные закономерности адаптивно-приспособительной деятельности организма, функциональное состояние центральной и автономной нервной систем, состояние иммунной системы, гормональной активности и состояние окислительно-восстановительных процессов организма, мониторируют состояние ГРО и РО при заболевании, позволяют целенаправленно проводить активацию защитных систем организма, прогнозировать исход заболевания, проводить профилактику обострения или рецидивов заболевания.

В работах Н.А. Браженко (2017), О.Н. Браженко (2008), И.В. Шубина (2005) показана целесообразность динамического наблюдения за типами АР и РО, которые играют важную роль в оценке уровня эффективности лечения и прогнозировании исхода туберкулезного процесса.

Доступность данных методов в клинической практике при их высокой информативности, позволяет проводить динамическое наблюдение за течением, лечением, прогнозом и исходом туберкулеза органов дыхания [13, 25].

В исследовании А.Г. Чуйковой (2017) изучено состояние ГРО у больных туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции. У больных с сочетанной патологией встречались только напряженные типы АР и патологические типы РО, которые свидетельствовали о более тяжелом нарушении компенсаторно-приспособительной реакции организма.

М.А. Глушко (2004) определила изменение адаптационных реакций (АР) и РО у больных с обострениями бронхиальной астмой и ХОБЛ: у 77,5% больных выявлены патологические типы АР и РО.

О.С. Полунина, И.А. Михайлова, И.А. Кудряшева (2005) состояние гомеостаза у больных ХОБЛ оценивали по данным коагулограммы – аутокоагуляционный тест, протромбиновый комплекс, тромбиновое время, фибриноген, продукты деградации фибриногена, этаноловый тест, фибриназа, эуглобулиновый фибринолиз. Выявленные изменения системы гемостаза способствовали формированию пневмосклероза и хронического ДВС-синдрома.

Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ взаимно усугубляют течение патологических процессов, влияют на эффективность лечения и его исходы. При коморбидных состояниях формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений в органах дыхания было более выраженным. Наблюдался распространенный диффузный пневмофиброз, многочисленные уплотнившиеся очаги и бронхоэктазы, что способствовало формированию выраженных остаточных туберкулезных изменений [86, 103, 163].

Исследования А.Л. Черняева (2013) показали, что для курящих больных туберкулезом легких характерны распространенные формы, склонные к прогрессированию и недостаточной эффективности лечения.

Частота рецидивов туберкулеза легких зависит от наличия и интенсивности ТК в анамнезе. У пациентов с клиническим излечением туберкулеза, но с длительным и интенсивным табакокурением в анамнезе риск рецидива туберкулеза в 1,62 раза выше, чем у некурящих пациентов, ранее перенесших туберкулез. Выраженные остаточные туберкулезные изменения по завершении курса терапии являются потенциально более активными и повышают риск развития рецидива туберкулезного процесса в легких в 2,2 раза [94, 191].

В.Ю. Мишин и С.Н. Жестовских (2005) приводят данные о том, что характер и распространенность остаточных туберкулезных изменений в легких во многом определяют формирование частоты рецидивов туберкулеза и в дальнейшем влияют на качество жизни больных.

ХОБЛ существенно снижает качество жизни больных даже при ее стабильном течении. Наличие гипоксемии, сердечно-сосудистой патологии и ухудшение клинико-функциональных параметров дыхательной системы способствуют значительному снижению показателей общего здоровья, снижению физической и социальной активности. Более низкие показатели качества жизни характерны для длительно курящих мужчин. Имеются также единичные работы о влиянии ХОБЛ на качество жизни больных туберкулезом легких [90, 133, 154].

В исследовании Global Burden of Disease Study определено, что тяжелые обострения ХОБЛ связаны с высокой смертностью, развитием сердечно-

сосудистых осложнений и представляют серьезную проблему для системы здравоохранения, увеличивают экономическую нагрузку на бюджет для общества и органов здравоохранения [78, 162].

На фоне высоких показателей инфицированности и заболеваемости туберкулезом органов дыхания и широким распространением ХОБЛ среди населения, повышение эффективности лечения данной группы больных является серьезной проблемой, требующей оптимизации лечения [38, 100, 161, 165, 194].

У пациентов с интенсивным и длительным ТК с меньшей вероятностью достигается клиническое излечения или окончания лечения в течение 2 лет, что говорит о низкой его эффективности. В целом, около 17% случаев неэффективного лечения, были обусловлены наличием интенсивного и длительного ТК. Эффективность лечения туберкулеза была выше у пациентов с одним заболеванием: с большей частотой определялось закрытие полостей распада, в отличие от больных с коморбидной патологией [93, 141, 181].

Существует тесная взаимосвязь между ТК, ХОБЛ и возникновением СВО, активацией оксидативного стресса, ЭД, изменениями реологических свойств крови, развитием гиперкоагуляции и дислипидемии [72].

A. Neukamv et al. (2015) были проведены исследования, связанные с назначением больным ХОБЛ статинов без стандартных показаний к статинотерапии. При этом отмечалось значительное ослабление системного воспаления и улучшением эндотелиально-зависимой функции сосудов.

Применение статинов у больных ХОБЛ способствует уменьшению СВО, улучшению КЛК, увеличению показателя  $ОФВ_1$ , стабилизации течения ХОБЛ и снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений [21, 88, 134, 144].

Плейотропные эффекты статинотерапии связаны не только с коррекцией ЛО, нормализацией липидного состава, перекисного окисления липидов в плазме и нейтрофилах, их агрегационной способности, но и с прямым воздействием на сосудистый эндотелий, улучшением параметров ФВД [27, 30, 58, 59, 148].

Paola Del Carmen Guerra-De-Blas et al. (2018) приводят данные о положительном плейотропном эффекте статинотерапии в комплексном лечении

туберкулеза. Авторами предполагается, что терапия статинами позволит сократить продолжительность лечения и снизит риск рецидива заболевания.

Комплексная терапия больных туберкулезом также направлена на восстановление нарушенного гомеостаза организма и его реактивности. С этой целью в последнее время все чаще используется назначение адаптогенов. Их восстановление происходит с переводом напряженных типов АР в гармоничные, а нарушенную реактивность – в адекватную. Целенаправленное назначение таких адаптогенов, как метилурацил, тималин и физических методов воздействия способствовало укреплению во фтизиатрии активационной патогенетической терапии [28, 43, 74].

О.Н. Браженко (2008) предложила методику по персонифицированному восстановлению гомеостаза организма и повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания и больных пульмонологического профиля. Наряду с базисной противотуберкулезной терапией, программа реабилитации включала патогенетическую терапию адаптогенами – лекарственными препаратами и физическими факторами воздействия в малых и средних терапевтических дозах, восстанавливающих нарушенное гомеостатическое равновесие организма.

Применение последовательной активационной патогенетической терапией показало высокую эффективность при комплексном лечении больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией [43].

Таким образом, в настоящее время представлены данные значительных нарушений параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ГРО а и его реактивности при изолированном течение туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ. Сочетание этих заболеваний протекает с выраженными клиническими проявлениями, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятными исходами, при этом, вопросы о состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, адаптивно-компенсаторных механизмов, ГРО освещены недостаточно. Существующие проблемы ведения больных с коморбидной пульмонологической патологией требуют разработки новых подходов к комплексному обследованию

и лечению больных с коморбидностью. Данное исследование направлено на совершенствование диагностических мероприятий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ, изучение эффективности их лечения противотуберкулезными препаратами в комплексе с плейотропными эффектами статинотерапии и патогенетической терапией.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Настоящим исследованием было охвачено 212 человек. В период времени с сентября 2012 года по октябрь 2019 года обследованы 72 практически здоровых человека, и обследованы и пролечены 140 впервые выявленных больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких на базах кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России: СПб ГБУЗ ГТБ № 2 (78 человек); СПб ГБУЗ Пушкинский противотуберкулезный диспансер (31 человек); ГБУЗ ЛО «Волховская МБ» (103 человека). В исследованиях руководствовались действующими нормативными документами по определению порядка обследования и режимов противотуберкулезной терапии.

Поло-возрастная характеристика групп представлена в Таблице 1.

Из нее следует, что возраст обследуемых колеблется от 21 до 60 лет и старше. В ГК средний возраст составил  $38,1 \pm 7,8$ , из них 17 (23,6 %) человек были в возрасте 21-30 лет, в возрастной группе 31-40 лет было 41 (56,9 %) человек, старше 40 лет – 14 (19,5 %) человек. В ГС преобладали мужчины (n=32 человека, 64,0%). Средний возраст больных составил  $37,9 \pm 12,51$ . В ГН-1 распределение по полу произошло следующим образом: в группе было 37 мужчин (71,2%) и 15 женщины (28,8%). Их средний возраст был  $41,2 \pm 12,3$ . В ГН-2 вошли 27 мужчин (71,8%) и 11 женщин (28,9%), средних возраст которых был  $40,1 \pm 11,9$ . Группы больных были достоверно однородны ( $\chi^2_2=0,75$ ,  $p=0,68$ ;  $F_2=1,28$ ,  $p=0,28$ ).

Все обследованные были разделены на три группы: контрольную группу (КГ), группу сравнения (ГС) и группу наблюдения (ГН). КГ составили

72 здоровых человека. Она группа создана для оценки уровня ГРО у здоровых сравнения с таковыми показателями у больных ГС и ГН.

Таблица 1 – Распределение обследуемых контрольной группы (КГ), группы сравнения (ГС), группы наблюдения 1 (ГН-1) и группы наблюдения 2 (ГН-2)

Возраст и пол	Группы больных в исследовании, абс.ч. (%)				
	КГ	ГС	ГН-1	ГН-2	Всего
21-30 лет					
м	9 (12,5)	9 (18,0)	8 (15,4)	2 (5,3)	41 (19,3)
ж	8 (11,1)	6 (12,0)	6 (11,6)	3 (7,9)	38 (17,9)
31-40 лет					
м	24 (33,3)	11 (22,0)	9 (17,3)	11 (28,9)	42 (19,8)
ж	17 (23,6)	5 (10,0)	2 (3,8)	4 (10,5)	17 (8,1)
41-50 лет					
м	6 (8,3)	8 (16,0)	9 (17,3)	6 (15,8)	25 (11,8)
ж	4 (5,6)	3 (6,0)	3 (5,8)	2 (5,3)	13 (6,1)
51-60 лет					
м	4 (5,6)	2 (4,0)	9 (17,3)	7 (18,4)	21 (9,9)
ж	–	3 (6,0)	3 (5,8)	2 (5,3)	8 (3,8)
> 60 лет					
м	–	2 (4,0)	2 (3,8)	1 (2,6)	5 (2,4)
ж	–	1 (2,0)	1 (1,9)	–	2 (0,9)
ИТОГО	72 (100,0)	50 (100,0)	52 (100,0)	38 (100,0)	212 (100,0)
м	43 (59,7)	32 (64,0)	37 (71,2)	27 (71,1)	134 (63,2)
ж	29 (40,3)	18 (36,0)	15 (28,8)	11 (28,9)	78 (36,8)

В ГС и ГН были включены больные с впервые выявленным диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких: ГС составили 50 больных без ТК и ХОБЛ в анамнезе, получавших противотуберкулезную терапию, а ГН – 90 больных туберкулезом легких на фоне ТК и ХОБЛ. Больные ГН были разделены на две подгруппы: ГН-1 и ГН-2. В ГН-1 включено 52 человека, которым проводилась противотуберкулезная терапия. В ГН-2 включено 38 человек, в лечении которых, к базовой терапии была назначена индивидуальная патогенетическая терапия с назначением симвастатина и метилурацила.



*Критериями включения в исследование являлись:*

1. Впервые установленный инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких.
2. Хроническая табачная интоксикация в анамнезе.
3. ХОБЛ 1-3-й стадии заболевания, установленная по данным спирометрии.
4. Отказ больных от табакокурения.
5. Стандартная базовая терапия по ведению больных ХОБЛ.

*Критериями исключения из исследований являлись:*

1. Наличие соматической внелегочной патологии в стадии обострения.
2. Токсические поражения, вызванные алкоголизацией и/или употреблением психоактивных веществ.
3. ХОБЛ 4-й стадии с выраженной дыхательной недостаточностью и реконструктивными изменениями интерстиция.
4. Перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе.
5. Ожирение 1-4-й степени.
6. Наличие у больных ВИЧ-инфекции.

Больным ГС и ГН были проведены электрокардиография, спирометрия, перфузионная сцинтиграфия легких (ПСЛ), определен риск преждевременной смертности с использованием шкал Score, рассчитан индекс курящего человека (ИК) и степень никотиновой зависимости (тест Фаргестрема), изучено качество жизни на основе опросников и вопросников mMRC, CAT-test, определены варианты течения ХОБЛ с учетом шкал риска. У всех больных определялись липидограммы, весо-ростовой индекс, проведена оценка электрокардиограммы (ЭКГ). Определены типы АР и типы РО, энтропия (Н) и избыточность (R) форменных элементов белой крови (ФЭБК) и белковых фракций, изучена протеинограмма, рассчитан ЛЛИ, определены степени нарушения ГРО.

Клиническая картина у больных исследуемых групп проявлялась интоксикационным, торакальным и интоксикационно-торакальным синдромами. У больных исследуемых групп интоксикационный синдром проявлялся разной степенью выраженности, общим недомоганием, повышенной утомляемостью,

эмоциональной лабильностью, нарушением аппетита, дизурическими явлениями, снижением толерантности к физической нагрузке. Больные с торакальным синдромом предъявляли жалобы на кашель с выделением мокроты, боль в грудной клетке и одышку. В исследовании были учтены частота простудных заболеваний, повседневная двигательная активность и характер одышки. У больных ГС реже отмечались простудные заболевания в течение года. Для больных ГН-1 и ГН-2 характерны частые простудные заболевания, недостаточная двигательная активность, неконтролируемое повышенное артериальное давление. В ГС и ГН преобладали больные с умеренным ИС у 46,0 и 41,1% больных соответственно. Выраженный ИС встречался у 15 человек (30,0%) в ГС и 34 человек (37,8%) в ГН.

Распределение больных туберкулезом в исследуемых группах по клиническим формам представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика больных в исследуемых группах в зависимости от клинических форм туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Исследуемые группы больных					
	ГС		ГН			
	ГС		ГН-1		ГН-2	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Диссеминированная	8	16,0	43	82,7	11	28,9
Инфильтративная	42	84,0	9	17,3	27	71,1
ИТОГО	50	100,0	52	100,0	38	100,0

Распределение больных по клиническим формам произошло следующим образом: в ГС диссеминированный туберкулез легких определялся у 8 (16,0%), а инфильтративный туберкулез определялся – у 42 больных (84,0%), в ГН – у 54 (60,0%) и 36 (40,0%) человек соответственно ( $\chi^2_1=25,22$ ,  $p<0,001$ ).

По объему поражения легочной ткани группы были сопоставимы ( $\chi^2_1=0,35$ ,  $p=0,55$ ) и характеризовались так: поражение до 2-х бронхолегочных сегментов определялся у 18 (36,0%) человек в ГС и 28 (31,1%) человек в ГН; более 2-х сегментов – в ГС у 32 (64,0%) и в ГН у 62 (68,9%) человек.

До начала лечения деструкция в легочной ткани определялась у 25 (50,0%) больных в ГС, у 39 (78,0%) в ГН-1 и у 25 (65,8%) ГН-2, а бактериовыделение – у 21 (42,0%) человека, 31 (59,6%) человек и 24 (63,2%) соответственно ( $\chi^2_1=4,73$ ,  $p=0,029$ ). При изучении мокроты на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, лекарственно устойчивые МБТ обнаружены у 10 (20,0%) человек ГС, у 14 (26,0%) человек в ГН-1 и у 10 (26,3%) в ГН-2.

Всем больным в ГН-1 и ГН-2 произведен расчет ИК, который отражал не только длительность, но и интенсивность ТК. Распределение больных в зависимости от значения данного показателя представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Величина индекса курящего человека у больных группы наблюдения 1 (ГН-1) и группы наблюдения 2 (ГН-2)

Группы	Формы	Значение индекса курящего человека (пачко/лет)							
		<10		10-19		≥20		Всего	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ГН-1	ДТЛ	3	6,9	22	51,2	18	41,9	43	100,0
	ИТЛ	–	–	3	33,3	6	66,7	9	100,0
ГН-2	ДТЛ	2	18,2	3	27,3	6	54,5	11	100,0
	ИТЛ	–	–	16	59,3	11	40,7	27	100,0

Среднее значение ИК у больных ГН было 20,5 пачко/лет, при этом его максимальное значение составило 50 пачко/лет. Достоверных различий ИК у больных ГН-1 и ГН-2 не было ( $U=901$ ,  $p=0,48$ ).

Распределение больных ГН-1 и ГН-2 ( $U=885$ ,  $p=0,4$ ) по степени никотиновой зависимости произошло следующим образом: низкая степень определялась у 17 человек (18,9%), средняя степень – у 39 человек (43,3%), высокая и очень высокая степени – у 34 человек (37,8%).

При оценке спирометрии у 32 (64,0%) больного ГС значимых функциональных нарушений со стороны органов дыхания не выявлено:  $ОФВ_1=3,72\pm 0,73$ , индекс Тиффно –  $79,6\pm 8,78$ . У больных ГН-1 и ГН-2 в 100,0% определялись функциональные нарушения, которые сопровождались обструктивными и рестриктивными изменениями. По данным спирометрии в ГН-

1 у 24 (48,0%) преобладала бронхообструкция, а у 28 (56,0%) человек – смешанный тип нарушений: среднее значение  $ОФВ_1$  и индекса Тиффно составили  $2,6 \pm 0,85$  и  $63,9 \pm 6,66$ . В ГН-2 преобладали больные со смешанным типом нарушений – у 32 (84,2%) человек: среднее значение  $ОФВ_1$  и индекс Тиффно –  $2,3 \pm 0,49$  и  $64,95 \pm 6,39$ .

Исследуемые группы значительно отличались по степени влияния заболевания на качество жизни ( $U=989,5$ ,  $p=0,0011$ ). У больных ГС по САТ-тесту заболевание имело низкое влияние у 35 человек (70,0%), умеренное и сильное – у 15 (30,0%). В ГН распределение больных произошло по-другому: низкое влияние заболеваний на качество жизни больных определялось у 24 (26,7%) человек, умеренное – у 38 (42,2%), а сильное и чрезвычайно сильное – у 28 (31,1%) человек.

У 33 больных ГН-1 была изучена диффузионная способность легких (ДСЛ) и изучен КЛК с помощью ПСЛ. Установлено, что у 20 (60,6%) больных выявлены нарушения КЛК 2-й степени, а у 13 (39,4%) – 3-й степени. У этих больных потеря кровотока составила более 30-60%, вплоть до его полного отсутствия. Локализация и распространенность регионарных зон нарушения КЛК превышали зоны, пораженные специфическим воспалением.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы оценивались по результатам ЭКГ, индексу Хильденбрандта. По данным ЭКГ-исследований в ГС патологические изменения выявлены у 16 (32,0%) человек. Они сопровождались преимущественно нарушениями проводимости функционального характера, дисметаболическими нарушениями миокарда. У 38 (76,0%) больных ГН-1 и у 24 (63,2%) больных ГН-2 изменения на ЭКГ проявлялись нарушением проводимости, частоты сердечных сокращений, гипертрофией левых отделов и перегрузкой правых отделов миокарда, изменением положения электрической оси сердца. По данным ЭКГ у больных ГС, ГН-1 ГН-2 частота сердечных сокращений и длительность зубцов и сегментов была следующая: ЧСС –  $71,4 \pm 6,83$ ,  $85,3 \pm 19,2$  и  $75,8 \pm 15,5$  соответственно; P –  $0,11 \pm 0,04$ ,  $0,17 \pm 0,13$  и  $0,17 \pm 0,21$  и QRS –  $0,11 \pm 0,12$ ,  $0,15 \pm 0,21$  и  $0,12 \pm 0,06$  соответственно.

По шкалам Score в ГС преобладали больные с низким риском преждевременной смерти (n=37 человек, 54%), а в ГН – с умеренным и высоким (56,7% и 38,9% соответственно).

Лечение больных туберкулезом легких в сочетании с ХТИ и ХОБЛ и без них проводилось в соответствии с режимами химиотерапии. Комплексная терапия у больных ГН-2 проводилась противотуберкулезными препаратами в сочетании с патогенетической терапией с применением сивмастатина и метилурацила.

Эффективность проводимого лечения оценивалась клинически, рентгенологически (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, линейная томография, мультиспиральная компьютерная томография), лабораторным контролем прекращения выделения МБТ, закрытием полостей распада и учетом формирования в органах дыхания остаточных посттуберкулезных изменений.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Оценка функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем**

Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы проводилась с учетом результатов спирометрии, ПСЛ с определением КЛК и ЭКГ.

Состояние ФВД у больных оценивалось по результатам спирометрических исследований. Исследование проводилось на спироанализаторе с программным обеспечением ЗАО Диамант. Учитывались ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ЖЕЛВд, индекс Тиффно. Сравнение полученных результатов проводилось по системе должных величин Р.Ф. Клемента, А.А. Лаврушина и соавт. (1986) [45, 170].

Диагностика ХОБЛ по данным спирометрии основывалась на значении отношения  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ. Диагноз ХОБЛ подтверждался при отношении  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ  $< 0,7$  после пробы с бронходилататором (сальбутамол). При этом степени ограничения воздушного потока соответствовали стадиям заболевания. ХОБЛ 1-й стадии характеризуется значением  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должного, ХОБЛ 2-й стадии –  $ОФВ_1$  от 50 до 79%, ХОБЛ 3-й –  $ОФВ_1$  от 30 до 49 и ХОБЛ 4-й –  $< 30\%$ .

Оценка КЛК проведена по результатам ПСЛ. В качестве радиофарм препарата использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -МАА (Макротех, Россия). ПСЛ позволила определить функциональное состояние легочной ткани. Выделено три степени нарушения КЛК в регионарных зонах и легком в целом: 1-я степень снижения КЛК характеризовалась 30% потерей кровотока, 2-я – выраженными нарушениями с потерей КЛК от 30 до 60%, 3-я – потеря КЛК свыше 60%, вплоть до полного его отсутствия [75, 95].

Техника регистрации ЭКГ проводилась с соблюдением условий кардиоэлектрографического исследования. Оценивались частота сердечных сокращений, анализ сердечного ритма и проводимости, положение электрической оси сердца, длительность зубцов и интервалов. В норме их продолжительность была следующая: P=0,06 – 0,11, QRS – 0,06-0,1, P-Q – 0,12-0,20, Q-T – 0,27-0,55, R-R – 0,8 [63].

Влияние вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему, вегетативный тонус определялся с учетом индекса Хильденбрандта: соотношение ЧСС к частоте дыхания. В норме он составляет 2,8-4,9. Индекс Хильденбрандта более 4,9 свидетельствует о преобладании симпатикотонии, а менее 2,8 – о преобладании ваготонии [5].

### **2.2.2. Характеристика липидного обмена и прогноза риска развития преждевременной смерти**

ЛО характеризовался с учетом индекса массы тела (ИМТ) и состояния липидограммы. ИМТ оценивает степень соответствия массы человека и характеристик ЛО и имело важное прогностическое значение для течения ХОБЛ.

Расчет ИМТ производился следующим образом:

$$I = \frac{m}{h^2}, \quad (1)$$

где  $m$  – масса тела в килограммах;

$h$  – рост в метрах, и измеряется в  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Интерпретация показателей ИМТ осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ: дефицит массы тела характеризуется ИМТ  $18,4 \text{ кг}/\text{м}^2$  и менее, в «зоне нормы» –  $18,5\text{-}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ , избыточная масса тела –  $25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ , ожирение –  $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$  и более.

Нарушение метаболизма липидов приводит к изменению функции липопротеинов плазмы или их уровня, риску развития ССП. Для оценки рисков по шкале SCORE у больных исследуемых групп определялся уровень общего холестерина (норма до  $5,2 \text{ ммоль}/\text{л}$ ), триглицеридов (норма до  $2,25 \text{ ммоль}/\text{л}$ ), ЛПНП (норма до  $3,3 \text{ ммоль}/\text{л}$ ), ЛПОНП (норма от  $0,13$  до  $1,63 \text{ ммоль}/\text{л}$ ) ЛПВП (норма от  $1,0$  до  $1,6 \text{ ммоль}/\text{л}$ ), коэффициент атерогенности до  $3,5$ . На основании полученных данных определялось показание к назначению симвастатина [50, 54].

### **2.2.3. Определение системного воспаления**

СРБ является важным маркером системного воспаления у больных ХОБЛ. Участие СРБ в патогенезе ХОБЛ, осложнениях, прогнозах течения и коморбидных

состояниях позволяют широко использовать в клинической практике. Определение уровня СРБ в исследовании проводилось для больных с изолированным течением туберкулеза легких и при его сочетании с ТК и ХОБЛ. За норму взят уровень СРБ < 5 мг/л, повышенное содержание соответствовало уровню СРБ > 5 мг/л.

#### **2.2.4. Определение состояния гомеостатического равновесия организма**

Оценка состояния ГРО проводилась с учетом типов АР, типов РО, ЛЛИ, показателей Н и R ФЭБК и белковых фракций, типов РО.

Определение типов АР у обследуемых производилось с учетом абсолютного числа лимфоцитов и содержания других ФЭБК. При этом выделено два вида АР: гармоничные (реакция тренировки – РТ, реакция активации – РА) и напряженные (реакция тренировки напряженная – РТН, реакция активации напряженная – РТН, реакция переактивации – РП и реакция стресс – РС). РТ проявлялась содержанием лимфоцитов от 1,21 до  $1,50 \times 10^9$ /л, РА – от 1,51 до  $3,5 \times 10^9$ /л, РП – более  $3,5 \times 10^9$ /л, а РС – менее  $1,20 \times 10^9$ /л. РТН и РАН характеризовались таким же содержанием лимфоцитов в крови, как и РТ и РА, но с выраженным сдвигом других ФЭБК. Были использованы методики, разработанные Л.Х. Гаркави, М.А. Уколовой и Е.Б. Квакиной (1977, 1979, 1990); Н.А. Браженко, (1986, 2006, 2017); Н.А. Браженко, О.Н. Браженко (2008, 2017).

Динамический контроль за типами АР позволил выделить пять типов РО: адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный [11]. Адекватный тип РО сопровождался гармоничными типами АР (РТ, РА). Остальные четыре типа РО отражали состояние патологической реактивности и нарушение ГРО [14].

ЛЛИ определялся отношением относительного числа лейкоцитов к относительному числу лимфоцитов периферической крови. Норма < 5,0 [11].



Определение влияния ФЭБК как носителей информации на процесс саморегуляции и на уравновешанность гомеостатической регуляции организма проводилось с учетом показателей их H и R [99].

Глубина нарушения ГРО оценивалось по методике Н.А. Браженко, О.Н. Браженко (2008, 2017) на основании типов AP, показателя ЛЛИ, H и R ФЭБК. Незначительная степень нарушения ГРО характеризовалась напряженными AP (РАН), ЛЛИ менее 4,0, патологическими значениями H и R. Умеренная степень нарушения ГРО определялась РТН, ЛЛИ до 4,8. При выраженной и глубокой степенях нарушения ГРО выявлялись РП и РС, ЛЛИ более 5,  $H > 1,71$  и  $R < 35,0\%$ .

При изучении состояния белковых фракций крови (БФК) учитывались следующие показатели: альбумины,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - глобулины, альбумино-глобулиновый индекс. H БФК и их R определялись на основе уравнений К. Шеннона. При расчете показателей установлено, что H составляет 1,67, а R – 28,0% [47, 126].

### **2.2.5. Оценка степени никотиновой зависимости и индекса курящего человека**

Для определения степени никотиновой зависимости у обследуемых больных ГН был использован опросник, разработанный К. Фаргестремом (1981). Тест состоял из 6 вопросов, в каждом из которых пациент должен выбрать один из вариантов ответа. Суммарный балл определял степень зависимости [169].

ИК характеризовал интенсивность ТК и определяющий риск развития ХОБЛ. Расчет ИК у больных производился в соответствии с формулой:

$$\text{ИК} = \text{количество выкуренных сигарет} \times \text{количество лет} / 20, \quad (2)$$

ИК 10 пачко/лет и более является достоверным признаком развития ХОБЛ, а более 20 пачко/лет позволяет считать больного «злостным» курильщиком [117].

### 2.2.6. Определение качества жизни больных

Влияние заболевания на качество жизни больных оценивалось на основе данных модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета Modified Medical Research Council (mMRC) и оценочному тесту COPD Assessment Test (CAT). Вопросник mMRC отражал состояние здоровья и позволял прогнозировать риск смерти. При mMRC 0-й степени одышка определялась только при сильной физической нагрузке; 1-я степень характеризуется одышкой при ходьбе по ровной местности или подъему по пологому холму; 2-я степень – при медленной ходьбе по ровной местности; 3-я степень – появление сильной одышки после прохождения 100 метров; 4-я – у появление выраженной одышки, ограничивающей повседневную деятельность больного. Высокий уровень одышки определялся при 2-й степени по mMRC и более.

Для оценки симптомов ХОБЛ использовался САТ-тест, который определял влияние ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь больных. Суммарное значение баллов по САТ-тесту характеризовало выраженность симптомов и влияние заболевания на качество жизни больных [119, 159]. Комплексная оценка течения и рисков обострения ХОБЛ у больных ГН-1 и ГН-2 проводилась по шкале ABCD (GOLD, 2017), в которой учитывается количество ежегодных обострений в анамнезе и результаты САТ-теста и mMRC-теста. У больных с одним обострением в год, которое не привело к госпитализации, САТ-тест < 10 баллов, mMRC 0-1 степени, относились к группе с низким риском обострения и малосимптомным течением (группа А). В случае, если у таких больных САТ-тест был  $\geq 10$  баллов, а по mMRC определялись 2-4 степени одышки, то они относятся к группе В. У таких больных ХОБЛ протекает с выраженными симптомами, но риск обострений остается низким. Больные ХОБЛ с ежегодными обострениями более 2 раз или в случае если однократное обострение привело к госпитализации относятся к группе с высоким риском обострений. Для таких больных значением

САТ-теста <10 баллов и 0-1 степени одышки определяют течение заболевания как малосимптомное (группа С). В случае если САТ-тест  $\geq 10$  баллов, mMRC  $\geq 2$  степени предполагается течение ХОБЛ с большим количеством симптомов и высоким риском обострений (группа D) [156].

### **2.2.7. Методика патогенетической терапии**

Восстановление нарушенного ГРО у больных туберкулезом легких в исследовании проводилось с помощью методики патогенетической терапии, разработанной и апробированной у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции Н.А. Браженко, О.Н. Браженко (2008, 2017). Патогенетическая терапия начиналась одновременно с назначением противотуберкулезной терапии. В комплексной терапии использовались препараты симвастатин и метилурацил. Применение симвастатина было направлено на патогенетические механизмы атерогенеза у больных с сочетанной патологией (восстановления липидного состава со снижением атерогенных фракций, нормализация перекисного окисления липидов в плазме и нейтрофилах, стабилизация липолитической активности крови), а его дозировка зависела от состояния липидограммы. Применение метилурацила проводилось по методике О.Н. Браженко (2008). Метилурацил назначался в дозе 0,25 г. 3 раза в неделю понедельник, среда, пятница в течение 2-х месяцев и более.

### **2.2.8. Методы оценки исхода туберкулеза**

Исход туберкулезного процесса определялся на основе динамики клинических, лабораторных и функциональных данных, оценки рентгенограмм,

компьютерных томограмм с оценкой частоты закрытия полостей, формирования малых, умеренных и выраженных остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) в органах дыхания и учета состояния ГРО [79, 87, 110].

### **2.2.9. Методы статистической обработки материалов исследований**

Порядок обработки результатов исследований был традиционным с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4. Качественные показатели были описаны в виде наблюдаемых частот и процентов, для их анализа использовались метод таблиц сопряженности и критерий ХИ-квадрат, а в случае малого числа наблюдений – точный критерий Фишера. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данных они были описаны с помощью среднего и стандартного отклонения, в случае распределения, отличного от нормального – в виде медианы и квантилей. Для сравнения групп в случае нормального распределения показателей применялся дисперсионный анализ, в случае распределения, отличного от нормального, – критерии Манна-Уитни (при сравнении 2-х групп) и Краскела-Уоллиса (при сравнении 3-х групп). Для поиска зависимостей между количественными переменными вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона (в случае нормального распределения) или Спирмена, для оценки динамики категориальных данных – критерий Мак-Немара, количественных – дисперсионный анализ для зависимых выборок (в случае нормального распределения) или критерий Вилкоксона (в случае распределения, отличного от нормального). Для построения прогностической функции применялась модель бинарной логистической регрессии.

### **Глава 3. СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМ, ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Оценка состояния показателей респираторной и сердечно-сосудистой систем у больных с коморбидностью проводилась с учетом данных спирометрии, перфузионной сцинтиграфии легких (ПСЛ), ЭКГ, индекса Хильденбрандта. Для больных рассчитаны показатель ИК, ИМТ и определены некоторые показатели системного воспаления (СРБ, N и R белковых фракций крови (БФК), показатели липидного обмена). Состояние ГРО определено с учетом абсолютного содержания лимфоцитов и других ФЭБК, типов AP, ЛЛИ, N и R ФЭБК и БФК. Определена глубина нарушения ГРО в начале лечения.

Влияние заболеваний на качество жизни больных, риски развития осложнений кардиореспираторной патологии оценивалось с учетом mMRC-теста, оценочного САТ-теста и шкал Score.

Оценка состояния параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем проведена во взаимосвязи с показателями системного воспаления и комплексной оценкой гомеостаза организма.

В ходе исследования все пациенты были разделены на 3 группы: КГ, ГС и ГН. КГ составили 72 практически здоровых человека. В ГС вошли 50 впервые выявленных больных с различными формами туберкулеза легких, а ГН – 90 впервые выявленных больных туберкулезом легких в сочетании с ТК и ХОБЛ.

Оценивая субъективные данные больных по степени одышки и степени влияния на качество жизни были получены следующие данные (Рисунок 1).

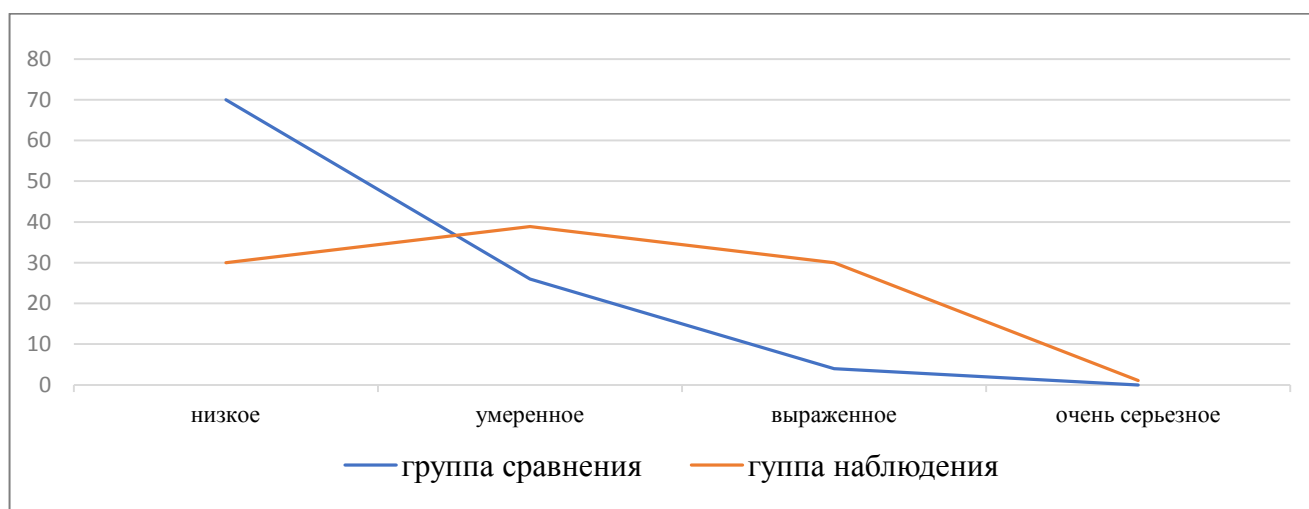


Рисунок 1 – Распределение больных исследуемых групп на основе САТ-теста и mMRC-теста в начале лечения

Из Рисунка 1 следует, что в ГС низкая степень влияния заболевания на качество жизни больных определена у 35 больных (70,0%), умеренная – у 13 человек (26,0%), выраженная – у 2 человек (4,0%), а у больных в ГН сочетанная патология привела к ухудшению качества жизни больных: низкая степень влияния – у 27 человек (30,0%), умеренная – у 35 человек (38,9%), выраженная и очень серьезная – у 28 (31,1%) человек [8].

В начале лечения была проведена оценка степени одышки у больных изучаемых групп. Согласно результатам опроса по шкале одышки mMRC следует, что в ГС у 33 человек (66,0%) одышки при выполнении физической нагрузки не выявлено, у 13 (26,0%) определена одышка 1-й степени, у 4 человек (8,0%) – 2-й, одышка 3-й и 4-й степеней не было выявлено ни у одного больного. В ГН распределение больных выглядело иначе: одышка не определялась всего лишь у 23,3% больных. Одышка 1-й и 2-й степеней определена у 24 (26,7%) и 40 (44,5%) соответственно, а 3-й и 4-й степени – у 5 (5,5%). У больных ГС и ГН высоко значимые различия по выраженности одышки ( $U=989,5$ ;  $p>0,0001$ ).

В ходе исследования определено функциональное состояние дыхательной системы. По данным ФВД у пациентов КГ патологических изменений выявлено не было. Характеристика функциональных параметров по данным спирометрии у больных исследуемых групп представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика функциональных параметров по данным спирометрии у больных группы сравнения и группы наблюдения в начале лечения

Состояние ФВД	Исследуемые группы			
	группа сравнения		группа наблюдения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
В «зоне нормы»	32	64,0	–	–
Обструктивные	8	16,0	31	34,4
Рестриктивные	3	6,0	–	–
Смешанные	7	14,0	59	65,6
ИТОГО	50	100,0	90	100,0

Из таблицы следует, что по данным спирометрии у больных ГС и ГН имелись статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ). В ГС у 32 человек (64,0%) показатели спирометрии находились в «зоне нормы». Патологические изменения сопровождались обструктивным синдромом изолированно и в составе смешанного у 15 человек (30,0%), рестриктивные нарушения – у 3 человек (6,0%).

У больных ГН данные спирометрии значимо отличались [41]. В «зоне нормы» показатели спирометрии не определялись ни у одного исследуемого и характеризовались разной степенью нарушения проходимости дыхательных путей и изменениями по смешанному типу ( $n=59$  человек, 65,5%).

Нарушение КЛК и снижение ДСЛ определяется при различных формах туберкулеза легких. В исследовании И.Б. Савина (2011) показано снижение КЛК в регионарной зоне деструкции кровотока у всех обследованных больных ( $n=159$  человек). Степень выраженности снижения перфузии достигала 3-й степени нарушения КЛК и зависела в большей степени от выраженности фиброза в окружающей ткани, активности воспаления и количества очагов нарушения кровотока. При этом у больных с инфильтративным туберкулезом легких преимущественно определялось незначительное и выраженное нарушение КЛК – у 5 (38,5%) и 6 (46,1%) человек соответственно, при фиброзно-кавернозном туберкулезе нарушение диффузионной способности у 47,8% обследованных характеризовалось потерей КЛК более 60,0% [42].

В ГН состояние КЛК изучено у 33 человек. Его изменения у 20 больных (60,6%) характеризовались 2-й степенью нарушения, а у 13 больных (39,4%) – 3-й степенью, с потерей кровотока 60,0% и более.

Выраженность нарушения КЛК клинически проявлялась разной степенью одышки. Данные о распределении больных ГН представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Состояние капиллярного легочного кровотока и степени одышки (mMRC-тест) у больных группы наблюдения в начале лечения

Степень нарушения КЛК	Степени одышки, mMRC					
	mMRC<2		mMRC≥2		Всего	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
1-я степень	–	–	–	–	–	–
2-я степень	9	27,3	11	33,3	20	60,6
3-я степень	3	9,1	10	30,3	13	39,4

Из Таблицы 5 следует, что у больных ГН выраженность одышки имела отличия в зависимости от степени нарушения КЛК. При нарушениях КЛК 2-й степени умеренная одышка (mMRC<2) определялась у 9 (27,3%) человек, а выраженная одышка (mMRC≥2) – у 11 (33,4%) человек. В группе больных с нарушениями КЛК 3-й степени доля больных с mMRC<2 составила 9,1 %, а с выраженной одышкой 30,3%.

Распределение больных по стадиям ХОБЛ и степени нарушения КЛК произошло следующим образом: при ХОБЛ 1 ст. нарушения КЛК 2-й степени выявлены у 11 (33,3%) человек, нарушения КЛК 3-й степени – у 6 (18,2%) человек. Для больных с ХОБЛ II нарушения КЛК 2-й степени определены у 9 (27,3%) человек, 3-й степени – у 5 (15,2%). Для больных с ХОБЛ III было характерно резко выраженное нарушение КЛК (n=2, 100,0%).

Полученные данные подтверждают, что у больных с сочетанной патологией выраженные изменения КЛК определяются уже на ранних стадиях ХОБЛ и имеют тенденцию к ухудшению по мере ее прогрессирования [76].



При оценке состояния сердечно-сосудистой системы учитывались данные ЭКГ-диагностики, индекс Хильденбрандта. В КГ патологических вариантов ЭКГ не прослеживалось, а распределение больных ГС и ГН по результатам ЭКГ-диагностики представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Состояние сердечно-сосудистой системы у больных группы сравнения и группы наблюдения в начале лечения

Варианты ЭКГ	Группы обследованных			
	ГС		ГН	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
в «зоне нормы»	34	68,0	28	31,1
миокардиальные	7	14,0	32	35,6
перегрузочные	9	18,0	30	33,3
ИТОГО	50	100,0	90	100,0

Из таблицы следует, что в ГС преобладали больные с ЭКГ в «зоне нормы». У больных ГН значимо чаще определялись патологические изменения ЭКГ ( $\chi^2_1=19,34$ ,  $p<0,0001$ ), которые проявлялись изменением положения электрической оси сердца, вовлечением в процесс правых и левых отделов сердца с ремоделированием миокарда

При оценке влияния вегетативной нервной системы на деятельность сердечно-сосудистой системы учитывался индекс Хильденбрандта. Распределение больных ГС не имело достоверных различий ( $p=0,06$ ) и произошло следующим образом: В ГС ваготония выявлена у 2 человек (4,0%), симпатикотония у 9 человек (18,0%). В ГН ваготония была у 1 человека (1,1%), в «зоне нормы» – у 55 человек (61,1%), симпатикотония – у 34 человек (37,8%).

Течение ХОБЛ во многом определяется состоянием системного воспаления, состоянием липидного обмена, развитием эндотелиальной дисфункции и рисками развития патологии кардиоваскулярной системы.

К значимым биомаркерам СВО относится уровень содержания СРБ. При обследовании больных ГС и ГН определено достоверное отличие по уровню СРБ ( $\chi^2_1=9,02$ ;  $p=0,0027$ ). В ГС нормальное содержание СРБ ( $\leq 5$  мг/л)

определялось у 37 (74,0%) человек, а его повышение – у 13 (26,0%). У 76,9% больных повышение СРБ определялось на фоне распространенных туберкулезных изменений с поражением более 2-х сегментов и наличием распада легочной ткани. В ГН больные с гиперпродукцией СРБ выявлялись в 2 раза чаще, чем в ГС (n=47 человек, 52,2%). Увеличение содержания СРБ определялось у 74,4% больных с объемом поражения более 2-х сегментов.

Протеинограмма была изучена у 23 больных (46,0%) ГС и 41 больного (78,9%) ГН. У больных ГС патологические изменения в белковом спектре крови проявлялись повышением  $\gamma$ -глобулина,  $\alpha_2$  и  $\beta$ -глобулина (14 человек, 73,7%), из них только у 5 человек определялось повышение СРБ. У больных ГН патологические изменения выявлены у 35 человек (87,5%). Обращает на себя внимание, что у 15 человек ГН (42,8%) наряду с повышением  $\gamma$ -глобулина и  $\beta$ -глобулина отмечалось нормальное содержание  $\alpha_2$ -глобулина. Повышение СРБ определено достоверно чаще, чем у больных ГС (n=23, 65,7%, p=0,003). Комплексная оценка БФК и СРБ характеризовала состояния выраженного СВО и неблагоприятный прогноз течения ХОБЛ. Это подтверждено и информационно-энтропийным анализом показателей Н и R БФК (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение обследованных больных по уровню показателя энтропии и избыточности белковых фракций

Состояние Н и R белковых фракций крови	Группы обследуемых больных			
	ГС		ГН	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
$H \leq 1,67, R > 28\%$	11	47,8	6	14,6
$H > 1,67, R < 28\%$	12	52,2	35	85,4
ИТОГО	23	100,0	41	100,0

Среднее значение Н БФК у больных ГС составило  $1,72 \pm 0,15$ , а у больных ГН –  $1,80 \pm 0,12$ . У больных ГН информационно-энтропийный анализ показал более выраженные изменения в состоянии показателей Н и R БФК. Из таблицы

следует, что нарушения в информационной белковой системе сыворотки крови у больных ГН встречались достоверно чаще, чем у больных ГС ( $p=0,01$ ).

Влияния СВО на развитие эндотелиальной дисфункции оценивалось по состоянию ЛО, в результате чего были получены следующие данные: среднее значение общего холестерина у больных ГС составило  $4,34 \pm 1,4$ , а в ГН –  $5,3 \pm 1,45$ . Состояние липидного обмена у больных ГС и ГН представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных исследуемых групп по значению индекса массы тела и состоянию липидного обмена в начале лечения

Индекс массы тела обследуемых больных	Клинические группы больных и состояние липидного обмена							
	ГС				ГН			
	в «зоне нормы»		дислипидемия		в «зоне нормы»		дислипидемия	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Дефицит массы	5	12,8	3	27,2	8	19,5	12	24,5
«Зона нормы»	31	79,2	4	36,4	29	70,7	30	61,2
Избыток массы	3	7,7	4	36,4	4	9,8	7	14,3
ИТОГО	39	100,0	11	100,0	41	100,0	49	100,0

По данным таблицы видно, что ИМТ у больных ГС и ГН значимых отличий не имел ( $F_1=0,15$ ;  $p=0,069$ ), при этом дислипидемические нарушения достоверно чаще ( $\chi^2_1=13,8$ ,  $p=0,0002$ ) определялись у больных с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ.

В ГС ИМТ в «зоне нормы» находился у 35 человек (70,0%), а дислипидемия определялась только у 4 человек (11,4%) из них. Избыточная масса тела определялась у 7 человек (14,0%), в том числе у 4 человек (57,1%) с нарушением ЛО. Патологические изменения в липидограмме с повышением общего холестерина, нарастанием атерогенных фракций, были определены у 37,5% больных с дефицитом масс тела.

У больных в ГН ИМТ в «зоне нормы» находился у 59 человек (65,5%) при этом нарушения ЛО выявлены у 30 человек (50,8%). Избыток массы тела определялся у 11 (12,2%) человек, из них с дислипидемией – 7 человек (63,6%).

Дефицит массы тела был у 20 человек (22,2%), при этом у 12 (60,0%) из них дефицит массы тела сочетался с нарушением ЛО.

При изучении взаимосвязи состояния ЛО и уровня СРБ у больных ГС значимой зависимости между этими показателями выявлено не было ( $p=0,44$ ). При этом у больных ГН достоверно чаще нарушения ЛО сочетались с повышенным содержанием СРБ ( $\chi^2_1=7,38$ ;  $p=0,00066$ ): у 32 пациентов (35,6%) нарушение ЛО сочеталось с повышенным уровнем СРБ. Наибольшие изменения БФК определялись у больных с дефицитом массы тела и дислипидемией.

Подобные состояния имеют важное клиническое значение: развитие дислипидемических нарушений на фоне дефицита массы тела свидетельствует о неблагоприятном течении ХОБЛ и быстром развитии сердечно-сосудистых осложнений [143, 146, 182].

Оценивая риск сердечно-сосудистых осложнений с учетом шкал Score и субъективных данных были получены следующие данные: в ГС низкий и умеренный риск развития осложнений определялся у 48 человек (96,0%). У больных ГН умеренный риск определялся у 51 больного (56,7%), в то же время высокий и очень высокий риски были у 35 (38,8%) и 4 (4,5%) больных соответственно.

В ГС при патологическом варианте ЭКГ повышение СРБ отмечалось у 5 человек (31,3%), а в ГН – у 37 человек (59,7%). Для больных ГН определена значимая зависимость между патологическим вариантом ЭКГ, изменениями ЛП ( $\chi^2_1=13,8$ ,  $p=0,002$ ) и повышенным содержанием СРБ ( $\chi^2_1=8,68$ ,  $p=0,0032$ ). Выявленные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в сочетании с гиперпродукцией СРБ подтверждали наличие СВО у больных с коморбидностью.

Получены данные о воздействии эндотоксина микобактерий туберкулезис на центры вегетативной нервной системы с преобладанием ее симпатического отдела, что в комплексе с СВО способствует развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистой патологии.

Симпатико-адреналовый механизм заложен в регуляции ГРО. Комплексная оценка состояния ГРО проводилась с учетом типов AP, ЛЛИ, Н и R ФЭБК

и глубины его нарушения, а также были проведены взаимосвязи между показателями ГРО с состоянием и активностью туберкулезного процесса, ХОБЛ, параметрами кардиореспираторной системы и показателями СВО.

Распределение больных в исследуемых группах в зависимости от типов АР представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Состояние адаптационных реакций у пациентов в исследуемых группах в начале лечения

Типы АР	Группы обследованных					
	КГ		ГС		ГН	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гармоничные						
РТ	9	12,5	3	6,0	–	–
РА	63	87,5	6	12,0	–	–
Напряженные						
РТН	–	–	9	18,0	36	40,0
РАН	–	–	25	50,0	36	40,0
РП	–	–	3	6,0	13	14,4
РС	–	–	4	8,0	5	5,6
ИТОГО	72	100,0	50	100,0	90	100,0

Из Таблицы 9 следует, что у всех пациентов КГ АР были представлены гармоничными типами: реакция тренировки (РТ) – у 9 человек (12,5%), реакция активации (РА) – у 63 человек (87,5%).

У больных ГС гармоничные типы АР были только у 9 человек (18,0%). Напряженные типы АР определялись у 82,0% больных, с их крайними проявлениями у 7 человек (14,0%): РП – у 3 (6,0%) и РС – у 4 больных (8,0%).

У больных ГН типы АР распределились иначе. У этих больных гармоничных типов АР не было определено. А крайние типы напряженных АР были выявлены у 18 (20,0%) человек. Типы АР в начале лечения у больных ГС и ГН значительно различались ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о более существенном изменении адаптивно-компенсаторных нарушений у больных с коморбидностью [10, 22].

При изучении гендерных характеристик исследуемых групп значимой достоверности влияния пола на типы АР у больных ГС и ГН не определено ( $\chi^2_5=6,6$ ,  $p=0,25$ ;  $\chi^2_5=4,44$ ,  $p=0,22$ ). Возраст исследуемых больных также не имел статистически значимого влияние на типы АР.

В исследовании дана характеристика больных ГН по стадиям ХОБЛ и значению ИК. Распределение больных ГН по стадиям ХОБЛ, ИК и их влиянию на типы АР начале лечения представлено на Рисунке 2.

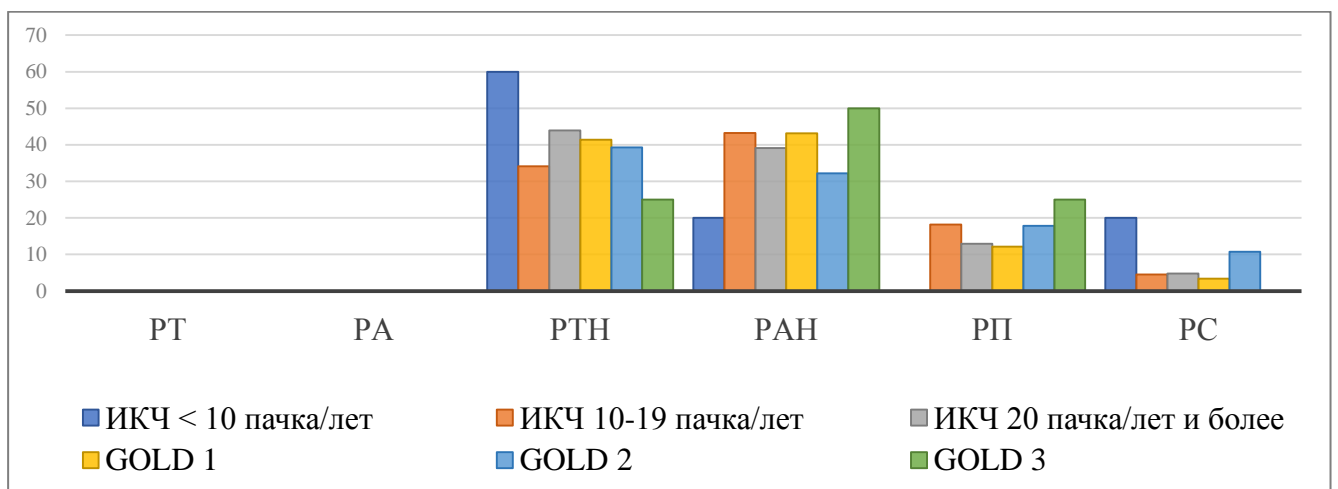


Рисунок 2 – Распределение больных группы наблюдения по типам адаптационных реакций организма, показателю индекса курящего человека и стадии ХОБЛ в начале лечения

У больных ГН значимого отличия по типам АР, ИК ( $U_1, p_1$ ) и ХОБЛ ( $U_2, p_2$ ) не выявлено ( $U_1=614$ ,  $p_1=0,73$ ;  $U_2=533$ ,  $p_2=0,17$ ). В ГН у больных с высоким ИК (10-20 пачко/лет) преимущественно встречались РАН ( $n=19$  человек, 43,2%). У 38,9% больных, являющихся «злостными» курильщиками с ИК более 20 пачко/лет, выявлены крайние типы напряженных АР.

В исследовании проведена оценка взаимосвязи типов АР и выраженности интоксикационного синдрома. У больных ГС выявлена зависимость выраженности интоксикационного синдрома от типов АР ( $\chi^2_4=10,07$ ,  $p=0,039$ ). Интоксикация отсутствовала у 15 человек (30,0%) при гармоничных типах АР и незначительных нарушениях (РТН, РАН). В то же время умеренный

и выраженный ИС определялись при напряженных АР с крайними их проявлениями (n=32, 64,0%).

В ГН также имелись значимые различия между выраженностью интоксикационного синдрома и типами АР ( $\chi^2_2=16,23$ ,  $p=0,0003$ ). Интоксикации не было только у 19 человек (21,1%), умеренная интоксикация встречалась в 2 раза чаще у больных с умеренными изменениями АР (РТН, РАН). Выраженный интоксикационный синдром отмечался в 2,8 раз чаще, преимущественно у больных с крайними типами АР ( $n_1=20$  человек, 27,8%;  $n_2=14$  человек, 77,8%). В исследовании выявлено высокое достоверное преобладание выраженной интоксикации у больных с крайними типами АР ( $p<0,001$ ).

Оценивая взаимосвязь типов АР и формы туберкулеза определено, что у больных ГС у 7 человек (14,0%) с гармоничными типами АР был выявлен инфильтративный туберкулез легких, а диссеминированный – у 2 человек (4,0%). У 6 человек (12,0%) ГС диссеминированный туберкулез легких определялся на фоне напряженных типов АР.

В зависимости от типов АР и объема поражения легочной ткани больные ГС распределились следующим образом: гармоничные типы АР были у 4 человек (8,0%) с объемом поражения менее 2-х сегментов (малым) и у 5 человек (10,0%) с объемом поражения более 2-х сегментов (значительным). С напряженными типами АР группирование больных несколько отличалось: с малым объемом поражения было 14 человек (28,0%), а со значительным – 27 человек (54,0%).

В ГН распределение больных имело отличия: у больных с инфильтративной формой туберкулеза выявлены преимущественно РТН и РАН – у 13 (36,1%) и 16 (44,4%) человек соответственно. Крайние типы напряженных АР были представлены РП и определялись у 7 человек (19,5%). При диссеминированном туберкулезе распределение типов АР было другим: РТН была у 23 человек (42,6%), РАН – у 20 человек (37,1%), крайние типы АР (РП, РС) были у 11 человек (20,3%). С объемом поражения до 2-х сегментов было 28 человек, из них РТН были у 11 человек (39,3%), РАН – у 15 человек (53,6%), РП – у 2 человека (7,1%). С объемом поражения 2-х сегментов и более было 62 человека

(68,9%). Распределение этих больных по типам АР было следующим: РТН выявлена у 25 человек (40,3%), РАН у 21 человек (33,8%). Крайние типы АР в данной группе были в 2,7 раз чаще, чем у больных ГС (n=16 человек, 25,9%).

Оценивая зависимость типов АР и наличия распада в легочной ткани выявлено значимое различие между больными ГС и ГН ( $\chi^2_1=6,18$ ,  $p=0,013$ ). В ГС распад определялся только у 5 человек (10,0%) с гармоничными типами АР. При напряженных АР распад в легочной ткани у больных ГС встречался в 4 раза чаще.

В ГН определена значимая зависимость между типами АР и наличием распада в легочной ткани ( $\chi^2_3=4,58$ ,  $p=0,20$ ). У больных с отсутствием распада в легочной ткани АР были представлены следующими типами напряженных АР: РТН была у 14 человек (53,8%), РАН – у 8 человек (30,8%), РП – у 4 человек (15,4%). Гармоничные реакции не определялись ни у одного больного.

При наличии распада гармоничных типов АР не определялось, а напряженные типы АР имели отличия: РТН встречались на 19,4% реже и выявлены у 22 человек (34,4%), РАН была у 28 человек (43,7%). Крайние типы АР были представлены РП и РС и определялись у 14 человек (21,9%), что на 6,5% больше, чем в ГС.

У больных исследуемых групп была изучена зависимость типов АР и бактериовыделения. В ГС бактериовыделение у 21 человека (42,0%) определялись напряженные типы АР, с преобладанием умеренно выраженных изменений типов АР: РАН и РТН были у 82,9% больных. В ГН преобладали больные с бактериовыделением (n=55 человек, 61,1%). Из них у 21,8% определялись крайние типы напряженных АР (РП, РС).

Результаты экспресс-диагностики состояния ГРО по ЛЛИ у пациентов КГ показали, что значение его показателя находилось в зоне нормы у 100% обследованных. Значение ЛЛИ у больных ГС и ГН представлено на Рисунке 3.

Из рисунка видно, что в ГС у больных без распада в легочной ткани ЛЛИ>5 не было, а высокий уровень показателя ЛЛИ (ЛЛИ>5,0), отражающий нарушение ГРО, был определен только у 3 больных (6,0%).



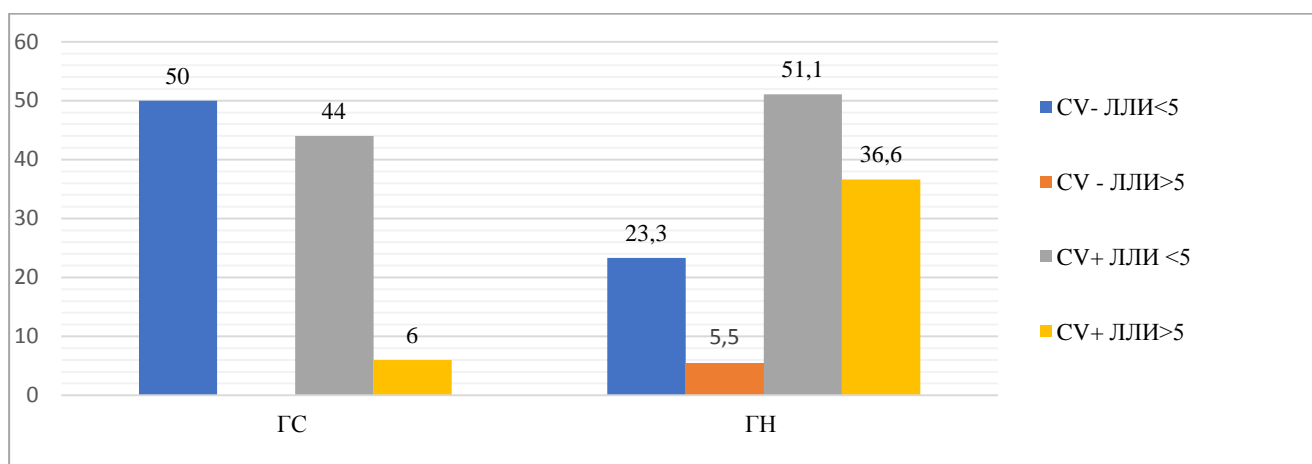


Рисунок 3 – Лейкоцито-лимфоцитарный индекс и фаза туберкулезного процесса у больных исследуемых групп в начале лечения

У больных ГН имелась зависимость ЛЛИ и наличия распада в легочной ткани ( $p=0,44$ ): у 18 человек (20,0%) высокие показатели ЛЛИ (ЛЛИ>5,0) сочетались с распадом в легочной ткани.

Для больных ГС и ГН состояние ГРО организма оценивалось в комплексе с состоянием параметров информационной системы ФЭБК, которые воспринимают, сохраняют и передают информацию о состоянии ГРО. Информационная система характеризуется двумя основными показателями: энтропией (Н), определяющей упорядоченность системы, и избыточностью (R) ФЭБК, характеризующей состояние резервов организма. У здоровых лиц Н ФЭБК не превышает 1,5 ( $N \leq 1,5$ ), а показатель избыточности при этом составляет 35% и более ( $R \geq 35$ ). Значение данных показателей у больных исследуемых групп представлено на Рисунке 4.

В ГС имелись значимые различия по состоянию Н и R ФЭБК ( $p=0,46$ ). Из рисунка следует, что в ГС показатель  $N \leq 1,5$  определялся у 24 человек (48,0%), достоверно чаще ( $\chi^2_1=4,61$ ;  $p=0,032$ ) у больных без распада в легочной ткани (16 человек, 64,0%).

Значение  $N > 1,5$  выявлено у 26 человек (52,0%) преимущественно у больных с распадом в легочной ткани (16 человек, 66,7%). У больных ГН значимых различий показателя энтропии и избыточности не выявлено ( $p=0,37$ ), что вероятнее всего обусловлено влиянием ХОБЛ.

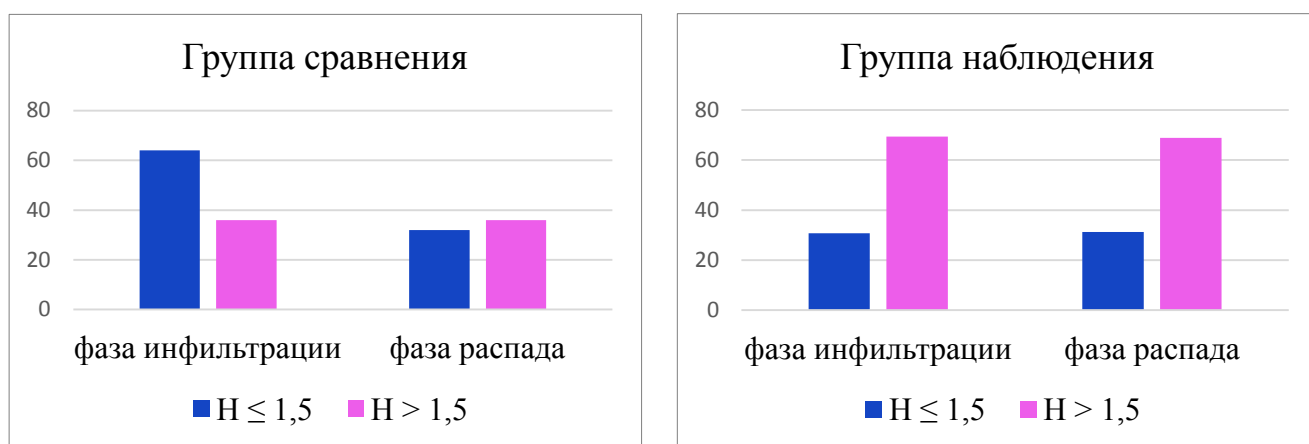


Рисунок 4 – Состояние избыточности и энтропии форменных элементов белой крови у больных группы сравнения и группы наблюдения в начале лечения

В ГН  $H \leq 1,5$  определено только 17 человек (33,3%). У 73 человек (66,7%) значение  $H$  и  $R$  составило более 1,5 и менее 35% соответственно и не имело зависимости от распада в легочной ткани ( $p=0,25$ ), что свидетельствовало о снижении уровня регулирования ГРО.

Комплексная оценка типов АР и показателей ЛЛИ дает представление о глубине нарушения ГРО. Сочетание гармоничных типов АР (РТ, РА) с показателями  $ЛЛИ \leq 5,0$  характерно для ГРО в «зоне нормы». Появление напряженных типов АР и показателей  $ЛЛИ > 5,0$  или  $ЛЛИ \leq 2,5$  свидетельствовало о различной глубине его нарушении. Данные о состоянии ГРО у больных исследуемых групп представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Степени нарушения гомеостатического равновесия организма у больных группы сравнения и группы наблюдения в начале лечения

Степени нарушения ГРО	Клинические группы больных			
	ГС		ГН	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Нет нарушений	6	12,0	–	–
Умеренные нарушения	39	78,0	65	72,2
Выраженные нарушения	5	10,0	25	27,8
ИТОГО	50	100,0	90	100,0

Из Таблицы 10 следует, что состояние ГРО и глубина его нарушения у больных ГС и ГН значимо отличалась ( $U=1210$ ;  $p<0,001$ ). Нормальное состояние ГРО выявлено у 6 больных (12,0%) ГС, в ГН таких больных не было. Начальное и умеренное нарушение ГРО было у 39 человек (78,0%) ГС с преобладанием 1-й степени нарушения (31 человек, 62,0%). У больных ГН начальное нарушение ГРО определялось у 29 человек (32,2%), что сопоставимо с ГС ( $p=0,58$ ).

Выраженное нарушение ГРО, которое характеризовалось 3-й и 4-й степенями его нарушения, достоверно отличалось у больных ГС и ГН ( $p=0,008$ ) и выявлено у 5 больных (10,0%) ГС и 25 больных (27,8%) ГН.

В Таблице 11 представлены данные о степенях нарушения ГРО и значениях ИК и стадиях ХОБЛ у больных ГН в начале лечения.

Таблица 11 – Распределение больных группы наблюдения по степени нарушения гомеостатического равновесия организма, значению индекса курящего человека и стадии ХОБЛ

Степени нарушения ГРО у больных группы наблюдения	Исследуемые показатели			
	значение индекса курящего человека (пачко/лет)			
	менее 10 абс. ч. (%)	10-19 абс. ч. (%)	20 и более абс. ч. (%)	Всего абс. ч. (%)
Нет нарушений	–	–	–	–
Умеренные	8 (12,3)	25 (38,5)	32 (49,2)	65 (100,0)
Выраженные	2 (8,0)	12 (48,0)	11 (44,0)	25 (100,0)
	стадии ХОБЛ			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	Всего
Нет нарушений	–	–	–	–
Умеренные	45 (69,2)	17 (26,1)	3 (4,7)	65 (100,0)
Выраженные	13 (52,0%)	11 (44,0)	1 (4,0)	25 (100,0)

По данным Таблицы 11 следует, что при умеренном ИК ( $<10$  пачко/лет) у 80,0% больных встречались 1-я и 2-я степени нарушения ГРО. При значении высоком значении ИК доля больных с 3-й и 4-й степенями нарушения ГРО увеличилась на 12,4 % и составила 12 человек (32,4%). У больных с ИК 20 пачко/лет и более 3-я и 4-я степени нарушения ГРО определялись у 25,6%

больных. В результате изучения степени никотиновой зависимости у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ определено, что у 34 больных (37,8%) – сильная и чрезвычайно сильная степень никотиновой зависимости.

У 45 больных (77,6%) с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ 1-й стадии определены начальные и умеренные нарушения ГРО. У больных с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ 2-й стадии начальные и умеренные нарушения ГРО были у 60,7% больных, а глубокие и выраженные – у 11 (39,3%).

Оценивая взаимосвязь глубины нарушения ГРО и степени нарушения КЛК в ГН было установлено, что у этих больных определялись выраженные нарушения ГРО, которые сочетались с крайними нарушениями КЛК. Так у 5 больных (15,2%) с 3-й степенью нарушения КЛК выявлены 3-я и 4-я степени нарушения ГРО. Для больных со 2-й степенью нарушения КЛК более характерны выраженные нарушения ГРО (n=16 человек, 48,5%).

Изучая зависимость состояния ГРО и патологических вариантов ЭКГ, были получены следующие данные: для больных ГС достоверной связи между глубиной нарушения ГРО и патологическим вариантом ЭКГ не выявлено ( $U=267,5$ ,  $p=0,92$ ). У больных ГН была определена значимая зависимость патологии ЭКГ и глубины нарушения ГРО ( $U=590,5$ ,  $p=0,92$ ). У больных с коморбидностью определено влияние степени ГРО в комплексе с изменением ЛО на риск развития сердечно-сосудистой патологии и возможных ее осложнений [80].

Обоснованием прогнозирования исхода послужило построение бинарной логистической регрессии. К факторам, влияющим на развитие сердечно-сосудистой патологии, относились ЛО ( $p=0,01052$ ) и состояние ГРО ( $p=0,02$ ). Каждая последующая степень его нарушения увеличивала риск развития патологии в 2,72 раз. Заявляемый способ имеет чувствительность – 86,8%, специфичность – 71,4% и точность – 82,7% (Таблица 12).

С помощью метода бинарной логистической регрессии получена математическая модель для оценки вероятности неблагоприятного исхода (риск развития ССП) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ,

а следовательно, и тяжести его состояния на основании данных, которые возможно получить доступными и информативными методами.

Таблица 12 – Значение переменных в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ

Показатели	Коэффициент В	Стандартная ошибка	р	Отношение шансов	95% ДИ для EXP(B)	
					нижн.	верхн.
Липидный обмен	2,16	0,93	0,02	8,65	1,40	53,32
Степень нарушения ГРО	1,00	0,49	0,04	2,72	1,05	7,10
Константа	-2,98	1,44	0,04	0,05	–	–

Прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии представлена на Рисунке 5.

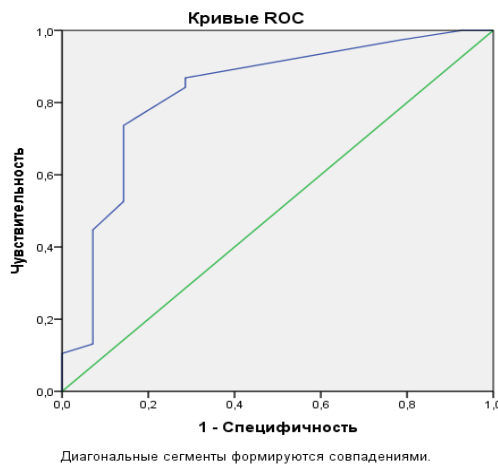


Рисунок 5 – ROC - кривая для модели риска развития сердечно-сосудистой патологии по степени нарушения ГРО и состоянию липидного обмена

Полученная математическая модель (формула) позволяет реализовать заявляемый способ диагностики риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ:

$$\text{ВНИ} = 1 / (1 + 2,72^{-(-2,98 + 2,16 \times \text{ЛО} - 1,0 \times \text{СТГРО} + 1,8 \times \text{пол})}), \quad (3)$$

где ВНИ – вероятность неблагоприятного исхода (риск развития ССП);

ЛО – нарушение липидного обмена: 0 – нет нарушений, 1- дислипидемия; СТГРО – степень нарушения ГРО: 0 – нет нарушений, 1 – 1-я степень нарушения, 2 – 2-я степень нарушения, 3 – 3-я степень нарушения, 4 – 4-я степень нарушения; пол – пол больного: 0 – женщина, 1 – мужчина, при этом с учетом полученного порогового значения 0,5 можно утверждать, что при значении  $VNI \geq 0,5$  диагностируют риск развития сердечно-сосудистой патологии, при значении  $p < 0,5$  – отсутствие риска развития сердечно-сосудистой патологии.

При оценке взаимосвязи ГРО и СВО распределение больных ГС и ГН по изменениям СРБ и степени нарушения ГРО представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Распределение больных исследуемых групп по глубине нарушения гомеостатического равновесия организма и содержанию СРБ в начале лечения

Степени нарушения ГРО	Клинические группы больных и содержание СРБ			
	ГС		ГН	
	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)
Нет нарушений	2 (5,4)	4 (30,8)	–	–
Умеренные изменения	31 (83,8)	8 (61,5)	37 (86,1)	28 (59,6)
Выраженные нарушения	4 (10,8)	1 (7,7)	6 (13,9)	19 (40,4)
ИТОГО	37 (100,0)	13 (100,0)	43 (100,0)	47 (100,0)

Из таблицы видно, что значение СРБ у больных ГС и ГН достоверно отличалось ( $\chi^2_1=9,02$ ;  $p=0,0027$ ), а у больных ГН повышенное содержание СРБ соответствовало более глубоким степеням нарушения ГРО ( $U=711$ ,  $p=0,016$ ).

Оценивая зависимость глубины нарушения ГРО, состояние СРБ, ЛО и НФЭБК, получили следующие данные. В ГС значимо отличалась 0-я степень нарушения ГРО ( $p=0,033$ ). В ГН имелись значимые отличия умеренных (1-я, 2-я степени) и выраженных (3-я, 4-я степени) нарушений ГРО ( $p=0,009$ ). Для 1-й и 2-й степеней нарушения ГРО значимо чаще уровень СРБ не повышался ( $n=37$ , 86,1%). Для 3-й и 4-й степеней нарушения ГРО значимо чаще было характерно повышение СРБ ( $n=19$  человек, 40,4%).

Для определения взаимосвязи и корреляции параметров ГРО у больных ГН определена взаимосвязь глубины его нарушения ( $\Phi=0,72$ ) с патологическим состоянием ЛО ( $\Phi=0,66$ ) и повышенным содержанием СРБ ( $\Phi=0,66$ ).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили выявить у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ нарушение функциональных параметров кардиореспираторной системы, регуляторные нарушения в работе центров вегетативной нервной системы с преобладанием ее симпатических отделов, которые сочетались с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и значительными нарушениями гомеостатического равновесия организма и его реактивности [12].

#### **Глава 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ ОРГАНИЗМА У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ**

У 50 больных ГС и 52 больных ГН-1 была изучена динамика состояния функциональных параметров кардиореспираторной системы, системного воспаления и состояния ГРО на фоне ПТТ. Определение показателей у больных обеих групп осуществлялось во взаимосвязи с клиническими проявлениями и выполнялось при поступлении на лечение и в завершении основного курса лечения на госпитальном этапе. Оценка исхода туберкулезного процесса у больных обеих групп осуществлялась рентгенологическими методами с определением частоты формирования в органах дыхания малых, умеренных и выраженных ОТИ.

На фоне проводимого лечения у больных в ГС уменьшение степени одышки определено у 18,0% больных, а ухудшение данного параметра – у 10,0%. В ГН-1 у 44,2% больных степени одышки сохранились без изменений, а ухудшение субъективных показателей было у 19,2% обследованных.

По данным шкал одышки mMRC следует, что в конце лечения в ГС одышка 0-1-й степеней определялась у 47 человек (94,0%), 2-4-й – у 3 человек (6,0%), а в ГН-1 у 18 (34,6%) у 34 человек (65,4%) соответственно.

Динамическое наблюдение за показателями ФВД позволило оценить состояние параметров спирометрии у больных исследуемых групп в начале лечения и в конце основного курса. Динамика показателей ФВД у больных ГС и ГН-1 представлена на Рисунке 6.

Из Рисунка 6 следует, что в ГС отмечается тенденция к восстановлению спирометрических показателей: в «зоне нормы» параметры ФВД стали у 88,0% больных (улучшение на 24,0%). В ГН-1 в конце лечения восстановления ФВД не было, а частота смешанных нарушений возросла на 32,7% и составила 86,5%.



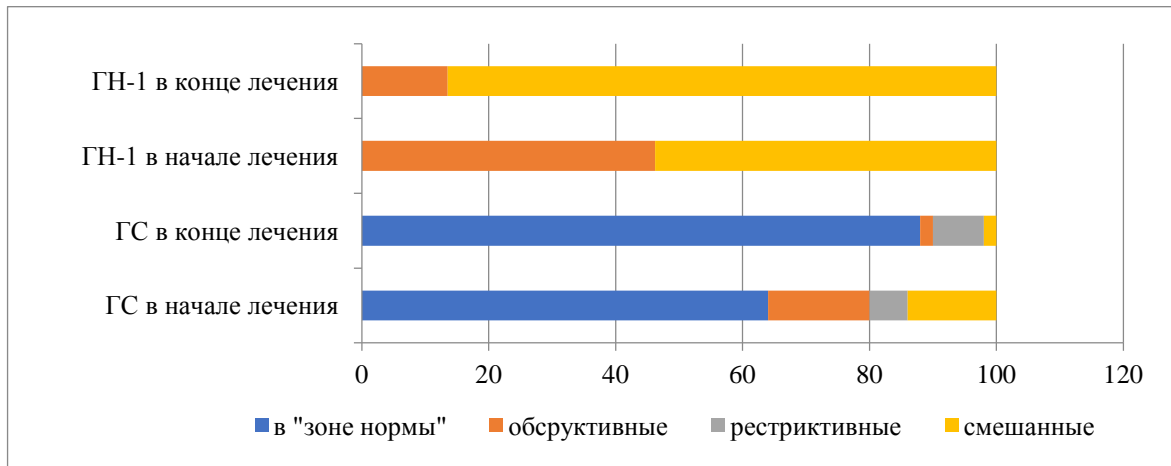


Рисунок 6 – Динамика спирометрических показателей у больных группы сравнения и группы наблюдения 1

В результате динамического наблюдения за состоянием ДСЛ у 11 больных с коморбидностью получены следующие данные: у 2 человек (18,2%) отмечалось незначительное ухудшение КЛК, у 4 человек (36,4%) выявлено перераспределение КЛК, с разноплановой динамикой (участки незначительного улучшения в одних зонах и ухудшения в других), а у 5 человек (45,4%) – значительное снижение КЛК. У больных с изолированным течением туберкулеза легких ДСЛ также в большей степени зависела от состояния окружающей ткани, наличия фиброзных и воспалительных изменений [94].

Оценивая состояние КЛК и объем поражения легочной ткани получены следующие данные: для больных с поражением легочной ткани 2-х сегментов нарушение КЛК 3-й степени определялось у большинства из них и составило 76,9%.

На фоне лечения значимой положительной динамики по параметрам ЭКГ также не было. В ГС у 16 человек (32,0%) патологические изменения сопровождались нарушениями проводимости функционального характера, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, метаболическими нарушениями миокарда. У 73,1% больных ГН-1 наряду с функциональными нарушениями отмечались еще и ремоделирование миокарда, изменение положения электрической оси сердца, гипертрофия миокарда правых и левых отделов сердца.

Оценивая состояние ЛО у больных ГС и ГН-1 также выявлены различия. Исходное состояние ЛО у больных ГС представлено в Таблице 5. Проводимая противотуберкулезная терапия значимо не повлияла на его состояние: патологические изменения ЛО при окончании лечения были у 12 человек (24,0%).

У больных ГН-1 в начале лечения изменение ЛП выявлено у 24 человек (46,2%) в ГН-1 [114]. На фоне противотуберкулезной терапии в ГН-1 количество больных увеличилось до 53,8%.

Для больных в исследуемых группах была проведена оценка динамики риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти у больных ГС и ГН-1

Клинические группы	Уровни риска ССО по Score	В начале лечения		В конце лечения	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
Группа сравнения	низкий	37	74,0	35	70,0
	умеренный	11	22,0	12	24,0
	высокий	2	4,0	3	6,0
	очень высокий	–	–	–	–
	ИТОГО	50	100,0	50	100,0
Группа наблюдения – 1	низкий	–	–	–	–
	умеренный	33	63,5	25	48,1
	высокий	17	32,7	25	48,1
	очень высокий	2	3,8	2	3,8
	ИТОГО	52	100,0	52	100,0

Из Таблицы 14 следует, что у больных ГС в начале лечения большая часть больных имела низкий и умеренный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (n=48 человек, 96,0%). В ГН-1 больных с низким риском не было, умеренный риск был у 33 человек (63,5%), высокий и очень высокий – у 19 человек (36,5%). На фоне противотуберкулезной терапии риск развития осложнений у больных в ГС по шкале рисков Score увеличился только на 4,0%, в тоже время у больных ГН-1 на фоне проводимого лечения частота высокого риска

возросла до 48,1%. Полученные данные показывают значимые различия между ГС и ГН-1 по развитию сердечно-сосудистых осложнений в начале лечения ( $p_{0,1} < 0,001$ ) и ухудшению прогнозов для больных ГН-1 при завершении его стационарного этапа ( $p_{0,1} < 0,001$ ).

Оценка динамики содержания СРБ в сроки до 6 месяцев от начала лечения, показала, что применение противотуберкулезной терапии не привело к снижению уровня СРБ. На фоне проводимого лечения в ГС количество больных с повышенным содержанием СРБ увеличилось на 6,0% и составило 32,0%, а ГН-1 – на 15,4% и составило 73,1%.

В ходе исследования у больных с сочетанной патологией выявлена тенденция к взаимосвязи спирометрических параметров и показателей СВО. В ГС только у 6,0% больных имелись нарушения показателей спирометрии в комплексе с повышенным уровнем СРБ, а у 62,0% больных с  $\text{СРБ} \leq 5$  мг/л ФВД находилась в «зоне нормы». В ГН-1 на фоне лечения отмечалось увеличение количества больных со смешанными нарушениями ФВД и повышенным СРБ до 63,4%.

В исследовании проведена оценка влияния системного воспаления и состояния КЛК. У 48,4% больных ГН-1 было определено повышенное содержание СРБ и нарушение КЛК 2-й, у 33,3% – с 3-й степенью нарушения. Полученные данные свидетельствуют о нарушении бронхиальной проходимости с нарастанием рестриктивных нарушений, ведущих к необратимым изменениям в легких у больных с сочетанной патологией.

По результатам оценки взаимосвязи ЛП и эндотелиальной дисфункции по данным КЛК у 25,0% больных ГН-1 дислипидемия сочеталась с нарушениями КЛК 2-й степени, у 69,2% больных – с нарушениями КЛК 3-й степени.

В ходе исследования определена взаимосвязь рисков развития осложнений и степени нарушения КЛК у больных ГН-1. Умеренный риск развития осложнений был у 40,0% больных с нарушениями КЛК 2-й и у 30,8% больных с нарушениями КЛК 3-й степени, а высокий и очень высокий риск – у 60,0% и 69,2% больных соответственно.

Характеристика исследуемых параметров кардиореспираторной системы находилась во взаимосвязи с динамическими изменениями показателей ГРО. На Рисунке 7 представлены динамика типов АР и их состояние у больных ГС и ГН-1 в конце проводимого лечения.

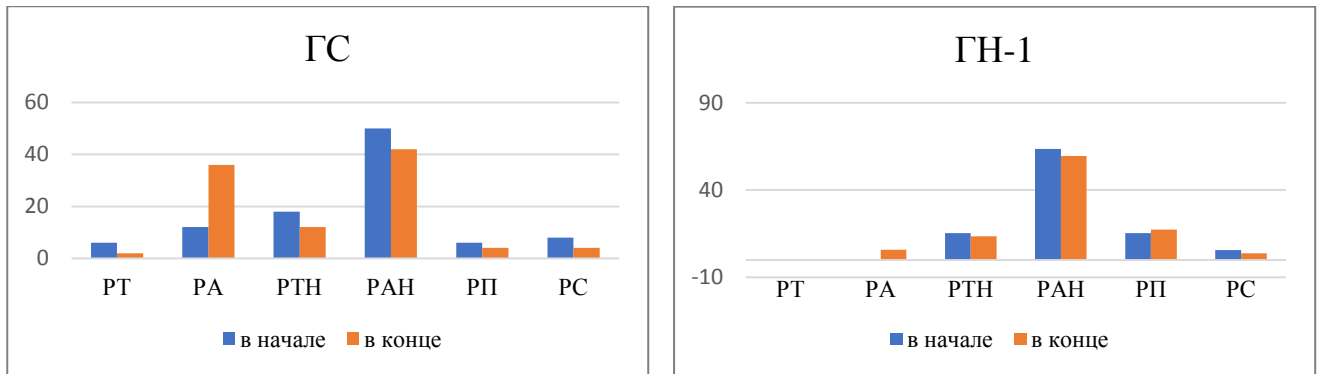


Рисунок 7 – Динамика типов АР у больных ГС и ГН-1 на фоне лечения

По данным Рисунка 7 следует, что у больных ГС и ГН-1 типы АР в начале ( $\chi^2_{1}=1,27$ ;  $p_{0,1}=0,0014$ ) и в конце лечения ( $p_{0,1}=0,0001$ ) значительно отличались. На фоне лечения у больных ГС определена значимая положительная динамика по восстановлению гармоничных типов АР ( $\chi^2_{1}=12,9$ ,  $p=0,003$ ).

В ГС в конце лечения у 19 человек (38,0%) определялись гармоничные типы АР (PT, PA). Напряженные типы АР были у 31 больного (62,0%), в том числе их крайние типы (PП, РС) – у 4 человек (8,0%). Противотуберкулезная терапия способствовала переходу напряженных типов АР в адекватные у 13 человек (26,0%), а положительная динамика, проявившаяся переходом крайних типов напряженных АР (PП, РС) в умеренные нарушения (PTH, PАН) – у 4 человек (8,0%)

В ГН-1 при поступлении на лечение гармоничные типы АР не определялись ни у одного больного. Распределение больных по типам АР отличалось от ГС: PTH – у 15,4%, PАН – у 63,5%. Крайние типы АР составили 21,1%.

На фоне терапии у 81,0% больных ГН-1 АР остались без динамики, а их восстановление до гармоничных типов выявлено только у 3 человек (5,8%). Крайние типы напряженных АР выявлены в 2,75 раз чаще, чем в ГС.

Исследование динамики ГРО у больных ГС и ГН-1 проводилось в комплексе с изучением показателя ЛЛИ. На фоне проводимого лечения у больных ГС отмечалась его нормализация до 98,0% больных. Динамика ЛЛИ у больных ГН-1 представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика лейкоцито-лимфоцитарного индекса у больных группы наблюдения 1

Значение ЛЛИ	Больные ГН-1			
	в начале лечения		в конце лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ЛЛИ $\leq$ 5,0	40	76,9	47	90,4
ЛЛИ $>$ 5,0	12	23,1	5	9,6
ИТОГО	52	100,0	52	100,0

Из таблицы видно, что высокий уровень показателя ЛЛИ, отражающий нарушение ГРО, в начале лечения определялся у 23,1% больных ГН-1. На фоне лечения данный показатель нормализовался у 7 человек (13,5%).

В общий комплекс оценки состояния ГРО входило динамическое наблюдение за показателями Н и R ФЭБК. У больных ГС динамика этих показателей была следующая: восстановление Н и R ФЭБК выявлено у 13 больных (26,0%). Состояние информационной энтропии и избыточности ФЭБК у больных ГН-1 представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Динамика избыточности и энтропии в конце лечения у больных группы наблюдения 1

Значение Н и R	Больные ГН-1			
	в начале лечения		в конце лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Н $\leq$ 1,5 R $\geq$ 35%	9	17,3	12	23,1
Н $>$ 1,5 R $<$ 35%	43	82,7	40	76,9
ИТОГО	52	100,0	52	100,0

Из Таблицы 16 следует, что у больных ГН-1 в конце лечения патологическое состояние Н и R ФЭБК было у 40 человек (76,9%). На фоне лечения выявлено перераспределение больных: у 7 человек (13,5%) – переход в патологическое состояние Н и R, а у 10 (19,2%) – восстановление этих показателей.

В конце лечения у больных ГС и ГН-1 имелись значимые отличия Н и R ФЭБК ( $p_{0,1}=0,0021$ ).

Глубина нарушения ГРО у больных ГС и ГН-1 отличалась. Состояние ГРО у больных ГС представлено в Таблице 7. Назначение этим больным противотуберкулезной терапии способствовало восстановлению ГРО ( $p=0,025$ ,  $z=2,23$ ): количество больных с состоянием ГРО в «зоне нормы» увеличилось до 38,0%, а количество больных с умеренными и глубоким нарушением ГРО уменьшилось на 24,0% и 1,9% соответственно.

В ГН-1 до назначения терапии ГРО в «зоне нормы» не определялось, умеренные нарушения были у 35 человек (67,3%), а глубокие – у 17 человек (32,7%). Состояния ГРО и динамика его нарушений на фоне противотуберкулезного лечения у больных ГН-1 представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамика нарушения гомеостатического равновесия организма у больных группы наблюдения 1 на фоне проводимого лечения

Степени нарушения ГРО	Обследованные больные ГН-1			
	в начале лечения		в конце лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
0-я степень	–	–	3	5,8
1-я степень	16	30,8	20	38,4
2-я степень	19	36,5	12	23,1
3-я степень	9	17,3	16	30,8
4-я степень	8	15,4	1	1,9
ИТОГО	52	100,0	52	100,0

Из Таблицы 17 видно, что лечение больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ не привело к значимым улучшениям состояния ГРО ( $t=164$ ,

$z=1,64$ ,  $p=0,0099$ ) и только у 3 человек (5,8%) отмечалось его восстановление. Количество больных с умеренными нарушениями ГРО снизилось всего лишь на 5,8%, а с глубокими осталась без изменений.

Оценка взаимосвязи показателей ГРО и ФВД в конце лечения показала, что в ГС для больных с ФВД в «зоне нормы» ГРО характеризовалось нормальным состоянием или его начальным нарушением ( $n=16$  человек, 32,0%).

У всех больных ГН-1 в конце лечения определялось нарушение ФВД, которое сопровождалось нарушениями ГРО: умеренное и выраженное нарушение – 32 (61,5%) и 17 человек (32,7%) соответственно.

Нарушение спирометрических показателей, глубокое нарушение ГРО сочетались с нарушением КЛК. Нарушение КЛК 3-й степени определялось на 8,4% чаще, чем с нарушением КЛК 2-й степени.

Сравнительная оценка уровня СРБ и состояния ЛО во взаимосвязи с глубиной нарушений ГРО показала, что в начале лечения у 11 человек (22,0%) ГС были патологические изменения ЛО, из которых у 81,8% больных они сочетались с умеренными нарушениями ГРО. В ГН-1 изменения ЛО выявлены у 24 человек (46,2%), у 10 (41,7%) из них – глубокие и выраженные нарушения ГРО.

Противотуберкулезное лечение значительно не повлияло на состояние ЛО. У больных ГС патологические изменения ЛП в конце лечения определены у 12 человек (24,0%), из них у 9 человек определялось нарушение состояния ГРО. У больных с неизменным ЛП в конце лечения определялось ГРО «в зоне нормы» или его нарушение 1-й степени. В «зоне нормы» ГРО было у 16 больных (32,0%), а ГРО 1-й степени нарушения – у 16 человек (32,0%). Динамика изменения ЛП во взаимосвязи с нарушениями ГРО у больных ГН-1 представлена в Таблице 18.

Из таблицы видно, что в конце лечения в ГН-1 количество больных с измененным ЛП увеличилось на 7,7%, количество больных с выраженными нарушениями ГРО и дислипидемией – на 5,8%. У этих больных изменения характеризовались дислипидемией с повышением содержания  $\beta$ -липопротеидов, без увеличения уровня общего холестерина.

Таблица 18 – Динамика липидного обмена у больных группы наблюдения 1 на фоне проводимого лечения

Степень нарушения ГРО	Характеристика липидного профиля у больных ГН-1			
	в начале лечения		в конце лечения	
	не изменен абс.ч. (%)	изменен абс.ч. (%)	не изменен абс.ч. (%)	изменен абс.ч. (%)
0-я степень	–	–	2 (3,8)	1 (1,9)
1-я степень	12 (23,1)	4 (7,7)	13 (25)	7 (13,5)
2-я степень	9 (17,3)	10 (19,2)	5 (9,6)	7 (13,5)
3-я степень	2 (3,8)	7 (13,5)	4 (7,7)	12 (23,1)
4-я степень	5 (9,6)	3 (5,8)	–	1 (1,9)

Динамическое наблюдение за состоянием ГРО в комплексе с параметрами СВО позволили выявить зависимость между степенью нарушения ГРО и уровнем СРБ. У больных ГС с СРБ в «зоне нормы» и его повышением имелись значимые отличия по глубине нарушения ГРО ( $U=119,0$ ;  $z=3,17$ ;  $p=0,011$ ): на фоне лечения количество больных с гиперпродукцией СРБ увеличилось до 32,0% (прирост – 6,0%), у 35,7% из них определялось нарушение ГРО с 3-й и 4-й степеней.

Распределение больных ГН-1 по содержанию СРБ и глубине нарушения ГРО отличалось от ГС и представлено в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика С-реактивного белка у больных группы наблюдения 1 на фоне лечения

Степени нарушения ГРО	Динамика СРБ у больных ГН-1			
	в начале лечения		в конце лечения	
	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)
0-я степень	–	–	3 (21,4)	–
1-я степень	10 (45,5)	6 (20,0)	5 (35,7)	15 (39,5)
2-я степень	9 (40,9)	10 (33,4)	5 (35,7)	7 (18,4)
3-я степень	2 (9,1)	7 (23,3)	1 (7,2)	15 (39,5)
4-я степень	1 (4,5)	7 (23,3)	–	1 (2,6)
ИТОГО	22 (100,0)	30 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)

Из таблицы следует, что в начале лечения повышение СРБ определялось у 30 больных (57,7%) ГН-1, из них у 46,7% больных ( $p=0,002$ ) определялись



выраженные нарушения ГРО. В конце лечения повышение СРБ было у 38 человек (73,1%), при этом имела высокая зависимость от глубины нарушения ГРО ( $U=159,6$ ,  $z=2,18$ ,  $p=0,027$ ).

В ходе исследования была изучена динамика частоты типов РО у больных ГС и ГН-1 и представлена на Рисунке 8.

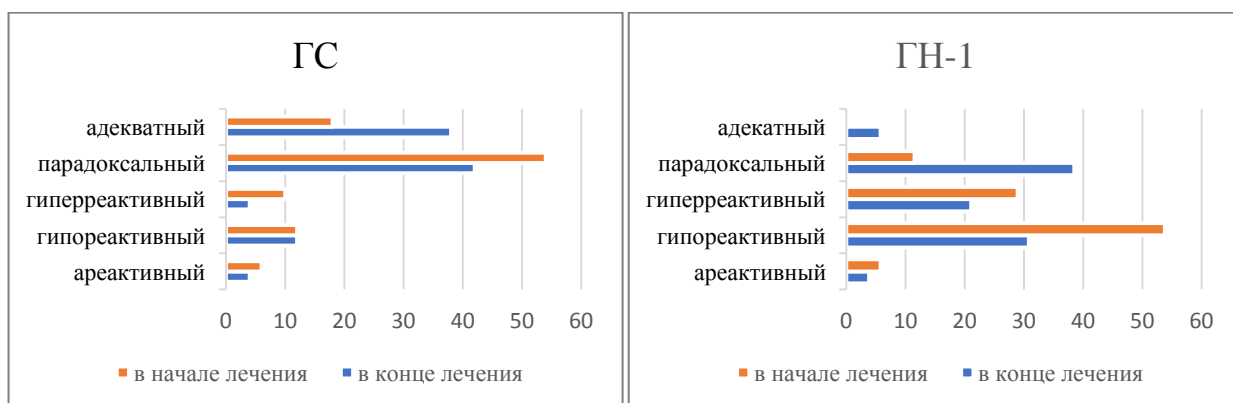


Рисунок 8 – Динамика типов реактивности организма на фоне проводимого лечения у больных группы сравнения и группы наблюдения 1

Как следует из рисунка, при поступлении на лечение адекватная РО была только у 9 человек (18,0%) ГС. Патологическая РО в начале лечения ГС и ГН-1 значительно различалась ( $p<0,001$ ) и проявлялась гиперреактивным, парадоксальным, гипореактивным и ареактивным типами.

Начальное и умеренное изменение патологической РО (гиперреактивный и парадоксальный типы) в ГС определено у 64,0% больных, в ГН-1 – у 40,4% больных. Выраженное и глубокое изменения (гипореактивный и ареактивный типы) РО – у 18,0% и 59,6% больных соответственно.

Противотуберкулезное лечение больных ГС и ГН-1 способствовало изменению типов РО ( $p<0,001$ ) со значимыми отличиями по восстановлению РО ( $p<0,05$ ). У больных в ГС отмечался переход ареактивных и гиперреактивных типов РО в адекватный у 38,0% (прирост на 20,0%). В ГН-1 значимого восстановления РО не произошло. Преход в адекватную реактивность был только у 5,8% больных ( $p=0,018$ ).

Характеристика исхода туберкулеза легких у больных ГС и ГН-1 проведена на основе определения ОТИ при контрольных рентгенологических исследованиях и приведена в Таблице 20.

Таблица 20 – Распределение больных ГС и ГН-1 в зависимости от остаточных туберкулезных изменений

Выраженность остаточных туберкулезных изменений	Исследуемые группы			
	ГС		ГН-1	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Малые	31	62,0	7	13,5
Умеренные	10	20,0	11	21,1
Выраженные	9	18,0	34	65,4
ИТОГО	50	100,0	52	100,0

Из нее следует, что у 41 больного (82,0%) ГС сформировались малые и умеренные ОТИ, которые сочетались с уменьшением выраженности интоксикационного синдрома, абациллированием и закрытием полостей распада в сроки до 4-6 месяцев. У 82,9% из них определялись ГРО в «зоне нормы» или начальное нарушение ГРО, которое проявлялось 1-й степенью.

У больных ГН-1 при завершении лечения малые и умеренные остаточные туберкулезные изменения выявлены только у 18 человек (34,6%), а выраженные – у 34 (65,4%), из них у 12 (35,9%) больных определялось глубокое и выраженное нарушение ГРО. У больных ГС и ГН-1 выявлены статистически значимые различия в формировании ОТИ ( $p_{0,1} < 0,001$ ).

Распределение больных ГС и ГН-1 по состоянию параметров ФВД и выраженности остаточных туберкулезных изменений произошло следующим образом: в ГС у 31 больного (62,0%) показатели ФВД в «зоне нормы» сочетались с малыми остаточными изменениями. Для больных с патологическим состоянием ФВД было характерно наличие умеренных и выраженных ОТИ ( $n=6$ , 12,0%).

В ГН-1 у 7 больных (13,5%) выявлены малые остаточные изменения. Умеренные и выраженные ОТИ были у 11 (21,1%) и 34 (65,4%) соответственно при смешанном характере нарушений ФВД.

У больных была изучена взаимосвязь состояния КЛК и выраженности ОТИ. В ГН-1 при нарушении КЛК 2-й степени малые ОТИ были у 3 человек (9,1%), умеренные – у 4 (12,2%), выраженные – у 13 (65,0%). Нарушение КЛК 3-й степени было у больных с умеренными и выраженными ОТИ у 3 (9,1%) и 10 (30,3%)

В исследовании проведена оценка взаимосвязи выраженности ОТИ и уровня СРБ, которая показала, что у больных ГС при повышенном содержании СРБ малые ОТИ выявлены у 6 (37,5%) человек, умеренные и выраженные – у 4 (25,0%) и 6 (37,5%) соответственно.

У большинства больных ГН-1 с гиперпродукцией СРБ отмечалось формирование выраженных ОТИ (n=28, 68,4%).

Сравнительный анализ состояния ГРО и выраженности ОТИ показал их различие у больных ГС и ГН-1. Распределение больных ГС и ГН-1 по выраженности ОТИ и степени нарушения ГРО представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Состояние исхода туберкулезного процесса и состояния гомеостатического равновесия организма

Степени нарушения ГРО	Остаточные туберкулезные изменения							
	малые		умеренные		выраженные		Всего	
ГС								
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
0-я степень	13	41,9	3	30,0	3	33,3	19	38,0
1-я степень	13	41,9	5	50,0	3	33,3	21	42,0
2-степень	3	9,7	2	20,0	1	11,1	6	12,0
3-степень	2	6,5	0	–	2	22,3	4	8,0
4-степень	–	–	–	–	–	–	–	–
итого	31	100,0	10	100,0	9	100,0	50	100,0
ГН-1								
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
0-я степень	–	–	–	–	3	8,8	3	5,8
1-я степень	2	28,5	5	45,5	13	38,3	20	38,5
2-я степень	1	14,3	5	45,5	6	17,6	12	23,1
3-я степень	4	57,2	1	9,5	11	32,4	16	30,7
4-я степень	–	–	–	–	1	2,9	1	1,9
ИТОГО	7	100,0	11	100,0	34	100,0	52	100,0

В ГС выраженные ОТИ сформировались только у 9 больных (18,0%), а в ГН-1 число таких больных увеличилось до у 34 больных (65,4%). Эти рентгенологические проявления сопровождались выраженными нарушениями ГРО, что в дальнейшем будет определять высокий риск обострения туберкулезного процесса [60].

Таким образом, назначение противотуберкулезной терапии у больных ГН-1 не привело к значимому восстановлению параметров кардиореспираторной системы и адаптивно-приспособительных реакций организма и при завершении стационарного этапа лечения у больных определялись признаки выраженного СВО, эндотелиальной дисфункции, ухудшение прогнозов по риску развития сердечно-сосудистых осложнений, недостаточное восстановление ГРО. Все эти нарушения, в свою очередь, повлияют на эффективность проводимого лечения и формирование выраженных ОТИ.

Из этого следует, что восстановление нарушенного ГРО и уменьшение СВО при сочетанной патологии является одной из важных составляющих в повышении эффективности проводимого лечения таких больных. Для решения этой задачи больным ГН-2 была назначена комплексная терапия с включением симвастатина и метилурацила.

## **Глава 5. ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНИЗМА И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Больным с сочетанной патологией туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ на фоне табакокурения, которые вошли в ГН-2, была назначена комплексная патогенетическая терапия. Эта терапия направлена на восстановление функционального состояния кардиореспираторной системы, а также на восстановление нарушенного ГРО с активацией его защитных систем и повышение эффективности лечения больных коморбидной патологией. Патогенетическая терапия осуществлялась с назначением препаратов симвмастатин и метилурацил в индивидуальном режиме. Применение данной терапии было направлено на подавление системного воспаления и восстановление нарушенного ГРО и во многом определяло эффективность проводимого лечения.

Эффективность проводимого лечения больных ГН-2 оценивалась при сопоставлении с больными ГН-1 по клиническим проявлениям, показателям кардиореспираторной системы, СВО, ЭД и ГРО. В начале лечения ГН-2 и ГН-1 были репрезентативны.

Динамическое наблюдение за параметрами кардиореспираторной системы, СВО, ЭД на фоне проводимой терапии показало отличие в исследуемых группах.

При оценке качества жизни, течения ХОБЛ и дальнейшего ее прогнозирования использовалась шкала ABCD, где учитывалось количество ежегодных обострений в анамнезе, результаты САТ-теста и mMRC-теста. Так в ГН-1 умеренное и выраженное влияния ХОБЛ на общее состояние больных и качество их жизни были определены у 36 человек (69,2%). В ГН-2 на фоне комплексного лечения преобладали больные с низким влиянием (26 человек, 63,2%), а умеренное и выраженное влияние определялось только у 12 человек

(36,8%). У 52,6% больных из них отмечалась тенденция к уменьшению рестриктивных нарушений и частичному восстановлению ФВД. В результате динамического наблюдения за состоянием ДСЛ у больных ГН-2 отмечалось незначительное улучшение КЛК.

В ГН-1 на фоне проводимой терапии с малосимптомным течением ХОБЛ и низким риском ее обострений (группа А) было 15 больных (28,8%), а с наиболее неблагоприятным течением ХОБЛ и выраженными клиническими проявлениями, частыми обострениями (группа D) было 20 человек (38,5%). Назначение больным ГН-2 комплексной терапии с применением патогенетической терапии, способствовало улучшению течения ХОБЛ, снижению частоты обострений и улучшению качества жизни больных ( $U=748,5$ ,  $p=0,04$ ): в группу А вошли 19 человек (50,0%) и только 6 (15,8%) вошли в группу D.

Исследование показало, что на фоне проводимой терапии у больных ГН-2 так же, как и в ГН-1, сохранялись патологические изменения миокардиального ( $n=20$  человек, 52,7%) и перегрузочного ( $n=5$  человек, 13,1%) вариантов по ЭКГ, но в ГН-2 они не носили прогрессирующий характер. Оценка вегетативной регуляции сердечной деятельности показала, что на фоне проводимой терапии отмечалось снижение симпатической активности более чем у половины у больных ГН-2.

Проведенная оценка состояния ЛО показала, что в начале лечения в обеих группах имелись дислипидемические нарушения. В ГН-1 и ГН-2 они были выявлены у 24 (46,2%) и 25 (65,8%) человек соответственно. Более чем у 10,0% больных нарушения липидного обмена сочетались с дефицитом массы тела, что говорило о тяжелых метаболических нарушениях, которые усугубляли ЭД. Применение патогенетической терапии с назначением симвастатина способствовало нормализации ЛП у 23 больных (60,5%).

Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах в начале лечения показала значимое различие ( $p_{0,1}<0,001$ ,  $p_{0,2}<0,001$ ): в ГС преобладали больные с малым и умеренным рисками развития осложнений, а в ГН-1 и ГН-2 чаще определялся высокий и очень высокий риски ( $p_{1,2}=1,0$ ).

Как следует из Таблицы 22 в ГН-2 в начале лечения умеренный риск выявлен у 18 человек (47,4%), высокий и очень высокий – у 20 человек (52,6%).

Таблица 22 – Динамика риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных группы наблюдения 2 на фоне проведенного комплексного лечения

Уровни риска осложнений по шкале Score	В начале лечения		В конце лечения	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Низкий	–	–	–	–
Умеренный	18	47,4	33	86,8
Высокий	18	47,4	5	13,2
Очень высокий	2	5,2	–	–
ИТОГО	38	100,0	38	100,0

Применение комплексного лечения способствовало улучшению прогнозов по сердечно-сосудистым рискам практически у всех больных ГН-2, а у 39,4% больных – снижению частоты развития высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых катастроф ( $p_{1,2}=0,0051$ ).

Комплексная терапия в ГН-2 способствовала также восстановлению показателей СВО со снижением уровня СРБ у 52,9% больных.

Оценка влияния СВО на варианты течения ХОБЛ показала, что в ГН-1 у 15 человек (39,4%) повышенное содержание СРБ сочеталось с наиболее неблагоприятным течением ХОБЛ (группа D). В ГН-2 распределение больных произошло иначе: при СРБ в «зоне нормы» течение ХОБЛ с низким риском обострений наблюдалось у 63,3% больных, при СРБ > 5 мг/л низкий риск обострений ХОБЛ был у 62,5% больных (выше, чем в ГН-1 на 7,2%). Практически у всех больных ГН-2 нормализация СРБ сочеталась с восстановлением ЛО и восстановлением функциональных параметров кардиореспираторной системы.

При изучении состояния типов АР в начале лечения у больных ГС и ГН-2 выявлены значимые отличия ( $p_{0,2}=0,009$ ). АР у больных ГС характеризовались их гармоничными типами или начальными нарушениями. У ГН-1 и ГН-2 состояние типов АР значимых отличий не имело. В этих группах преобладали больные с напряженными АР и их крайними типами.

Из Рисунка 9 видно, что в начале лечения ни у одного больного ГН-2 гармоничных типов АР (РТ и РА) не было. Напряженные типы АР с умеренным изменением (РТН и РАН) были у 30 больных (78,9%), крайние типы напряженных АР (РП и РС) определялись у 21,1% больного.

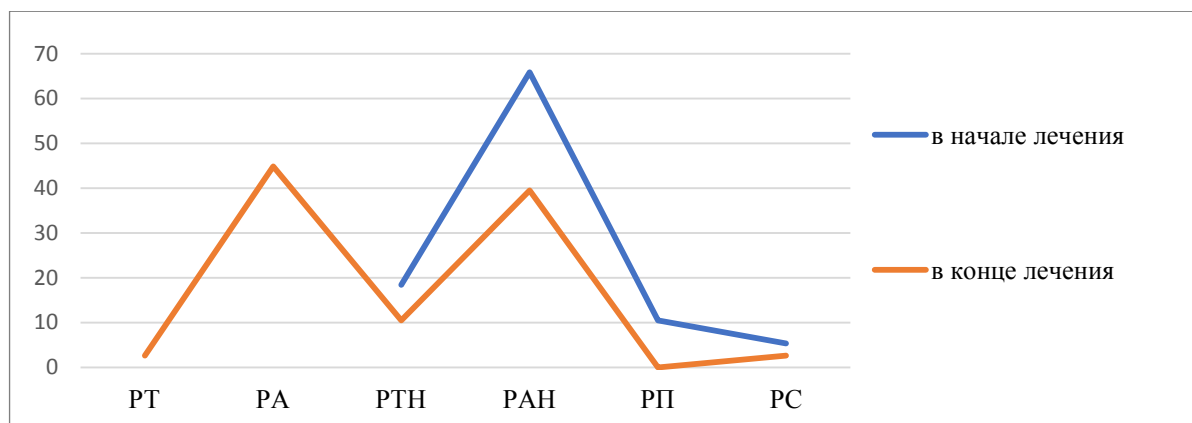


Рисунок 9 –Динамика типов адаптационных реакций у больных группы наблюдения 2 в начале и в конце лечения

Назначение патогенетической терапии способствовало восстановлению АР практически у всех больных, с переходом крайних типов АР в умеренные нарушения у 6 больных (15,8%), а в гармоничные типы АР (РТ и РА) у 19 больных (50,0%). Появление у больных ГН-2 гармоничных типов АР подтверждало положительное влияние назначения метилурацила. У больных ГН-1 на фоне стандартного лечения подобного восстановления не произошло ( $p_{1,2} < 0,0001$ ). Высокая частота восстановления АР у больных ГН-2 была сопоставима с состоянием АР у больных ГС ( $p_{0,2} = 0,26$ ;  $\chi^2_{1} = 1,27$ ).

При динамическом наблюдении за типами АР у больных исследуемых групп было выделено 5 типов РО. Для 41 больного (82,0%) ГС были характерны типы РО в зоне нормы или начальные их нарушения. В ГН-1 и ГН-2 преобладали больные с патологическими типами РО ( $p_{0,2} < 0,001$ ,  $p_{1,2} = 0,52$ ).

Из Таблицы 23 следует, что в начале лечения в ГН-2, как и в ГН-1, адекватной РО не было ни в одном случае.



Таблица 23 – Динамика типов реактивности организма у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ в процессе проводимого лечения

Типы РО	Этапы комплексного лечения больных			
	в начале лечения		в конце лечения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Адекватный	–	–	19	50,0
Гиперреактивный	9	23,7	1	2,6
Парадоксальный	9	23,7	14	36,9
Гипореактивный	17	44,7	4	10,5
Ареактивный	3	7,9	–	–
ИТОГО	38	100,0	38	100,0

Распределение больных в исследуемых группах по типам РО в конце лечения представлено на Рисунке 10.

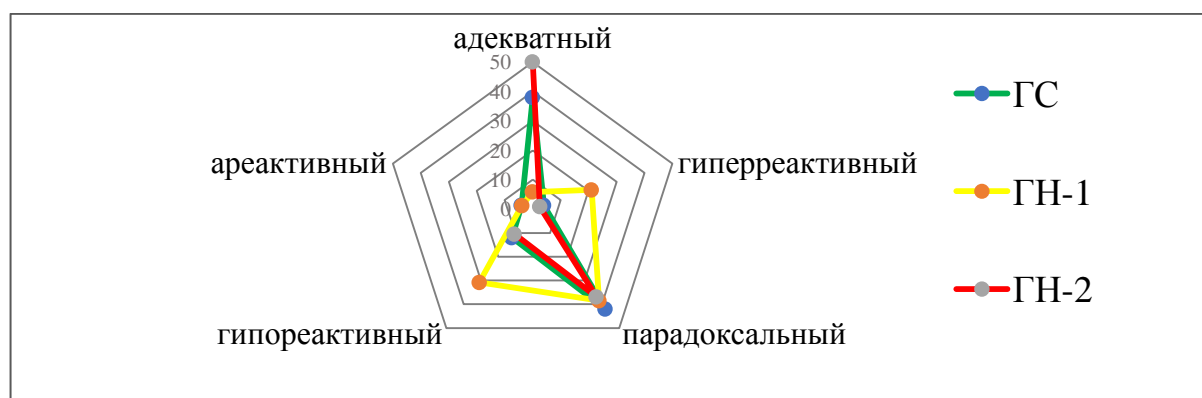


Рисунок 10 – Распределение больных исследуемых групп по типам реактивности организма в конце лечения

Более чем у половины больных ГН-2 определялся низкий уровень РО (n=20 человек, 52,6%). Из Рисунка 10 видно, что на фоне приема метилурацила в режиме адаптогена у больных ГН-2 отмечалось появление адекватного типа РО у 19 больных (50,0%) и уменьшение количества больных с низкой реактивностью с 44,7% до 10,5% ( $z=3,62$ ,  $p=0,0029$ ).

Динамическое наблюдение за ЛЛИ, Н и R ФЭБК при оценке ГРО, показало, что назначение патогенетической терапии повлияло на их состояние. Из Таблицы 24 следует, что проводимое лечение больных в ГН-2 повлияло

на улучшение ЛЛИ: ЛЛИ $\leq$ 5,0 определялся у 37 больных (97,4%), что было практически сопоставимо с ГС.

Таблица 24 – Динамика лейкоцито-лимфоцитарного индекса у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения

Клиническая группа	Значение ЛЛИ	В начале лечения		В конце лечения	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
ГН-1	ЛЛИ $\leq$ 5,0	40	76,9	47	90,4
	ЛЛИ $>$ 5,0	12	23,1	5	9,6
	ИТОГО	52	100,0	52	100,0
ГН-2	ЛЛИ $\leq$ 5,0	27	71,1	37	97,4
	ЛЛИ $>$ 5,0	11	28,9	1	2,6
	ИТОГО	38	100,0	38	100,0

Динамическое наблюдение за Н и R ФЭБК, показало их отличие у больных ГС, ГН-1 и ГН-2 ( $p_{0,1}=0,0021$ ,  $p_{1,2}<0,001$ ). На фоне стандартной терапии у больных ГС и ГН-1 произошла нормализация показателей информационной избыточности и энтропии, которые определялись только у 6,0% обследованных.

Назначение патогенетической терапии способствовало восстановлению Н и R ФЭБК у больных ГН-2 до 84,2% (прирост – 63,1%). ( $\chi^2_2=33,16$ ;  $p=0,00001$ ). Полученные результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Динамика энтропии и избыточности форменных элементов белой крови группы наблюдения 1 и группы наблюдения 2 при поступлении и в конце лечения

Клиническая группа	Значение Н и R	В начале лечения		В конце лечения	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
ГН-1	Н $\leq$ 1,5 R $\geq$ 35%	9	17,3	12	23,1
	Н $>$ 1,5 R $<$ 35%	43	82,7	40	76,9
	ИТОГО	52	100,0	52	100,0
ГН-2	Н $\leq$ 1,5 R $\geq$ 35%	8	21,1	32	84,2
	Н $>$ 1,5 R $<$ 35%	30	78,9	6	15,8
	ИТОГО	38	100,0	38	100,0

Изучение состояния и глубины нарушения ГРО при поступлении на лечение и в динамике показало различия (Таблица 26).

Таблица 26 – Степени нарушения ГРО у больных ГН-1 и ГН-2 в конце лечения

Степени нарушения ГРО в конце ХТ	Клиническая группа обследуемых			
	ГН-1		ГН-2	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
0-я степень	3	5,7	19	50,0
1-я степень	20	38,5	17	44,7
2-я степень	12	23,1	2	5,3
3-я степень	16	30,8	–	–
4-я степень	1	1,9	–	–
ИТОГО	52	100,0	38	100,0

У больных ГН-1 в начале лечения определялись глубокие и выраженные его нарушения, а применение стандартной терапии к значимой динамики по восстановлению ГРО не привело ( $t=164$ ,  $z=1,64$ ,  $p=0,0099$ ).

Из Таблицы 26 следует, что глубокие и выраженные нарушения ГРО сохранялись у трети больных (32,7%), а его восстановление до «зоны нормы» отмечалось только у 3 больных (5,7%). Назначение больным патогенетической терапии способствовало восстановлению глубокого и выраженного нарушения ГРО у 50,0% до умеренных его нарушений ( $z=5,29$ ,  $p<0,001$ ) и у 50,0% больных – до «зоны нормы».

У больных ГН-1 и ГН-2 проведена оценка вариантов течения ХОБЛ и рисков ее обострения во взаимосвязи с состоянием ГРО (Таблица 27).

Из Таблицы 27 следует, что на фоне лечения у больных ГН-1 при ГРО в «зоне нормы» или при его умеренном нарушении малосимптомное течение ХОБЛ с низким риском ее обострений было у 7 больных (13,5%), а в ГН-2 на фоне патогенетической терапии – у 19 больных (50,0%).

Таблица 27 – Распределение больных ГН-1 и ГН-2 по вариантам течения ХОБЛ и степени нарушения ГРО в конце проводимого лечения

Степени нарушения ГРО	Варианты течения ХОБЛ у больных ГН-1 и ГН-2				
	А, абс.ч. (%)	В, абс.ч. (%)	С, абс.ч. (%)	Д, абс.ч. (%)	Всего, абс.ч. (%)
ГН-1					
Отсутствуют	1 (33,3)	–	–	2 (66,7)	3 (100,0)
Умеренные	6 (18,7)	11 (34,3)	3 (9,3)	12 (37,5)	32 (100,0)
Выраженные	8 (47,4)	3 (17,6)	–	6 (35,3)	17 (100,0)
ГН-2					
Отсутствуют	9 (47,4)	4 (21,1)	4 (21,1)	2 (10,6)	19 (100,0)
Умеренные	10 (52,6)	1 (5,2)	4 (21,1)	4 (21,1)	19 (100,0)
Выраженные	–	–	–	–	–

У больных ГН-2 значительное восстановление ГРО находилось во взаимосвязи с уменьшением проявлений СВО ( $U=33$ ,  $z=-3,09$ ,  $p=0,001$ ), снижением уровня СРБ и уменьшением эндотелиальной дисфункции с нормализацией ЛО у 29 больных (76,4%).

В ГН-1 подобного восстановления выявлено не было: повышенное содержание СРБ и дислипидемия сохранялись у 46,2% больных с выраженным нарушением ГРО. Полученные результаты представлены в Таблицах 28, 29.

Таблица 28 – Распределение больных ГН-2 по степени нарушения гомеостатического равновесия организма и уровню С-реактивного белка в начале и конце комплексного лечения

Степени нарушения ГРО	Динамика уровня СРБ у больные ГН-2			
	в начале лечения		в конце лечения	
	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)	$\leq 5$ мг/л абс.ч. (%)	$> 5$ мг/л абс.ч. (%)
Отсутствуют	–	–	19 (63,3)	–
Умеренные	18 (85,7)	12 (70,6)	11 (36,7)	8 (100,0)
Выраженные	3 (14,3)	5 (29,4)	0	–
ИТОГО	21 (100,0)	17 (100,0)	30 (100,0)	8 (100,0)

Оценка взаимосвязи функциональных параметров кардиореспираторной системы с состоянием СВО, эндотелиальной дисфункцией и ГРО показала,

что у больных ГН-2 восстановление ГРО до «зоны нормы» или его начального нарушения характеризовалось более благоприятным течением ХОБЛ с меньшими клиническими проявлениями, восстановлением функции дыхательной системы, уменьшением проявлений СВО, нормализацией ЛП и снижением рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 29 – Динамика состояния липидного обмена у больных группы наблюдения 2 на фоне проводимого лечения

Глубина нарушения ГРО	В начале лечения		В конце лечения	
	не изменено, абс.ч. (%)	изменено, абс.ч. (%)	не изменено, абс.ч. (%)	изменено, абс.ч. (%)
Отсутствуют	–	–	17 (44,8)	1 (2,6)
Умеренные	12 (31,6)	18 (47,4)	19 (50,0)	1 (2,6)
Выраженные	1 (2,6)	7 (18,4)	–	–
ИТОГО	13 (34,2)	25 (65,8)	36 (94,8)	2 (5,2)

Проведенные выше взаимосвязи показали, что активность туберкулезного воспаления и его выраженность, эндотелиальная дисфункция влияют на состояние ГРО и в дальнейшем определяют эффективность проводимого лечения и выраженность формирования ОТИ.

У больных ГС выраженные ОТИ сформировались у 9 больных (18,0%), а в ГН-1 – у 34 (65,4%). При изучении влияния ГРО на формирование ОТИ было выявлено, что его нарушение определяло большую частоту формирования выраженных ОТИ ( $H = 2,140 = 32,51$ ;  $p < 0,0001$ ). Назначение комплексной терапии больным ГН-2 способствовало улучшению исхода туберкулеза. Положительная динамика по восстановлению ГРО способствовала формированию малых и умеренных ОТИ у 73,7% больных ( $R_s = 0,46$ ,  $p = 0,003$ ). Выраженные ОТИ сформировались только у 10 человек (26,3%).

У больных ГН-2 на фоне комплексного лечения вместе с формированием малых ОТИ отмечалось и частичное восстановление респираторной функции. Низкое влияние ХОБЛ на общее состояние и более благоприятное малосимптомное ее течение с низким риском обострений, проявлялись

функциональными нарушениями спирометрии по обструктивному типу, с преобладанием более благоприятных вариантов течения ХОБЛ. У этих больных в 2 раза чаще определялось низкое влияние ХОБЛ на общее состояние и более благоприятное малосимптомное ее течение с низким риском обострений ( $U=748,5$ ,  $p=0,04$ ).

Таким образом, по результатам проведенных исследований в ГН-1 и ГН-2 выявлено высокое влияние ХОБЛ на состояние кардиореспираторной системы, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, ГРО и их динамику на фоне лечения, а также исходы туберкулезного процесса и особенности течения самой ХОБЛ. В исследовании выявлено существенное влияние комплексной патогенетической терапии на восстановление этих параметров и повышение эффективности лечения больных с сочетанной патологией.

***Клинический пример больного с коморбидной патологией*** на фоне курса ПТТ, бронходилатационной терапии Больная Б., женщина 43 лет. Поступила на лечение в стационар с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+) МЛУ. ХОБЛ 2-й степени. Из анамнеза туберкулезом ранее не болела, стаж табакокурения 22 года, выкуривает по 10 сигарет в сутки, ИКЧ=11 пачко/лет, степень НЗ – умеренная. профессиональной вредности не имела. Образ жизни: гиподинамия. В клинической картине на момент поступления преобладал выраженный интоксикационный синдром: лихорадка до 38,5, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, вялость, сонливость. При рентгенологическом обследовании: объем поражения легочной ткани более 2-х бронхолегочный сегментов. В клиническом анализе крови:  $E_r=2,5$ ,  $H_b=78$ ,  $Leu=5,6$ ,  $P/я=15$ ,  $C/я=52$ ,  $E_o=1$ ,  $Lym=17$ ,  $Mon=15$ ,  $COЭ=74$ . В мокроте бактериоскопически КУМ+. В общем анализе мочи без патологических изменений. Дополнительно было проведено исследование состояния респираторной и кардиоваскулярной системы. При спирометрии нарушения смешанного характера:  $ОФВ1=1,56$  (56%), индекс Тиффно=69,8. По данным ПСЛ суммарный легочный кровоток в левом легком

составляет 46,6%, в правом – 53,4%; 2-я степень одышки по шкале mMRC, сильное влияние на качество жизни больной (Рисунок 11). Состояние сердечно-сосудистой системы: АД=100/70 мм рт. ст., ЧСС=82 в минуту. ЭКГ: P=0,15, QRS=0,14, RR=0,74, QT=0,28, PQ=0,22. ИМТ=17,3, ОХ=6,1 ммоль/л, дислипидемия, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, индекс Хильденбрандта 3,5.

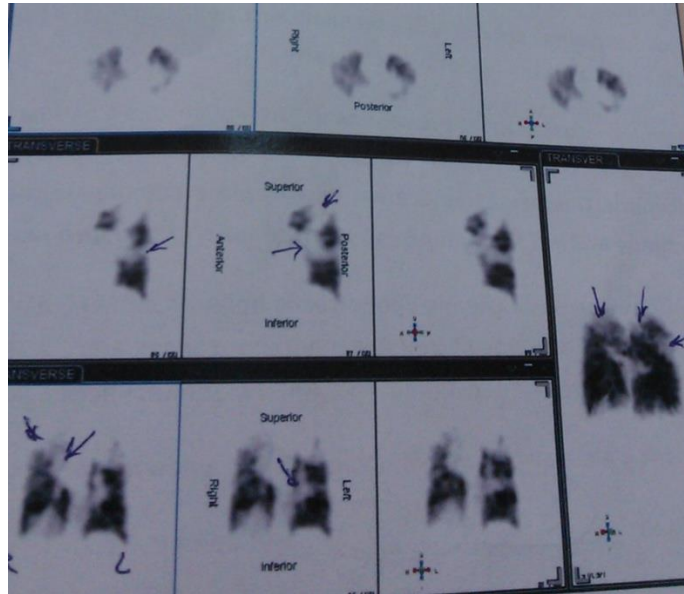


Рисунок 11 – Сцинтиграфия больного с коморбидностью

Белковый спектр:  $\alpha_1=1,5$ ,  $\alpha_2=10,5$ ,  $\beta=13,1$ ,  $\gamma=32,7$ ; СРБ=52,2; Н=1,87.

Определение типа АР показало, что на момент поступления абс. ч. Lym=0,95, тип АР – РС. Динамический контроль клинического анализа крови (форменных элементов белой крови) позволил определить 4-ю степень нарушения ГРО и ареактивный тип РО.

Больная получала стандартный курс терапии. При завершении стационарного этапа лечения пациентка отмечала улучшение общего состояния, уменьшение слабости, нормализацию температуры. Рентгенологическое обследование показало, что сформировались выраженные ОТИ, с многочисленными очагами и остаточными полостями распада, пневмофиброзом. Абациллирована по микроскопии. Клинический анализ крови: Eг=2,53, Hb=84, Leu=4,37, П/я=11, С/я=60, Баз=1, Eo=3, Lym=13, Mon=12, СОЭ=66, Абс.ч.л.=0,57,

Тип АР-РС, ЛЛИ Н=1,73, R=25,6. У больной определялась 3-я степень нарушения ГРО и ареактивный тип РО. Общий холестерин 6,5 ммоль/л., сохраняющаяся дислипидемия. Функциональное состояние дыхательной системы характеризовалась ухудшением параметров  $ОФВ_1=1,49$ , индекс Тиффно=69,1 и значительным снижением КЛК. При завершении стационарного этапа для больной определен высокий риск сердечно-сосудистых катастроф с учетом шкал Score. По результатам комплексной оценки течения и рисков обострения по шкале ABCD больной относился к группе D.

***Клинический пример больного с сочетанной патологией*** на фоне лечения ПТТ, бронходилатационной терапии в комплексе с патогенетической терапией. Больной, мужчина 34 года поступил на лечение в стационар с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+) МЛУ. ХОБЛ 2-й степени. На момент поступления предъявлял жалобы на длительный субфебрилитет, эмоциональную лабильность, вялость, сонливость. Из анамнеза: туберкулезом заболел впервые, стаж табакокурения 16 лет по 25 сигарет в сутки, ИК =20 пачко/лет, степень никотиновой зависимости – умеренная. Образ жизни активный, профессиональных вредностей не имел. По данным рентгенограммы объем поражения легочной ткани был более 2-х бронхолегочных сегментов. В клиническом анализе крови  $E_r=4,25$ ,  $H_b=112$ ,  $Leu=3,6$ ,  $П/я=6$ ,  $С/я=50$ ,  $E_o=2$ ,  $Lym=31$ ,  $Mon=11$ ,  $СОЭ=51$ . В мокроте – КУМ+.

Дополнительно проведено исследование состояния кардиореспираторной системы, показателей СВО и определено состояние ГРО и РО. По данным спирометрии  $ОФВ_1=2,8$  (56,4%), индекс Тиффно=43,7%. Степень одышки по mMRC 2-й степени, по САТ-тесту сильное влияние на качество жизни больной, Состояние сердечно-сосудистой системы показало, что у больного АД=110/70 мм рт. ст., ЧСС=84 уд/мин., по данным ЭКГ P=0,8, QRS=0,14, RR=0,8, QT=0,58, PQ=0,14 определен синусовый ритм, неполная блока правой и левой ножек пучка Гиса, удлинение интервал QT, признаки гипертрофии левого желудочка. ИХ=3,9, САТ=1, mMRC=2, ИМТ=21,5, общий холестерин –



6,1 ммоль/л, дислипидемия (повышение ЛПНП). В биохимическом анализе крови уровень СРБ=12 мг/л, высокий риск по Score.

При определении состояния ГРО выявлено, что абс.ч.л.=1,1, ЛЛИ=3,21, Н=1,73, R=25,47. Тип AP – PC, 3-я степень нарушения ГРО. Динамический контроль клинического анализа крови (ФЭБК) позволил определить гипореактивный тип РО.

Через 6 месяцев комплексной терапии сформировались умеренные ОТИ, в виде единичных очаговых изменений и диффузного пневмофиброза (Рисунок 12).

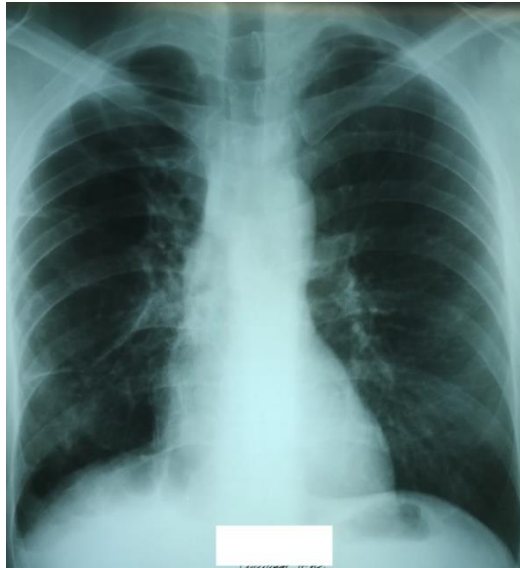


Рисунок 12 – Рентгенограмма органов грудной полости на этапе завершения лечения

ОФВ<sub>1</sub>=3,1 индекс Тиффно=47,4, Через 6 недель после начала лечения выявлена нормализация ЛО: общий холестерин 5,4 ммоль/л, нормализация липидного профиля, Kf ater=0. Клинический анализ крови: Eг=4,4, Hb=142, Leu=8,3, П/я=2, С/я=67, Баз=1, Eo=1, Lym=21, Mon=8, СОЭ=9, Абс.ч.л.=1,74, ЛЛИ=4,7, Н=1,38, R=40,69, ГРО в «зоне нормы», адекватная реактивность организма. Для больного определен умеренный риск сердечно-сосудистых катастроф с учетом шкал Score. По результатам комплексной оценки течения и рисков обострения по шкале ABCD больной относился к группе с низким риском обострений и малосимптомным течением (группа А).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях распространенность туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ остается на достаточно высоком уровне и попрежнему является одной из важных причин бронхолегочной заболеваемости и смертности не только в России, но и во всем мире. Наличие у больных туберкулезом ХТИ в анамнезе способствует формированию у них ХОБЛ [32, 96, 147].

Сочетанное течение туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ представляет собой взаимно отягощающее состояние. На фоне течения ХОБЛ туберкулезный процесс протекает значительно тяжелее, сопровождается выраженной интоксикацией, распадом легочной ткани и бактериовыделением [93, 103, 130].

При сочетанной патологии воспалительный ответ усиливает активность туберкулезного воспаления в органах дыхания и способствует развитию у больных туберкулезом системных проявлений, изменениям вегетативной регуляции с активацией симпатико-адреналовой системы, и в том числе, работы сердца, ЭД, дислипидемии, мультифокального атерогенеза и быстрому развитию сердечно-сосудистых осложнений [108, 175].

Тяжелое течение ХОБЛ и туберкулеза у больных при их сочетании о недостаточной эффективности проводимого стандартного лечения, а повышение его эффективности зависит не только от качественного проведения этиотропной терапии, но и от восстановления нарушенного состояния адаптивно-приспособительных систем организма [14, 119].

Снижение выраженности СВО и коррекция ЭД у больных ХОБЛ способствуют повышению эффективности проводимого лечения, улучшению состояния параметров кардиореспираторной системы и исхода заболевания [18].

Для проведения активационной патогенетической терапии во фтизиатрии разработаны и применяются эффективные методы в том числе медикаментозного воздействия на организм. При этом вопросы коррекции адаптивно-

приспособительных механизмов и восстановление состояния ГРО у больных туберкулезом в сочетании ХОБЛ в доступной литературе освещены недостаточно.

Для уменьшения СВО и активации защитных систем организма у больных с бронхолегочной патологией, таких как саркоидоз, ХОБЛ, ревматоидный артрит туберкулез использовались плейотропные эффекты статинотерапии и медикаментозные средства пуринового ряда [3, 14, 27, 70].

Имеются немногочисленные данные об особенностях клинического течения туберкулеза легких и ХОБЛ, данные о состоянии кардиореспираторной системы, но данных о взаимосвязи этих показателей с исходом у них туберкулезного процесса и вариантами течения ХОБЛ ранее не проводилось. Также для больных с сочетанной патологией клинические проявления заболеваний ранее не сопоставлялись с показателями ГРО и типами РО. В доступной литературе не обнаружено сведений о результатах комплексного лечения с применением статинотерапии и патогенетической терапии, направленной на восстановление деятельности регуляторных центров организма больных.

Учитывая особенности течения сочетанной патологии было проведено исследование, целью которого стали оптимизация комплексного обследования и повышение эффективности лечения больных туберкулезом с ХТИ и ХОБЛ с назначением противотуберкулезной терапии и применением симвастатина и метилурацила на госпитальном этапе лечения.

Задачами исследования были:

1. Оценить состояние основных клинических характеристик туберкулеза и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации, функциональных нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, определить их взаимосвязь с системным воспалительным ответом и показателями гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом органов дыхания при изолированном течении и в сочетании с ХОБЛ в начале лечения.

2. Оценить динамику показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем в комплексе с состоянием системного воспалительного ответа, особенностями течения ХОБЛ, гомеостатического равновесия организма

и выраженности остаточных туберкулезных изменений на фоне противотуберкулезного лечения у больных исследуемых групп.

3. Оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и определить взаимосвязь показателей системного воспалительного ответа и сердечно-сосудистых рисков с состоянием гомеостатического равновесия организма на фоне стандартных схем лечения у больных туберкулезом органов дыхания и у больных с сочетанной патологией.

4. Оценить эффективность комплексной терапии у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ при назначении противотуберкулезных препаратов и патогенетической терапии.

5. Оптимизировать комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с разработкой алгоритма.

Материалами исследования явились данные клиничко-рентгенологических, лабораторных обследований и лечения больных с верифицированным диагнозом туберкулеза легких, ХТИ и ХОБЛ. Они включают сведения о 72 практически здоровых пациентах, 50 больных туберкулезом легких без ХОБЛ и 90 больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, которые лечились в период с сентября 2013 по сентябрь 2019 гг. на базах кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и ГБУЗ ЛО «Волховская МБ». Порядок обработки результатов исследований был традиционным с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4.

В исследовании выделено 3 группы больных – группа контрольная (ГК) из 72 здоровых пациентов, группа сравнения (ГС) – из 50 больных туберкулезом легких без ХОБЛ, группа наблюдения (ГН) – из 90 больных туберкулезом легких на фоне табакокурения и ХОБЛ. ГН была разделена на группу наблюдения 1 (ГН-1) из 52 больных туберкулезом легких с ХОБЛ, которые лечились только ПТТ и группу наблюдения 2 (ГН-2) из 38 больных туберкулезом легких с ХОБЛ, получавших ПТТ в комплексе с симвастатином и метилурацилом. В исследовании

было учтено, что в исследуемых группах больных с метаболическим синдромом не было. Больные ГС и ГН по ИМТ значимых отличий не имели ( $F_1=0,15$ ;  $p=0,069$ ), при этом у части больных ГН выявлен дефицит массы тела в сочетании с нарушениями с нарушениями ЛО.

ГК создана для оценки параметров кардиореспираторной системы и уровня ГРО у здоровых лиц сравнения с таковыми показателями у больных ГС и ГН.

Больным ГС и ГН были проведены стандартные общеклинические исследования, также выполнена спирометрия, ПСЛ, проведена оценка ЭКГ и ЛП, определен риск преждевременной смертности с использованием шкал Score. Рассчитан ИК и степень никотиновой зависимости (тест Фаргестрема), изучено качество жизни на основе опросников и вопросников mMRC, CAT-test, варианты течения ХОБЛ по шкалам ABCD. Проведена комплексная оценка состояния СВО, ГРО и их взаимосвязи с параметрами кардиореспираторной системы: определены белковый спектр крови, уровень СРБ, липидограмма, типы АР и типы РО, Н и R ФЭБК и белковых фракций, рассчитан ЛЛИ, определена степень нарушения ГРО.

У больных с сочетанной патологией исходы туберкулезного процесса оценивались во взаимосвязи с течением ХОБЛ, рисками обострений, степенью влияния заболеваний на качество жизни больных.

Проведена оценка состояния основных показателей кардиореспираторной системы, СВО, ЭД, состояния и динамики ГРО, РО и эффективности лечения в группах и подгруппах больных.

В качестве патогенетической терапии больным был назначен симвастатин и метилурацил в индивидуализированном режиме.

Критериями включения больных в исследование являлись: впервые установленный инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких; ХТИ в анамнезе; ХОБЛ 1-3-й стадий заболевания, установленная по данным ФВД, отказ от табакокурения, стандартная базовая терапия по ведению больных ХОБЛ. Критериями исключения больных из исследований являлись: наличие соматической внелегочной патологии в стадии обострения; токсические поражения, вызванные алкоголизацией и/или употреблением, психоактивных

веществ, ХОБЛ 4-й стадии с выраженной дыхательной недостаточностью и реконструктивными изменениями интерстиция; перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение 1-4-й степеней, наличие у больных ВИЧ-инфекции.

Участие в исследовании являлось полностью добровольным, всем больным разъяснены его цели и задачи, получены письменные согласия, которые согласованы с этической комиссией ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Возраст обследованных больных колебался от 20 до 69 лет, а средний возраст составил  $39,7 \pm 12,2$  лет. Среди них мужчин было – 134 человека (63,2%), женщин – 78 (36,8%).

В исследовании были учтены клиническая картина заболевания, частота простудных заболеваний, повседневная двигательная активность, характер одышки, состояние сердечно-сосудистой системы. Для больных ГН-1 и ГН-2 были характерны частые простудные заболевания, низкая двигательная активность, одышка смешанного характера, повышенное артериальное давление.

Больные ГН-1 и ГН-2 были сопоставимы по уровню индекса курения ( $U=901$ ,  $p=0,48$ ), его среднее значение было 20,5 пачко/лет, а максимальное значение – 50 пачко/лет. По степени никотиновой зависимости больные ГН-1 и ГН-2 также не имели значимых отличий ( $U=885$ ,  $p=0,4$ ): низкая степень НЗ была у 17 человек (18,9%), средняя степень – у 39 (43,3%), высокая и очень высокая степени у 34 человек (37,8%).

В зависимости от объема поражения легочной ткани распределение больных в группах произошло следующим образом: объем поражения до 2-х бронхолегочных сегментов определялся у 32 (64,0%) человек в ГС и 28 (31,1%) человек в ГН, а более 2-х сегментов – у 18 (36,0%) в ГС и 62 (68,9%) в ГН.

У больных ГС до начала лечения деструкция в легочной ткани и бактериовыделение определялись у 25 (50,0%) человек и 21 (42,0%) человека соответственно, в ГН-1 – у 39 (78,0%) и 31 (59,6%) человек, в ГН-2 у 25 (65,8%) и 24 (63,2%). При изучении мокроты на чувствительность к противотуберкулезным

препаратам, лекарственно устойчивые МБТ обнаружены у 10 (20,0%) человек ГС, у 14 (26,0%) человек в ГН-1 и у 10 (26,3%) в ГН-2.

У больных туберкулезом органов дыхания при изолированном течении и при его сочетании с ХОБЛ также имелись изменения в состоянии кардиореспираторной системы ( $p < 0,001$ ).

Клинически это проявлялось одышкой разной степени выраженности и степенью влияния на качество жизни больных ( $U=989,5$ ;  $p > 0,0001$ ). В ГС у 33 человек (66,0%) одышки при выполнении физической нагрузки не выявлено, 1-й и 2-й степеней – у 17 (34,0%), одышка 3-й и 4-й степеней не было выявлено ни у одного больного. У всех больных ГН отмечалась одышка, но их распределение по степеням выраженности одышки выглядело иначе: одышка 1-й и 2-й степеней – у 64 (71,2%), а 3-й и 4-й степени – у 5 (5,5 %) соответственно.

В ГС у 70,0% больных определена низкая степень влияния заболевания на качество жизни, а у больных в ГН сочетанная патология привела к ухудшению качества их жизни, с преобладанием умеренного, выраженного и очень выраженного влияния, которое отмечалось у 68,9%.

Функциональные параметры дыхательной системы у всех больных КГ находились в «зоне нормы», в ГС функциональные параметры в «зоне нормы» были 64,0% больных, а в ГН у всех больных ФВД характеризовалась разной степенью нарушения проходимости дыхательных путей, снижением  $ОФВ_1$ .

У 65,5% больных с преобладанием функциональных изменений по смешанному типу были выраженные и резко выраженные нарушения КЛК, которые развивались уже на ранних стадиях ХОБЛ при минимальных клинических проявлениях.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы, которая проводилась с учетом результатов ЭКГ, индекса Хильденбрандта, показала, что в ГС у 16 человек (32,0%) патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись нарушениями проводимости функционального характера, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, метаболическими нарушениями миокарда. У больных ГН определена высокая частота патологических вариантов

ЭКГ с изменением положения электрической оси сердца, вовлечением в процесс правых и левых отделов сердца с ремоделированием миокарда ( $\chi^2_1=19,34$ ,  $p<0,0001$ ). Оценка влияния регуляторных систем организма, и, в частности, вегетативной нервной системы на работу миокарда и состояние сосудов, показала, что симпатикотоническое влияние было у 9 человек (18,0%) ГС, ваготоническое – у 2 человек (4,0%), у остальных оно было в «зоне нормы», а в ГН – у 34 человек (37,8%), 1 человека (1,1%) и 61,1 % больных соответственно.

Проведен мультифокальный лабораторный анализ системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые оценивались по протеинограмме, энтропии и избыточности белковых фракций, уровню СРБ и ЛП. Комплексная оценка СВО характеризовалась ее выраженными изменениями и неблагоприятным течением ХОБЛ, а в ГН такие больные выявлялись в два раза чаще ( $\chi^2_1=9,02$ ;  $p=0,0027$ ), чем в ГС (n=47 человек, 52,2%).

Оценка взаимосвязи состояния СВО и ЭД у больных ГС значимой зависимости их показателей не выявила ( $p=0,44$ ). В ГН системное воспаление повлияло на развитие ЭД, которая была определена также лабораторно 60,0% больных. Выраженный СВО способствовал развитию ЭД даже у больных с дефицитом массы тела ( $\chi^2_1=7,38$ ;  $p=0,00066$ ), что определяло дальнейшее неблагоприятное течение ХОБЛ и быстрое развитие сердечно-сосудистой патологии. Оценка риска развития этих осложнений с учетом шкал Score показала, что в ГС низкий и умеренный риск был у 48 человек (96,0%), в ГН произошло нарастание высокого и очень высокого рисков у 43,3% больных, а умеренного риска у 56,7% больных.

СВО и ЭД в свою очередь повлияли на состояние ГРО у этих больных. Комплексная оценка состояния ГРО показала, что для всех обследованных пациентов КГ было характерно наличие гармоничных типов АР. У больных ГС и ГН распределение по типам АР отличалось. У больных ГН гармоничные типы АР не определены ни у одного больного, а напряженные АР проявлялись их крайними типами – РП и РС в 2,6 раза чаще, чем у больных ГС. В ГН крайние типы напряженных АР чаще встречались у больных с объемом поражения более



2-х сегментов в 2,7 раз, статистически значимо чаще при наличии распада в легочной ткани ( $\chi^2_3=4,58$ ,  $p=0,20$ ). В ГС и ГН выявлено значимое отличие по типам АР и наличию бактериовыделения ( $\chi^2_1=4,73$ ,  $p=0,029$ ): у больных с бактериовыделением чаще определялись патологические типы АР. Выраженный интоксикационный синдром чаще определял крайние типы АР: умеренный и выраженный ИС при напряженных АР определялся у 32 больных (64,0%) ГС ( $\chi^2_4=10,07$ ,  $p=0,039$ ) и 71 больного (78,8%) ГН ( $\chi^2_2=16,23$ ,  $p=0,0003$ ).

Динамическое наблюдение за типами АР в начале лечения показало, что исследуемые группы отличались по РО, с преобладанием у больных ГН низкого уровня реактивности систем ( $p_{0,2}<0,001$ ,  $p_{1,2}=0,52$ ).

При определении степеней нарушения ГРО установлено, что глубина их нарушений у больных ГС и ГН значимо отличалась ( $U=1210$ ;  $p<0,001$ ). В ГС ГРО в «зоне нормы» выявлено у 6 больных (12,0%) ГС, в ГН таких больных не было вообще. В тоже время в ГС преобладали больные с 1-й и 2-й степенями нарушения, а в ГН преобладали больные с 3-4-й степенями нарушений ( $p=0,008$ ).

В исследовании проведена взаимосвязь между глубиной нарушения ГРО и стадиями ХОБЛ. У больных с ХОБЛ 1-й стадии в основном были определены начальные нарушения ГРО и выявлены у 77,6%. У больных с сочетанием туберкулеза легких с ХОБЛ 2-й и ХОБЛ 3-й стадий преобладали умеренные и глубокие нарушения ГРО у 39,3% и 75,0% соответственно.

При оценке взаимосвязи глубины нарушения ГРО и КЛК было установлено, что у 38,5% больных ГН при глубоких и выраженных нарушениях ГРО чаще определялось значимое нарушение КЛК с его потерей до 60,0% и более.

Оценивая взаимосвязь глубины нарушения ГРО и состояния сердечно-сосудистой системы достоверной взаимосвязи этих показателей у больных ГС не установлено ( $U=267,5$ ,  $p=0,92$ ). При этом у больных ГН была определена значимая зависимость патологических изменений и глубины нарушения ГРО ( $U=590,5$ ,  $p=0,92$ ). У больных ГН выявлено влияние степени ГРО ( $p=0,02$ ) в комплексе с изменением ЭД ( $p=0,01052$ ) на риск развития сердечно-сосудистой патологии и возможных ее осложнений. В исследовании построена ROC-модель,

из которой следует, что каждая последующая степень нарушения ГРО увеличивала риск развития патологии в 2,72 раз. Чувствительность данной методики составила 86,8%, специфичность – 71,4% и точность – 82,7%.

Комплексная оценка глубины нарушения ГРО, СВО и ЭД в начале лечения показала, что у больных ГС взаимосвязи нарушений этих показателей не прослеживалось, а при ГРО в «зоне нормы» показатели СВО и ЭД не повышались ( $p=0,033$ ). Для больных ГН определена взаимосвязь глубины нарушения ГРО, развитием СВО и ЭД ( $p=0,009$ ). Для определения корреляции этих параметров у больных ГН бы проведен факторный анализ, который показал взаимосвязь глубины нарушения ГРО ( $\Phi=0,72$ ) с развитием СВО ( $\Phi=0,66$ ) и ЭД ( $\Phi=0,66$ ).

Проведенные исследования показали, что у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ имеются нарушения функциональных параметров кардиореспираторной системы, регуляторные нарушения в работе центров вегетативной нервной системы с преобладанием ее симпатических отделов, которые сочетались с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и значительными нарушениями ГРО и его реактивности.

Проводимая ПТТ не оказала существенного влияние на восстановление функциональных параметров кардиореспираторной системы, СВО и ГРО. В исследовании была определена взаимосвязь этих параметров у 50 больных ГС и 52 больных ГН-1, как при поступлении на лечение, так и при завершении лечения на госпитальном этапе. Для повышения эффективности проводимого лечения 38 больным туберкулезом легких с ХОБЛ на фоне ТК была назначена противотуберкулезная терапия в комплексе с применением симвастатина и метилурацила. Эти больные вошли в ГН-2. До назначения терапии больные ГН-1 и ГН-2 были репрезентативны по полу и возрасту, характеру клинических проявлений, параметрам дыхательной и сердечно-сосудистой систем, параметрам СВО и ГРО до назначения терапии ( $\chi^2_2=0,75$ ,  $p=0,68$ ;  $F_2=1,28$ ,  $p=0,28$ ).

На фоне лечения у 18,0% больных ГС определено уменьшение степени одышки. В ГН-1 у 44,2% больных одышка сохранялась, а у 19,2% больных

отмечалось ее нарастание. В ГН-2 на фоне комплексной патогентической больных с нарастанием одышки не было, а ее степень сохранялась у 11 человек (28,9%).

В ГС отмечалась тенденция к восстановлению спирометрических показателей до «зоны нормы» у 88,0% больных (улучшение на 24,0%). В ГН-1 в конце лечения восстановления функции дыхания не было, а у 32,7% больных параметры спирометрии ухудшились. Назначение комплексной терапии больным в ГН-2 у 52,6% из них способствовало частичному восстановлению респираторной функции и уменьшению рестриктивных нарушений.

Оценка качества жизни больных, течения ХОБЛ и дальнейшего ее прогнозирования с использованием шкал ABCD показала, что у 36 человек (69,2%) ГН-1 было умеренное и выраженное влияния ХОБЛ на общее состояние больных и качество их жизни. На фоне комплексного лечения у 26 человек (63,2%) ГН-2 определено низкое влияние, и только у 12 человек (36,8%) – умеренное и выраженное влияние.

Динамическое наблюдение за ДСЛ показало, что ни у одного больного ГН-1 восстановления КЛК не было, а у 4 человек (36,4%) определена разноплановая динамика, при которой происходило незначительное улучшение КЛК в одних зонах кровотока и одновременно ухудшение в других. У 5 человек (45,4%) произошло ухудшение КЛК. Оценивая состояние КЛК и объем поражения легочной ткани установлено, что наиболее тяжелые его нарушения были у 76,9% больных с поражением легочной ткани более 2-х сегментов. У больных ГН-2 отмечалась частичное восстановление кровотока, что сочеталось с восстановлением функциональных параметров дыхательной системы.

Исследование параметров функционального состояния сердечно-сосудистой системы определено, что увеличения количества больных с ЭКГ-патологией в исследуемых группах не было. Назначение комплексной терапии способствовало стабилизации имевших патологических изменений на ЭКГ и снижению симпатической активности более чем у половины у больных ГН-2.

При изучении влияния терапии на липидный профиль больных выявлено, что проводимая терапия у больных ГС значимо не повлияла на ЛО, а в ГН-1 доля

больных с его нарушением увеличилась до 53,8% (прирост на 7,8%), что говорило о нарушениях системного характера, усугубляло ЭД и повышало риска развития ССП. Применение персонифицированной терапии с назначением симвастатина способствовало нормализации ЛП у 23 больных (60,5%).

Оценивая риски развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти на фоне проводимой терапии выявлено, что у больных ГС риск развития осложнений по шкале рисков Score увеличился только на 4,0%, а в ГН-1 – ухудшение прогнозов с увеличением риска у 48,1% больных ( $p_{0,1} < 0,001$ ). Применение комплексного лечения способствовало улучшению прогнозов по сердечно-сосудистым рискам практически у всех больных ГН-2, а у 39,4% из них произошло снижение частоты развития высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых катастроф ( $p_{1,2} = 0,0051$ ).

В исследовании показана взаимосвязь рисков сердечно-сосудистых осложнений и выраженности нарушения КЛК. У 40,0% больных ГН-1 с умеренным риском осложнений определялось нарушение КЛК 2-й степени, при этом у больных 69,2% с высоким и очень высоким риском – КЛК 3-й степени.

Стандартная этиотропная терапия имела недостаточную эффективность в отношении патогенетических компонентов специфического воспаления и не привела к снижению СВО. На фоне проводимого лечения в ГС количество больных с признаками СВО увеличилось на 6,0% и составило 32,0%, а ГН-1 – на 15,4% и составило 73,1%. Назначение комплексной терапии способствовало уменьшению воспалительной реакции, восстановлению СВО со снижением уровня СРБ у 52,9% больных.

Оценка взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания с СВО и ЭД на фоне лечения, показала, что у больных ГС связи этих параметров выявлено не было: у 62,0% больных с ФВД в «зоне нормы» СВО не определялось. В тоже время у больных ГН-1 необратимость нарушений бронхиальной проходимости, нарастание рестриктивных нарушений находились во взаимосвязи с показателями СВО и ЭД, а на фоне лечения отмечалось увеличение количества таких больных

до 63,4%. Для них также было характерно значимое нарушение ДСП с потерей КЛК более 60,0% и наиболее неблагоприятное течением ХОБЛ (группа D).

У больных ГН-2 спирометрические показатели, СВО и ЭД, также находились во взаимосвязи, а проводимое комплексное лечение способствовало частичному восстановлению функции дыхательной системы и уменьшению проявлений СВО и ЭД у 20 человек (52,6%), а также более благоприятному течению ХОБЛ с низким риском обострений у 63,3% больных ( $U=748,5$ ,  $p=0,04$ ).

В общий комплекс оценки состояния ГРО входило динамическое наблюдение за показателями за типами АР, которое показало, что у больных у больных ГС, ГН-1 и ГН-2 типы АР в начале и в конце лечения значимо отличались ( $\chi^2_{1}=1,27$ ;  $p_{0,1}=0,0014$ ,  $p_{0,2}=0,009$ ). На фоне проводимой ПТТ у больных ГС определена значимая положительная динамика по восстановлению АР с их переходом в гармоничные типы АР (РТ, РА) у 38,0% больных ( $\chi^2_{1}=12,9$ ,  $p=0,003$ ). В ГН-1 на фоне терапии у 81,0% больных АР остались без динамики, а их восстановление до гармоничных типов выявлено только у 3 человек (5,8%). Крайние типы напряженных АР выявлены в 2,75 раз чаще, чем в ГС.

В ГН-2 в начале лечения ни у одного больного гармоничных типов АР (РТ и РА) не было, а крайние типы напряженных АР, представленные РС и РП, были у 21,1% больного. Назначение патогенетической терапии больным ГН-2 способствовало восстановлению АР практически у всех больных, с переходом крайних типов АР в гармоничные типы АР (РТ и РА) у 19 больных (50,0%), а в умеренные нарушения у 6 больных (15,8%). Появление у больных ГН-2 гармоничных типов АР подтверждало положительное влияние назначения метилурацила, а высокая частота восстановления АР была сопоставима с состоянием АР у больных ГС ( $p_{0,2}=0,26$ ;  $\chi^2_{1}=1,27$ ). У больных ГН-1 на фоне стандартного лечения подобного восстановления не произошло ( $p_{1,2}<0,0001$ ).

Динамическое наблюдение за типами АР позволило определить состояние РО. Патологическая РО в начале лечения ГС, ГН-1 и ГН-2 значимо различалась ( $p_{0,2}<0,001$ ,  $p_{1,2}=0,52$ ) и проявлялась гиперреактивным, парадоксальным, гипореактивным и ареактивным типами. У больных ГС проводимая терапия

способствовала изменению типов РО со значимыми отличиями по ее восстановлению ( $p < 0,05$ ). У этих больных отмечался переход ареактивных и гиперреактивных типов РО в адекватный у 38,0% (прирост на 20,0%). В ГН-1 на фоне лечения значимого восстановления РО не произошло, а переход в адекватную реактивность был только у 5,8% больных ( $p = 0,018$ ). На фоне приема метилурацила в режиме адаптогена у больных ГН-2 отмечалось появление адекватного типа РО у 19 больных (50,0%) и уменьшение количества больных с низкой реактивностью с 44,7% до 10,5% ( $z = 3,62$ ,  $p = 0,0029$ ).

Комплексная оценка состояния ГРО показала, что назначение стандартных режимов химиотерапии у больных ГС способствовало положительной динамике по восстановлению ГРО до «зоны нормы» только у 38,0% больных ( $t = 64,5$ ,  $p = 0,025$ ,  $z = 2,23$ ). Применение ПТТ у больных ГН-1 не имело достаточной эффективности ( $t = 164$ ,  $z = 1,64$ ,  $p = 0,0099$ ): восстановление ГРО произошло у 3 человек (5,8%), при этом частота глубоких его нарушений осталась без изменений. Назначение больным патогенетической терапии способствовало значимому восстановлению ГРО с переходом глубоких и выраженных нарушений в умеренные у 50,0% больных, и восстановлением до зоны нормы – у 50,0% больных ( $z = 5,29$ ,  $p < 0,001$ ).

Оценка взаимосвязи показателей состояния ГРО и ФВД в конце лечения показала, что в ГС для больных с ФВД в «зоне нормы» было характерно нормальное состояние ГРО или начальное его нарушение было более чем у 90,0%. Для всех больных ГН-1 в конце лечения было характерно нарушение ФВД, что сочеталось с умеренным и выраженным нарушениями ГРО у 49 больных (94,2%). Только у 3 (5,8%) человек отмечалось восстановление ГРО. На фоне комплексной терапии у больных ГН-2 ухудшение параметров ФВД не произошло, а начальные нарушения ГРО были у 17 больных (44,7%).

Изучение взаимосвязи состояния ГРО и вариантов течения ХОБЛ показало, что у больных ГН-1 при ГРО в «зоне нормы» или при его умеренном нарушении малосимптомное течение ХОБЛ с низким риском ее обострений было у 7 больных

(13,5%). Восстановление нарушенного ГРО у больных ГН-2 способствовало более благоприятному малосимптомному течению ХОБЛ у 50,0% больных.

Динамическое наблюдение за состоянием ГРО в комплексе с СВО и ЭД показало, что на фоне лечения для больных ГС без признаков СВО и ЭД было характерно ГРО «в зоне нормы» или его нарушение 1-й степени. В ГН-1 у 38 человек (73,1%) определялись выраженный СВО, ЭД и выраженные нарушениями ГРО ( $U=159,6$ ,  $z=2,18$ ,  $p=0,027$ ).

Восстановление ГРО у 29 больных ГН-2 (76,4%) находилось во взаимосвязи с уменьшением проявлений СВО и ЭД ( $U=33$ ,  $z=-3,09$ ,  $p=0,001$ ).

Оценка исхода туберкулезного процесса у больных исследуемых групп показала, что у больных ГС выраженные ОТИ сформировались у 9 больных (18,0%), в ГН-1 – у 34 (65,4%), в ГН-2 – у 10 (26,3%). При изучении влияния гомеостаза на формирование ОТИ было выявлено, что нарушение ГРО определяло большую частоту формирования выраженных ОТИ ( $H_{2,140}=32,51$ ;  $p<0,0001$ ). Назначение комплексной терапии больным ГН-2 способствовало улучшению исхода туберкулеза, а положительная динамика по восстановлению ГРО способствовала формированию малых и умеренных ОТИ у 73,7% больных ГН-2 ( $R_s=0,55$ ,  $p<0,001$ ).

В исследуемых группах определена взаимосвязь выраженности ОТИ и состояния параметров ФВД: у 31 больного (62,0%) ГС с малыми ОТИ ФВД находилась в «зоне нормы». В тоже время в ГН-1 преобладали больные с умеренными и выраженными ОТИ и нарушениями ФВД по смешанному типу, которые определялись у 86,5% из них. У 50,0 % больных применение комплексной терапии привело к частичному восстановлению улучшению исходов с формированием малых ОТИ.

Оценка взаимосвязи состояния выраженности ОТИ и состояние КЛК показала, что для больных с нарушением КЛК 2-й и 3-й степеней было характерно формирование выраженных ОТИ у 23 больных (44,3%).

В ходе исследования установлено, что у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ выраженность ОТИ зависела от СВО и ЭД. У 68,4% больных

ГН-1 с выраженным СВО и ЭД сформировались выраженные ОТИ. Назначение комплексной терапии в ГН-2 улучшило исходы у 50,0% больных ГН-2.

Назначение больным ГС и ГН-1 стандартной ПТТ не привело к значимому восстановлению параметров кардиореспираторной системы и улучшению адаптивно-приспособительных реакций организма. На фоне стандартной терапии у больных также сохранялись признаки выраженного СВО, эндотелиальной дисфункции, ухудшение прогнозов по риску развития сердечно-сосудистых осложнений, недостаточное восстановление ГРО. Восстановление нарушенного ГРО и уменьшение СВО при сочетанной патологии является одной из важных составляющих в повышении эффективности проводимого лечения таких больных. Применение симвастатина и метилурацила в комплексной терапии повысило эффективность лечения. У больных ГН-2 отмечалось улучшение клинической симптоматики, произошло восстановление функции дыхательной системы, что сочеталось с более благоприятным течением ХОБЛ с меньшими проявлениями, определялось снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений, уменьшение проявлений СВО и ЭД, восстановление ГРО и его реактивности до «зоны нормы» или их начальных нарушений, формирование малых ОТИ.



## ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом легких в сочетании ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации в начале лечения определялись более выраженные туберкулезные изменения ( $p < 0,001$ ), с преобладанием распада в легочной ткани ( $p = 0,013$ ) и бактериовыделения ( $p = 0,029$ ), неблагоприятное течение ХОБЛ с частыми обострениями и выраженной симптоматикой, выраженные нарушения функциональных параметров респираторной и кардиоваскулярной систем ( $\chi^2_1 = 19,34$ ,  $p < 0,0001$ ), высокие степени никотиновой зависимости, которые находились в тесной взаимосвязи с системным воспалением, состоянием гомеостатического равновесия организма и качеством жизни больных.

2. Назначение стандартной противотуберкулезной терапии больным туберкулезом легких привело к частичному восстановлению параметров дыхательной системы (у 24,0% больных) и показателей гомеостатического равновесия организма ( $t = 164$ ,  $z = 1,64$ ,  $p = 0,0099$ ), но значимо не повлияло на нормализацию биомаркеров системного воспалительного ответа (прирост на 6,0%), риски развития сердечно-сосудистых осложнений и качество жизни больных.

3. У больных с сочетанной патологией определялись распространенные деструктивные формы туберкулеза, патологическое состояние параметров кардиореспираторной системы ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2_1 = 19,34$ ;  $p < 0,001$ ), находящиеся во взаимосвязи с глубоким и выраженным нарушением ГРО ( $U = 711$ ,  $p = 0,016$ ) и РО ( $p = 0,02$ ), системным воспалительным ответом ( $\chi^2_1 = 8,68$ ,  $p = 0,003$ ). Для этих больных характерно тяжелое течение ХОБЛ с высоким риском ее обострений и выраженным симптомокомплексом ее проявлений ( $U = 989,5$ ;  $p = 0,001$ ), значительное влияние заболеваний на качество жизни больных и риски формирования ССО. Применение стандартной ПТТ у этих больных не привело к восстановлению параметров кардиореспираторной системы ( $p < 0,01$ ),

уменьшению признаков системного воспаления ( $U=159,6$ ,  $z=2,18$ ,  $p=0,027$ ) показателей гомеостатического равновесия организма ( $t=164,0$ ;  $z=3,17$ ;  $p=0,011$ ) и формированию малых ОТИ ( $H\ 2,140=32,51$ ;  $p<0,0001$ ).

4. Комплексное патогенетическое лечение на фоне приема ПТТ у больных ГН-2 способствовало лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса, снижению системного воспаления у 28,9% больных с восстановлением гомеостаза у 50,0% больных. Назначение ПТ привело к улучшению клинической симптоматики (улучшение общего состояния, уменьшение одышки и интоксикационных проявлений), формированию малых ОТИ ( $R_s=0,55$ ,  $p<0,001$ ;  $R_s=0,46$ ,  $p=0,003$ ), более благоприятному течению ХОБЛ ( $U=748,5$ ,  $p=0,04$ ) и тенденции к снижению риска ССО ( $p_{1,2}=0,0051$ ).

5. Оценка приспособительных реакций организма и его реактивности, показателей системного воспаления во взаимосвязи с функциональными параметрами кардиореспираторной системы позволили оптимизировать комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных с сочетанной патологией. Глубина нарушения ГРО достоверно связана ( $p=0,02$ ) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти от них. Повышение степени нарушения ГРО на каждый последующий уровень повышает риск их развития в 2,72 раза. Включение в комплекс лечения статинов и адаптогенов повышает эффективность проводимой терапии в 7,8 раз. Оптимизация лечебного комплекса направлена на снижение системного воспаления, снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений и предупреждение их развития, восстановление нарушенного гомеостаза, улучшение течения ХОБЛ, и, таким образом, на формирование малых ОТИ или их отсутствие, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни больных с сочетанной патологией легких и снижению рисков рецидивов заболеваний.

6. На основании полученных данных оптимизированы диагностические и лечебные мероприятия у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации и разработан алгоритм.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике для оптимизации комплексного обследования больных с сочетанной патологией необходимо определение состояния ГРО и РО, так как у больных туберкулезом легких на фоне хронической табачной интоксикацией и ХОБЛ выраженность туберкулезных изменений и состояние функциональных параметров кардиореспираторной системы находятся во взаимосвязи с выраженностью СВО и глубиной нарушения ГРО и РО.

2. Стандартная противотуберкулезная терапия должна быть дополнена статинотерапией и адаптогенами. У больных туберкулезом легких на фоне ХОБЛ с наличием системного воспалительного ответа, нарушением капиллярного легочного кровотока, дислипидемией, тяжелым течением ХОБЛ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений определяются глубокие и выраженные нарушения гомеостатического равновесия организма.

3. Предложен к использованию способ оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ (патент № 2717681, 25.03.2020 г.). Данный способ основан на определении степени нарушения ГРО (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2017) и состоянии липидного обмена.

4. Разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации. Использование данного алгоритма на госпитальном этапе позволяет оптимизировать диагностические мероприятия и повысить эффективность лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АР	– адаптационные реакции
БФК	– белковые фракции крови
ГРО	– гомеостатическое равновесие организма
ДСЛ	– диффузионная способность легких
ИК	– индекс курящего человека
ИМТ	– индекс массы тела
ИС	– интоксикационный синдром
КЛК	– капиллярный легочный кровоток
ЛЛИ	– лейкоцито-лимфоцитарный индекс
ЛО	– липидный обмен
ЛП	– липидный профиль
МБТ	– микобактерия туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
ОТИ	– остаточные туберкулезные изменения
ПСЛ	– перфузионная сцинтиграфия легких
РА	– реакция активации
РАН	– реакция активации напряженная
РО	– реактивность организма
РП	– реакция переактивации
РС	– реакция стресс
РТ	– реакция тренировки
РТН	– реакция тренировки напряженная
СВО	– системный воспалительный ответ
СРБ	– с-реактивный белок
ТК	– табакокурение
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЭБК	– форменные элементы белой крови

- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХТИ – хроническая табачная интоксикация
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭКГ – электрокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // *Врач.* – 2006. – № 12. – С. 3-8.
2. Аверьянов, А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – № 4. – С. 3-8.
3. Адаптогены и эффективность лечения туберкулеза и саркоидоза органов дыхания / С.Г. Железняк, М.Д. Дидур, А.Н. Гришко [и др.] // *Вестн. Рос. ВМА.* – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 294-295.
4. Айсанов, З.Р. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике / З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова // *Пульмонология.* – 2014. – № 5. – С. 101-108.
5. Анализ распространенности и совершенствование методологии выявления хронической обструктивной болезни легких в амбулаторно-поликлинической практике / С.С. Долбин, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко [и др.] // *Терапия.* – 2019. – Т. 5, № 5. – С. 45-52.
6. Ахминеева, А.Х. Нарушение гомеостаза при хронической обструктивной болезни легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2016. – № 4. – С. 34-39.
7. Бондарь, В.Г. Положительное влияние базисной терапии на показатели гемодинамики и качество жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.Г. Бондарь, И.В. Хелимская // *Дневник Казанской медицины.* – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 6-11.
8. Браженко, Н.А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.В. Катичева // *Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи*

в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участ. Журнал «Туберкулёз и болезни лёгких». – Москва, 2018. – Т. 96, № 7. – С. 66-67. – doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-66-67.

9. Браженко, Н.А. Гомеостаз, реактивность организма и исход заболевания при подостром диссеминированном туберкулезе легких / Н.А. Браженко, С.Г. Железняк, О.Н. Браженко // Вест. Рос. ВМА. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 65-66.

10. Браженко, Н.А. Сравнительная оценка состояния гомеостаза организма у больных туберкулезом легких при изолированном его течении и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.В. Катичева // Актуальные проблемы туберкулеза : VIII Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, статьи в сборнике трудов / под ред. А.В. Асеева. – Тверь: ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» МЗ РФ, 2019. – С. 33-36.

11. Браженко, Н.А. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 415 с.

12. Браженко, О.Н. Влияние системного воспалительного ответа на состояние гомеостаза организма и его реактивность у больных туберкулезом органов дыхания на фоне хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Браженко, А.В. Катичева // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 2. – С. 38-43.

13. Браженко, О.Н. Значение адаптации и реактивности организма в клинике туберкулезного и парапневмонического плевритов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13, 14.00.26 / Браженко О.Н. – Санкт-Петербург, 2002. – 17 с.

14. Браженко, О.Н. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий в реабилитации больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания : автореф.

дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.26, 14.00.51 / Браженко О.Н. – Санкт-Петербург, 2008. – 34 с.

15. Браженко, О.Н. Состояние автономной нервной системы и типы адаптационных реакций у больных туберкулезом и саркоидозом легких / О.Н. Браженко // Вестн. Рос. ВМА. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 296.

16. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы / А.А. Визель, А.П. Алексеев, Е.И. Шмелев [и др.] // Практик. пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 33-42.

17. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – М.: Изд-во Нац. науч.-практ. центр серд.-сосуд, 2013. – № 1. – С. 14-22.

18. Вертинская, Н.В. Сосудистая реактивность и функциональные особенности кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Вертинская Н.В. – Благовещенск, 2009. – 152 с.

19. Взаимосвязь показателей качества жизни, толерантности к физической нагрузке и функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения / К.В. Асямов, А.В. Николаев, В.В. Яковлев [и др.] // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 62-66.

20. Вильдерман, А.М. Течение и исходы сочетанных поражений – активного туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких / А.М. Вильдерман // Проблемы туберкулеза. – 1987. – № 3. – С. 19-22.

21. Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких / И.В. Двораковская, В.П. Золотницкая, Г.М. Нутфуллина [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 151-156.

22. Влияние табакокурения на функциональные показатели легких и состояние гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания / Н.А. Браженко,



О.Н. Браженко, А.В. Катичева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 48-49.

23. Возможности компьютерной томографии у пациентов с ХОБЛ, впервые обратившихся к пульмонологу / Н.В. Багишева, Э.Р. Идрисова, А.В. Мордык [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – Т. 54, № 4. – С. 75-81.

24. Гамбарян, М.Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М.Г. Гамбарян, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 45-62.

25. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону, 1991. – 223 с.

26. Герасимов, А.Н. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России – кажущееся благополучие и скрытые угрозы / А.Н. Герасимов, И.В. Михеева // Тихоокеанский мед. журн. – 2018. – Т. 73, № 3. – С. 75-78.

27. Герасимова, Е.Б. Плейотропные эффекты статинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Герасимова Е.Б. – Кемерово, 2016. – 22 с.

28. Гилязов, И.Р. Применение оксиметилурацила в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких / И.Р. Гилязов, М.М. Фазлыев // Казанский мед. журн. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 751-755.

29. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака : краткий обзор, 2016 г. / Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – 2016. – 10 с. – URL: [https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats\\_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf](https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf).

30. Глушко, М.А. Адаптационные реакции организма и их коррекция у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43. / Глушко М.А. – Владивосток, 2004. – 132 с.

31. Достижения и перспективы междисциплинарного подхода в борьбе с туберкулезом как полиорганной и коморбидной патологии в республике Молдова / К.М. Яворский, Е.М. Тудор, В.А. Болотникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 43-47.

32. Ермолаев, А.А. Роль клинических и социальных факторов в формировании уровня качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Ермолаев, Т.В. Адашева, В.С. Задионченко // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 60, № 2. – С. 15-16.

33. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.

34. Ибрагимов, М.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез / М.Р. Ибрагимов, Н.В. Багишева, А.Р. Ибрагимова // Сиб. мед. журн. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 70-73.

35. Илькович, М.М. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний? / М.М. Илькович, В.А. Игнатъев // Атмосфера (пульмонология и аллергология). – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 27-28.

36. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких / Л.Д. Кирюхина, О.С. Володич, Н.В. Денисова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 34-40.

37. Казмирова, Н.Е. Использование показателей качества жизни больных туберкулезом легких в прогнозировании эффективности лечения / Н.Е. Казмирова, З.Р. Амирова, О.Н. Фомин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 68-69.

38. Каминская, Г.О. Туберкулез и обмен липидов / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 53-63.

39. Капустина, В.А. Динамика липопероксидных процессов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях антиоксидантной терапии : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Капустина А.В. – Москва, 2011. 150 с.

40. Кароли, Н.А. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевт. арх. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 22-26.

41. Катичева, А.В. Влияние табакокурения на течение туберкулеза органов дыхания / А.В. Катичева // Санкт-Петербургские научные чтения – 2013: V международный Молодежный конгресс, 4-6 декабря 2013 г. Сборник тезисов / под ред. Е.И. Барановой. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 326.

42. Катичева, А.В. Особенности влияния хронической обструктивной болезни легких на состояние функциональных параметров у больных туберкулезом органов дыхания / А.В. Катичева // Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье : тезисы XXII международной медико-биологической конференции молодых ученых, сборник тезисов. – Санкт-Петербург: издательство СПбГУ, 2019. – Т. XXI. – С. 23-240.

43. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, С.И. Овчаренко, И.А. Королева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 19-27.

44. Клемент, Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин / Р.Ф. Клемент // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – Ленинград, 1987. – С. 5-19.

45. Клименко, Н.Ю. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии у больных туберкулезом различной локализации : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Клименко Н.Ю. – Ростов-на-Дону, 2007. – 177 с.

46. Колб, В.Г. Использование теории информации в вопросах реактивности / В.Г. Колб // Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. – Минск: Беларусь, 1974. – С. 20-39.

47. Колосов, В.П. Качество жизни больных хронической болезнью легких / В.П. Колосов, А.Ю. Трофимова, С.В. Нарышкина. – Благовещенск, 2011. – 132 с.
48. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин, И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева, А.В. Попов // Терапевт. арх. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 27-30.
49. Кравец, С.Л. Бронхообструктивный синдром и ХОБЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких / С.Л. Кравец, А.Л. Ханин // Медицина XXI века: сборник материалов VII научно-практической конференции молодых ученых. – Красноярск, 2017. – С. 62-65.
50. Криштафович, А.А. Рентгенофункциональная характеристика мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях / А.А. Криштафович, Б.М. Ариэль // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 199-204.
51. Кытикова, О.Ю. Нарушения липидного гомеостаза в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко // Фундаментальные проблемы науки : сборник научно-практической конференции. – Казань, 2017. – С. 138-140.
52. Лукина, Л.Ю. Особенности вазоактивной функции эндотелия у больных хронической обструктивной патологией легких (клинико-функциональное исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Лукина Л.Ю. – Москва, 2010. – 148 с.
53. Макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти: пособие для врачей / Б.М. Ариэль Г.Б. Ковальский, О.М. Осташко [и др.]. – Санкт-Петербург, 1998. – С. 33-34.
54. Малыхин, Ф.Т. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких / Ф.Т. Малыхин, И.В. Косторная // Арх. патологии. – 2016. – Т. 78, № 1. – С. 42-50.
55. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, Я.И. Вериго [и др.] // Сиб. мед. образование. – 2014. – № 1. – С. 12-16.

56. Медведев, И.Д. Оценка выраженности локальных и системных проявлений воспалительного процесса у больных ХОБЛ : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Медведев И.Д. – Москва, 2013. – 17 с.

57. Медведев, И.Н. Состояние антиагрегационного контроля сосудистой стенки над нейтрофилами у больных артериальной гипертензией с диллипидемией, получавших симвастатин / И.Н. Медведев, И.А. Скорятина // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 49-55.

58. Метельская, В.А. Влияние курения на плейотропные эффекты симвастатина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией / В.В. Метельская, Л.Р. Газданова, И.Е. Колтунов // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 12. – С. 72-76.

59. Михайлов, Л.А. Анализ особенностей структурных изменений при компьютерной томографии у больных легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Михайлов, И.А. Баулин, О.С. Володич // Медицинский альянс. – 2015. – № 2. – С. 62-68.

60. Мишин, В.Ю. Особенности диагностики рецидивов туберкулеза органов дыхания / В.Ю. Мишин, С.Н. Жестовских // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 5. – С. 39-43.

61. Мордык, А.В. Факторы, определяющие исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально-сохранных пациентов / А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, Т.Л. Батищева // Земский врач. – 2015. – Т. 26, № 2. – С. 31-35.

62. Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких / Г.В. Неклюдова, А.Л. Черняев, А.В. Черняк [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 21-25.

63. Мурашко, В.В. Электрокардиография : учеб. пособие / В.В. Мурашко, А.В. Струтынский. – 11-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ., 2016. – 320 с.

64. Напалков, Д.А. Симвастатин в клинической практике: известные факты, плейотропные свойства и новые перспективы / Д.А. Напалков, А.В. Жиленко // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 48-51.

65. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца при ХОБЛ и ее сочетании с ИБС. Механизмы, отдаленные исходы, факторы риска и пути оптимизации терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Некрасов А.А. – Нижний Новгород, 2012. – 309 с.

66. Нечаева, О.Б. Социально-значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-18.

67. Новикова, Л.Н. Патолофизиологические механизмы сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Новикова Л.Н. – Москва, 2003. – 252 с.

68. Новикова, Л.Н. Современные патогенетические аспекты атерогенеза больных туберкулезом легких / Л.Н. Новикова, А.М. Рыжов // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 4, № 23 (286). – С. 35-38.

69. Новые диагностические критерии оценки гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания / О.Н. Браженко, Н.А. Браженко, А.И. Лощакова [и др.] // Вестн. Рос. ВМА. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 10-15.

70. Ночевная, К.В. Особенности поражения легких при ревматоидном артрите и патогенетическое значение сосудистых нарушений в его формировании : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Ночевная К.В. – Санкт-Петербург, 2018. – 157 с.

71. Овчаренко, С.И. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Consil. Medicum. – 2015. – Т. 17, № 11. – С. 8-12.

72. Овчаренко, С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 113-117.

73. Основные скинтиграфические показатели у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, протекающим на фоне хронической

обструктивной болезни легких / Н.Г. Кривоногов, С.П. Мишустин, Т.С. Агеева [и др.] // Фундам. исследования. – 2014. – № 4. – С. 534-537.

74. Основные сцинтиграфические показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов, Т.С. Агеева [и др.] // Бюл. сиб. медицины. – 2012. – № 5. – С. 132-135.

75. Особенности бактериологической диагностики туберкулеза у пациентов, коморбидных по хронической обструктивной болезни легких / С.А. Руденко, Л.В. Пузырева, А.В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 47, № 2. – С. 113-116.

76. Особенности МСКТ-картины и характеристика функциональных нарушений легочной ткани у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ / О.Н. Браженко, А.В. Катичева, Н.А. Браженко [и др.] // Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2016. – С. 27-28.

77. Отс О.Н. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями / О.Н. Отс, М.И. Чушкин, П.В. Стручков // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 656-663.

78. Оценка медико-демографических потерь и экономических затрат, обусловленных хронической обструктивной болезнью легких (на примере Красноярского края) / И.П. Артюхов, А.В. Шульмин, Е.А. Добрецова, И.Л. Артюхова // Здравоохранение РФ. – 2015. – Т. 59, №5. – С. 32-37.

79. Панфилов, В.И. Нарушения легочной и центральной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция и их коррекция у больных ХОБЛ пожилого возраста : дис. ... канд. мед.наук: 14.00.43 / Панфилов В.И. – Воронеж, 2006. – 166 с.

80. Патент № 2717681 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01) Способ диагностики риска развития сердечно-сосудистых патологий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких : опубл. 25.03.2020 / Катичева А.В., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Чуйкова А.Г. – Бюл. № 9.

81. Патент № 58926 Российская Федерация, МПК А61N. Лечебный комплекс для улучшения адаптационных реакций больных туберкулезом : № 2006126360/22; заявл. 20.07.2006; опубл. 10.12.2006 / Браженко Н.А., Браженко О.Н. – Бюл. № 34.

82. Перельман, М.И. Ситуация с туберкулезом в России и выполнение федеральной программы по борьбе с ним / М.И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 3.

83. Полунина, О.С. Состояние системы гомеостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О.С. Полунина, И.А. Михайлова, И.А. Кудряшова // Фундам. исследования. – 2005. – № 2. – С. 32-33.

84. Рабухин, А.Е. Избранные труды / А.Е. Рабухин. – Москва: Медицина, 1983. – 43 с.

85. Распространенность различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких у лиц, курящих и страдающих туберкулезом / Н.В. Багишева А.В. Мордык, Т.Л. Батищева [и др.]; под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского// Тезисы докладов VIII конгресса Национальной ассоциации фтизиатров с междунар. участием, Санкт-Петербург, 25-27 ноября 2019 г. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 33-34. – URL: [http://nasph.ru/2019/tezisy\\_naf\\_2019\\_1.pdf](http://nasph.ru/2019/tezisy_naf_2019_1.pdf).

86. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, О.Г. Иванова [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 49, № 4. – С. 120-123.

87. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска / Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий // European Heart Journal. – 2019. – P. 1-78.



88. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависимо от инфекционного воспаления / И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И. Костюченко [и др.] // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 17-22.

89. Роль курения в патогенезе бронхиального и системного воспаления на начальном этапе ХОБЛ / А.Е. Шуганов, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси [и др.] // Арх. внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 2 (34). – С. 139-144.

90. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 67-69.

91. Роль мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в дифференциальной диагностике у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д.А. Сулим, Н.В. Багишева, Э.Р. Идисова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 136-137.

92. Рубин, М.П. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпертации результатов / М.П. Рубин, О.Д. Кулешова, Р.Е. Чечурин // Радиология – практика. – 2002. – № 4. – С. 16-21.

93. Рукосуева, О.В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Рукосуева О.В. – Москва, 2010. – 147 с.

94. Савин, И.Б. Радионуклидная диагностика морфо-функциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 / Савин И.Б. – Санкт-Петербург, 2011. – 290 с.

95. Саморукова, Е.И. Коррекция розувастатином воспаления оксидативного стресса и антиоксидантной защит у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Саморукова, Т.В. Адашева, С.В. Павлов // Терапия. – 2017. – № 1. – С. 65-73.

96. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – Москва: Прогресс, 1982. – 124 с.

97. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.Д. Баздырев Е.Б. Герасимова, О.М. Поликутина [и др.] // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 22-27.

98. Солоха, И.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни лёгких у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом лёгких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Солоха И.А. – Самара, 2009. – 30 с.

99. Состояние гомеостатического равновесия организма у впервые выявленных больных туберкулезом легких в начале лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.И. Браженко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. XXI, № 4. – С. 28-31.

100. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э.В. Якушева, Т.А. Уклистая, Л.П. Воронина [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 132-134.

101. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия / Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, В.П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 71-77.

102. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления дыхательных путей / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // Вестн. Волгоградского ГМУ. – 2011. – Т. 37, № 1. – С. 70-73.

103. Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, С.А. Руденко [и др.] // Забайкальский мед. вестн. – 2015. – № 3. – С. 73-77.

104. Стародубов, В.И. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации 2005-2012 гг. /

В.И. Стародубов, С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман // Медицина. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 1-31.

105. Тест Фагерстрема (Оценка степени никотиновой зависимости). – URL: <http://chocmp.ru/wp-content/uploads/2017/06/Test-Fagerstrema.pdf>.

106. Титова, О.Н. Заболеваемость и смертность взрослого населения Санкт-Петербурга при хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Титова, В.Д. Кулик // Медицинский альянс. – 2017. – № 2. – С. 53-64.

107. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных / Н.М. Корецкая, А.Н. Наркевич, А.А. Наркевич [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 51-55.

108. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации / А.Э. Эргешов, В.В. Пунга, Л.И. Русакова [и др.] // Вестн. Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 314-319.

109. Туберкулез у взрослых : федеральные клинические рекомендации // Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – 2020. – 121 с.

110. Угрюмов, А.И. Морфометрическая оценка строения стенки туберкулезной каверны у курильщиков табака / А.И. Угрюмов // Арх. патологии. – 2001. – Т. 63, № 6. – С. 21-23.

111. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сердечной недостаточностью / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Н.А. Кошелева, А.П. Ребров / Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 95. – С. 39-47.

112. Хабриев, Р.У. Эпидемиологическое бремя хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в РФ / Р.У. Хабриев, Е.Е. Аринина, М.А. Рашид // Соврем. организация лекарственного обеспечения. – 2015. – № 4. – С. 19-31.

113. Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2017. – Т. 10, № 6. – С. 60-70.

114. Характеристика липидного обмена у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Катичева, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, А.В. Николау // VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с междунар. участием: тезисы докладов / под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского – Санкт-Петербург, 2019. – С. 125-127. – [http://nasph.ru/2019/tezisy\\_naf\\_2019\\_1.pdf](http://nasph.ru/2019/tezisy_naf_2019_1.pdf).

115. Характеристика эмфизематозных изменений у пациентов с ограниченным туберкулезом легких / Л.А. Михайлов, П.В. Гаврилов, О.С. Володич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 91-92.

116. Хоменко, А.Г. Туберкулез как международная и национальная проблема / А.Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. – 1994. – № 2. – С. 2-4.

117. Хроническая обструктивная болезнь легких : клинические рекомендации // Российское респираторное общество. – 2018. – 68 с.

118. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Т.Г. Шаповалова, А.Ю. Рябова, Е.С. Пластинина [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 1. – С. 79-83.

119. Цветкова, О.А. Перспективы применения статинов в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / О.А. Цветкова, О.Ю. Агапова // Рос. мед. вести. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 4-12.

120. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их хакаактеристики и подходы к лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 20-25.

121. Черников, А.Ю. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Ю. Черников, Л.Г. Землянских // Вестн. ЦНИИТ. – 2018. – № 4. – С. 24-30.

122. Черняев, А.Л. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 93-96.

123. Чуйкова, А.Г. Влияние переменного магнитного поля и препарата метилурацил на результаты комплексного лечения у больных туберкулезом легких с сопутствующей ВИЧ-инфекцией : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Чуйкова А.Г. – Москва, 2017. – 131 с.

124. Чучалин, А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания / А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 22. – С. 1477-1481.

125. Шеннон, К. Работы по теории информации и кибернетике / К. Шеннон. – Москва: Изд. иностр. лит., 2002. – 832 с.

126. Шилова, М.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 18 (281). – С. 5-12.

127. Шмелев, Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 79-84.

128. Шолкова, М.В. Липидный профиль у пациентов с ХОБЛ / М.В. Шолкова, Э.А. Доценко. – Минск: УО «Белорусский государственный мед. ун-т», 2007. – С. 198-199.

129. Шпырков, А.С. Клиника и эффективность лечения туберкулеза и бактериальных заболеваний легких в условиях хронической табачной интоксикации (экспериментальные и клинические исследования) : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 / Шпырков А.С. – Москва, 2011. – 313 с.

130. Шпырков, А.С. Хроническая табачная интоксикация как фактор, снижающий концентрацию антибиотиков при лечении туберкулеза легких

и внебольничной пневмонии / А.С. Шпырков, Д.А. Сутягина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 70-71.

131. Шубин, И.В. Значение адаптационных реакций организма у больных туберкулезом легких в процессе комплексного лечения : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Шубин И.В. – Москва, 2005. – 185 с.

132. Экономическая эффективность лечения табачной зависимости у больных туберкулезом легких в Красноярском крае / О.Ю. Кутумова, Л.И. Кононова, А.В. Шульмин [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № 1. – С. 23-28.

133. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, Д.К. Муканеева, Ю.А. Баланова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 159-166.

134. Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / И.Д. Сапунова, А.В. Концевая, А.О. Мырзаматова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 6-12.

135. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 15-20.

136. Эндотелиальная дисфункция периферических артерий и респираторная функции легких у пациентов с ХОБЛ / Н.Ю. Шварева, М.Б. Огаркова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Уральский мед. журн. Екатеринбург. – 2014. – Т. 117, № 3. – С. 62-64.

137. Эндотелиальная дисфункция у курящих пациентов и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.С. Куваев, Ю.В. Богданова, М.А. Селихова [и др.] // Экология и внутренние болезни. – 2012. – Т. 14, № 5-2. – С. 463-466.

138. Эффективность, безопасность и комплаенс – три слагаемых успеха в снижении уровня холестерина / М.Л. Максимов, А.Г. Обрезан, И.С. Бурашникова, А.А. Шикалева // РМЖ. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 41-45.
139. Ajagbe, O.B. Survival analysis of adult tuberculosis disease / O.B. Ajagbe, Z. Kabir, T. O'Connor // PLoS. One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112838. – doi: 10.1371/journal.pone.0112838.
140. Amariei, D.E. The role of statins in chronic obstructive pulmonary disease: is cardiovascular disease the common denominator? / D.D Amariei, R.M. Reed // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 173-178.
141. Are systemic manifestations ascribable to COPD in Smokers? A structural equation modeling approach / L. Boyer, S. Bastuji-Garin, C. Chouaid [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8569. – doi: 10.1038/s41598-018-26766-x.
142. Assessment of lung function in successfully treated tuberculosis reveals high burden of ventilatory defects and COPD / A.N. Gupte, M. Paradkar, S. Selvaraju [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0217289. – doi: 10.1371/journal.pone.0217289.
143. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox / F. Spelta, A.M. Fratta Pasini, L. Cazzoletti, M. Ferrari // Eat Weight Disord. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 15-22.
144. Bonacci, R.A. Impact of cigarette smoking on rates and clinical prognosis of pulmonary tuberculosis in Southern Mexico / R.A. Bonacci // J. Infect. – 2013. – Vol. 66, № 4. – P. 303.
145. Byrne, A.L. Tuberculosis and Chronic Respiratory Disease: A Systematic Review / A.L. Byrne // Int. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 138-146.
146. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canary Island (CCECAN Study) / J.M.F. Goncalves, R.D. Sánchez, M.D.C. Rodríguez Pérez [et al.] // Clin. Investig. Arterioscler. – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 149-156. – doi: 10.1016/j.arteri.2017.01.003.

147. CAT Score and SGRQ Definitions of Chronic Bronchitis as an Alternative to the Classical Definition / J.Y. Choi, H.K. Yoon, K.-C. Shin [et al.] // *Int. J. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 3043-3052. – doi: 10.2147/COPD.S228307.
148. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino, R. Lupoli, S. Iervolino [et al.] // *J. Intern. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. 877-885. – doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.
149. Concomitant presence of culture-proven active pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A hospital based study / A. Liaquat, S. Iram, N.W. Yusulf, H. Azeem // *Pak J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 1344-1348.
150. COPD and the Risk of Tuberculosis – A Population-Based Cohort Study / M. Inghammar, A. Ekblom, G. Engström [et al.] // *PLOS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10138. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010138>.
151. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures / M.G. Adas-Okuma, S.S. Maeda, M.R. Gazzotti [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 687-697. – doi: 10.1007/s00198-019-05235-9. P. 1-11.
152. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397-412. – doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
153. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients / R. Nijenhuis, J.B. Filho, F. Cobelens [et al.] // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2014. – Vol. 94, № 1. – P. 87-91.
154. Determinants of endothelial function in patients with COPD / C.F. Clarenbach, N.A. Sievi, G. Camen [et al.] // *Eur. Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 1194-1204. – doi: 10.1183/09031936.00144612.
155. Effects of cigarette smoking on blood lipids in Korean men: Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center cohort / S.K. Kim, H.C. Kim, J.S. Shim, D.J. Kim // *Korean J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 369-382. – doi: 10.3904/kjim.2019.133.



156. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: health effects of air pollution / G. Viegi, S. Maio, F.P.S. Baldacci, L. Carrozzi // *Respirology*. – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 523-532.

157. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). – URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).

158. Global tuberculosis report, 2016 / WHO. – WHO/HTM/TB, 2016. – 214 p.

159. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort / N. Tudoric, V. Koblicek, M. Miravitlles [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 1-3. – doi: 10.1183/13993003.02518-2016.

160. High Tobacco Use among Presumptive Tuberculosis Patients, Sought India: Time to integrate Control of two epidemic / K.P. Kanacia, M.G. Majella, P. Thekkur [et al.] // *Osong. Public. Health Res. Perspect.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 228-232. – doi: 10.1016/j.phrp.2016.06.001.

161. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence / D.Mg. Halpin, M. Miravitlles, N. Metzdorf, B. Celli // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 2891-2908.

162. Jain N.K. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis / N.K. Jain // *Lund India*. – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 468-469.

163. Li, M. Post-discharge extended care contributes to the disease control of patients with COPD: a Chinese study / M. Li // *Int. J. Chron. Obst. Pulmonary Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 4005-4013.

164. Liu, X. Clinical effect of treatment on elderly chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary tuberculosis / X. Liu, C. Tang, H. Xu // *Pak J. Pharm Sci.* – 2016. – Vol. 29, № 6 Spec. – P. 2255-2258.

165. Liu, Y. Tuberculosis – associated mortality and its risk factors in a district of Shanghai, China: retrospective cohort study / Y. Liu // *J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 655-660.
166. Lopez-Campos, J.L. Global burden of COPD / J.L. Lopez-Campos, W. Tan, J.B. Soriano // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 14-23.
167. Mannino, D.M. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000 / D.M. Mannino, D.M. Homa, L.J. Akinbami [et al.] // *MMWR Surveill. Summ.* – 2002. – Vol. 47, № 10. – P. 1184-1199.
168. Miller, M.R. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319-338. – doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
169. Modulatory effects of statins on the autophagy: a therapeutic perspective / M. Ashrafizaden, Z. Ahmadi, T. Farkhondeh, S. Samarghandian // *J. Cell. Physiol.* – 2020. – Vol. 235, № 4. – P. 3157-3168. – doi: 10.1002/jcp.29227.
170. Muro, S. The role of pulmonary function and computer-assisted tomography imaging in COPD clinics / S. Muro // *Rinsho Byori.* – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 1212-1217.
171. Murray, C.J. Alternative projections of mortality and disability by course 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1498-1504.
172. Murray, C.J. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020 / C.J. Murray, A.D. Lopez Cambridge. – MA: Harvard University Press, 1996. – 41 p.
173. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases / US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. – Bethesda, Maryland, 2009. – URL: Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/chartbook.htm>.

174. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2019. – Vol. 133, № 7. – P. 885-904. – doi: 10.1042/CS20180316.

175. O'Toole, R.F. TB meets COPD: an emerging global comorbidity in human lung disease / R.F. O'Toole S.D. Shukla, E.H. Walters // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2015. – Vol. 95, № 6. – P. 659-663.

176. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease / A. Vuking Dugas, M. Samarzija, S. Badovinac [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2015. – Vol. 84, № 2. – P. 155-158.

177. Potential effect of statins on *Micobacterium tuberculosis* infection / P.D.C. Guerra-De-Blas, P. Torres-González, M. Bobadilla-Del-Valle [et al.] // *J. Immunol. Res*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7617023. – doi: 10.1155/2018/7617023.

178. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study / H.H. Jensen, N. Godtfredsen, P. Lange, J. Vestbo // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 28. – P. 781.

179. Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // *Cell. Biochem. Biophys*. – 2005. – Vol. 43. – P. 167-188.

180. Recent trends in physician diagnosed COPD / J.B. Soriano, W.C. Maier, P. Egger [et al.] // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 789-794.

181. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD / L.M. Olivera Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // *J. Bras. Pneumol*. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 179-184. – doi: 10.1590/S1806-37562015000000121.

182. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study / M. Stosic, D. Vukovic, D. Babic [et al.] // *BMC Public Health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1114. – doi: 10.1186/s12889-018-6021-5.

183. Rosenberg, S.R. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors / S.R. Rosenberg, R. Kalhan, D.M. Mannino // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 457-469.

184. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial / A. Neukamm, A.D. Høiseth, G. Einvik [et al.] // *J. Intern Med.* – 2015. – Vol. 278, № 1. – P. 59-67. – doi: 10.1111/joim.12337.

185. Sin, D.D. Pharmacotherapy for mortality reduction in chronic pulmonary disease / D.D. Sin, S.F.P. Man // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3. – P. 624-629.

186. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD / T.S. Lapperre, L.N.A. Willems, W. Timens [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53-59. – doi: 10.1378/chest.06-0796.

187. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis / C.C. Leung, W.W. Yew, C.K. Chan [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 738-745. – doi: 10.1183/09031936.00114214.

188. Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A due co-morbidity burden that cannot be ignored / B.E. Thomas, K.S.R. Thiruvengadam, D. Kadam [et al.] // *PloS One.* – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0220507. – doi: 10.1371/journal.pone.0220507. eCollection 2019.

189. Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India / V.G. Rao, J. Bhat, R. Yadav [et al.] // *Indian J. Tuberc.* – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 40-43. – doi: 10.1016/j.ijtb.2016.11.009.

190. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong / C.C. Leung, T. Li, T.H. Lam [et al.] // *Int. J. Tuberc. Dis.* – 2004. – Vol. 170, № 9. – P. 1027-1033. – doi: 10.1164/rccm.200404-512OC.

191. Smoking and tuberculosis in Hong Kong / C.C. Leung, W.W. Yew, C.K. Chan [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7. – P. 980-998.

192. Tobacco smoking: a major risk factor for pulmonary tuberculosis – evidence from a cross-sectional study in central India / V.G. Rao, J. Bhat, R. Yadav [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – Vol. 108, № 8. – P. 474-481.

193. Tuberculosis, airway and mortality in a finish population / T. Matilla, M. Heliövaara, H. Rissanen [et al.] // COPD. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 143-149. – doi: 10.1080/15412555.2016.1250253.

194. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America / A.M. Menezes, P.S. Hallal, R. Perez Padilla [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 1180-1185.

195. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease / M. Sarcar, Srinivasa, I. Madabhavi [et al.] // Clinic. Resp. J. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 285-295. – doi: 10.1111/crj.12621.

196. Use of the Fagerström test to assess differences in the degree of nicotine dependence in smokers from five ethnic groups: The HELIUS study / J. Amsterdam, F. Vorspan, M.B. Snijder [et al.] // Drug Alcohol. Dependence. – 2019. – Vol. 194. – P. 197-204. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.011.

197. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies / World Health Organization. – 2017. – URL: [https://www.who.int/tobacco/global\\_report/2017/en/](https://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/).

198. Yeh, J.J. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the risk of incident tuberculosis: A national cohort study / J.J. Yeh, Y.C. Wang, C.H. Kao // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0159012.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. Патент № 2717681

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2717681

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ РИСКА РАЗВИТИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ЛЕГКИХ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019145432

Приоритет изобретения 26 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в


Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 25 марта 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 декабря 2039 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 717 681** (13) **C1**  
(51) МПК  
*G01N 33/49* (2006.01)

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(52) СПК  
*G01N 33/49 (2020.02)*

(21)(22) Заявка: 2019145432, 26.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.12.2019

Дата регистрации:  
25.03.2020

Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 26.12.2019

(45) Опубликовано: 25.03.2020 Бюл. № 9

Адрес для переписки:  
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
СПбГМУ им. И.П. Павлова, отдел правовой  
охраны объектов интеллектуальной  
собственности

(72) Автор(ы):  
Катичева Анна Викторовна (RU),  
Браженко Николай Андреевич (RU),  
Браженко Ольга Николаевна (RU),  
Чуйкова Анна Георгиевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: БРАЖЕНКО Н.А. и др. Состояние  
гомеостатического равновесия организма у  
впервые выявленных больных туберкулезом  
легких до начала лечения // Ученые записки  
СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2014, том XXI,  
N 4, с.28-31. RU 2620545 C1, 26.05.2017. RU  
2522218 C1, 10.07.2014. UA95211 C2, 11.07.2011.  
Cazzola M. et al. Chronic obstructive pulmonary  
disease and (см. прод.)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

**(57) Формула изобретения**

Способ диагностики риска развития сердечно-сосудистой патологии (ССП) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, заключающийся в том, что исследуют лейкограмму и липидограмму больного, по результатам которых определяют соответственно степень нарушения гомеостатического равновесия организма (ГРО) и нарушение липидного обмена, учитывают пол больного и диагностируют риск развития ССП по следующей формуле:

$$\text{ВНИ} = 1 / (1 + 2,72^{-(2,98 + 2,16 \times \text{ЛО} - 1,0 \times \text{СТГРО} + 1,8 \times \text{пол})}),$$

где ВНИ - риск развития ССП;

ЛО - нарушение липидного обмена: 0 - нет нарушений; 1 - дислипидемия;

RU 2 717 681 C 1

RU 2 717 681 C 1

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

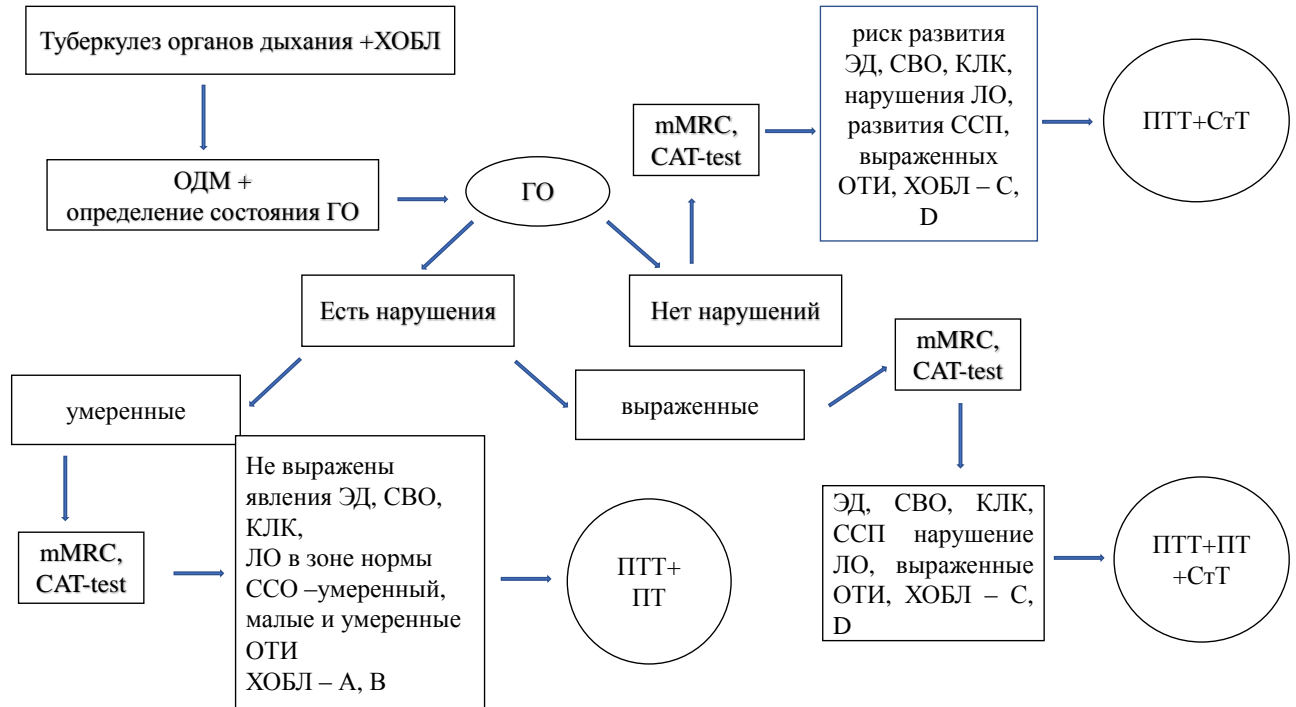


Рисунок Б.1 – Алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких