

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Браженко Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Елькин Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, заведующий кафедрой

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» июня 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Васильева И.А. и соавт., 2017; Никитин В.А. и соавт., 2018).

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 и широкой лекарственной устойчивостью, 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 хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (Яворский К.М. и соавт., 2016; Tudoric N. et al., 2017).

В нашей стране хроническая табачная интоксикация (ХТИ) имеет широкое распространение среди населения и является важнейшим фактором риска формирования 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% (Жила О.В. и соавт., 2012; Гамбарян М.Г., Драпкина О.М., 2018; Багишева Н.В. и соавт., 2019; Soriano J.V. et al., 2000; Jensen H.H. et al., 2006; Lopeza A.D. et al., 2006; Goncalves J.M.F. et al., 2017).

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 (Ариэль Б.М. и соавт., 1998; Кравец С.Л., Ханин А.Л., 2017).

Системный воспалительный ответ (СВО) при ХОБЛ характеризуется значительными изменениями форменных элементов белой крови, изменениями в системе протеиназа-антипротеиназа, изменением гомеостатического равновесия организма (ГРО). ХОБЛ способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудистой стенки, дислипидемии и мультифокального атерогенеза (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2006; М.В.

Шолкова, Э.А. Доценко, 2007; Овчаренко С.И., 2011; Шпрыков А.С., 2011; Баздырев Е.Д. и соавт. 2014; Герасимова Е.Б., 2016; Кутумова О.Ю. и соавт., 2018; Tudoric N. et al., 2017; J. Amsterdam et al., 2019).

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 (ЛЮ) (Баздырев Е.Д. и соавт. 2014; Ахминеева А.Х. и соавт., 2016; Кароли Н.А. и соавт., 2018; Кароли Н.А., Ребров А.П., 2019).

Взаимно отягощающее влияние туберкулеза легких и ХОБЛ во многом определяет 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 (Колб В.Г., 1974; Хоменко А.Г., 1994; Некрасов А.А., 2012; Шаповалова Т.Г. и соавт., 2016; Корецкая Н.М. и соавт., 2017; Мордык А.В. и соавт., 2017; Багишева Н.В. и соавт., 2019; Global tuberculosis report, 2016).

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 (Глушко М.А., 2004; Браженко О.Н., 2008; Гилязов И.Р., Фазлыев М.М., 2008).

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, посвященных 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 (Неклюдова Г.В. и соавт., 2006; Цеймах И.Я. и соавт., 2013; Михайлов Л.А., 2015; Герасимова Е.Б., 2016; Clarenbach C.F. et al., 2013; Ambrosino P. et al., 2017; Byrne, A.L., 2017; Tudoric N. et al., 2017).

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 интерферон-индуктивной 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.

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.

Совершенствование лечебно-диагностического комплекса направлено на повышение эффективности лечения и профилактики рецидивов заболеваний и предполагает определение выраженности 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 персонифицированной патогенетической терапии (ПТ) с применением симвастатина и метилурацила способствует сокращению сроков госпитального лечения, повышению его эффективности, уменьшению формирования остаточных туберкулезных изменений (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 плейотропных эффектов статинотерапии и их применение в коррекции патологических проявлений (Цветкова О.А., Агапова О.Ю., 2011; Герасимова Е.Б., 2016; Amariei D.D., Reed R.M., 2019; Brassington K., 2019).

Учения об общем адаптационном синдроме Г. Селье (1936), открытие российских ученых Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой тетрады адаптационных реакций (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 (Браженко Н.А., Браженко О.Н., 2017), определение энтропии и избыточности белковых фракций крови (Колб В.Г., 1974) 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 статинотерапии 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.

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.

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 медико-биологической 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).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии №12 «Инфекционные болезни и коморбидные состояния» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, 22.06.2021, протокол №1).

Внедрение результатов исследования

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. и разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ.

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.

Публикации

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (п. 1, 4, б) 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).

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящим исследованием было охвачено 212 человек. В период времени с 2012–2019 гг. в ГБУЗ ЛО «Волховская МБ» и на базах кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (СПб ГБУЗ ГТБ № 2; СПб ГБУЗ Пушкинский противотуберкулезный диспансер,) обследованы 72 практически здоровых человека, которые вошли в контрольную группу (КГ), а также обследованы и пролечены 140 впервые выявленных больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких, как наиболее часто выявляемых форм туберкулеза среди населения в настоящее время. Больные туберкулезом легких в зависимости от наличия ХОБЛ были распределены на 2 основные группы: группу сравнения (ГС) и группу наблюдения (ГН). В ГС вошли 50 человек с впервые выявленным диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких, в ГН – 90 человек с такими же формами туберкулеза, но в сочетании с ХОБЛ. В дальнейшем ГН была подразделена на 2 подгруппы – ГН-1 и ГН-2. ГН-1 составили больные, которые получали стандартную противотуберкулезную терапию (ПТТ) (n=52), а ГН-2 – 38 человек, получавшие эту же терапию, но в комплексе с ПТ. Контрольная группа (n=72) создана для оценки основных функциональных показателей и состояния ГРО у здоровых, и сравнения с таковыми показателями у больных ГС и ГН.

Критериями включения в исследование являлись: впервые установленный инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких; хроническая табачная интоксикация в анамнезе; ХОБЛ 1–3-й стадии заболевания, отказ больных от табакокурения, назначенная стандартная базовая терапия по ведению больных ХОБЛ (GOLD).

Критериями исключения из исследований являлись: отказ больного от проведения исследования, 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.

В диагностический период у больных туберкулезом легких и коморбидной патологией наряду со стандартными методами исследований применялись и другие: субъективное и объективное исследования, клинические анализы крови и мочи, исследование мокроты на МБТ, рентгенологические исследования, электрокардиография (ЭКГ), спирометрия, перфузионная сцинтиграфия легких с определением капиллярного легочного кровотока (КЛК), определен риск

сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с использованием шкал Score, рассчитан индекс курения (ИК) и степень никотиновой зависимости, на основе опросников и вопросников mMRC, SAT-test изучено качество жизни, определены варианты течения ХОБЛ с учетом комплексной оценки (GOLD, 2019), липидный профиль, индекс массы тела (ИМТ), проведена оценка ЭКГ. Определены типы АР и типы РО, энтропия (H) и избыточность (R) форменных элементов белой крови (ФЭБК) и белковых фракций крови, изучена протеинограмма, С-реактивный белок (СРБ) рассчитан ЛЛИ, определены степени нарушения ГРО по методике Н.А. Браженко, О.Н. Браженко (2008, 2017). Больным ГН-2 назначалась ПТ с применением симвастатина ежедневно по уровню дислипидемии и метилурацила в индивидуализированной дозировке в зависимости от типа АР по методике О.Н. Браженко (2008).

Статистическая обработка результатов исследований была традиционной с определением средних величин, оценкой качественных показателей методами таблиц сопряженности, точного критерия Фишера и критерия Хи-квадрат. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп применялись дисперсионный анализ, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для поиска зависимостей между количественными переменными вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Динамика категориальных данных оценивалась по критериям Мак-Немара, Вилкоксона. Для построения прогностической функции применялась модель бинарной логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленных задач обследовано 212 человек. Из них 72 практически здоровых человека вошли в КГ, 50 человек с впервые выявленным туберкулезом легких – в ГС, 90 человек с такими же формами туберкулеза, но легких в сочетании с ХОБЛ на фоне ХТИ – в ГН. Больные ГН были подразделены на две подгруппы – ГН-1 и ГН-2. В ГН-1 включено 52 человека, которые получали стандартную ПТТ. В ГН-2 – 38 больным в дополнение к стандартной ПТТ была назначена ПТ с применением симвастатина и метилурацила.

Возраст обследованных пациентов колебался от 21 до 65 лет, среди них мужчин было 134 (63,2%), женщин – 78 (36,8%). Исследуемые группы больных были сопоставимы по полу и возрасту ($\chi^2_2=0,75$, $p=0,68$; $F=1,28$, $p=0,28$).

В начале лечения у больных ГС и ГН проведена оценка состояния клинических характеристик туберкулеза, функциональных нарушений кардиореспираторной системы в их

взаимосвязи с СВО и показателями ГРО. В ГН определены степень никотиновой зависимости, индекс курения, стадии и варианты течения ХОБЛ, влияние заболеваний на качество их жизни.

В ГС и ГН вошли больные с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, как наиболее распространенными формами туберкулеза среди населения. Больные ГС и ГН были сопоставимы по объему поражения легочной ткани ($\chi^2_1=0,35$, $p=0,55$) и характеризовались поражением более 2-х бронхолегочных сегментов у 32 (64,0%) и 62 (68,9%) больных соответственно. При этом в ГС преобладали больные с инфильтративными формами без распада в легочной ткани, в ГН преобладали больные с диссеминированными формами ($\chi^2_1=25,22$, $p<0,001$) с распадом в легочной ткани ($\chi^2_1=6,18$, $p=0,013$). При лабораторном исследовании мокроты выделение МБТ определено у 25 человек (42,0%) в ГС и у 55 человек (61,1%) в ГН, лекарственно устойчивые штаммы МБТ – у 10 человек (20,0%) и у 24 (26,7%) соответственно.

У 37,8% больных ГН определялись высокая и очень высокая степени никотиновой зависимости, при среднем значении ИК более 20,5 пачко/лет. В ГН течение ХОБЛ характеризовалось выраженной симптоматикой и частыми обострениями, с 1-й стадией заболевания у 64,4% больных, 2-й и 3-й – у 31,1 % и 4,5% соответственно.

В начале лечения для 66,0% больных ГС были характерны отсутствие одышки при физической нагрузке, низкая степень влияния заболевания на качество их жизни. У больных ГН преобладали средне-тяжелые и тяжелые степени одышки ($U=989,5$; $p>0,0001$), выраженные и резко выраженные нарушения спирометрии по смешанному типу, снижение КЛК, изменение функциональных параметров кардиореспираторной системы ($p<0,001$), с преобладанием патологических вариантов ЭКГ.

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 – у 24 (26,7%) человек, умеренное – у 38 (42,2%), а сильное и чрезвычайно сильное – у 28 (31,1%) человек.

Комплексная оценка биохимических маркеров показала значимое отличие больных ГС и ГН по выраженности СВО. Сочетанная патология повлияла на развитие более выраженного СВО, изменения белковых фракций крови ($p=0,003$) и их Н и R (в ГС – $M\pm m=1,72\pm 0,15$, а в ГН – $M\pm m=1,80\pm 0,12$; $p=0,01$). У больных ГН выявлены обменные нарушения, с диспротеинемией, дефицитом массы тела, дислипидемией ($\chi^2_1=7,38$; $p=0,00066$). При сопоставимых значениях ИМТ ($F_1=0,15$; $p=0,069$) у больных ГН значимо отличался их липидный профиль ($\chi^2_1=13,8$, $p=0,0002$) с тенденцией к повышению общего холестерина и дислипидемии: ГС среднее значение

составило $M \pm m = 4,34 \pm 1,4$ ммоль/л, в ГН – $5,3 \pm 1,45$ ммоль/л). Эти нарушения сочетались с выраженным СВО, повышенным содержанием СРБ ($\chi^2_1 = 9,02$; $p = 0,0027$).

У больных ГН показатели СВО находились во взаимосвязи с ремоделированием миокарда, изменением положения электрической оси сердца, вовлечением в процесс правых и левых отделов сердца ($\chi^2_1 = 19,34$, $p < 0,001$), высоким и очень высоким рисками развития ССО по Score, стадией ХОБЛ на фоне высокого ИК, сильным влиянием на качество жизни больных.

Для всех пациентов КГ было характерно наличие гармоничных типов АР, адекватной РО, ЛЛИ и ГРО в «зоне нормы». В ГС в начале исследования гармоничные типы АР были только у 9 человек (18,0%). В ГН гармоничные типы АР не определены ни у одного больного, а крайние типы напряженных АР (реакция переактивации (РП) и реакция стресс (РС)) были в 2,6 раза чаще, чем в ГС, и сочетались с выраженным интоксикационным синдромом ($\chi^2_2 = 16,23$, $p = 0,0003$), с объемом поражения более 2-х сегментов, распадом в легочной ткани ($\chi^2_3 = 4,58$, $p = 0,20$) и бактериовыделением ($\chi^2_1 = 4,73$, $p = 0,029$). Оценка ЛЛИ в начале лечения показала, что в ГС высокий уровень ЛЛИ был только у 3 больных (12,0%), а в ГН – у 18 больных (20,0%), с преобладанием у них распада в легочной ткани ($p = 0,44$). До назначения ПТТ Н и R ФЭБК в «зоне нормы» были у 16 человек (64,0%) ГС, преимущественно у больных без распада в легочной ткани ($\chi^2_1 = 4,61$; $p = 0,032$), а повышенное значение этих показателей у 26 человек (52,0%) было связано с появлением распада ($p = 0,46$). В ГН повышение Н ФЭБК было у 73 человек (66,7%) и не зависело от распада в легких ($p = 0,25$), что указывает на снижение уровня регулирования системы гомеостаза. Оценка ГРО и глубины его нарушения в исследуемых группах показала, что у 39 человек (78,0%) ГС определялись 1-я и 2-я степени нарушения ГРО. В ГН отмечалось снижение уровня регулирования системы ГРО ($p = 0,25$) с 3-й и 4-й степенями его нарушения у 27,8% больных ($p = 0,008$), а глубина этих нарушений находилась во взаимосвязи со стадией ХОБЛ и ИК ($U = 1210$; $p < 0,001$).

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка динамики показателей кардиореспираторной системы в комплексе с параметрами СВО, ГРО и выраженностью ОТИ у 50 больных ГС и 52 больных ГН-1 на фоне стандартной ПТТ.

На фоне лечения у больных ГН-1 отмечалось нарастание одышки и увеличение смешанных нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) (прирост – 32,7%), при этом в ГС у 24,0% больных выявлена тенденция к уменьшению одышки и восстановлению показателей ФВД. На фоне ПТТ только у 2 человек (18,2%) ГН-1 произошло восстановление КЛК в незначительном объеме.

Динамический контроль за параметрами СВО показал недостаточное воздействие ПТТ на компоненты воспаления. В ГС количество больных с повышенным содержанием СРБ увеличилось до 32,0% (прирост – 6,0%), а в ГН-1 – до 73,1% (прирост – 15,4%).

Наблюдение за липидным обменом показало, что стандартная ПТТ не повлияла на него у больных ГС, а в ГН-1 доля больных с его нарушением увеличилась до 53,8% (прирост на 7,8%). Это говорило о проявлениях СВО и повышенном риске развития ССО у больных ГН-1. Также это подтверждалось и данными обследований по шкалам Score: на фоне стандартной ПТТ риск развития ССО увеличился у 4,0% больных в ГС и у 48,1% больных в ГН-1 ($p_{0,1} < 0,001$).

Назначение стандартной ПТТ больным в ГС способствовало положительной динамике по восстановлению ГРО и переходу напряженных типов АР в «зону нормы» ($\chi^2_1=12,9$, $p=0,003$) только у 38,0% больных и сохранением крайних их типов у 8,0% больных. В ГН-1 в начале лечения гармоничные типы АР не определялись, а стандартная ПТТ не привела к значительному их восстановлению: при завершении лечения частота встречаемости крайних типов напряженных АР в 2,75 раз выше, чем в ГС. Применение ПТТ в ГС привело к увеличению количества больных с адекватной РО до 38,0% (прирост – 20,0%), и уменьшению на 16,0% количества больных с ареактивным и гиперреактивным типами РО ($p < 0,001$). В ГН-1 на фоне ПТТ восстановление РО было только у 5,8% у больных, переход патологической РО в умеренные ее нарушения – у 19,2% ($p=0,031$). Назначение стандартной ПТТ способствовало нормализации ЛЛИ и восстановлению Н и R ФЭБК у 49 (98,0%) и 13 больных (26,0%) ГС, и 6 (66,7%) и 10 больных (23,3%) ГН-1. В ГС восстановление ГРО до «зоны нормы» отмечалось у 38,0% больных ($t=64,5$, $p=0,025$, $z=2,23$). У больных ГН-1 стандартная ПТТ не привела к значимым улучшениям состояния ГРО ($t=164$, $z=1,64$, $p=0,0099$), его восстановление отмечалось только у 3 человек (5,8%). У больных ГС и ГН-1 выявлены значимые различия в формировании ОТИ ($p_{0,1} < 0,001$). У 41 (82,0%) больного ГС сформировались малые и умеренные ОТИ, которые сочетались с уменьшением выраженности интоксикационного синдрома, абациллированием, закрытием полостей распада в сроки до 4–6 месяцев, с восстановлением ГРО до «зоне нормы» или начальной степени его нарушения. У больных ГН-1 малые и умеренные ОТИ выявлены только у 18 человек (34,6%), а выраженные – у 34 (65,4%), из них у 12 (35,9%) больных выявлено глубокое и выраженное нарушение ГРО.

Комплексная оценка основных функциональных параметров, уровня СРБ, липидного обмена в комплексе с показателями ГРО и глубиной его нарушения на фоне проводимой терапии выявила значимые отличия у больных исследуемых групп ($U=1210$; $p < 0,001$). Для больных ГС с ФВД в «зоне нормы», неизменным СРБ и нормальным липидным профилем в конце лечения было характерно ГРО «в зоне нормы» или его нарушение 1-й степени ($U=119,0$; $z=3,17$; $p=0,011$). В ГН-1 нарушения ФВД ($n=49$, 94,2%) и снижение капиллярного легочного кровотока 3-й

степени, повышенное содержание СРБ ($n=38, 73,1\%$) в конце лечения сочеталось с выраженными нарушениями ГРО ($U=159,6, z=2,18, p=0,027$) и дислипидемией. При этом у $5,8\%$ больных определялось повышение β -липопротеидов, без увеличения содержания общего холестерина. У $86,8\%$ больных со смешанными нарушениями ФВД определена необратимость нарушений бронхиальной проходимости, нарастание рестриктивных нарушений, что сочеталось со снижением капиллярного легочного кровотока ($p=0,008$), выраженной дислипидемией ($\Phi=0,66$) и гиперпродукцией СРБ ($\Phi=0,66$), снижением уровня регулирования системы ГРО с глубокими и выраженными степенями его нарушения ($p=0,08$).

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы и показателей ГРО выявила взаимосвязь (Рисунок 1) патологического состояния ЭКГ, рисков развития ССО, изменений липидного профиля ($p=0,01$) и глубины нарушения ГРО ($U=590,5, p=0,92$).

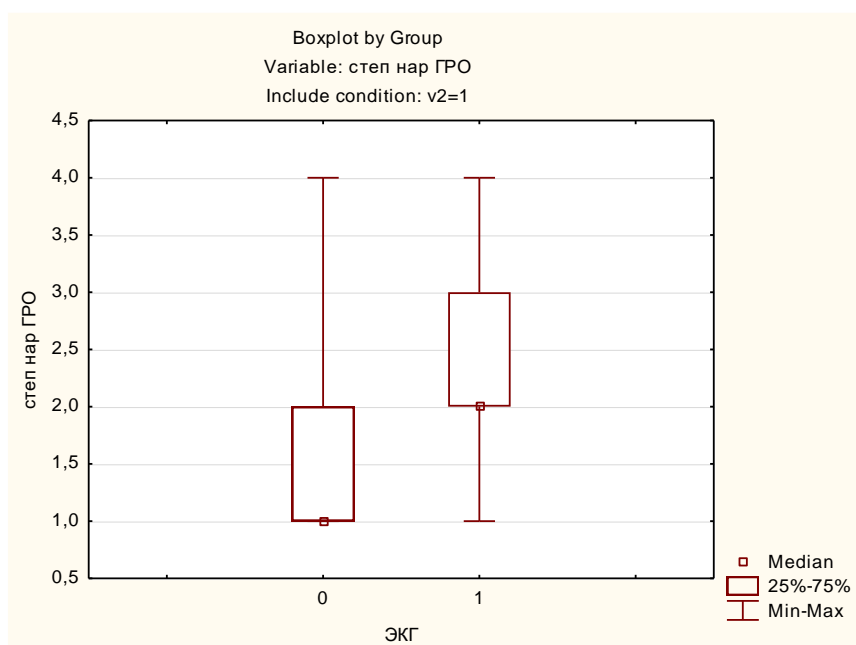


Рисунок 1 – Распределение больных группы сравнения и группы наблюдения по состоянию ЭКГ и степеням нарушения ГРО в начале лечения

По данным оценки рисков ССО, СВО и ГРО установлено, что каждая последующая степень его нарушения увеличивала риск развития ССО в 2,72 раз: точность – $82,7\%$, чувствительность – $86,8\%$, специфичность – $71,4\%$ (Рисунок 2).

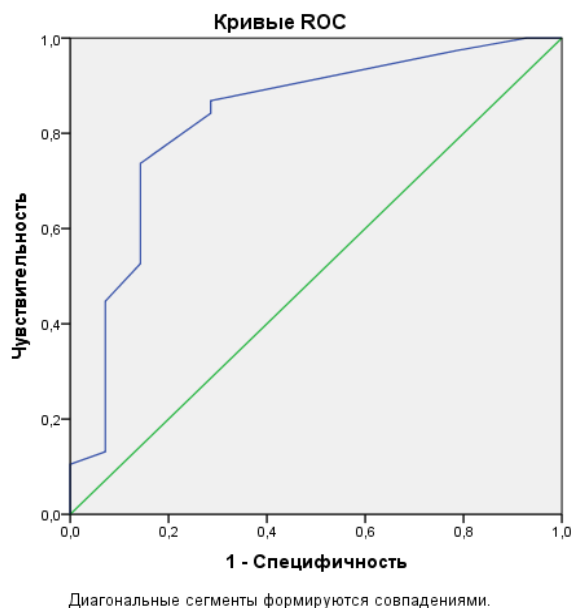


Рисунок 2 – ROC-кривая для модели риска развития сердечно-сосудистой патологии по степени нарушения ГРО и состоянию липидного обмена

При оценке исхода процесса в исследуемых группах выявлено значимое отличие по выраженности ОТИ, функциональному состоянию кардиореспираторной системы, СВО и ГРО ($p_{0,1} < 0,001$). У 62,0% больных ГС с ФВД в «зоне нормы» сформировались малые и умеренные ОТИ, с отсутствием проявлений СВО и восстановлением ГРО до «зоны нормы» или его нарушения 1-й степени.

В ГН-1 преобладали больные с умеренными ($n=11$ человек, 21,1%) и выраженными ($n=34$ человек, 65,4%) ОТИ в сочетании со смешанным характером нарушения ФВД, нарушением капиллярного легочного кровотока 3-й степени ($n=13$, 25,0%), высоким и очень высоким риском по Score, с гиперпродукцией СРБ и дислипидемией, выраженным и глубоким нарушением ГРО ($n=12$ человек, 35,9%), что говорит о влиянии системного воспаления и ГРО и на формирование ОТИ. Восстановление этих параметров является важной составляющей повышения эффективности лечения больных с коморбидностью.

Эффективность комплексной терапии с применением ПТ исследована у больных ГН-2 ($n=38$ человек). В начале лечения больные ГН-1 и ГН-2 были сопоставимы по полу и возрасту, характеру клинических проявлений, степеням никотиновой зависимости и ИК ($U=885$, $p=0,4$; $U=901$, $p=0,48$), формам туберкулеза, объему поражения, параметрам кардиореспираторной системы, СВО и ГРО ($p=0,28$).

Назначение ПТ больным ГН-2 способствовало уменьшению выраженности интоксикационного синдрома, кашля и одышки, повышению толерантности к физической нагрузке и повседневной двигательной активности. Комплексная терапия у больных ГН-2 привела к восстановлению показателей ФВД, уменьшению рестриктивных нарушений у 52,6%

больных. В ГН-2 ПТ способствовала более благоприятному течению ХОБЛ, со снижением частоты обострений ($U=748,5$, $p=0,04$) и улучшением качества жизни больных. Комплексная оценка ХОБЛ показала, что на фоне терапии в ГН-2 преобладали больные с низким риском обострений и невыраженными симптомами ($n=24$, 63,2%). Изучение качества жизни показало, что у 26 человек (63,2%) ГН-2 отмечалось низкое влияние заболеваний, что в 2,1 раза чаще чем в ГН-1, умеренное влияние – у 7 человек (18,4%), что на 20,1% ниже, чем в ГН-1, а высокое влияние – у 7 человек (18,4%), что ниже, чем в ГН-1 на 12,3%.

Анализ состояния параметров кардио-васкулярной системы и рисков развития сердечно-сосудистых осложнений в начале лечения показал значимое отличие ГН-2 и ГН-1 от ГС ($p_{0,1}<0,001$, $p_{0,2}<0,001$): 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 ($p_{1,2}=1,0$). В начале лечения у больных ГН-2 умеренный риск ССО выявлен у 18 человек (47,4%), высокий и очень высокий – у 18 (47,4%) и 20 человек (52,6%) соответственно. Применение комплексного лечения способствовало снижению частоты развития высокого и очень высокого риска ССО у 39,4% больных ГН-2 ($p_{1,2}=0,0051$). При этом на фоне стандартной ПТТ у больных ГС и ГН-1 риск ССО увеличился ($p_{0,1}<0,001$) на 4,0% и 48,1% соответственно (Рисунок 3).

Применение ПТ у больных ГН-2 привело к уменьшению признаков СВО, нормализации СРБ ($U=33$, $z=-3,09$, $p=0,001$), улучшению состояния липидного обмена ($z=5,29$, $p<0,001$).

В сравнении с больными ГН-1 у больных ГН-2 на фоне комплексной терапии было значимое снижение частоты напряженных типов и увеличение гармоничных типов АР ($p_{1,2}<0,0001$). Высокая частота их восстановления была сопоставима с ГС ($p_{0,2}=0,26$; $\chi^2_1=1,27$): восстановление до гармоничных типов АР – у 19 человек (50,0%), уменьшение количества больных с умеренными изменениями типов АР (реакция активации напряженная, реакция тренировки напряженная) – до 50,0% (на 28,9%), а больных с выраженным изменением (РП и РС) выявлено не было.

Состояние РО у больных ГН-1 и ГН-2 в конце лечения значимо различалось: частота перехода патологической РО в адекватную у больных ГН-2 была выше, чем в ГН-1 на 44,2%, а снижение частоты глубоких ее нарушений было в 1,7 раз чаще, чем у больных ГН-1 ($p_{1,2}<0,001$). Типы РО у больных ГН-2 были сопоставимы с ГС ($p_{0,2}=0,49$).

У больных ГН-2 отмечалась положительная динамика по восстановлению показателя ЛЛИ с увеличением количества больных «зоны нормы» на 26,3% внутри группы. Эти данные также сопоставимы с показателем ЛЛИ у больных ГС. Исследование состояния Н и R ФЭБК в конце лечения у больных ГС, ГН-1 и ГН-2 показало значимое их отличие ($\chi^2_2=33,16$; $p=0,00001$). В конце проводимого лечения количество больных с Н в «зоне нормы» в ГС составило 26,0%, в ГН-1 – 23,0%, а в ГН-2 – 84,2% (прирост – 63,1%).

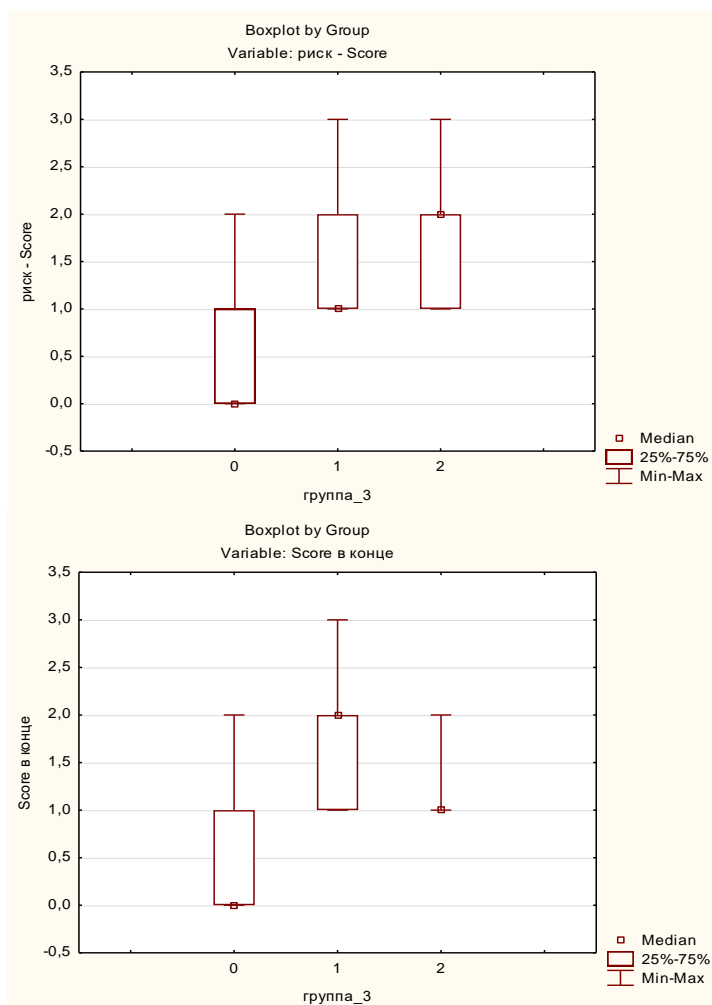


Рисунок 3 – Распределение больных по рискам развития ССО

Из Рисунка 4 видно, что восстановление ГРО у больных ГН-2 до «зоны нормы» было у 19 больных (50,0%), а его переход на более низкий уровень – у 23 больных (60,5%). Положительная динамика по восстановлению РО и ГРО также способствовала формированию малых ОТИ ($R_s=0,46$, $p=0,003$).

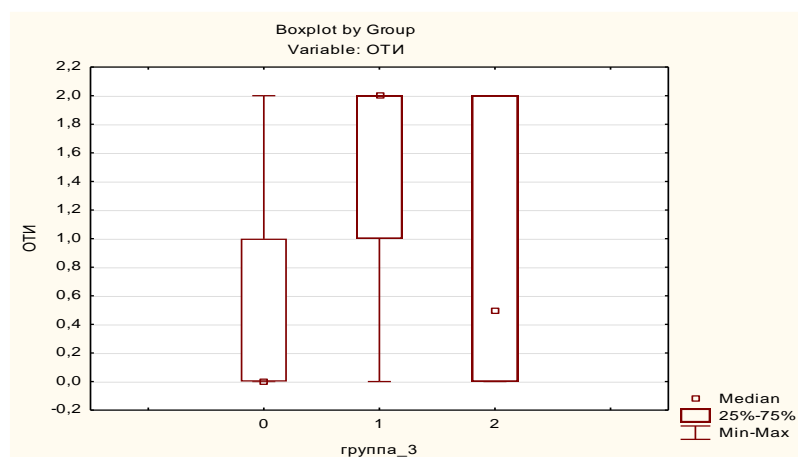


Рисунок 4 – Распределение больных по выраженности ОТИ

Применение алгоритма у больных с коморбидностью способствовало восстановлению функциональных показателей кардиореспираторной системы, уменьшению СВО (в 28,9%), восстановлению РО и ГРО у 50,0% больных, благоприятному течению ХОБЛ ($U=748,5$, $p=0,04$) снижению риска ССО ($p_{1,2}=0,0051$), улучшению качества жизни этих больных (Рисунок 5).

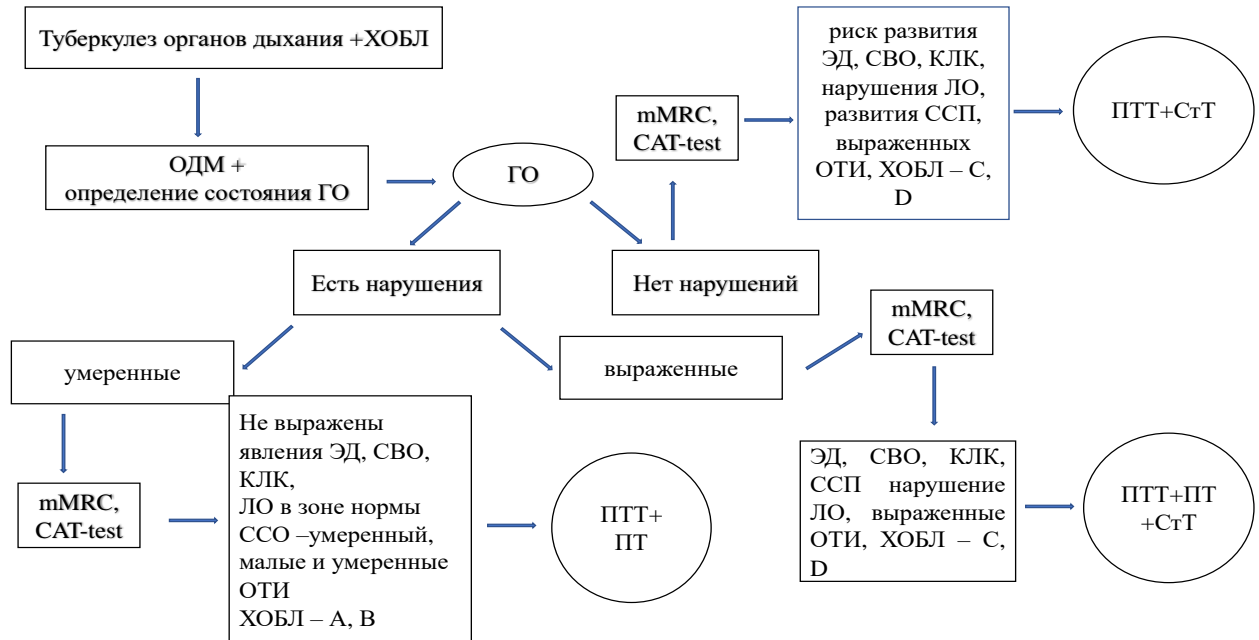


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ

Таким образом, в исследовании оптимизирован комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне табакокурения и разработан лечебно-диагностический алгоритм. Определение нарушений ГРО по данным клинического анализа крови у больных с сочетанной патологией позволяет предположить наличие патологического состояния параметров кардиореспираторной системы, повышения маркеров СВО, дислипидемии, неблагоприятного течения ХОБЛ, что требует коррекции лечения с назначением статинотерапии и метилурацила.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Катичева, А.В.** Влияние табакокурения на течение туберкулеза органов дыхания / **А.В. Катичева** // Санкт-Петербургские научные чтения – 2013: 5 международный Молодежный конгресс / под ред. Е.И. Барановой. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 326.
2. Браженко, Н.А. Влияние табакокурения на функциональные показатели легких и состояние

гомеостаза у больных туберкулезом органов дыхания / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко, **А.В. Катичева**, А.Г. Чуйкова, А.И. Браженко // **Туберкулез и болезни легких**. – 2015. – № 5. – С. 48–49.

3. Браженко, О.Н. 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, А.В. Николау, А.А. Курышева // **Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием**. – Москва, 2016. – С. 27–28.

4. 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 участием**. – Москва, 2018. – № 7. – С. 66–67.

5. 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** // **VIII Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием Актуальные проблемы туберкулеза : статьи в сборнике трудов / под ред. А.В. Асеева – Тверь, 2019. – С. 33–36.**

6. **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**. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 168.

7. **Катичева, А.В.** 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. – Текст: электронный // **VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием: тезисы докладов / под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского – Санкт-Петербург, 2019. – С. 125–127.**

8. **Патент на изобретение № 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 **Катичева А.В.**, Браженко Н.А., Браженко О.Н., Чуйкова А.Г.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации – 2019145432, заявл. 26.12.2019, **опубл. 25.03.2020, Бюл. № 9.**

9. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР	– адаптационные реакции
ГН	– группа наблюдения
ГРО	– гомеостатическое равновесие организма
ГС	– группа сравнения
ГО	– гомеостаз организма
ИК	– индекс курения
ИМТ	– индекс массы тела
КГ	– контрольная группа
КЛК	– капиллярный легочный кровоток
ЛЛИ	– лейкоцито-лимфоцитарный индекс
ЛО	– липидный обмен
МБТ	– микобактерия туберкулеза
ОДМ	– обязательный диагностический минимум
ОТИ	– остаточные туберкулезные изменения
ПТ	– персонифицированная патогенетическая терапия
ПТТ	– противотуберкулезная терапия
РА	– реакция активации
РО	– реактивность организма
РП	– реакция переактивации
РС	– реакция стресс
СВО	– системный воспалительный ответ
СРБ	– с-реактивный белок
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССП	– сердечно-сосудистая патология
СтТ	– статиноterapia
ТК	– табакокурение
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЭБК	– форменные элементы белой крови
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХТИ	– хроническая табачная интоксикация
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
Н	– энтропия
Р	– избыточность