

4. Semsarian C. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart, Lung Circ.* 2007; 16: 16—18.
5. Watkins N. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart* 2008; 94: 1264—1268.
6. Maron B. J., Ackerman M. J., Nishimura R. A. et al. Task force 4: Hypertrophic cardiomyopathy and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1340—1345.
7. McKenna W. J., Behr E. R. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87 (2): 169—176.
8. Ajayi A. A., Akintomide A. O., Babalola R. O., Akinwusi O. Disproportionate intraventricular septal hypertrophy in Nigerians with essential hypertension. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 1995; 24 (1): 93—96.
9. Karam R., Lever H. M., Healy B. P. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13 (3): 580—584.
10. Dimitrow P. P., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Dubiel J. S. Progression of asymmetric pattern of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy accompanied by hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens.* 1998; 12(9): 631—632.
11. Takeda A., Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29( 11): 2961—2965.
12. Shimizu M., Ino H., Okeie K. et al. Cardiac sympathetic activity in the asymmetrically hypertrophied septum in patients with hypertension or hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 2000; 23 (5): 365—370.
13. Hansen M. W., Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy: part 2, Differential diagnosis, risk stratification, and posttreatment MRI appearances. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189 (6): 1344—1352.
14. Frenneaux M. P., Counihan P. J., Caforio A. C. McKenna W. J. Abnormal blood pressure responses during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995—2003.
15. Gilligan D. M., Nihoyannopoulos P., Chan W. L., Oakley C. M. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. *Circulation* 1992; 85: 2140—2148.
16. Thomson H. L., Morris-Thurgood J., Atherton J., Frenneaux M. Reduced cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1377—1382.
17. Thaman R., Elliott P. M., Shah J. S. et al. Reversal of inappropriate peripheral vascular responses in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 883—892.
18. Marcelo Imbroinise Bittencourt, Paulo Roberto Benchimol Barbosa, Cantidio Drumond Neto et al. Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85 (6): 1—9.
19. Limdruno U., Strata G., Zucchi R. et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (1): 146—153.
20. Julius S., Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann. Med.* 2000; 32 (5): 365—370.
21. Takahashi H. Sympathetic hyperactivity in hypertension. *Nippon Rinsho* 2008; 66 (8): 1495—502.
22. Honzíkova N., Fišer B. Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents. *Physiol. Res.* 2009; 58 (5): 23—27.
23. De Andrade T. U., Abreu G. R., Moysés M. R. et al. Role of cardiac hypertrophy in reducing the sensitivity of cardiopulmonary reflex control of renal sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008; 35 (9): 1104—1108.
24. Wilkinson I. B., Webb D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (6): 631—646.
25. Malic M. Special report: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043—1065.

Поступила 02.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.24-002.5-003.2-085

## ПРЕДИКТОРЫ ЗАКРЫТИЯ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА В ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИНФИЛЬТРАТАХ В ДИНАМИКЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. П. Дударова, А. А. Болотов*

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, Россия

*Исследованы предикторы закрытия полостей распада (ПР) в зонах туберкулезного поражения у больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) по данным клинического, рентгенологического, лабораторного и психологического обследования пациентов перед началом терапии. По результатам 12-месячного наблюдения за 103 больными ИТЛ, получавшими стандартное лечение, пациентов разделили на 2 группы: достигших (n = 74) и не достигших (n = 29) закрытия ПР в течение первых 4 мес терапии. Выявление предикторов закрытия ПР в течение этого времени проводили по результатам сопоставления сформированных групп и пошагового логистического регрессионного анализа. Установлено, что вероятность закрытия ПР в течение первых 4 мес лечения снижается по мере увеличения исходной выраженности жалоб на боль в груди, рентгенологического показателя размера туберкулезных инфильтратов, значений тимоловой пробы, содержания перекисленных липидов в экспирате, депрессивной утомляемости и суицидальных мыслей. Вероятность закрытия ПР в течение 4 мес от начала терапии нарастала по мере увеличения исходных значений рентгенологического показателя количества деструкций в туберкулезном инфильтрате и депрессивной утраты работоспособности. Анализ полученных данных с помощью пошаговой логистической регрессии позволил прогнозировать закрытие ПР в течение первых 4 мес лечения ИТЛ с чувствительностью 98,3% и специфичностью 82,4%.*

*Ключевые слова:* инфильтративный туберкулез легких, предикторы закрытия полостей распада

### PREDICTORS OF THE CLOSURE OF TUBERCULOSIS INFILTRATE DECAY CAVITIES DURING THE CONSERVATIVE TREATMENT OF INFILTRATIVE TUBERCULOSIS

*A.I. Volchegorsky, P.N. Novoselov, T.P. Dudarova, A.A. Bolotov*

Chelyabinsk State Medical Academy

*We studied predictors of the closure of tuberculosis infiltrate decay cavities (DC) in the affected regions in patients with infiltrative lung tuberculosis (ILT) by clinical examination, X-ray, laboratory and psychological methods 103 patients were under observation for 12 months and received standard therapy. The closure was achieved during the first 4 months in 74 patients but did not occur in 29 ones. Logistic regression analysis showed that the probability of DC closure in the first 4 months*

*decreases in parallel to the initial character of complaints of «chest pain», the size of tuberculosis infiltrates determined in X-ray study, results of thymol test, content of lipid peroxides in expirates, depressive «fatigue» and «suicidal thoughts». The probability of DC cavity during 4 months increased with the initial «number of destructions» in the infiltrate (by X-ray) and depressive «loss of working ability». Results of regression analysis permit to predict the closure of DC during the first 4 months with sensitivity 98.3% and specificity 82.4%.*

*Key words: predictors of the closure of tuberculosis infiltrate decay cavities, infiltrative tuberculosis*

Высокая заболеваемость туберкулезом и угрожающая тенденция к ее дальнейшему нарастанию — глобальная проблема современного здравоохранения. Это обусловлено лидирующей позицией туберкулеза в структуре причин смертности от инфекционной патологии и существенным вкладом этого заболевания в инвалидизацию населения [1—3]. Прежде всего это касается инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ), развитие которого связано с высоким риском исхода в деструктивные формы заболевания, нередко требующие оперативного лечения и составляющие угрозу стойкой утраты трудоспособности больных. Благоприятное течение ИТЛ обусловлено эскалацией экссудативно-деструктивных процессов с сопутствующей задержкой репаративного фиброобразования в зонах туберкулезного поражения [4—6]. Подобный характер воспалительной реакции связан со снижением темпа закрытия полостей распада (ПР) в туберкулезных инфильтратах. Такое развитие событий можно предотвратить за счет целенаправленного расширения схем стандартной терапии путем дополнительного применения антиоксидантов и антигипоксантов на протяжении первых 5—10 дней комплексного лечения ИТЛ [7—9]. Рациональный отбор пациентов, нуждающихся в подобном расширении стандартного лечения, можно проводить на основании опережающего прогноза динамики закрытия ПР. Представленная статья посвящена комплексному выявлению предикторов закрытия ПР по результатам клинического, рентгенологического, лабораторного и психологического обследования больных ИТЛ перед началом лечения.

## Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование по дизайну «случай-контроль» [10]. Организация работы соответствовала положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, 2000) с учетом пояснительной записки к параграфу 30 (Токио, 2004 г.). Для исследования было отобрано 103 пациента [62 (60,2%) мужчины и 41 (39,8%) женщина], поступивших для лечения в терапевтические отделения ГУЗ Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер и Челябинский областной противотуберкулезный диспансер № 6 Челябинска. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании, в которое включали больных с впервые выявленным ИТЛ в фазе распада (А15 и А16 по МКБ-10). Критериями исключения являлись отказ от лечения, рецидив или обострение туберкулеза с повторным развитием инфильтративного поражения легких, наличие внелегочных форм туберкулеза, сахарного диабета, онкологических и психических заболеваний. Кроме того, из исследования исключали пациентов с острым коронарным синдромом, острыми нарушениями церебрального кровотока и острыми воспалительными заболеваниями нетуберкулезного генеза.

Перед началом лечения у больных проводили стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки и определяли наличие *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте. Учет рентгенологических проявлений и клинических симптомов ИТЛ осуществляли с помощью шкал ординальной квантификации [11]. Одновременно выполняли унифицированное клинико-гематологическое обследование с регистрацией числа

эритроцитов, концентрации гемоглобина, общего содержания лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и СОЭ [12]. О функциональном состоянии печени судили по уровню билирубина в крови, показателю тимоловой пробы и активности гепатоспецифических ферментов [13]. Энзимологическая часть данного раздела исследования включала регистрацию сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. Дополнительно проводили изучение протеинемии, липидемии и состояния системы «перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная защита (АОЗ)». О протеинемии судили по общему содержанию белка и его фракционному составу в сыворотке крови [12]. Липидемию оценивали по общему содержанию холестерина (ХС) и триглицеридов в сыворотке крови, а также по показателям липопротеинового распределения ХС [13]. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с раздельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [14]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е. и. о.) —  $E_{232}/E_{220}$  (относительное содержание диеновых конъюгатов — ДК) и  $E_{278}/E_{220}$  (уровень кетодиенов и сопряженных триенов — КД и СТ). О состоянии АОЗ судили по содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТК) [15] и церулоплазмина (ЦП) [16] в сыворотке крови. Клинико-психологический раздел исследования базировался на квантифицированном анализе проявлений тревоги и депрессии. Выявление этих аффективных расстройств у соматически больных принято осуществлять с помощью стандартизованных шкал самооценки (опросников), которые превосходят по чувствительности структурированные клинические интервью, могут быть использованы специалистами общемедицинской практики без специальной предварительной подготовки и не требуют привлечения психиатра [17]. Для изучения тревожных реакций пациентов применяли опросник Спилбергера—Ханина [18], позволяющий проводить раздельную регистрацию тревожности как конституциональной черты личности (личностная тревожность) и тревогу как преходящее клиническое состояние (тревога ситуативная). Оценка депрессивной симптоматики основывалась на применении шкалы депрессии Бека с раздельной регистрацией выраженности 21 категории симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической характеристики депрессии [18]. Дополнительно у 76 пациентов, включенных в исследование, проводили определение содержания продуктов ПОЛ в конденсате выдыхаемого воздуха [14] и изучение качества жизни (КЖ) с помощью русскоязычной версии опросника SF-36 [19]. Максимальная оценка по основным шкалам SF-36 составляла 100, что соответствует наилучшему КЖ. Минимальное (наихудшее) КЖ соответствовало нулевой оценке.

По завершении комплексного обследования больным, включенным в исследование, назначали противотуберкулезное лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом [20]. С этой целью применяли изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин или этамбутол (режим I). В отдельных случаях пациентам дополнительно назначали канамицин, рифабутин, офлоксацин, протионамид и парааминосалициловую кислоту (режим IIб). В качестве средств патогенетиче-

ского лечения использовали  $\alpha$ -токоферола ацетат, тиосульфат натрия, витамины, карсил, эссенциале, гептрал, полиоксидоний. Фаза интенсивной терапии длительностью 6—8 мес проходила в условиях стационара, фаза долечивания — амбулаторно [20].

Ранее было показано, что исчезновение ПР в сроки, превышающие 4 мес от начала консервативного лечения ИТЛ, связано с высокой вероятностью неблагоприятного течения этого заболевания, формирования деструктивных форм туберкулеза легких и возникновения потребности во фтизиохирургической помощи [21]. В связи с этим по результатам наблюдения за больными в течение 12 мес от начала терапии пациентов разделили на 2 группы в зависимости от сроков закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах. В 1-ю группу были включены 74 пациента, у которых удалось добиться закрытия ПР в течение 4 мес от начала терапии, во 2-ю группу — 29 больных, 4-месячное лечение которых не привело к закрытию ПР. Выявление предикторов закрытия ПР в оптимальные сроки проводили на основании межгруппового сопоставления результатов комплексного обследования пациентов перед началом лечения.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS-17. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны с использованием методов дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Значимость различий по интервальным и ординальным показателям оценивали с помощью  $U$ -критерия Манна—Уитни. О достоверности различий по качественным (номинальным) параметрам судили при помощи точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену ( $r_s$ ). Для формирования интегрального алгоритма прогнозирования закрытия ПР в течение первых 4 мес лечения применяли процедуру пошаговой логистической регрессии. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались наличием в легочной ткани туберкулезных инфильтратов средней интенсивности с размытыми контурами. У всех больных выявлено наличие распада в инфильтрате. Кроме того, регистрировалось наличие очагов отсева, а также вовлечение плевры в туберкулезный процесс (табл. 1). Наиболее часто наблюдались односторонние туберкулезные поражения, несколько реже рентгенологические признаки заболевания обнаруживались в обоих легких. Наряду с рентгенологическими признаками ИТЛ у значительной части больных (у 50) было выявлено выделение *M. tuberculosis* с мокротой. В большинстве случаев пациенты предъявляли жалобы неспецифического характера, связанные с такими симптомами, как кашель, наличие крови в мокроте, одышка, боль в грудной клетке, уменьшение массы тела в течение последних 3 мес, потливость и слабость. Результаты проспективного 12-месячного наблюдения за больными, включенными в исследование, продемонстрировали высокую эффективность действующего стандарта комплексного лечения ИТЛ. Это проявилось клиническим выздоровлением 96 (93,2%) пациентов. В 80 (83,3%) случаях клиническое излечение было достигнуто в результате консервативного лечения. У 17 пациентов было выполнено фтизиохирургическое вмешательство. У большинства прооперированных больных показанием для торакального вмешательства явилось наличие туберкулом, в том числе туберкулом с распадом (у 7). Лишь один больной был прооперирован в связи

с исходом ИТЛ в фиброзно-кавернозный туберкулез. В 7 (6,8%) случаях комплексная терапия ИТЛ оказалась неэффективной, что привело к исходу заболевания в хроническое течение активных форм туберкулеза. В эту группу больных вошли 2 пациента с исходом в цирротический туберкулез, 3 больных с исходом в кавернозный туберкулез, 1 больной с исходом в фиброзно-кавернозный туберкулез и 1 больной с обострением ИТЛ (с вновь сформированным распадом).

На основании данных рентгенологического контроля была выделена совокупность больных ( $n = 74$ ) с оптимальными сроками закрытия ПР (в течение первых 4 мес терапии; 1-я группа). Остальные пациенты ( $n = 29$ ) сформировали 2-ю группу, в которой не удалось достичь закрытия ПР в течение 120 дней от начала лечения. Сформированные группы пациентов оказались однородными по показателям уровня образования, возраста, индекса массы тела, гендерного состава, семейного положения, занятости, частоты встречаемости лиц, пребывавших в исправительно-трудовых учреждениях, частоты выявления ИТЛ в результате активного обращения больных за медицинской помощью и устойчивости *M. tuberculosis* к средствам этиотропной терапии (см. табл. 1). Исключение составили исходная частота обнаружения *M. tuberculosis* в мокроте и последующее формирование потребности во фтизиохирургической помощи. Указанные параметры оказались существенно выше у больных 2-й группы. Это сопровождалось значимым повышением рентгенологических показателей «размера» туберкулезных инфильтратов и их «интенсивности», а также «размеров распада» в зонах туберкулезного поражения. Полученные данные свидетельствуют о том, что относительное повышение инфекционной нагрузки и сопутствующая эскалация экссудативно-деструктивных процессов в легких у больных ИТЛ препятствуют закрытию ПР. О правомерности этого положения свидетельствует прирост содержания изопропанолрастворимых КД и СТ в экспирате у больных 2-й группы. Отмеченный факт согласуется с сообщениями о местном усилении липидной перекисидации и повышенной экскреции продуктов ПОЛ с выдыхаемым воздухом при воспалительном процессе легочной локализации [22, 23].

Гематологический раздел исследования также подтвердил положение о прямой зависимости сроков закрытия ПР от выраженности воспалительного процесса. Это проявилось значимым повышением СОЭ у больных с замедленным закрытием ПР в сравнении с показателями у пациентов, у которых ПР исчезли в течение 4 мес от начала терапии (табл. 2). Кроме того, в лейкоцитарной формуле у больных 2-й группы было отмечено относительное снижение процентной доли лимфоцитов. Установленные факты укладываются в рамки представлений о системном воспалительном ответе (СВО), исходная выраженность которого оказалась наибольшей у пациентов с замедленным закрытием ПР в туберкулезных инфильтратах. Справедливость этого положения иллюстрируется достоверным нарастанием показателя тимоловой пробы и уменьшением коэффициента де Ритиса (см. табл. 2), что согласуется с представлениями о неспецифическом вовлечении печени в системную воспалительную реакцию при СВО [24]. Стоит добавить, что корреляционный анализ совокупности больных, выздоровевших в результате консервативного лечения, продемонстрировал прямую зависимость времени закрытия ПР от исходных показателей СОЭ ( $r_s = 0,229, p = 0,031$ ), тимоловой пробы ( $r_s = 0,254, p = 0,016$ ) и активности АЛТ ( $r_s = 0,298, p = 0,005$ ). Кроме того, сроки закрытия ПР увеличивались по мере уменьшения коэффициента де Ритиса ( $r_s = -0,277, p = 0,009$ ). Супероптимальная выраженность СВО у больных 2-й группы иллюстрируется также относительным увеличением содержания циркулирующей

Таблица 1. Социодемографические, клинические, рентгенологические и микробиологические особенности больных ИТЛ в зависимости от сроков закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах в динамике лечения

Показатель	1-я группа — закрытие полости распада в течение 4 мес лечения ( <i>n</i> = 74)	2-я группа — нет закрытия полости распада в течение 4 мес ( <i>n</i> = 29)	<i>p</i>
<b>Гендерные, социодемографические и анамнестические характеристики</b>			
Возраст, годы	32,97±1,365	34,86±2,583	0,772
Пол, м/ж, <i>n</i> (%)	43 (58,1)/31 (41,9)	19 (65,5)/10 (34,5)	0,490
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,562±0,394	20,801±0,636	0,313
Образование (начальное, неполное среднее/среднее специальное, высшее), <i>n</i> (%)	8 (10,8)/66 (89,2)	3 (10,3)/26 (89,7)	0,945
Нахождение в ИТУ (не находился в ИТУ/находился в ИТУ), <i>n</i> (%)	68 (91,9)/6 (8,1)	23 (79,3)/6 (20,7)	0,073
Работа (не работает/работает), <i>n</i> (%)	32 (43,2)/42 (56,8)	13 (44,8)/16 (55,2)	0,884
Семья (состоит в браке/не состоит в браке), <i>n</i> (%)	51 (68,9)/23 (31,1)	19 (65,5)/10 (34,5)	0,739
Выявление заболевания (выявлен при обращении ЛПУ/выявлен при ФОГ обследовании), <i>n</i> (%)	13(17,6)/61 (82,4)	10 (34,5)/19 (65,5)	0,064
<b>Клинические проявления ИТЛ, баллы</b>			
Кашель	0,78±0,104	1,14±0,19	0,107
Потливость	0,42±0,072	0,41±0,105	0,893
Слабость	0,35±0,059	0,72±0,13	0,009
Температура тела	0,32±0,07	0,59±0,145	0,09
Боль в груди	0,24±0,05	0,45±0,094	0,042
Одышка	0,23±0,049	0,38±0,104	0,205
Наличие крови в мокроте	0,11±0,041	0,14±0,06	0,542
Снижение массы тела за последние 3 мес. (со слов больного)	0,47±0,093	0,72±0,192	0,311
Интегральный (суммарный) показатель	2,93±0,345	4,55±0,74	0,076
<b>Рентгенологические проявления ИТЛ, баллы</b>			
Число инфильтратов	1,43±0,064	1,76±0,19	0,244
Размер инфильтрата	1,34±0,07	2±0,222	0,001
Контур инфильтрата	2,12±0,061	2,28±0,13	0,209
Интенсивность инфильтрата	2,16±0,061	2,59±0,153	< 0,001
Связь с корнем легкого	0,65±0,056	0,62±0,115	0,63
Характер распада в инфильтрате	1,19±0,057	1,62±0,168	0,02
Размер распада	1,22±0,062	1,79±0,188	0,006
Количество деструкций	1,31±0,061	1,41±0,136	0,892
Интенсивность очагов	1,61±0,123	1,66±0,223	0,923
Очаги отсева	0,88±0,074	1,1±0,194	0,486
Поражение плевры	0,16±0,058	0,17±0,071	0,541
Интегральный (суммарный) показатель	14,08±0,409	17±1,325	0,105
<b>Базисная противотуберкулезная терапия</b>			
Режим химиотерапии (режим I, режим IIб), <i>n</i> (%)	57 (77)/17 (23)	23 (79,3)/6(20,7)	0,802
<b>Частота выявления <i>M. tuberculosis</i> и устойчивость к противотуберкулезным препаратам*</b>			
Выделение <i>M. tuberculosis</i> (не обнаружены/обнаружены), <i>n</i> (%)	44(59,5)/30(40,5)	9(31)/20(69)	0,009
Лекарственная чувствительность <i>M. tuberculosis</i> (лекарственная устойчивость есть/ лекарственная устойчивость отсутствует)*, <i>n</i> (%)	9(30)/21(70) ( <i>n</i> = 30)	8(40)/12(60) ( <i>n</i> = 20)	0,465
<b>Формирование потребности во фтизиохирургической помощи в динамике лечения ИТЛ</b>			
Формирование показаний (сформировались показания/не сформировались показания), <i>n</i> (%)	15(20,3)/59(79,7)	18(62,1)/11(37,9)	0,0001

Примечание. Интервальные и ординальные показатели представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), все остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием *U*-критерия Манна—Уитни (для интервальных и ординальных показателей) и точного критерия Фишера (для номинальных показателей); \* — показатели лекарственной устойчивости определяли только для больных, у которых выделение *M. tuberculosis* было обнаружено при посеве мокроты.

Таблица 2. Клинико-лабораторные особенности больных ИТЛ в зависимости от сроков закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах в динамике лечения (M±m)

Показатели	1-я группа — закрытие полости распада в течение 4 мес лечения (n = 74)	2-я группа — нет закрытия полости распада в течение 4 мес (n = 29)	p
<b>Гематологические показатели</b>			
Гемоглобин, г/л	128,59±1,891	131,55±3,043	0,472
Эритроциты, · 10 <sup>12</sup> /л	3,886±0,056	3,969±0,079	0,496
Цветной показатель	0,947±0,007	0,952±0,009	0,741
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	7,777±0,204	9,121±0,603	0,1
Эозинофилы, %	2,41±0,271	2,45±0,265	0,468
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6,58±0,445	7,07±0,702	0,503
Нейтрофилы сегментоядерные, %	51,2±0,975	54,55±1,554	0,098
Лимфоциты, %	32,92±1,012	28,03±1,581	0,031
Моноциты, %	6,73±0,285	7,72±0,698	0,265
СОЭ, мм/ч	13,74±1,356	20,31±2,984	0,035
<b>Биохимические показатели состояния печени</b>			
Билирубин, мкмоль/л	7,736±0,647	6,276±0,588	0,567
Билирубин прямой, ммоль/л	0,326±0,114	0,538±0,254	0,212
Тимоловая проба, Ед	1,15±0,28	1,635±0,595	0,014
АЛТ, Е/л	32,24±5,581	38,14±12,382	0,118
АСТ, Е/л	36,46±4,903	38,14±9,666	0,55
АСТ/АЛТ	1,412±0,057	1,234±0,086	0,034
Щелочная фосфатаза, Е/л	185,66±8,334	211,34±18,937	0,241
γ-глутамилтранспептидаза, Е/л	37,73±3,314	54,828±10,087	0,259
<b>Протеинемия</b>			
Общий белок, г/л	74,618±0,943	74,514±2,155	0,755
Альбумины, %	48,338±0,461	49,724±0,566	0,127
Глобулины, %:			
α <sub>1</sub>	3,784±0,142	3,897±0,188	0,636
α <sub>2</sub>	11,946±0,204	11,828±0,314	0,889
β	14,851±0,207	14,207±0,278	0,14
γ	21,122±0,329	20,207±0,56	0,2
<b>Липидемические показатели</b>			
Общий холестерин, ммоль/л	3,947±0,111	4,179±0,156	0,062
Триглицериды, ммоль/л	0,962±0,108	0,914±0,065	0,18
ХС липопротеинов, ммоль/л:			
высокой плотности	1,207±0,032	1,135±0,053	0,206
очень низкой плотности	0,439±0,049	0,416±0,029	0,181
низкой плотности	2,281±0,074	2,630±0,13	0,015
Коэффициент атерогенности	2,387±0,117	2,807±0,159	0,011
<b>Показатели системы ПОЛ—АОЗ в сыворотке крови</b>			
ДК изопропанольной фазы, е. и. о.	0,595±0,007	0,581±0,013	0,409
КД и СТ изопропанольной фазы, е. и. о.	0,416±0,008	0,406±0,013	0,528
ДК гептановой фазы, е. и. о.	0,808±0,01	0,825±0,014	0,307
КД и СТ гептановой фазы, е. и. о.	0,191±0,018	0,127±0,012	0,237
α-ТК, мкмоль/л	14,737±0,487	14,814±0,604	0,752
ЦП, мг/дл	26,477±1,091	33,21±2,782	0,04
<b>Содержание продуктов ПОЛ в экспирате*</b>			
ДК изопропанольной фазы, е. и. о.	0,614±0,012	0,661±0,019	0,057
КД и СТ изопропанольной фазы, е. и. о.	0,466±0,011	0,521±0,019	0,022
ДК гептановой фазы, е. и. о.	0,838±0,011	0,837±0,015	0,846
КД и СТ гептановой фазы, е. и. о.	0,19±0,007	0,201±0,008	0,578

Примечание. \* — в связи с определением содержания продуктов ПОЛ в экспирате только у 76 больных значения соответствующих параметров рассчитаны на выборке численностью 59 пациентов в 1-й группе и 17 — во 2-й группе.

Таблица 3. Клинико-психологические особенности и КЖ больных ИТЛ в зависимости от сроков закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа — закрытие полости распада в течение 4 мес лечения ( $n = 74$ )	2-я группа — нет закрытия полости распада в течение 4 мес ( $n = 29$ )	$p$
<b>Депрессивная симптоматика по шкале депрессии Бека, баллы</b>			
Настроение	0,43±0,067	0,38±0,104	0,66
Пессимизм	0,38±0,063	0,38±0,092	0,868
Чувство несостоятельности	0,43±0,088	0,41±0,117	0,747
Неудовлетворенность	0,42±0,069	0,62±0,092	0,041
Чувство вины	0,32±0,084	0,41±0,145	0,492
Ощущение, что буду наказан	0,24±0,063	0,28±0,084	0,475
Отвращение к самому себе	0,2±0,051	0,28±0,084	0,359
Идеи самообвинения	0,57±0,104	0,52±0,169	0,714
Суицидальные мысли	0,07±0,029	0,14±0,065	0,258
Слезливость	0,66±0,132	0,79±0,207	0,296
Раздражительность	0,64±0,134	0,55±0,196	0,94
Нарушение социальных связей	0,04±0,023	0,14±0,082	0,212
Нерешительность	0,46±0,075	0,52±0,128	0,708
Образ тела	0,12±0,054	0,28±0,11	0,078
Утрата работоспособности	0,35±0,068	0,24±0,095	0,355
Нарушение сна	0,28±0,083	0,17±0,1	0,448
Утомляемость	0,23±0,049	0,76±0,162	0,001
Утрата аппетита	0,26±0,061	0,59±0,153	0,032
Потеря массы тела	0,5±0,108	0,76±0,214	0,341
Охваченность телесными ощущениями	0,55±0,119	0,55±0,183	0,795
Утрата либидо	0,26±0,067	0,28±0,121	0,967
Интегральный показатель	7,55±0,641	9,07±0,976	0,191
<b>Показатели тревоги по опроснику Спилбергера—Ханина, баллы</b>			
Тревога ситуативная	45,08±1,186	45,03±1,68	0,854
Личностная тревожность	39,04±0,941	40,28±1,627	0,474
<b>Показатели КЖ (в единицах оценки по шкалам SF-36)*</b>			
GH (общее здоровье)	70,24±2,183	57,71±3,862	0,007
PF (физическое функционирование)	91,44±1,401	91,47±2,737	0,902
RP (ролевое — физическое — функционирование)	82,63±3,835	69,12±9,228	0,117
RE (эмоциональное функционирование)	83,15±3,963	74,65±8,798	0,321
SF (социальное функционирование)	45,24±1,645	45,76±4,291	0,949
BP (интенсивность боли)	93,69±1,595	80,59±5,462	0,009
VT (жизнеспособность)	73,39±2,002	61,47±4,346	0,007
MH (психологическое здоровье)	69,69±1,987	65,88±3,616	0,244

Примечание. \* — в связи с применением опросника SF-36 только у 76 больных значения соответствующих параметров рассчитаны на выборке численностью 59 пациентов в 1-й группе и 17 во 2-й группе.

шего ЦП (см. табл. 2), который относится к категории белков острой фазы воспаления [25]. Не исключено, что «острофазовое» нарастание уровня ЦП, обладающего антиоксидантной активностью [25], направлено на предотвращение интенсификации свободнорадикального окисления липидов в условиях чрезмерно выраженного СВО. Справедливость этого положения иллюстрируется однородностью сформированных групп по содержанию продуктов ПОЛ и концентрации  $\alpha$ -ТК в сыворотке крови (см. табл. 2). На этом фоне у больных 2-й группы наблюдались проатерогенные изменения липидемических показателей, проявившиеся относительным повышением

сывороточной концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и нарастанием коэффициента атерогенности (КА). Полученные данные позволяют предположить исходное развитие окислительной модификации аполипопротеинов ЛПНП в сосудистом русле легких у больных с сохраняющимися ПР в туберкулезных инфильтратах через 4 мес после начала лечения. Следует отметить, что пациенты, достигшие клинического излечения в результате консервативной терапии ( $n = 80$ ), характеризовались прямой зависимостью длительности закрытия ПР от показателей КА ( $r_s = 0,332$ ,  $p = 0,001$ ), содержания циркулирующих гептанрастворимых ДК

Таблица 4. Параметры уравнения логистической регрессии для прогнозирования закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах в течение 4 мес от начала лечения ИТЛ

Показатель	B	Стандартная ошибка B	Отношение шансов [Exp(B)]	95% доверительный интервал для отношения шансов [Exp(B)]	p
Боль в груди, баллы	-5,731	2,206	0,003	0,0001—0,245	0,009
Размеры инфильтрата, баллы	-3,555	1,354	0,029	0,002—0,406	0,009
Количество деструкций, баллы	2,221	1,132	9,218	1,002—84,754	0,050
Тимоловая проба, Ед	-0,498	0,221	0,608	0,394—0,937	0,024
ДК изопропанольной фазы экспирата, е. и. о.	-25,536	9,743	0,0001	0,0001—0,002	0,009
Суицидальные мысли, баллы	-8,162	2,726	0,0001	0,0001—0,060	0,003
Утрата работоспособности, баллы	4,007	1,950	54,975	1,203—2511,865	0,040
Утомляемость, баллы	-4,200	1,402	0,015	0,001—0,234	0,003
Константа*	25,465	8,590	—	—	0,003

Примечание. \* — константа, рассчитываемая при стандартной процедуре логистической регрессии, является безразмерной величиной, для которой не предусмотрено исчисление доверительного интервала. Уравнение логистической регрессии, коэффициенты которого (колонка B) представлены в таблице, позволяет рассчитать вероятность (P) закрытия ПР по формуле  $P = 1 / (1 + \exp(B \text{ константа} + B_1 + B_2 + B_3 \dots + B_n))$ .

( $r_s = 0,255$ ,  $p = 0,016$ ) и уровня изопропанолрастворимых КД и СТ в экспирате ( $r_s = 0,289$ ,  $p = 0,018$ ). Установленные факты согласуются с представлениями о локальной интенсификации ПОЛ при эксудативно-деструктивном процессе в легких за счет усиленной продукции активных форм кислорода нейтрофилами с последующим накоплением липопероксидов в экспирате [22], а также окислительной модификацией аполипептинов ЛПНП во время их пассажа по сосудам малого круга кровообращения с последующим развитием дислипидемических расстройств [26].

Отдельного анализа заслуживают результаты межгруппового сопоставления показателей аффективного статуса, который существенно зависит от выраженности проявлений СВО у больных ИТЛ [27]. Как видно из табл. 3, темп закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах не зависел от исходной выраженности тревожных реакций (показатели по опроснику Спилбергера—Ханина), но был связан с отдельными симптомами депрессии (показатели по шкале депрессии Бека) и ухудшением показателей КЖ по шкалам SF-36. У пациентов, не достигших закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах за первые 4 мес лечения, наблюдалось нарастание депрессивной неудовлетворенности в 1,5 раза, утраты аппетита более чем в 2 раза и утомляемости более чем в 3 раза по сравнению с исходными величинами соответствующих показателей в 1-й группе. Следует подчеркнуть, что эскалация депрессивной утомляемости у больных 2-й группы (см. табл. 3) сопровождалась интенсификацией жалоб на слабость и боль в груди (см. табл. 1). Исходная астенодепрессивная симптоматика у больных с замедленным закрытием ПР была связана с уменьшением параметров, характеризующих КЖ. Это касалось показателей общего здоровья (шкала GH), жизнеспособности (шкала VT) и КЖ, ограничиваемого болью (шкала BP). Совокупность больных ИТЛ, выздоровевших в результате консервативного лечения, характеризовалась увеличением сроков закрытия ПР по мере нарастания исходных значений депрессивной утомляемости ( $r_s = 0,234$ ,  $p = 0,027$ ) и снижения общего здоровья ( $r_s = -0,296$ ,  $p = 0,015$ ).

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о прямой зависимости сроков закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах от исходной выраженности специфического инфекционно-воспалительного процесса, сопутствующих проявлений СВО и аффективных нарушений у больных ИТЛ. Сопоставление

групп пациентов, достигших и не достигших закрытия ПР в течение первых 4 мес лечения ИТЛ, позволило выделить совокупность показателей, исходные значения которых потенциально могут быть использованы для прогноза сроков закрытия ПР. К числу этих показателей относятся наличие *M. tuberculosis* в мокроте, рентгенологические параметры «размера инфильтратов», их «интенсивности», «размера распада», «характера распада в инфильтрате», интенсивности жалоб на слабость, боль в груди, содержание изопропанолрастворимых КД и СТ в экспирате, значения СОЭ и процентная доля лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, значения тимоловой пробы, коэффициента де Ритиса, ЦП, ХС ЛПНП и КА, выраженность депрессивной неудовлетворенности, утраты аппетита и утомляемости, а также отдельные составляющие КЖ (общее здоровье, жизнеспособность и КЖ, ограничиваемое болью). Вместе с тем только 4 параметра из 21 перечисленного выше оказались пригодными для интегративного прогнозирования закрытия ПР в течение 4 мес от начала лечения ИТЛ (табл. 4). Это касается «размера» туберкулезных инфильтратов, жалоб на боль в груди, показателей тимоловой пробы и депрессивной утомляемости, предикторная информативность которых подтвердилась в процессе анализа данных с помощью процедуры пошаговой логистической регрессии. Одновременно процедура логистической регрессии выявила предикторную информативность количества деструкций в туберкулезном инфильтрате, содержания изопропанолрастворимых ДК в экспирате, депрессивной утраты работоспособности и суицидальных мыслей. В итоге был получен алгоритм, базирующийся на учете 8 переменных, представленных в порядке убывания вклада в интегральный прогноз (см. табл. 4). Как видно, первоочередное прогностическое значение имеют исходные показатели клинических и рентгенологических проявлений ИТЛ. Показатели тимоловой пробы, уровня продуктов ПОЛ в выдыхаемом воздухе и симптомы депрессии являются менее информативными, но статистически значимыми предикторами. Анализ показателей отношения шансов (см. табл. 4) показал, что увеличение большинства переменных, вошедших в уравнение логистической регрессии, связано со снижением вероятности закрытия ПР в течение 4 мес от начала лечения. Исключение составили рентгенологический показатель количества деструкций и депрессивная утрата работоспособности, нарастание которых связано с увеличением темпа закрытия ПР.

Применение подхода, основанного на пошаговой логистической регрессии (см. табл. 4), позволило прогнозировать закрытие ПР в течение первых 4 мес лечения ИТЛ с чувствительностью 98,3% и специфичностью 82,4%. Использование предлагаемого алгоритма перед началом лечения может оказаться полезным для опережающего целенаправленного расширения терапии. Это

можно осуществить за счет дополнения стандартных схем противотуберкулезной химиотерапии применением антиоксидантов и антигипоксантов на протяжении первых 5—10 дней комплексного лечения ИТЛ [7, 8]. Подобное расширение действующего стандарта лечения ИТЛ способствует ускорению закрытия ПР в туберкулезных инфильтратах [7, 8].

#### Сведения об авторах

Волчегорский Илья Анатольевич — д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе, зав. каф. фармакологии; volcheg@yandex.ru

Новоселов Павел Николаевич — д-р мед. наук, доцент, зав. каф. фтизиатрии.

Дударова Татьяна Пименовна — ассистент кафедры фтизиатрии.

Болотов Анатолий Анатольевич — канд. техн. наук, доцент, зав. каф. математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Лебедева Л. В. и др. Туберкулез в России. Год 2007: Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. М.; 2007.
2. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 г. М.; 2009.
3. Oliveira J. S., Vasconcelos I. B., Moreira I. S. et al. Enoyl reductases as targets for the development of anti-tubercular and anti-malarial agents. *Curr. Drug. Targets*. 2007; 8: 399—411.
4. Ерохин В. В. Патологическая анатомия туберкулеза. М.; 2000.
5. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.; 1986.
6. Kornfeld H., Mancino G., Colizzi V. The role of macrophage cell death in tuberculosis. *Cell. Death. Differ.* 1999; 6: 71—78.
7. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Астахова Т. В. Эффективность применения аскорбиновой кислоты и эмоксипина в лечении больных инфильтративным туберкулезом легких. *Клин. мед.* 2007; 12: 55—58.
8. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Астахова Т. В. Влияние аскорбиновой кислоты и эмоксипина на эффективность комплексной химиотерапии у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Тер. арх.* 2009; 11: 21—24.
9. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Денисенко И. А. Влияние цитофлавина на динамику экссудативно-деструктивных проявлений туберкулеза легких у детей и подростков. *Экспер. и клин. фармакол.* 2009; 72 (4): 20—24.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагенер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.; 1998.
11. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Астахова Т. В. Ординальная оценка рентгенологических и клинических проявлений инфильтративного туберкулеза легких. *Пробл. туб. и бол. легких* 2007; 9: 33—37.
12. Чиркин А. А., Окороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. Минск; 1993.
13. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н. Микрометоды биохимического и иммуноферментного анализа. М.; 1994.
14. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии*. 1989; 1: 127—131.
15. Спиричев В. Б., Матусис И. И., Бронштейн Л. И. Витамин Е. Экспериментальная витаминология / Под ред. Ю. М. Островского. Минск; 1979.
16. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. Минск; 1976.
17. Смудевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.; 2003.
18. Белова А. Н., Шепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. М.; 2002.
19. Кудряшова И. В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни: методические рекомендации. Смоленск; 2003.
20. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М.; 2003.
21. Перельман М. И., Наумов В. Н., Добкин В. Г. и др. Показание к хирургическому лечению больных туберкулезом легких. *Пробл. туб.* 2002; 2: 51—55.
22. Волчегорский И. А., Игнатова Г. Л., Волкова Э. Г., Колесников О. Л. Взаимосвязь между функциональным статусом нейтрофилов и интенсивностью перекисного окисления в легких при хроническом бронхите и ишемической болезни сердца. *Бюл. exper. биол. и мед.* 1998; 10: 452—454.
23. Игнатова Г. Л., Волчегорский И. А., Волкова Э. Г., Колесников О. Л. Интенсивность перекисного окисления липидов как показатель выраженности воспалительного процесса при обострении хронического бронхита. *Бюл. exper. биол. и мед.* 1997; 8: 202—204.
24. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б. и др. Влияние анксиогенного стресса на поражение поджелудочной железы и печени при аллоксановом диабете. *Вестн. РАМН* 2005; 8: 21—25.
25. Соколов А. В., Голенкина Е. А., Костевич В. А. и др. Взаимодействие церулоплазмينا и 5-липоксигеназы. *Биохимия*. 2010; 75 (12): 1687—1694.
26. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.; 1999.
27. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Астахова Т. В. Нарушения эмоциональной сферы у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Пробл. туб. и бол. легких* 2007; 11: 3—6.

Поступила 16.03.12