

О.Н. Браженко<sup>1</sup>, Н.А. Браженко<sup>1</sup>, В.В. Кирьянова<sup>2</sup>,  
А.Г. Чуйкова<sup>1</sup>, С.Г. Железняк<sup>3</sup>, Н.В. Цыган<sup>3</sup>

## Влияние последовательной этиопатогенетической терапии на исход туберкулеза легких у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Исследована эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Установлено, что при поступлении на лечение нарушение гомеостатического равновесия организма имело место в 93,6%. Более чем у половины больных нарушение гомеостатического равновесия организма сопровождалось выраженными и глубокими (3-я и 4-я степени) нарушениями, протекающими с неполноценными типами адаптационных реакций. Комплексное лечение больных улучшило показатели гомеостатического равновесия организма. При этом частота 3-й и 4-й степеней его нарушения снизилась до 12,7%, а частота крайних типов патологической реактивности организма (гиперреактивного и ареактивного типов) – до 4,7%. Такая положительная динамика гомеостаза у больных на фоне продолжающегося специфического лечения привела к повышению его эффективности. При оценке рентгенологического контроля органов дыхания она проявилась увеличением включения малых и умеренных остаточных туберкулезных изменений до 78,2%. Результаты оценки проведенной комплексной терапии больных с коморбидной патологией по частоте формирования в органах дыхания малых и умеренных остаточных туберкулезных изменений в конце основного курса лечения практически не отличалась от таковой у больных туберкулезом, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Они подчеркивают важность включения в лечебный процесс таких больных последовательной активационной патогенетической терапии, улучшающей адаптацию, гомеостаз, реактивность организма и эффективность лечения за счет увеличения частоты полноценных типов адаптационных реакций и снижения частоты крайних типов патологической реактивности организма. Формирование в органах дыхания малых и умеренных остаточных туберкулезных изменений способствует предупреждению у больных обострения (рецидива) туберкулезного процесса и улучшает качество их жизни.

**Ключевые слова:** адаптация, реактивность организма, адаптационные реакции организма, туберкулез легких, вирус иммунодефицита человека, коморбидная патология, гомеостаз, гомеостатическое равновесие организма, исход туберкулеза легких, остаточные туберкулезные изменения.

**Введение.** Современное лечение больных туберкулезом легких, в том числе инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), должно быть комплексным, этиопатогенетическим. Оно предусматривает применение противотуберкулезных препаратов (ПТП), высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и средств активационной патогенетической терапии (АПТ). Назначение последних способствует восстановлению у больных с коморбидной патологией нарушенного гомеостатического равновесия организма (ГРО) и реактивности организма (РО).

Для мониторинга за эффективностью комплексного лечения больных коморбидной патологией необходимы простые, доступные, высокоинформативные критерии диагностики состояния ГРО и РО. Такие критерии и методика последовательной активационной патогенетической терапии (ПАПТ) у больных с применением переменного магнитного поля (ПеМП) в сочетании с метилурацилом были разработаны и апробированы на кафедре фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

**Цель исследования.** Совершенствование комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией ПТП, ВААРТ и ПАПТ с применением ПеМП и метилурацила.

**Задачи исследования.** Изучение состояния и динамики ГРО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией на основе определения типов адаптационных реакций (АР) и типов РО, а также влияния на исход заболевания комплексного лечения (ПТП, ВААРТ, ПАПТ).

**Материалы и методы.** Исследованием охвачено 63 впервые выявленных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, лечившихся на клинических базах кафедры фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова – в городском противотуберкулезном диспансере (ГПТД) и в городской туберкулезной больнице № 2 (ГТБ № 2) Санкт-Петербурга. Возраст больных колебался от 19 до 60 лет. В возрасте до 30 лет было 11 (17,5%) человек, до 40 лет – 35 (55,5%), до 50 – 13 (20,6%), до 60 – 4 (6,4%). Среди них мужчин было 45 (71,4%), женщин – 18 (28,6%). Диссеминированный туберкулез легких определен у 29 (46,1%) человек, инфильтративный – 34 (53,9%).

Полости распада в легких при поступлении на лечение выявлены у 24 (38,1%) больных диссеминированным туберкулезом и у 18 больных инфильтративным туберкулезом (28,6%). Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте при поступлении на лечение были у 44 (69%) больных, лекарственная устойчивость – 30 (47,6%).

В исследовании изучены диагностические критерии оценки ГРО (степени нарушения ГРО; типы РО по динамике типов АР в процессе проводимого лечения: адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный) на основе количественно-качественной характеристики лейкограммы [4-6]. При этом учитывалось абсолютное количество лимфоцитов и содержание других форменных элементов белой крови. Отсутствие нарушения ГРО констатировалось при полноценных типах АР (РТ, РА), 1-я степень – при наличии реакции активации неполноценной (РАН), 2-я – при реакции тренировки неполноценной (РТН), 3-я – при реакции переактивации (РП) и 4-я – при реакции «стресс» (РС). Персонализированное назначение ПеМП и метилурацила осуществлялось по методикам, разработанным Н.А. Браженко, О.Н. Браженко [1–3, 6].

Действующим фактором физиотерапевтических процедур был переменный низкочастотный магнитный поток с частотой 50 Гц. ПеМП назначалось на область надсегментарных регуляторных центров вегетативной нервной системы. Интенсивность магнитного потока составляла 13 мТл, продолжительность процедуры – 10 мин. При работе использовались магнитные индукторы двух аппаратов «МАГ-30», направленных друг к другу противоположными полюсами, что обеспечивало проникновение магнитного поля на достаточную глубину. Индукторы накладывались на область затылка на уровне линии, проходящей через ушные отверстия по сторонам от большого затылочного отверстия. Вектор воздействия магнитного потока при этом был направлен на задние участки гипоталамического отдела мозга, где расположены центры вегетативной регуляции. На фоне продолжающегося лечения ПТП и ВААРТ за курс лечения в течение первых 2 месяцев больные получали до 15–16 процедур. Статистическая обработка проводилась путем сравнения результатов исследований в подгруппах с определением t-критерия Стьюдента и значения доверительной вероятности различия (p).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при поступлении на лечение нарушение ГРО отсут-

ствовало у 4 (6,4%) больных. Умеренное нарушение (1-я и 2-я степени) определено у 32 (50,8%) человек и глубокое (3-я и 4-я степени) – у 27 (42,8%), таблица 1.

Комплексное лечение в течение 2 месяцев с применением ПеМП способствовало увеличению частоты больных с отсутствием нарушения ГРО. Отсутствие нарушения ГРО отмечено у 14 (22,2%, прирост – 15,8%) больных. Отмена ПеМП в конце 2-го месяца лечения в течение месячного периода времени последействия его не оказала существенного влияния на этот показатель: в конце 3-го месяца лечения, когда больные получали ПТП и ВААРТ, ГРО в «зоне нормы» было у 13 (20,6%) больных. Применение метилурацила начиная с 4-го месяца лечения на фоне ПТП и ВААРТ не только восстановило колебавшийся показатель «зоны нормы» ГРО, но и увеличило его к концу 5-го месяца лечения у 21 (33,3%) больного.

Частота начального и умеренного нарушения ГРО (1-я и 2-я степени) у больных с коморбидной патологией, выявленная при поступлении на лечение у 32 (50,8%) больных, к концу 5-го месяца комплексного лечения с применением ПТП, ВААРТ и ПАПТ увеличилась до 54% и определялась у 34 больных. Более существенные изменения произошли в частоте выраженного и глубокого (3-я и 4-я степени) нарушения ГРО: за 5 месяцев комплексной терапии она снизилась с 42,8 до 12,7%. Снижение ее при этом составило 30,1%.

Все это говорит о положительном влиянии комплексной терапии с активацией защитных систем организма у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией на восстановление нарушенного ГРО. Результаты проведенного сравнения частоты выраженных и глубоких нарушений в начале и конце основного курса комплексного лечения подтвердили эту закономерность, выявили достоверность различия ( $t=1,99$ ;  $p<0,05$ ) и свидетельствуют о важном значении этого в деле повышения эффективности проводимого лечения.

В таблице 2 приведены данные по типам РО, определенных по динамике типов АР и оценке других показателей ГРО – показателей лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ), показателей энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые в течение 5 месяцев лечились ПТП, ВААРТ на фоне ПАПТ с применением ПеМП и препарата метилурацила.

Из таблицы 2 видно, что в конце основного курса

Таблица 1

**Динамика глубины нарушения ГРО у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, лечившихся с применением ПТП, ВААРТ и ПАПТ, абс. (%)**

Степень нарушения ГРО	При поступлении	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 5 месяцев
Нарушений нет	4 (6,4)	14 (22,2)	13 (20,6)	21 (33,3)
1-я	17 (27)	15 (23,8)	15 (23,8)	24 (38,1)
2-я	15 (23,8)	16 (25,4)	18 (28,6)	10 (15,9)
3-я	13 (20,6)	9 (14,3)	9 (14,3)	5 (7,9)
4-я	14 (22,2)	9 (14,3)	8 (12,7)	3 (4,8)

Таблица 2

**Типы РО у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, лечившихся с применением ПТП, ВААРТ и ПАПТ**

Тип РО	Абс. число	%
Адекватный	10	15,9
Гиперреактивный	27	42,9
Парадоксальный	23	36,5
Гипореактивный	2	3,1
Ареактивный	1	1,6

лечения у 10 (15,9%) больных был определен адекватный тип РО, а у остальных 53 (84,1%) – различные типы патологической РО. Среди них крайние типы РО (гипореактивный и ареактивный типы) определены 4,7%.

Приведенные данные отличаются от таковых у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции и у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые были обследованы нами ранее и у которых лечение проводилось без активации защитных систем организма ПАПТ. По этим данным установлено, что у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции и без применения ПАПТ адекватная РО определялась в 24,4%, а крайние ее патологические типы – в 6,7%. У больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией без проведения ПАПТ ни в одном случае не была определена адекватная РО, а крайние патологические типы ее определялись в 22,6%.

При сравнении приведенных данных по состоянию типов РО у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией без применения в лечении ПАПТ, а также у больных, применявших ПАПТ, выявлено значительное улучшение состояния РО у последних. Типы РО в конце комплексной терапии (ПТП, ВААРТ, ПАПТ) у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией практически не отличались от таковых у больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о высокой эффективности комплексного лечения по восстановлению ГРО.

У больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне проведенного комплексного лечения (ПТП, ВААРТ, ПАПТ) при проведении контрольного рентгенологического исследования через 5 месяцев малые остаточные туберкулезные изменения (ОТИ) в легких выявлены у 19 (30,2%) больных, умеренные – у 30 (47,6%) и выраженные – у 14 (22,2%), таблица 3.

При лечении больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции с применением только ПТП частота малых ОТИ через 5 месяцев составила 17,8%, умеренных – 26,7% и выраженных – 55,5%, а больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией – 12,9, 22,6 и 64,5% соответственно.

Лечение больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией ПТП и ВААРТ улучшило ближайший исход, когда в конце основного курса лечения в легких сформировались малые ОТИ в 19,4%, умеренные – в 41,9% и выраженные – в 38,7%.

Таблица 3

**Исход туберкулеза легких у больных при коморбидной патологии, лечившихся с применением ПТП и ВААРТ на фоне ПАПТ**

ОТИ	Абс. число	%
Малые	19	30,2
Умеренные	30	47,6
Выраженные	14	22,2

Применение в комплексном лечении ПТП, ВААРТ и ПАПТ с последовательным применением ПеМП и метилурацила в режиме адаптогенов у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией способствовало дальнейшему улучшению исхода туберкулеза. При этом у больных после основного курса лечения частота малых ОТИ возросла до 30,2%, умеренных – до 47,6%, а частота выраженных ОТИ снизилась до 22,2%.

Установлено, что исход туберкулеза легких в различных клинических подгруппах зависит от тактики проводимого лечения и состояния РО. Так, выраженные ОТИ в конце основного курса лечения у больных туберкулезом легких были выявлены в 55,6% случаев, у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при лечении только ПТП – в 64,5%, у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией при лечении ПТП и ВААРТ – в 38,7% и при дополнении комплексного лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией ПАПТ – в 22,2%.

Частота выраженных ОТИ у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией, которые принимали только ПТП составила 64,5% больных, лечившихся с применением ПТП, ВААРТ и ПАПТ с назначением ПеМП и метилурацила – 22,2% ( $t=4,21$ ;  $p<0,001$ ).

Выявлено, что при адекватном типе РО у больных исход туберкулезного процесса в легких характеризовался формированием в 80% случаев малых ОТИ и в 20% – умеренных ОТИ. При патологической РО исход туберкулеза в легких был различен. При гипореактивных и ареактивных типах РО в 100% исход туберкулеза проявился развитием выраженных ОТИ. При парадоксальном типе РО в 17,4% определялись малые ОТИ, в 47,8% – умеренные и в 34,8% – выраженные. При гиперреактивном типе РО ОТИ в легких в 88,9% характеризовались малыми и умеренными изменениями и в 11,1% – выраженными (табл. 4).

Приведенные данные подчеркивают выраженную зависимость исхода туберкулеза в легких у больных с коморбидной патологией от состояния РО организма – чем больше угнетена РО и чаще наблюдаются ее крайние типы (гипореактивный, ареактивный), тем чаще туберкулезный процесс заканчивается формированием выраженных ОТИ.

**Заключение.** Нарушение состояния и динамики ГРО и РО у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией при применении новых диагностических критериев выявлено в 93,6% при

Таблица 4

**Зависимость исхода туберкулеза легких от типа реактивности организма, лечившихся ПТП и ВААРТ на фоне последовательной активационной патогенетической терапии, абс. (%)**

Тип РО	ОТИ		
	малые	умеренные	выраженные
Адекватный	8 (80)	2 (20)	–
Гиперреактивный	7 (25,9)	17 (63)	3 (11,1)
Парадоксальный	4 (17,4)	11 (47,8)	8 (34,8)
Гипореактивный	–	–	2 (100)
Ареактивный	–	–	1 (100)

поступлении на лечение. В 42,8% нарушение ГРО проявилось выраженными и глубокими (3-я и 4-я степени) нарушениями. Такие нарушения сопровождались, как правило, парадоксальными, гипореактивными и ареактивными типами РО. Комплексное лечение больных ПТП, ВААРТ и ПАПТ с применением ПеМП и метилурацила способствовало улучшению показателей ГРО со снижением частоты выраженных и глубоких нарушений до 12,7% и крайних типов патологической РО (гипореактивного и ареактивного типов) до 4,7%. Улучшение показателей ГРО и РО на фоне продолжающегося специфического лечения туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции с применением ПТП и ВААРТ привело к повышению его эффективности, проявившемся при проведении рентгенологического контроля органов дыхания увеличением частоты малых и умеренных ОТИ до 78,2%. Эффективность лечения больных туберкулезом легких при коморбидной патологии по частоте формирования в органах дыхания малых и умеренных ОТИ в конце основного курса лечения

была такой же, как и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Показана необходимость включения в комплексную терапию таких больных в период основного курса лечения ПАПТ с применением в течение первых двух месяцев лечения ПеМП на проекцию гипоталамуса и в период его последствия метилурацила, обладающего высокой интерферонпродуцирующей активностью. Между исходом туберкулезного процесса, состоянием ГРО и типами РО выявлена тесная взаимосвязь, оказывающая влияние на эффективность проводимого лечения. Наиболее эффективным оно оказалось у больных с адекватным и гиперреактивными типами РО.

#### Литература

1. Браженко, О.Н. Применение лекарственных средств и физических факторов в режиме адаптогенов для активационной патогенетической терапии больных во фтизиопульмонологии: пособие для врачей / Браженко О.Н. – СПб.: ГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2008. – 38 с.
2. Браженко, Н.А. Фтизиопульмонология / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – М.: Академия. – 2014. – 431 с.
3. Браженко, Н.А. Саркоидоз в клинике туберкулеза органов дыхания. / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – СПб.: СпецЛит., 2015. – 240 с.
4. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та. – 1990. – 224 с.
5. Чуйкова, А.Г. Динамика гомеостатического равновесия организма у больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Чуйкова, О.Н. Браженко, А.В. Николау // Мат. III межрегион. науч.-практ. и науч.-метод. конф. с международным участием. – Тверь. – 2014. – С. 107–111.
6. Чуйкова, А.Г. Последовательная персонализированная активация защитных систем организма в комплексном лечении больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Чуйкова, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко // Мат. VI межрегион. науч.-практ. и науч.-метод. конф. с международным участием. – Тверь. – 2015. – С. 103–105.

O.N. Brazhenko, N.A. Brazhenko, V.V. Kiryanova, A.G. Chuykova, S.G. Zhelezniak, N.V. Tsygan

#### **Consistency etiopathogenetic therapy on outcome of pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus**

**Abstract.** We have studied the efficiency of multimodality treatment in patients with pulmonary tuberculosis concurrent with human immunodeficiency virus. It has been detected that 93,6% of patients on admission had organism homeostatic balance disorder. In more than a half patients homeostatic balance disorder was followed by significant and deep disturbances (3d and 4th degree), occurring with inadequate adaptation reaction types. Multimodality treatment of the patients improved the organism homeostatic balance indices. At the same time frequency of the 3<sup>d</sup> and 4<sup>th</sup> disturbance degree appearance was reduced to 12,7%. Frequency of the pathological organism reactivity ectypes (hyporeactive and areactive types) was reduced to 4,7%. The positive homeostasis dynamics in patients during the specific treatment lead to the treatment efficiency increase. Assessing the x-ray control on the respiratory system the efficiency was shown by increase of small and moderate residual tubercular changes to 78,2%. According to the results of the multimodality treatment held, frequency of the formation of the small and moderate residual tubercular changes in the end of the basic treatment course was the same in patients with comorbid pathology and tuberculosis patients with no human immunodeficiency virus. These results show the importance of the of the personified activation pathogenetic therapy inclusion into such patients' healing process, for it improves adaptation, homeostasis, organism reactivity and treatment efficiency by increasing frequency of the inadequate types of the adaptation reactions and reducing frequency of the pathological organism reactivity ectypes. Small and moderate residual tubercular changes formation in the respiratory system helps to prevent tubercular process aggravation (relapse) in patients and improves their life quality.

**Key words:** adaptation, organism reactivity, organism's adaptation reactions, pulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, comorbid pathology, homeostasis, organism homeostatic balance, pulmonary tuberculosis outcome, residual tubercular changes.

Контактный телефон: +7-911-180-18-76; e-mail: spbmubrazhenko@mail.ru