

На правах рукописи

**ЯНОВ
Сергей Анатольевич**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА
И ТЕРАПИЯ АЛКОГОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

14.01.27-Наркология
14.01.16-Фтизиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**д и с с е р т а ц и и
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск

2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (Томск).

Научные руководители:

д-р мед. наук, профессор
член-корреспондент РАМН

Бохан Николай Александрович

д-р мед. наук, доцент

Филинюк Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор

Лопатин Андрей Анатольевич
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная
медицинская академия
Минздравсоцразвития России

д-р мед. наук, профессор

Величко Светлана Андреевна
ФГБУ «Научно-исследовательский
институт онкологии»
Сибирского отделения РАМН


Ведущее учреждение: ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития России.

Защита состоится 11 декабря в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук по адресу: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

Автореферат разослан 9 ноября 2012 г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских
диссертаций Д 001.030.01
кандидат медицинских наук

 О. Э. Перчаткина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время в России среди различных групп населения сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [Кошкина Е. А., 2011]. По данным ФГБУ «ННЦ Наркологии», в Российской Федерации число больных алкоголизмом, зарегистрированных наркологической службой в 2011 г., составило 2 003 021 человек, или 1402,0 в расчете на 100 тысяч населения. Это число включает больных алкоголизмом и алкогольными психозами, что составляет почти 1,4 % от общей численности населения. Сочетание двух и более болезней в одном организме остается актуальным, особенно в отношении патологий, которые часто встречаются и имеют большое социальное значение – туберкулеза и алкоголизма. По мнению исследователей, между туберкулезом и алкоголизмом существует взаимная обусловленность: алкоголизм способствует возникновению туберкулеза, а при туберкулезе создаются предпосылки для развития алкоголизма.

Согласно данным литературы, частота сочетания двух нозологий варьирует в широких пределах – от 22,4 % до 65 % свидетельствуя о том, что коморбидность по этим двум формам патологий является клинической закономерностью [Шомахов А. О. и др., 2004; Загдын З. М. и др., 2007; Бохан Н. А., Семке В. Я., 2009; Fleming M. F. et al., 2006; Gelmanova I. et al., 2007]. Алкогольная зависимость ухудшает течение туберкулеза, способствуя развитию множественной лекарственной устойчивости [Филинчук О. В. и др., 2008], приводит к развитию распространенных и хронических форм заболевания [Загдын З. М. и др. 2007]. При этом злоупотребление алкоголем является существенным фактором риска для прерывания больными противотуберкулезной терапии [Belilovskiy E., 2002]. По мнению многих авторов, пациенты, которые продолжают злоупотреблять алкоголем во время химиотерапии туберкулеза, отличаются плохими результатами лечения [Shin S. et al., 2006; Jakubowiak W. et al., 2007]. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя имеют не меньшее значение в построении прогноза и плана лечения больного, чем собственно инфекционное заболевание. Очевидно, что выявление и лечение алкоголизма является обязательным атрибутом успешного лечения туберкуле-

за. Достижение полной клинической компенсации и качественных устойчивых ремиссий при лечении туберкулеза не возможно без одновременной антиалкогольной терапии. В настоящее время сохраняет свою актуальность проблема гиподиагностики психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя у больных туберкулезом, не изучены возможности применения скрининговых методов выявления данных расстройств. Отсутствует информация о гендерных различиях в характере употребления алкоголя и психических и поведенческих расстройствах в результате употребления алкоголя среди лиц, страдающих туберкулезом. Нуждается в изучении вопрос о применении новых фармакологических и психотерапевтических методов лечения у больных с микст-патологией (антагонисты опиатных рецепторов – налтрексон, поведенческие консультативные вмешательства в стиле мотивационного интервью [Miller W. R., Rollnick S., 2002]). Таким образом, приведенные данные говорят о том, что повышение эффективности наркологической помощи больным туберкулезом легких, страдающим алкогольной зависимостью, является чрезвычайно актуальной и до настоящего времени не решенной проблемой.

Цель исследования – изучить распространенность и клиническую динамику алкоголизма у больных туберкулезом с разработкой эффективной лечебной программы.

Задачи исследования

1. Выявить распространенность психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя в когорте пациентов, госпитализированных в противотуберкулезный стационар.
2. Установить чувствительность и специфичность скрининг-теста AUDIT, направленного на выявление психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, у больных туберкулезом.
3. Проанализировать гендерные различия при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением алкоголя, среди лиц, страдающих туберкулезом.
4. Определить влияние психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, на исход химиотерапии у больных туберкулезом легких.

5. Оценить возможность применения и эффективность препарата налтрексон, а также психотерапевтических вмешательств у больных с коморбидным течением туберкулеза легких и алкоголизма на фоне противотуберкулезной терапии.

Научная новизна исследования. Впервые во фтизиатрической практике, используя тест AUDIT, изучена распространенность психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя у больных, поступающих на госпитализацию в противотуберкулезный стационар; определена его чувствительность и специфичность. Впервые у больных туберкулезом легких с целью отбора лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих зависимость, использовалось Сводное Международное Диагностическое Интервью – Модуль употребления алкоголя или наркотиков (CIDI-SAM). Установлены гендерные различия в характере употребления алкоголя и в спектре психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, среди лиц, страдающих туберкулезом. Определены факторы, влияющие на исход лечения больных туберкулезом легких, злоупотребляющих алкоголем. Впервые доказана возможность применения и эффективность лечения налтрексоном у пациентов с микст-патологией, получающих противотуберкулезное лечение.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные туберкулезом легких характеризуются коморбидным течением алкоголизма в большей степени, чем больные туберкулезом с внелегочной локализацией и с заболеваниями легких нетуберкулезной этиологии.

2. Тест AUDIT дает надежные и достоверные результаты среди больных туберкулезом на предмет выявления психических и поведенческих расстройств, вследствие употребления алкоголя.

3. Женщины, страдающие туберкулезом, отличаются высоким уровнем потребления алкоголя. У больных туберкулезом легких частота потребления и число стандартных порций алкоголя в день не имеют гендерных различий.

4. Рецидив психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя за месяц до начала противотуберкулезной терапии, первичная множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза сопряжены с неблагоприятным исходом химиотерапии у больных туберкулезом легких.

5. Использование антагонистов опиоидных рецепторов (налтрексон) снижает употребление алкоголя у больных туберкулезом легких.

Практическая значимость исследования. Высокая чувствительность и специфичность теста AUDIT, определяющего психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, позволяет внедрять его во фтизиатрическую практику с целью оказания своевременной наркологической помощи больным туберкулезом. Сокращение продолжительности периода ежедневного чрезмерного употребления алкоголя, количества употребляемого алкоголя и минимальные побочные реакции при совместном применении налтрексона на фоне противотуберкулезного лечения позволяют использовать его в противотуберкулезных учреждениях для пациентов с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления алкоголя.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику работы ОГБУЗ «Томская областная клиническая туберкулезная больница» и используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Апробация материала работы. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на Всемирных конгрессах Союза по проблемам борьбы с туберкулезом и заболеваниями лёгких (Париж, Франция, 2006; Кейптаун, Южная Африка 2007; Париж, Франция, 2008; Куала-Лумпур, Малайзия, 2012), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы и перспективы развития современной наркологической помощи» (Кызыл, 2009 г.), на 2-й «Школе молодых наркологов и аддиктологов регионов России» (Казань, 2010 г.), на научно-практическом семинаре «Содействие приверженности лечению туберкулеза (мультирезистентные формы) посредством лечения алкоголизма: разработка инновационной программы сотрудничества» (Таллинн, Эстония, 2011 г.), на научно-практической конференции с международным участием «Достижения в лечении множественно лекарственно устойчивого туберкулеза (10-летний опыт)» (Томск, 2012 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 21 печатная работа, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в список изданий, рекомендуемых ВАК РФ для публикации диссертационных материалов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Работа проиллюстрирована 40 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель включает 282 наименования, из которых 154 отечественных и 128 иностранных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН и ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (кафедра фтизиатрии и пульмонологии) в период с 2005 по 2010 г.

Для определения распространенности психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом с использованием теста AUDIT с дальнейшей верификацией диагноза врачом психиатром-наркологом, применялось когортное исследование. Была сформирована выборка из 1 343 человек (1 002 – туберкулез легких, 79 – туберкулез внелегочной локализации, 262 – заболевания легких нетуберкулезной этиологии). Из них у 254 человек для определения чувствительности и специфичности теста AUDIT выборочно, методом слепого отбора, был проведен тест CIDI-SAM [WHO, 1993; Medvedev V. et al., 2003], в соответствии с которым у 207 человек оценивалось влияние употребления алкоголя на результаты лечения туберкулеза. Противоалкогольные вмешательства больным туберкулезом легких, страдающим алкоголизмом (196 человек), проводились в дизайне простого открытого рандомизированного клинического исследования (РКИ).

Пациенты были рандомизированы в несколько групп: 1) группа получавших поведенческие консультативные вмешательства (ПКВ) (98); 2) группа не получавших ПКВ (98); 3) группа получавших налтрексон (92); 4) группа не получавших налтрексон (104).

Критериями включения в РКИ по применению противоалкогольных вмешательств больным ТБ было наличие у впервые выявленных больных инфильтративного, диссеминированного и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболева-

ниями (онкопатология, сахарный диабет в стадии декомпенсации, язвенная болезнь желудка в стадии обострения, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда, бронхиальная астма); больные иммунозависимыми заболеваниями (гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, ВИЧ-инфекция), возраст младше 18 лет. Потенциальные участники не допускались в РКИ, если результаты функциональных проб печени больного (АСТ, АЛТ) превышали верхний предел нормы более чем в 3 раза; если было обнаружено явное или скрытое (положительный результат анализа мочи на содержание опиоидных препаратов) употребление опиоидных препаратов в течение последнего месяца до исследования; беременность или грудное вскармливание; после ознакомления с информированным согласием отсутствие у больного понимания сути исследования; наличие заболеваний психического характера, которые не позволяют участвовать в процедурах исследования в полной мере.

Материалом для исследований явились результаты интервьюирования/анкетирования лечения больных. Использовался скрининг-тест на выявление психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением алкоголя, а так же Общее Международное Диагностическое Интервью – CIDI-SAM. Заполнялась стандартная форма, где указывались исходные клинические и демографические данные на момент начала лечения больного. Согласно результатам CIDI-SAM модуля употребления алкоголя и наркотиков и обследования врача психиатра-нарколога, пациентам выставлялся диагноз в соответствии с классификацией МКБ-10: «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя с вредными последствиями» (F10.1) или «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, синдром зависимости от алкоголя» (F10.2).

Анализ данных приверженности пациентов лечению производился на основании карт, в которых медицинским персоналом ежедневно отмечался контролируемый прием каждой дозы противотуберкулезных препаратов.

Вычислялся процент пропущенных доз за весь период терапии. В течение всего курса терапии фиксировались все возникающие побочные реакции на противотуберкулезные препараты.

Методы лечения. Химиотерапия туберкулеза проводилась согласно рекомендациям (Приложение № 6 к приказу МЗ РФ

№ 109 от 21.03.2003 г., раздел 3 «Химиотерапия туберкулеза» приказа МЗ РФ № 50 от 13.02.2004 г.). ПКВ проводились в форме мотивационного интервьюирования [Miller W. R., Rollnick S., 2000]. ПКВ основано на теории когнитивного диссонанса и призвано стимулировать благоприятное отношение к изменению. Информирование людей с алкогольной зависимостью о проблемах, связанных с приемом алкоголя, и о преимуществах трезвости побуждает их приводить контраргументы. Прием налтрексона, относящегося к группе блокаторов опиоидной системы, осуществлялся перорально в дозе 50 мг/день в течение 6 месяцев, начиная с момента назначения противотуберкулезного лечения. Использование антагониста опиоидных рецепторов совместно с химиотерапией туберкулеза осуществлялось под непосредственным контролем медицинской сестры, фиксируя прием препарата в карте назначения. Все пациенты, получавшие налтрексон, проходили краткий курс по стимулированию приверженности (ККСП) к приему препарата [Fawcett J. et al., 1987].

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программного продукта SAS версия 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Количественные показатели представлялись в виде среднего и его стандартного отклонения. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и относительная величина в процентах.

Достоверность различий качественных показателей проверялась при помощи критерия хи-квадрат, точного теста Фишера. Использовали критерии Манна-Уитни (в случае поиска различий между независимыми переменными) и Уилкоксона (в случае поиска различий между показателями, наблюдаемыми в динамике). Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали статистически значимыми. Определяли относительный риск неэффективности лечения противотуберкулезного лечения у больных алкоголизмом, с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительного интервала (ДИ) [Harris M., Taylor G., 2004]. В дополнение к полу и возрасту, мы включили любую переменную, которая была значительно ассоциирована с неблагоприятным лечебным исходом по результатам одновариантного анализа (как показал тест $p < 0,005$) в пошаговой логистической регрессии с сохранением переменных, у которых тест $p < 0,05$. Для определения внутренней согласованности (англ. – internal consistency) теста AUDIT, мы использовали стандартизированный коэффициент альфа Кронбаха [Miller M. B., 1995].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных 1 343 пациентов удельный вес лиц, получивших по тесту AUDIT 8 и более баллов, составил 50,6 % (680 человек). Среди больных туберкулезом органов дыхания психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя имелись у 601 (60,0 %) пациента, из них у 264 (26,3 %) был констатирован синдром алкогольной зависимости. У больных с внелегочными формами туберкулеза психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя выявлены в 25,7 % случаях, синдром алкогольной зависимости – только у 5 (6,3 %) больных ($p = 0,013$). Из 262 пациентов, поступивших на дифференциальную диагностику, 8 и более баллов имели 72 (27,4 %) человека, синдром алкогольной зависимости был констатирован у 12 (4,5 %) пациентов ($p = 0,022$). Таким образом, больные туберкулезом органов дыхания страдают синдромом алкогольной зависимости почти в 4 раза чаще в сравнении с больными туберкулезом с внелегочной локализацией и в 6 раз чаще в сравнении с больными заболеваниями легких нетуберкулезной этиологии.

Для лучшего понимания надежности теста AUDIT у больных туберкулезом мы подвергли результаты тестирования внутреннему анализу согласованности характеристик теста. Внутренняя согласованность определялась связью каждого конкретного элемента теста с общим результатом, тем, насколько каждый элемент входит в противоречие с остальными, насколько каждый отдельный вопрос измеряет признак, на который направлен весь тест. Для этого мы рассчитали коэффициент Альфа Кронбаха для общего результата AUDIT, а также по каждому из 3 показателей теста: потребление, зависимость и последствия злоупотребления алкоголем. Альфа Кронбаха для общего балла теста AUDIT у исследуемых больных составила $\alpha = 0,91$. Внутренняя надежность соответствия для потребления составила $\alpha = 0,85$; для зависимости – $\alpha = 0,83$; для последствий употребления алкоголя – $\alpha = 0,78$.

Факторный анализ результатов ответов на 10 вопросов теста AUDIT обнаружил двухфакторную структуру опросника (при внутренней согласованности и надежности), где $\alpha = 0,85$ по шкале «Потребление алкоголя» (вопросы 1–3) и где $\alpha = 0,87$ для шкалы «Зависимость от алкоголя и последствия» (вопросы 4–9) (табл. 1).

Таблица 1
**Факторный анализ ответов на вопросы
по тесту AUDIT больных туберкулезом**

№№ п/п	Вопрос	Фак- тор 1	Фак- тор 2
1.	Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	0,03	0,72
2.	Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки?	-0,01	0,76
3.	Как часто Вы выпиваете более 6 СПА в течение одной выпивки?	0,01	0,90
4.	Как часто за последний год Вы находили, что не способны остановиться, начав пить?	0,73	0,01
5.	Как часто за последний год Вы из-за выпивки не сделали то, что от Вас обычно ожидают?	0,73	0,03
6.	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей тяжелой выпивки (опохмелиться)?	0,74	0,08
7.	Как часто за последний год у Вас было чувство вины и (или) раскаяния после выпивки?	0,63	0,13
8.	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того, что Вы выпивали?	0,81	-0,09
9.	Являлись ли когда-нибудь Ваши выпивки причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	0,61	-0,01
10.	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый, доктор или другой медицинский работник проявлял озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя либо предлагал Вам прекратить выпивать?	0,33	0,34

Для облегчения интерпретации оба фактора прошли ротацию. По результатам ротации, представленной в табл. 1, очевидно, что вопросы 4—9 направлены на описание фактора 1, который определяется как «Зависимость от алкоголя и его последствия». Вопросы 1—3 направлены на формулировку фактора 2, который определяется как «Употребление алкоголя». В конечном итоге вопрос 10 достаточно сбалансирован и направлен на взаимодействие данных факторов, выявляя отношение других людей к проблеме алкоголя данного индивида.

Для определения чувствительности и специфичности теста AUDIT выборочно у 254 человек был проведен тест CIDI-SAM. В этой когорте средний балл по тесту AUDIT у больных туберкулезом был равен 11,5. При анализе результатов анкетирования пациентов по тесту CIDI-SAM в сравнении с аналогичными результатами AUDIT было установлено их соответствие у 50 % больных, имевших соответствующий диагноз (F10.1, F10.2) в течение жизни. 28,3 % пациентов страдали от данных проблем в течение последних 12 месяцев, а 8,7 % больных имели данные расстройства в последнем месяце (табл. 2).

Таблица 2
**Результаты анализа соответствия диагнозов
(F10.1, F10.2) по тестам CIDI-SAM и AUDIT (n=254)**

F10.1, F10.2 по МКБ-10	Последние 30 дней, n (%)	Последние 12 месяцев, n (%)	В течение жизни, n (%)
Не подтвердился	232 (91,3)	182 (71,7)	127 (50,0)
Употребление алкоголя С вредными последствиями	5 (2,0)	26 (10,2)	63 (24,8)
Алкогольная зависимость	17 (6,7)	46 (18,1)	64 (25,2)

На основании предельно допустимого балла (более или равно 8) AUDIT обладает высокой чувствительностью (91,7 %) в сравнении с данными CIDI-SAM за последний год. При оценке диагноза за всю жизнь чувствительность и специфичность, при том же предельном значении, составляли 83,5 % и 71,6 % соответственно. В целом общий балл AUDIT демонстрирует высокую надежность, в то же время надежность трех подшкал варьирует в диапазоне от удовлетворительной до средней.

В соответствии с одной из задач исследования были проанализированы гендерные различия в характере употребления алкоголя и спектре психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя у больных, находящихся на лечении по поводу туберкулеза. Женщины были более молодого возраста ($p=0,0007$), имели меньшую вероятность нахождения в местах лишения свободы в прошлом ($p<0,0001$). Несмотря на то, что среди женщин чаще отмечался низкий индекс массы тела ($p<0,0001$), при проведении рентгенограммы у них реже наблюдался двусторонний туберкулез легких ($p=0,01$) по сравнению с мужчинами.

Табакокурение было распространенным явлением и чаще встречалось среди мужчин ($p<0,0001$). Опиная наркомания в течение жизни отмечалась у 8,2 % мужчин и отсутствовала у женщин ($p=0,002$). У женщин средний балл теста составил $8,6\pm 4,0$, а у мужчин – $14,7\pm 8,7$ ($p<0,0001$). 13,0 % женщин являлись абстинентами по сравнению с 4,4 % мужчин ($p=0,0001$). У 37,0 % женщин по сравнению с 10,0 % мужчин ($p<0,0001$) отмечалось употребление 2 или менее стандартных порций спиртного в день. 63,0 % женщин и 90,0 % мужчин отмечали обычное потребление – как правило, это 3 стандартные порции ($p<0,0001$). При наиболее высоком уровне ежедневного употребления у 32,0 % женщин и 62 % мужчин отмечалось 7 или более порций в день.

($p < 0,0001$). Согласно тесту CIDI-SAM, в течение последнего года у 16 (17,4 %) женщин наблюдались психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, и у 26 (28 %) женщин в течение жизни диагностировались подобные расстройства по сравнению с 40,0 % ($p < 0,0001$) и 71,0 % ($p < 0,0001$) у мужчин.

Мужчины начинали употреблять алкоголь в среднем на 2 года раньше, чем женщины ($p < 0,0001$). Частота потребления алкоголя ($p = 0,79$) была практически одинаковой как для мужчин, так и женщин с расстройствами вследствие употребления алкоголя. Значимого различия среднего числа стандартных порций в день употребления алкоголя не отмечалось – 12,7 и 16,2 соответственно среди женщин и мужчин ($p = 0,29$). Хотя запойное употребление в обычные дни употребления алкоголя было более характерно для мужчин ($p = 0,04$), такое поведение часто наблюдалось и среди женщин: 62,0 % – у женщин и 81,0 % – у мужчин. Анализ последствий употребления алкоголя определил, что женщины в сравнении с мужчинами, были менее подвержены совершению правонарушений ($p = 0,0006$) и рискованному поведению в состоянии алкогольного опьянения ($p = 0,04$). При этом у женщин наблюдалась большая вероятность наличия негативных последствий вследствие употребления алкоголя в отношении с близкими родственниками ($p = 0,01$). Прослеживалась тенденция, что женщины чаще пытались сократить количество употребления алкоголя ($p = 0,06$) или обращались за медицинской помощью ($p = 0,16$). Таким образом, учитывая более низкий порог потребления алкоголя, ассоциирующийся с повышенным риском появления проблем, связанных с употреблением алкоголя (> 1 порции в день – для женщин, > 2 порций в день – для мужчин) [Babor T. F. et al., 1989; Saunders J. B. et al., 1993; Babor T. F., 2001], становится очевидным, что больные туберкулезом легких женщины, подвержены большему риску появления медицинских и социальных последствий употребления алкоголя, чем мужчины.

Дальнейший анализ включал в себя определение факторов риска, в том числе психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, связанных с нежелательным исходом лечения у больных туберкулезом легких (табл. 3). Одновариантный анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным лечебным исходом, суммирован и представлен в таблице 3.

Таблица 3
Одновариантный анализ клинических/анамнестических данных больных связанными с нежелательным исходом лечения туберкулеза (n=207)

Признак	Нескорректированное отношение шансов [95 % доверительный интервал]	Скорректированное отношение шансов [95 % доверительный интервал]
Безработный (ая)	5,61 [1,59—19,77]	5,20 [1,28—21,09]
Первичный МЛУ ТБ	10,00 [3,65—27,41]	14,60 [4,30—49,52]
Рецидив диагноза (F10.1, F10.2) за последний месяц	6,86 [2,21—21,31]	8,94 [2,26—35,39]

Такие факторы, как безработица, лечение туберкулеза в прошлом, первичная МЛУ МБТ, а также рецидив психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя в течение последнего месяца были ассоциированы с неблагоприятным исходом лечения туберкулеза.

В исследование эффективности противоалкогольного лечения вошли 196 человек, начавших курс химиотерапии по поводу туберкулеза и имеющих сопутствующие расстройства, вызванные употреблением алкоголя (F10.1, F10.2).

Из них 121 (63 %) пациент страдали синдромом алкогольной зависимости (F10.2). 71 (37 %) пациент имели диагноз употребление алкоголя с вредными последствиями (F10.1). 26,7 % больных, вошедших в исследование, последние 12 месяцев ежедневно употребляли алкоголь, в среднем в количестве 16 СПА (0,5 литра 40 % алкоголя). По демографическим характеристикам в исследовании преобладали безработные (153 – 78,1 %), мужчины (161 – 82,1 %), в 26,3 % случаев находились ранее в местах лишения свободы. На эффективность химиотерапии туберкулеза легких применение антиалкогольных вмешательств (налтрексон, поведенческие консультативные вмешательства) не оказало существенного влияния. При этом из 110 пациентов (56,6 %), сообщавших во время анкетирования хотя бы об одной попытке прекратить употреблять алкоголь в течение жизни, 48 (92,3 %) больных, рандомизированных в группу лиц, принимавших налтрексон, имели лучшие результаты лечения туберкулеза по сравнению с лицами, не принимавшими налтрексон (92,3 % против 75,9 %, $p = 0,02$) (табл. 4).

На фоне сочетанной терапии у больных туберкулезом средняя продолжительность ежедневного чрезмерного употребления алкоголя за последний месяц исследования уменьшилась почти в 3 раза ($p = 0,02$) (табл. 5).

Таблица 4
**Сравнение исходов противотуберкулезного лечения
среди пациентов, сообщавших о попытке прекратить
употреблять алкоголь в анамнезе (n=110)**

Исход	Совместное применение ПТП и налтрексона (n=52)		ПТП без применения налтрексона (n=58)		p
	абс.	%	абс.	%	
Излечение (удачный исход)	48	92,3	44	75,9	0,02
Неудача в лечении	1	1,9	6	10,3	0,02
Смерть от туберкулеза	0	0	2	3,4	0,06
Лечение прервано	2	3,9	5	8,6	0,16
Переведен	1	1,9	1	1,7	0,32

Таблица 5
Сравнительная характеристика употребления алкоголя в группах пациентов, получавших и не получавших налтрексон (n=196)

Признак	Совместное применение ПТП и налтрексона (n=92)	ПТП без применения налтрексона (n=104)	p
Среднее количество дней без приема алкоголя	24,5±1,03	23,4±0,86	0,41
Средняя продолжительность ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	6,3±4,8	17,2±16,7	0,02
Среднее количество СПА в период чрезмерного употребления алкоголя	105,5±70,6	207,8±180,4	0,05

Примечание. Здесь и далее СПА – средняя порция алкоголя.

Среди участников исследования (табл. 6), которые сообщали хотя бы об одной попытке прекратить употреблять алкоголь во время сбора наркологического анамнеза, в группе пациентов, получавших налтрексон средняя продолжительность ежедневного чрезмерного употребления алкоголя, аналогично, стала меньше ($p=0,03$). При этом средняя порция алкоголя составила в указанных группах пациентов $100,9 \pm 70,0$ и $242,2 \pm 219,4$ ($p=0,04$).

Проведенный анализ результатов поведенческих консультативных вмешательств на исходы по употреблению алкоголя у больных туберкулезом не выявил существенных различий в двух группах наблюдения. При этом у пациентов, получавших поведенческие консультативные вмешательства, стандартная доза потребления алкоголя была ниже (не достоверно) ($136,6$ СПА против $207,1$ СПА, $p=0,22$) (табл. 7).

Таблица 6
**Сравнительная характеристика употребления алкоголя
у больных туберкулезом легких, ранее сообщавших
о попытках прекратить употреблять алкоголь (n=110)**

Признак	Совместное применение ПТП и налтрексона (n=52)	ПТП без применения налтрексона (n=58)	p
Среднее количество дней ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$4,10 \pm 0,83$	$4,03 \pm 0,71$	0,95
Средняя продолжительность ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$6,5 \pm 5,3$	$16,3 \pm 13,6$	0,03
Среднее количество СПА в период ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$100,9 \pm 70,0$	$242,2 \pm 219,4$	0,04

Таблица 7
**Сравнительная характеристика употребления алкоголя
у больных туберкулезом, получавших и не получавших поведенческие консультативные вмешательства (ПКВ) (n=196)**

Признак	Совместное применение ПТП и ПКВ (n=98)	ПТП без применения ПКВ (n=98)	p
Среднее количество дней без приема алкоголя	$24,0 \pm 0,95$	$23,7 \pm 0,93$	0,80
Среднее количество дней ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$3,52 \pm 0,71$	$4,22 \pm 0,69$	0,48
Средняя продолжительность ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$11,9 \pm 14,5$	$12,6 \pm 12,3$	0,89
Среднее количество СПА в период ежедневного чрезмерного употребления алкоголя	$136,6 \pm 118,0$	$207,1 \pm 192,4$	0,22

Подсчет приема доз налтрексона позволил определить приверженность пациентов к лечению. При этом заметим, что все пациенты, получающие налтрексон, с целью повышения их личной заинтересованности проходили краткий курс по стимулированию приверженности. Из числа всех пациентов, получавших налтрексон более 1 месяца, максимальная приверженность к его

приему для достижения стойкого клинического результата была зарегистрирована в начале курса антиалкогольных программ (на 1-й, 2-й, 3-й месяцы лечения и составила в среднем 90, 82 и 82 % соответственно).

Ежемесячный мониторинг побочных эффектов, проводимый среди больных туберкулезом страдающих психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя, не выявил существенных различий между группами пациентов с применением антиалкогольного вмешательства и без него, за исключением гастротоксической побочной реакции (рвота), которая чаще возникала в группе пациентов, которые принимали налтрексон ($p=0,04$).

Следует отметить, что блокаторы опиатных рецепторов были использованы впервые у больных туберкулезом, принимающих антибактериальную терапию и страдающих расстройствами, вызванными употреблением алкоголя (F10.1, F10.2). На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что использование налтрексона совместно с терапией туберкулеза допустимо и клинически эффективно.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных туберкулезом органов дыхания психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя встречаются в 60,0 % случаев, из них синдром алкогольной зависимости диагностируется в 26,3%; у больных с внелегочными формами туберкулеза психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя выявлены в 25,7%, синдром алкогольной зависимости – в 6,3 % ($p=0,013$) случаев; у больных с заболеваниями легких нетуберкулезной этиологии синдром алкогольной зависимости диагностирован в 4,5 % случаев ($p=0,022$).

2. Удельный вес лиц, имеющих по тесту AUDIT 8 и более баллов, составил 50,6 %. Стандартное пороговое значение по тесту AUDIT ≥ 8 баллов является минимально допустимым (чувствительность – 83,5 %, специфичность – 71,6 %) для определения у больных туберкулезом чрезмерного употребления алкоголя, верифицированного как психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя.

3. Уровень распространенности психических и поведенческих расстройств вследствие употребления алкоголя у женщин составляет 28,0%, у мужчин – 71,0 %; соотношение женщин и мужчин с коморбидным течением алкоголизма и туберкулеза – 1:2,5. Среди женщин, страдающих туберкулезом, отмечается высокий уровень потребления алкоголя, в среднем 13 стандартных порций в день. У мужчин, больных туберкулезом легких по сравнению с женщинами (81,0% и 62,0 %, $p=0,04$) чаще встречается запойное употребление алкоголя, совершение правонарушений и рискованное поведение в состоянии алкогольного опьянения ($p=0,04$).

4. Рецидив психических и поведенческих расстройств в результате употребления алкоголя за месяц до начала противотуберкулезной терапии (ОШ=8,94) и первичная множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ОШ=14,60) сопряжены с неблагоприятным исходом химиотерапии у больных туберкулезом легких.

5. У больных туберкулезом легких с коморбидным течением алкоголизма применение антагониста опиоидных рецепторов налтрексона сокращает количество стандартных порций и продолжительность периода ежедневного употребления алкоголя (до $6,3 \pm 4,8$ дней против $17,2 \pm 16,7$ дней у больных, не принимавших налтрексон, $p=0,02$).

6. Больные алкоголизмом, страдающие туберкулезом легких, могут получать комплексное лечение, включающее использование стандартных и индивидуализированных режимов химиотерапии туберкулеза в комбинации с налтрексоном. Применение налтрексона повышает эффективность противотуберкулезной терапии (до 92,3%) среди пациентов с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления алкоголя, сообщающих о попытке прекратить употреблять алкоголь ($p=0,02$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных туберкулезом с целью получения максимальной информации при минимальных затратах времени о психических и поведенческих расстройствах вследствие употребления алкоголя, а также для выявления лиц, относящихся к группе повышенного риска развития алкогольной зависимости, целесообразно применять скрининг-тест AUDIT.

2. Отрицательно ассоциированная с результатами противотуберкулезной терапии алкогольная зависимость у больных туберкулезом легких определяет необходимость пристального внимания врача-нарколога во фтизиатрических учреждениях к данной категории пациентов, с тщательной и своевременной коррекцией выявленных нарушений.

3. Больные алкоголизмом, страдающие туберкулезом легких, должны получать комплексное лечение, включающее использование стандартных и индивидуализированных режимов химиотерапии туберкулеза в комбинации с противоалкогольным препаратом налтрексон в суточной дозировке 50 мг на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии.

4. Учитывая снижение приверженности к лечению налтрексоном у больных с коморбидным течением алкоголизма и туберкулеза на фоне противотуберкулезной терапии, совместные вмешательства следует проводить под строгим врачебным контролем в стационарных условиях.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Mathew T. A., Grinchenko S. Y., **Yanov S. A.**, Lyagoshina T. V., Leschov A. S., Okhrimenko S. A., Provatorov V. V., Kudryavtseva T. A., Kalchenko I. A., Vasyukova G. V., Kuznetsov O. V., Golubchikova V. T., Peremitin G. G., Yanova G. V., Strelis A. K., Mishustin S. P., Connery H. S., Shields A. L., Shin S. S., Murray M., Greenfield S. F. Integrating the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) into Routine Care of Tuberculosis Patients in Tomsk, Russia // The 37th IUATD World Conference on Lung Health. Late – breaker session on tuberculosis. – Paris, France, 2006. – С. 15—16.
2. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Стрелис А. К., Янова Г. В., Мэтью Т. Опыт применения теста AUDIT по определению расстройств вследствие употребления алкоголя больными в Томской областной туберкулезной клинической больнице // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии : материалы XIII научной отчетной сессии ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН / под ред. В. Я. Семке. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2007. – Вып. 13. – С. 195—197.
3. **Янов С. А.**, Стрелис А. К., Янова Г. В., Платонинкова А. А., Степанова Е. П., Петрова Л. Е., Новосельцева О. И., Лещев А. С., Мэтью Т. Опыт применения теста по определению расстройств, вследствие употребления алкоголя AUDIT в Томской областной туберкулезной клинической больнице (ТОКТБ) // Туберкулез в России.; Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 69.
4. **Янов С. А.**, Стрелис А. К., Янова Г. В., Мазитов Р. Р., Провоторов В. В., Мэтью Т. Организация лечения больных туберкулезом с расстройствами вследствие употребления алкоголя (РУА) в Томской областной туберкулезной клинической больнице (ТОКТБ) // Туберкулез в России. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 70.
5. **Yanov S. A.**, Strelis A. K., Yanova G. V., Mazitov R. R., Taran D. V., Shin S. S., Provotorov V. V., Mathew T. A. Organizing an Alcohol Use Disorders treatment program for TB patients in Tomsk Oblast TB clinical hospital // The 38th IUATD World Conference on Lung Health. – Cape Town Republic of South Africa, 2007. – P. 101.
6. Филинюк О. В., Янова Г. В., Стрелис А. К., Уразова О. И., Земляная Н. А., Буйнова Л. Н., Воронкова О. В., **Янов С. А.**, Щегерцов Д. Ю. Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 8. – С. 23—28.

7. Livchits V., **Yanov S. A.**, Stepanova Y. P., Strelis A. K., Mishustin S. P., Lastimoso C. S., Shields A. L., Connery H. S., Shin S. S., Greenfield S. Effectiveness of alcohol interventions among TB patients in Tomsk Oblast, Russia // The 39th Union World Conference on Lung Health of the International Union of Tuberculosis and Lung Disease. – Paris, France, 2008. – P. 299.
8. Shin S., Taran D., **Yanov S.**, Mazitov R., Golubkov A., Mishustin S. Management of alcohol use disorders among TB patients in Tomsk, Russia // The 39th Union World Conference on Lung Health of the International Union of Tuberculosis and Lung Disease. – Paris, France, 2008. – P. 303.
9. Mathew T. A., **Yanov S. A.**, Mazitov R., Mishustin S. P., Strelis A. K., Yanova G. V., Golubchicova V. T., Taran D. V., Golubkov A., Shields A. L., Greenfield S. F., Shin S. S. Integration of alcohol use disorders identification and management in the tuberculosis programme in Tomsk Oblast, Russia // Central European Journal of Public Health. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 16—18.
10. Филинчук О. В., Янова Г. В., Уразова О. И., Некрасов Е. В., Анастасов О. В., Фелькер И. Г., **Янов С. А.** Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез легких: факторы, влияющие на эффективность лечения в стационаре // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции : материалы VIII российско-германской научно-практической конференции / под общ. ред. В. В. Степанова (Россия), Г. Хана (Германия). – Новосибирск, 2009. – С. 225—227.
11. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Янова Г. В., Лившиц В. Л., Шин С., Филинчук О. В. Влияние психосоциальных факторов на исходы лечения туберкулеза легких // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции : материалы VIII российско-германской научно-практической конференции / под общ. ред. В. В. Степанова (Россия), Г. Хана (Германия). – Новосибирск, 2009. – С. 230—232.
12. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Янова Г. В., Лившиц В. Л., Шин С., Филинчук О. В. Гендерные различия в характере и последствиях употребления алкоголя среди больных туберкулезом легких // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции : материалы VIII российско-германской научно-практической конференции / под общ. ред. В. В. Степанова (Россия), Г. Хана (Германия). – Новосибирск, 2009. – С. 232—233.
13. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Мэтью Т., Шин С., Гринфилд Ш., Шилдс А., Янова Г. В., Степанова Е. П., Фицморис Г., Коннери Х., Некрасов Е. В., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Петрова Л. Е. Использование теста CIDI-SAM для определения чувствительности и специфичности скрининг-теста AUDIT при выявлении расстройств в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом легких // Омский научный вестник. Приложение : материалы межрегиональной конференции к 40-летию кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии. – 2009. – № 1 (84). – С. 145—148.
14. Ластимозо Ш. С., Лившиц В., **Янов С. А.**, Янова Г. В., Мишустин С. П., Бохан Н. А., Гринфилд С. Ф., Коннери Х. С., Степанова Е. П., Анастасов О. В., Новосельцева О. И., Петрова Л. Е., Шин С. Поведение, связанное с риском ВИЧ, среди пациентов с туберкулезом и проблемным употреблением алкоголя в Томске, Россия // III Конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии : сборник тезисов. – М., 2009. – С. 173.
15. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Мэтью Т., Шин С., Гринфилд Ш., Шилдс А., Янова Г. В., Степанова Е. П., Филинчук О. В., Некрасов Е. В., Щегрцов Д. Ю., Фелькер И. Г., Анастасов О. В., Фицморис Г., Коннери Х. Специфичность скрининг-теста «AUDIT» при выявлении расстройств в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом легких // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – 4 (55). – С. 34—36.
16. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Мэтью Т., Шин С., Гринфилд Ш., Шилдс А., Янова Г. В., Степанова Е. П., Фицморис Г., Коннери Х. Использование Общего Международного Диагностического Интервью – Модуль Употребления Алкоголя (CIDI-SAM – Composite International Diagnostic Interview-Substance Abuse Module) для диагностики расстройств в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом // Проблемы и перспективы развития современной наркологической помощи : тезисы докладов Международной научно-практической конференции с международным участием. – Кызыл, 2009. – С. 211—213.
17. Shin S. S., Mathew T. A., Yanova G. V., Fitzmaurice G. M., Livchits V., **Yanov S. A.**, Strelis A. K., Mishustin S. P., Bokhan N. A., Lastimoso C. S., Connery H. S., Hart J. E., Greenfield S. F. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia // Central European Journal of Public Health. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 132—138.
18. Greenfield S. F., Shields A., Connery H. S., Livchits V., **Yanov S. A.**, Lastimoso C. S., Strelis A. K., Mishustin S. P., Fitzmaurice G., Mathew T. A., Shin S. Integrated Management of Physician-delivered Alcohol Care for Tuberculosis Patients: Design and Implementation // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2010. – Vol. 34. – Issue 2. – P. 317—330.

19. **Янов С. А.**, Бохан Н. А., Янова Г. В., Лившиц В. Л., Шин С. Влияние психосоциальных и клинических факторов, включая расстройства в результате употребления алкоголя, на нежелательный исход лечения туберкулеза // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 5 (68). – С. 31—34.
20. Бохан Н. А., **Янов С. А.**, Янова Г. В., Лившиц В. Л., Шин С. Гендерные различия в характере и последствиях употребления алкоголя среди больных туберкулезом легких // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 5 (68). – С. 34—37.
21. Shin S., Livchits V., Nelson A. K., Lastimoso S., Yanova G., **Yanov S.**, Mishustin S., Connery H., Greenfield S. Implementing Evidence-Based Alcohol Interventions in a Resource-Limited Setting: Novel Delivery Strategies in Tomsk, Russia // Harv. Rev. Psychiatry. – 2012. – Jan.—Feb. – № 20 (1). – P. 58—67.

Список сокращений

AUDIT	–	Тест на определение расстройств вследствие употребления алкоголя
CIDI-SAM	–	Общее международное диагностическое интервью – модуль употребления алкоголя
DOTS	–	Терапия под непосредственным наблюдением
АБП	–	Антибактериальная терапия
ПКВ	–	Поведенческие консультативные вмешательства
ЛУ	–	Лекарственная устойчивость
ЛЧТ	–	Лекарственно-чувствительный туберкулез
МЛУ	–	Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез
ПТП	–	Противотуберкулезные препараты
ПКВ	–	Поведенческие консультативные вмешательства
РУА	–	Расстройства в результате употребления алкоголя
СПА	–	Стандартная порция алкоголя
ТБ	–	Туберкулез
ТБЛ	–	Туберкулез легких
ШЛУ	–	Широкая лекарственная устойчивость