

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

*На правах рукописи*

Алексеев Алексей Петрович

«ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ»

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Яушев Марат Фаридович

Москва – 2024 г

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Современные представления о сочетании туберкулеза и ХОБЛ	12
1.2. Влияние туберкулеза на течение сопутствующей ХОБЛ	24
1.3. Особенности комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ	28
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	38
<b>Глава 3. Клинические особенности и качество жизни больных туберкулезом легких во взаимосвязи с тяжестью сопутствующей ХОБЛ</b>	50
3.1. Взаимосвязь клинических особенностей туберкулеза легких и тяжести сопутствующей ХОБЛ	50
3.2. Качество жизни больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ	57
<b>Глава 4. Влияние гликопиррония бромида в виде монотерапии и в сочетании с индакатеролом на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ</b>	64
4.1. Влияние острой пробы и курсового лечения гликопирронием бромида на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ	64
4.2. Влияние острой пробы и курсового лечения фиксированной комбинации гликопиррония бромида / индакатерола на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ	78
4.3. Сравнительная оценка влияния на параметры внешнего дыхания фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола с гликопирронием бромида в виде монотерапии	89
<b>Глава 5. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом и ХОБЛ</b>	97
5.1. Влияние курсового лечения фиксированной комбинацией гликопиррония бромида / индакатерола и гликопирронием бромида на	97

результаты химиотерапии больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

5.2. Влияние курсового лечения фиксированной комбинации гликопиррония бромида / индакатерола и гликопирронием бромида на качество жизни, переносимость физической нагрузки больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ 103

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 114

**ВЫВОДЫ** 126

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** 128

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** 130

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** 132

## **ВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Несмотря на существенные успехи в борьбе с туберкулезом (ТБ) число новых случаев ТБ в мире в последние годы является стабильно высоким и ежегодно составляет более 10 млн. новых случаев [Global tuberculosis report, 2021]. Среди глобальных проблем в борьбе с ТБ наряду с высокой заболеваемостью странах с высоким бременем ТБ, трудностями в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, большое внимание уделяется проблеме коморбидности при ТБ [Комиссарова О.Г. и др., 2015, 2018; Эргешов Э.А. и др., 2016; Ваниев Э.В. и др., 2016; Васильева И.А. и др., 2017; Багишева Н.В. и др., 2021]. Одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при ТБЛ является ХОБЛ, выявляемая у 30-35% вновь выявленных больных ТБЛ [Шмелев Е. И. и др., 2005; Мордык А.В. и др., 2014; Визель А.А. и др., 2018]. Сочетание туберкулеза легких (ТБЛ) и ХОБЛ приводит к дополнительным трудностям в лечении, что придает этой проблеме статус медико-социальной проблемы национального здравоохранения [Яблонский П.К., 2018].

ХОБЛ негативно влияет на качество жизни (КЖ) больных ТБЛ, снижает эффективность химиотерапии [Чушкин М.И., 2014; Багишева Н.В. и др., 2015]. Среди факторов ТБЛ, усугубляющих обструктивные нарушения, отмечают хронический характер ТБ, выраженность деструктивного процесса, прогрессирование ТБЛ, объем поражения при ТБЛ [Яушев М.Ф., 2004; Ханин А.Л., и др., 2017].

Лечение больных ХОБЛ вследствие высокой распространенности и смертности относится к одной из наиболее важных проблем современной медицины. Гетерогенный характер ХОБЛ требует разнообразия подходов в лечении [Айсанов З.Р. и др., 2017]. Длительно действующие антихолинергики (ДДАХ) относятся к категории наиболее эффективных бронхорасширяющих средств, могут использоваться при лечении ХОБЛ как в виде монотерапии, так и фиксированной комбинации с ИГКС и/или длительно действующими бета-

агонистами (ДДБА). ДДАХ отдается предпочтение в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений [Авдеев С.Н., 2016].

Повышение эффективности комплексного лечения больных ТБЛ остается актуальной задачей. С учетом негативного влияния сопутствующей патологии на приверженность и исходы лечения ТБЛ в настоящее время большое внимание уделяется оптимизации лечения сопутствующей ХОБЛ, с целью улучшения результатов противотуберкулезной химиотерапии [Шмелев Е.И. и др., 2013, 2005]. Возможность такого влияния усилилась в связи с появлением новых классов бронхолитических средств в частности – антихолинергических препаратов длительного действия, для лечения в виде монотерапии и/или в сочетании с длительно действующими бета2-агонистами [Чикина С.Ю. и др., 2015; Титова О.Н., 2017; Айсанов З.Р. и др., 2017].

### **Степень разработанности темы**

Проблеме взаимосвязи туберкулеза и ХОБЛ посвящено большое количество публикаций зарубежных и отечественных авторов [Aggarwal D. et al., 2017; Huanhuan Fan et al, 2021; Шмелев Е.И. и др., 2010; Мордык А.В. и др., 2017]. Проведен анализ распространенности [Amaral A.F. et al, 2015, Dudnyk A. et al., 2018; Gupte A.N. et al, 2019; Ханин А.Л. и др., 2017], патогенеза [Каминская Г.О. и др., 1988; Омаров Т.О. и др., 1991; Корнилова З.Х. и др., 1992], факторов риска развития бронхиальной обструкции при ТБЛ [Яушев М.Ф., 2011; Jin J. et al., 2018], особенностей течения ХОБЛ при ТБЛ, и особенностей ТБЛ у больных ХОБЛ [Leung C.C., et al., 2015; Жукова Е.М., 2009], влияния ХОБЛ на качество жизни больных ТБЛ [Чушкин М.И., 2015; Багишева Н.В. и др., 2020]. Опубликованы отдельные исследования, посвященные коррекции вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ при ТБЛ, влиянию лечения ХОБЛ на эффективность химиотерапии [Шмелев Е.И. и др., 2004; Яушев М.Ф. и др., 2021; Мордык А.В. и др., 2022]. В то же время сохраняются отдельные аспекты в лечении ХОБЛ при ТБЛ, требующие дальнейших исследований – изучение факторов, влияющих на эффективность

этой терапии, обоснование эффективности бронхолитической терапии ХОБЛ у больных ТБЛ.

### **Цель работы**

Совершенствование подходов комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ путем включения бронхолитической терапии препаратами длительного действия.

### **Задачи исследования**

1. Изучить взаимосвязь течения туберкулеза легких, с тяжестью ХОБЛ и параметрами внешнего дыхания.

2. Выявить особенности качества жизни больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

3. Изучить взаимосвязь результатов комплексного лечения больных ТБЛ и лечения сопутствующей ХОБЛ.

4. Оценить влияние курса бронхолитической терапии гликопирронием бромида в виде монотерапии и в сочетании с индактеролом на эффективность комплексной противотуберкулезной химиотерапии у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на основании оценки динамики клинических проявлений, результатов микробиологического исследования мокроты, результатов рентгенологического исследования.

5. Оценить влияние ингаляции гликопиррония бромида в виде монотерапии и фиксированной комбинации с индактеролом на параметры вентиляции в течение первого дня и после 2-3 мес. курса лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

6. Оценить влияние ингаляции гликопиррония бромида, фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индактерола на качество жизни, клинические проявления и переносимость физической нагрузки больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

### **Научная новизна**

Впервые в группе больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ продемонстрировано положительное влияние включения 2-3 мес. курса бронхолитической терапии препаратами длительного действия (гликопиррония бромида в виде монотерапии и в комбинации с индакатеролом) в комплексное лечение больных туберкулезом в виде значимого снижения тяжести бронхиальной обструкции, нормализации клинической картины, улучшения качества жизни, переносимости физической нагрузки, улучшения результатов противотуберкулезной химиотерапии.

Выявлены основные клиничко-функциональные особенности больных туберкулезом легких и ХОБЛ, негативно влияющих на тяжесть коморбидной патологии и эффект бронхолитической терапии – распространенность деструктивного процесса в легких, клиническая форма туберкулеза легких (фиброзно-кавернозный туберкулез легких), тяжесть исходной бронхиальной обструкции, выраженность эмфиземы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты, полученные в данном исследовании дополняют имеющиеся теоретические и клинические представления о причинах и факторах развития обструктивных нарушений вентиляции больных туберкулезом легких, взаимосвязи характера туберкулезного процесса в легких и тяжести, клинических особенностей течения ХОБЛ, оценки эффективности влияния острой пробы и 2-3 мес. курсового лечения фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола и гликопиррония бромида на выраженность бронхиальной проходимости, иные параметры вентиляции, связанные с развитием бронхиальной обструкции, уровень качества жизни.

Доказательство эффективности фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола и гликопиррония бромида для коррекции нарушений бронхиальной проходимости, улучшения качества жизни больных, улучшения переносимости физической нагрузки, в сочетании с

положительным влиянием на результаты химиотерапии имеет несомненную практическую значимость для организации комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

### **Методология и методы диссертации**

Исследование было проспективным, неинтервенционным и включало в себя сбор анамнеза, заполнение специфических и неспецифических вопросников (SF-36, САТ-тест, вопросник Госпиталя Святого Георгия), физикальное обследование, расширенное проведение исследования внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких), пробы с бронхолитиком короткого действия, результатов лабораторных исследований из медицинской документации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ (Протокол №4/2 от 30.12.2019).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Фиброзно-кавернозный туберкулез и распространенность эмфиземы оказывают наиболее негативное влияние на параметры бронхиальной проходимости, общую емкость, остаточный объем легких и диффузионную способность легких у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. Наиболее существенное негативное влияние на качество жизни больных оказывали клиническая форма туберкулеза легких (фиброзно-кавернозный туберкулез), возраст больных старше 35 лет, тип В и D ХОБЛ.

2. У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ ежедневная в течение 2-3 мес. терапия гликопирронием бромидом в виде монотерапии и в сочетании индакатеролом на фоне химиотерапии приводила к клинически значимому улучшению параметров вентиляции, улучшению качества жизни и переносимости физической нагрузки.

3. Выраженность синдрома интоксикации, деструктивного процесса легких, исходная тяжесть бронхиальной обструкции являются основными



факторами туберкулеза, влияющими на эффективность бронхолитической терапии при ХОБЛ.

4. Применение бронхолитической терапии сопутствующей ХОБЛ сопровождается снижением времени закрытия полостей распада, регрессии рентгенологических проявлений и лабораторных признаков активного туберкулеза, что свидетельствует о повышении эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких.

5. Гликопиррония бромид в виде монотерапии и в сочетании с индакатеролом приводил к клинически значимому повышению ОФВ1 в течение 1-го дня, через 23 ч. 45 мин с момента однократной ингаляции и через 3 мес. лечения, что свидетельствует о его эффективности как бронхолитика.

6. Гликопиррония бромид в виде монотерапии и в сочетании с индакатеролом приводил к значимому улучшению качества жизни и переносимости физической нагрузки больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ.

### **Степень достоверности и апробация диссертационной работы**

Достоверность и репрезентативность результатов работы основана на необходимом количестве наблюдений и тщательной статистической обработке данных, соответствующей поставленным задачам.

Результаты исследования доложены и обсуждены на 2-х научных конференциях (конгрессах), в том числе на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. 15-19 октября 2018г.; XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. 18-21 октября 2022г.

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

Содержание диссертации соответствует специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), направлению исследований: п.6 – персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями.

### **Внедрение в практику результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения туберкулеза взрослых и поликлиники ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Татарстана (ГАУЗ РКПД МЗ РТ), в цикл лекций и практических занятий по фтизиатрии и пульмонологии аспирантов, ординаторов, студентов ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, врачей факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, 2 – в сборниках тезисов научных конгрессов и конференций.

### **Личный вклад автора в исследование**

Все стадии исследования выполнены лично автором: планирование, поиск и анализ литературы в соответствии с тематикой работы, опрос пациентов с помощью специализированных опросников, анализ протоколов исследования внешнего дыхания, выполнение и статистический анализ результатов обследований, подведение итогов исследования, подготовка и публикация в периодической печати результатов исследования

### **Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации**

Диссертационное исследование выполнялось в рамках темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» отдела фтизиатрии и отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения: «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого

туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

### **Объём и структура работы**

Работа представлена в традиционной форме, изложена на 153 страницах печатного текста, содержит 7 рисунков и 77 таблиц. Состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает в себя 190 источников, из них 100 отечественных и 90 зарубежных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о сочетании туберкулеза и ХОБЛ

Туберкулез – это инфекционное заболевание, которое является основной причиной ухудшения здоровья и одной из основных причин смерти во всем мире. В 2020 г в мире ТБ заболело 10 млн. и умерло 1,3 млн. человек. Около четверти населения мира инфицировано *M.tuberculosis* [Global tuberculosis report 2021].

Сочетание ТБЛ и ХОБЛ становится все более актуальной проблемой в связи с дополнительными трудностями в лечении сочетанной патологии, что придает этой проблеме статус медико-социальной проблемы национального здравоохранения [Яблонский П.К., 2018]. С учетом негативного влияния ХОБЛ на заболеваемость ТБ представляется целесообразным активное привлечение бюджетного финансирования для уменьшения бремени курения в обществе, с целью снижения частоты развития ХОБЛ в сочетании с ТБЛ [Багишева Н.В. и др., 2019].

Наиболее распространенной оценкой частоты ХОБЛ при ТБЛ является 30-35% вновь выявленных случаев туберкулеза [Шмелев Е.И. и др., 2005; Мордык А.В. и др., 2014; Визель А.А. и др., 2018; Лавренюк В.В. и др., 2020].

ТБ и ХОБЛ являются взаимно-отягощающими факторами [Jain N.K., 2017]. Оценка распространенности впервые выявленного ТБЛ у пациентов ХОБЛ, показала, что вероятность развития ТБЛ у больных ХОБЛ в 14,4 раза выше, чем без ХОБЛ [Багишева Н.В. и др., 2014; Мордык А.В. и др., 2017]. На высокую заболеваемость ТБ у больных ХОБЛ обращают внимание и зарубежные авторы, ТБЛ рассматривают как фактор риска развития ХОБЛ в будущем, что требует разработки стратегии профилактики и лечения [Aggarwal D. et al., 2017; Nuanhuan Fan et al., 2021].

Отмечаются сложности в клинической диагностике ХОБЛ при ТБЛ. Показано, что у пациентов с МЛУ/ ШЛУ-ТБ в связи со сходством симптомов имеет место гипо- и несвоевременная диагностика ХОБЛ, связанная с трудностями интерпретации симптомов ХОБЛ и недооценкой тяжести

больными своего состояния [Бородина Г.Л., 2019]. С целью улучшения диагностики ХОБЛ рекомендуется проведение спирометрии. Включение спирометрии в план обследования 183 больных ТБЛ увеличило выявление ХОБЛ с 16,9% до 38,8% [Шмелев Е.И. и др., 2010].

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [ХОБЛ. Клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2021; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей ведущей причиной смерти в мире, унесшей жизни 3,23 миллиона человек в 2019 году [World Health Organization, 2022].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, при котором многообразие клинических проявлений и патофизиологических механизмов, влияющих на степень тяжести заболевания, обуславливает разделение больных ХОБЛ по фенотипам, делает необходимым индивидуальный терапевтический подход к каждому пациенту [Авдеев С.Н. и др., 2019; Fragoso E. et al., 2016].

Проведенное в России в рамках программы GARD эпидемиологическое исследование на основании обследования 7164 человека показало, что среди лиц с респираторными симптомами распространенность ХОБЛ составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [Chuchalin A.G. et al., 2014].

Курение сигарет является наиболее основной причиной ХОБЛ. С другой стороны, значительная часть больных ХОБЛ страдает от обструктивных расстройств вне связи с курением, особенно среди молодых людей, женщин и жителей развивающихся стран. Имеются данные о том, что у 1% больных ХОБЛ развивается как аутосомно-рецессивное заболевание вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина, кроме того у существенной части больных ХОБЛ развивается вследствие профессиональных вредностей [Eisner M.D. et al., 2010; Nihon Rinsho, 2011; Lamprecht B. et al., 2011; Stoller J.K. et al., 2012; Würtz

Е.Т. et al., 2015]. Показана связь ХОБЛ с полиморфизмом ряда генов – TGB1, IL1RN VNTR, TNFA-308 G/A, GSTP1 и др. [Smolonska J. et al., 2009].

Основными механизмами нарушения внешнего дыхания, приводящими к дыхательной недостаточности, у больных ХОБЛ являются экспираторное ограничение воздушного потока, легочная гиперинфляция, нарушение эластичности легочной ткани, обусловленное эмфиземой, нарушение диффузионной способности легких [Авдеев С.Н., 2004, 2006; Айсанов З.Р. и др., 2016; O'Donnell D.E. et al., 1993; O'Donnell D.E. et al., 2006].

Среди механизмов формирования бронхиальной обструкции выделяют: 1) обратимые – накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах; сокращение гладкой мускулатуры бронхов; динамическая гиперинфляция (т.е. повышенная воздушность легких) при физической нагрузке; 2) необратимые – фиброз и сужение просвета дыхательных путей; потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции; потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей [Авдеев С.Н., 2006; ХОБЛ. Клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2021; O'Donnell D.E. et al, 2006; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020]. Развитие эмфиземы у больных ХОБЛ приводит к формированию экспираторного коллапса мелких бронхов, вследствие нарушения давления ретракции и снижения воздушных потоков на выдохе [Федосеев Г.Б., 1995].

Систематический обзор 19 исследований (1 серия случаев, 3 исследования случай-контроль, 4 когортных исследования, 8 одноцентровых поперечных исследований и 3 многоцентровых поперечных исследования) подтверждает доказательства положительной связи между ТБЛ в анамнезе и наличием хронической обструкции дыхательных путей [Allwood B.W. et al, 2013].

У больных ТБЛ выявляются различные типы вентиляционных нарушений – обструктивные и рестриктивные, имеющие разнообразные патофизиологические механизмы развития [Ravimohan S. et al., 2018]. Исследование больных ТБЛ в Мексике, показало, что выраженность

рентгенологических изменений отрицательно коррелировала с величиной как ФЖЕЛ, так и ОФВ1 [Báez-Saldaña R et al., 2013]. Выжившие после ТБЛ имели в 5,4 раза чаще нарушения параметров внешнего дыхания, чем пациенты с латентной ТБ инфекцией [Pasipanodya J.G. et al., 2007].

В популяционном многоцентровом исследовании PLATINO 5571 пациента старше 40 лет из пяти мегаполисов Латинской Америки показано, что распространенность обструкции дыхательных путей составила 30,7% среди лиц с ТБЛ в анамнезе по сравнению с 13,9% среди лиц без ТБЛ [Menezes A.M. et al., 2007].

В рамках международного популяционного исследования больных ТБЛ «Бремя обструктивной болезни легких» (BOLD) с общим количеством обследованных 14050 пациентов из 19 стран было показано, что обструктивные нарушения вентиляции выявлялись с частотой 6,1-19,5%, рестриктивные нарушения – с частотой 8,5-66,1% [Amaral A.F. et al, 2015]. У больных ТБЛ отмечается высокая частота вентиляционных нарушений рестриктивного типа (30,7%), в то время как обструктивный и смешанный характер нарушений выявлен у 8,0% больных [Sharma N., et al., 2022].

Высокая частота снижения ОФВ1 (39%) у больных ТБЛ сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке, причем восстановление функции легких приводило к увеличению дистанции 6МТХ на 12,3% [Maguire G.P. et al., 2009].

Ретроспективный анализ 1784 больных ХОБЛ, проведенный в Корее период 2011-2017 гг., показал, что в группе ХОБЛ+ТБЛ ОФВ1 ежегодно снижался на 0,57%, в то время как без ТБЛ – ежегодно увеличивался на 0,93% [Park H.J. et al., 2018], что свидетельствует о формировании и развитии обструктивных нарушений.

Обструктивные нарушения у больных ТБЛ в зависимости от клинической формы выявляются с частотой от 21% до 88%, причем минимальная частота регистрировалась при очаговом ТБЛ и туберкулезе, максимальная – при диссеминированном, фиброзно-кавернозном ТБЛ и казеозной пневмонии

[Визель А.А. и др., 1998, 2018; Яушев М.Ф., 2004; Шмелев Е.И. и др., 2004; Ханин А.Л. и др., 2017; Dudnyk A. et al., 2018; Gupte A.N. et al., 2019].

Выделяют следующие варианты сочетания обструктивного синдрома с ТБЛ: 1) паратуберкулезный (предшествующий ТБЛ) – возникает вследствие ХОБЛ или других причин; 2) метатуберкулезный – возникает при длительно текущем активном ТБЛ; 3) посттуберкулезный – развивается после излечения активного туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких [Вильдерман А.И., 1988; Шмелев Е.И. и др., 2007]. Хронические неспецифические заболевания легких при туберкулезе рассматривают как сочетанное самостоятельное заболевание с присущей для него симптоматологией [Вильдерман А.М., 1991; Толстых С.А. и др., 1991].

Высокая распространенность посттуберкулезных вентиляционных нарушений в течение 1 года после окончания химиотерапии была показана в ряде кросс-секционных исследований – в Камеруне (45,4% из 269 больных ТБЛ) [Mbatchou Ngahane V.N. et al., 2016], в Бразилии (49% с обструктивным синдромом из 41% всех больных с нарушениями ФВД) [Nihues Sde S. et al., 2015], в Индии (обструктивный синдром – у 24%, рестриктивные нарушения – у 52% из 172 больных ТБЛ) [Gupte A.N. et al., 2019]. По данным ретроспективного исследования в Республике Корея у 41 больного ТБЛ с выраженными нарушениями ФВД, отобранного из 5031 обследованных, ХОБЛ была диагностирована в 60,9%, АГ – в 29,2%, СД – в 19,5%, нарушения вентиляции выявлялись как при распространенном, так и локальном ТБЛ [Ko Y. et al., 2015].

Центральным вопросом обсуждения природы бронхиальной обструкции при ТБЛ является ведущая роль в ее генезе сопутствующей ХОБЛ или специфического процесса в легких.

Основной причиной обструктивного синдрома при ТБЛ в настоящее время считают ХОБЛ, а главным фактором развития бронхиальной обструкции – хроническое курение сигарет.



Курение табака в большинстве случаев играет центральную роль в развитии ХОБЛ, и существуют данные, подтверждающие роль курения во влиянии на прогрессирование и клиническое течение туберкулезной инфекции [Chakrabarti B. et al., 2007].

Сравнение 2-х групп больных ТБЛ с ОБС (229 больных) и без ОБС (81 больной) показало, что, несмотря на отсутствие значимых различий между группами по числу курильщиков (51,1 и 42,0% соотв.), индекс курящего в группе с ОБС был значительно выше такового без ОБС ( $19,6 \pm 1,5$  и  $11,9 \pm 1,6$  пачек/лет соотв.) [Жукова Е.М. и др., 2012].

Аналогичные данные были получены и в другом исследовании. В группе курящих с ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (134 чел.) индекс курения (17,6 пачек/лет) был достоверно выше, чем в группе курящих больных ТБЛ без ХОБЛ (219 чел.) (12,8 пачек/лет) [Мордык А.В. и др., 2017]. Авторами делается вывод, что главным фактором риска развития ОБС при ТБЛ является курение сигарет, приводящее к ХОБЛ.

Проведенный в Японии анализ взаимосвязи ОБС и 22 категорий заболеваний у 11898 больных старше 40 лет с выявленным у 2309 больных при спирометрии ОБС, показал, что именно ТБЛ в анамнезе в наибольшей степени повышал вероятность ОБС по сравнению с раком легких и ССЗ [Nishida Y. et al., 2017].

Исследование 16345 больных ТБЛ в Китае показало, что у курящих ТБЛ характеризовался большей протяженностью поражения в легких, чаще выявлялись полости деструкции и бактериовыделение при выявлении ТБЛ, реже отмечалось абациллирование процесса после 2 мес. лечения и излечение от ТБЛ [Leung C.C., et al., 2015].

Ряд авторов связывает развитие ОБС у больных ТБ не столько с неспецифическим воспалением слизистой бронхов, сколько с развитием специфического воспаления [Каминская Г.О. и др., 1988; Омаров Т.О. и др., 1991; Яушев М.Ф., 2004]. Показано, что в развитии ОБС при туберкулезе легких, важную роль играют генетические факторы [Характер Ж.З. и др., 1990].

Фенотип Нр1-1 и Нр2-2 у больных ТБЛ ассоциируется с развитием бронхиальной обструкции [Омаров Т.О. и др., 1991].

Среди механизмов развития ОБС при ТБЛ отмечают: роль дисбаланса в легочной ткани при ТБ простагландинов группы Е и F2a [Каминская Г.О. и др., 1990]; нарушения процессов апоптоза лимфоцитов периферической крови [Яушев М.Ф., 2004]; избыточный тонус парасимпатической нервной системы [Гончарова В.А. и др., 1988]; дисбаланс адрено- и холинорецепторов бронхов [Корнилова З.Х. и др., 1992]; увеличение концентрации биологически активных веществ в бронхо-альвеолярном содержимом [Каминская Г.О. и др., 1988].

При ТБЛ баланс простагландинов Е и F2a в крови зависит от распространенности и выраженности деструктивных процессов. Так при ограниченных и торпидных процессах без бактериовыделения отмечается увеличение содержания простагландинов класса Е, обладающих бронхорасширяющим эффектом, в то время как при распространенных деструктивных процессах – F2a (бронхоконстриктор) [Каминская Г.О., 1990].

Показана отрицательная корреляция параметров апоптоза периферических лимфоцитов у пациентов с ТБЛ с величиной ОФВ1, что позволяет предположить вовлечение нарушения процессов апоптоза в развитии бронхиальной обструкции [Яушев М.Ф., 2004].

У больных ТБЛ более высокая концентрации ацетилхолиноподобных веществ в мокроте выявлялась при более тяжелой степени обструктивных нарушений [Гончарова В.А. и др., 1988].

Изучение показало, что при ТБЛ снижается количество мест связывания  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, в то время как параметры связывания М-холинорецепторов не отличались от контроля. Выявлена прямая зависимость степени снижения количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов с распространенностью, выраженностью деструктивных и фиброзных изменений в легких [Корнилова З.Х. и др., 1992].

Наличие бронхиальной обструкции при первичном инфицировании МБТ в отсутствии локальных туберкулезных изменений рассматривается как

параспецифическая реакция. Изучение динамики в течение ряда лет пробы Манту с 2 ТЕ 60 детей в возрасте 2-6 лет с диагнозами ОРВИ, острый обструктивный синдром показало, что раннее инфицирование МБТ в возрасте до 4 лет коррелирует с высоким риском возникновения ОБС [Салова А.Л. и др., 2020]. Введение туберкулина больным ТБЛ усиливает бронхиальную обструкцию, что связывают с усилением регионарных обструктивных нарушений [Смирнов Г.А. и др., 1987], а гипосенсибилизация туберкулином вызывает улучшение бронхиальной проходимости [Тихонов А.В. и др., 1987].

Показано увеличение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, что свидетельствует о более интенсивных процессах перекисного окисления липидов [Жукова Е.М. и др., 2012].

Сравнительное цитоморфологическое исследование эпителия бронхов, основанное на оценке показателя клеточной деструкции нейтрофильных и эпителиальных клеток, показал, что у больных ХОБЛ в сочетании ТБЛ достоверно чаще выявляются признаки деструкции эпителия, в то время как при ХОБЛ чаще выявлялись высокие индексы деструкции нейтрофилов [Багишева Н.В. и др., 2018].

Обструктивные нарушения вентиляции у больных ТБЛ носят преимущественно функциональный, обратимый характер и выявляются с частотой более 50%, снижение эластичности легочной ткани не является определяющим в формировании обструкции при ТБЛ [Нефедов В.Б. и др., 1999]. Существенным отличием обструкции при туберкулезе в отличие от бронхиальной астмы является ее частично обратимый характер, что установлено на основе анализа проведения острой пробы с бета2-агонистами и результатов длительного лечения бронхолитиками [Нефедов В.Б. и др., 1996; Визель А.А. и др., 2000].

Частота выявления ОБС спастического характера зависит от клинической формы и длительности ТБЛ, выраженности интоксикации и деструктивного процесса, характера специфического поражения бронхов, наличия

сопутствующей ХОБЛ, наличия лекарственной устойчивости МЛУ/ ШЛУ [Нефедов В.Б. и др., 1996; Мишин В.Ю. и др., 2003; Яушев М.Ф., 2004; Бородина Г.Л., 2019].

ОБС у больных ТБЛ чаще всего проявляется обструкцией мелких бронхов, которая характеризуется преимущественным снижением воздушного потока на уровне 50% и 75% ФЖЕЛ, причем эти изменения связаны с генерализованной реакцией бронхов на специфическое воспаление, а не локальным процессом [Евфимьевский В.П. и др., 1993].

Исследование в Камеруне 177 больных после окончания курса химиотерапии по поводу ТБЛ выявило наличие обструкции мелких дыхательных путей ( $\text{MOC}_{25-75} \leq \text{д.в.}$  в сочетании с  $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 0,7$ ) в 62,1% случаев [Pefura-Yone E.W. et al., 2014].

Начальная обструкция бронхов развивается преимущественно у больных туберкулезом легких с ограниченным объемом поражения (54,8% случаев), с нераспространенными деструктивными изменениями, наличием катарального эндобронхита (64,9%) и проявляется редким кашлем с выделением мокроты, поэтому ОБС может быть не выявлен с помощью рутинной спирометрии, в связи с чем рекомендуется использовать метод форсированных осцилляций [Жукова Е.М. и др., 2009]. Так исследование дыхательного импеданса методом форсированных осцилляций у 310 больных различными формами ТБЛ способствовало выявлению нарушения бронхиальной проходимости дополнительно у 20%, у которых, по данным спирометрии, отсутствовали нарушения вентиляции [Жукова Е.М. и др., 2021].

Среди факторов, влияющих на частоту и выраженность бронхиальной обструкции при ТБЛ отмечают: клиническую форму ТБЛ; длительность и характер специфического процесса; распространенность туберкулезных изменений в легких; выраженность синдрома интоксикации; туберкулезные изменения слизистой бронхов; выраженность деструктивного процесса; сопутствующая патология, лекарственная устойчивость и др. [Шальмин А.С., 1987; Вильдерман А.М., 1988; Мишин В.Ю. и др., 2003; Яушев М.Ф., 2004;

Жукова Е.М., 2009, 2012; Визель А.А., 2018; Radovic M. et al., 2016; Ravimohan S. et al., 2018].

У больных ТБЛ с бронхиальной обструкцией диагностировались преимущественно распространенные процессы (67,7%), выраженные клинические проявления (82,5%), патологические изменениями бронхиального дерева (93,7%), лекарственная устойчивость МБТ (69,0%). У четверти больных были установлены тяжелые формы ТЛ (казеозная пневмония, диссеминированный, фиброзно-кавернозный ТЛ), осложненное течение заболевания. [Жукова Е.М. и др., 2009].

У больных с вновь выявленным ТБЛ в сочетании с ХОБЛ чаще отмечалось наличие деструкции в легочной ткани, бактериовыделение, устойчивость к противотуберкулезным препаратам, что ухудшает результаты терапии [Багишева Н.В. и др., 2014, 2015; Мордык А.В. и др., 2014; Катичева А.В. и др., 2020].

ХОБЛ прежде всего выявляется при инфильтративном ТБЛ, как самой распространенной форме вновь выявленного ТБЛ, однако более высокая относительная частота отмечается при хронических деструктивных и распространенных формах ТБЛ – диссеминированном, фиброзно-кавернозном, кавернозном ТБЛ и казеозной пневмонии [Яушев М.Ф., 2004, Шмелев Е.И. и др., 2004; Мордык А.В. и др., 2014; Ханин А.Л. и др., 2017].

Анализ 145 больных с впервые выявленным ТБЛ в сочетании с ХОБЛ показал, что у этой группы больных чаще, чем в группе ТБЛ без ХОБЛ отмечались полости деструкции в легких (67,3%), бактериовыделение (88,5%), лекарственная устойчивость к ПТП (46,2%), что сопровождалось меньшей эффективностью химиотерапии [Багишева Н.В. и др., 2015].

Показана связь частоты ХОБЛ и лекарственной устойчивости к ПТП. Показано, что 50% пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ старше 40 лет страдают ХОБЛ легкой степени тяжести [Бородина, 2019]. Анализ спектра сопутствующих заболеваний, проведенный с целью оценки факторов риска нежелательных явлений и оценки безопасности режимов химиотерапии у 122 больных МЛУ и

ШЛУ, выявил наибольшую частоту у этих больных ХОБЛ (43,6%) [Иванова Д.А. и др., 2020]. Проведенное в Перу сравнение параметров спирометрии групп пациентов с МЛУ-ТБЛ (33 больных), ТБЛ с чувствительностью к ПТП (144 больных), излеченных от ТБЛ, и без ТБЛ (161 больных) показало, что в группе МЛУ ТБЛ ФЖЕЛ была на 370 мл ниже, и чаще выявлялась бронхиальная обструкция [Byrne A.L. et al., 2017].

Деструктивный процесс в легких больных ТБЛ оказывает существенное негативное влияние на параметры механики дыхания. Влияние этого фактора является независимым (ортогональным) от других – клинической формы ТБЛ, протяженности туберкулезного процесса [Яушев М.Ф., 2011]. Вместе с тем изучение зависимости показателей протеиназно-ингибиторной системы (маркеров деструкции) с данными ФВД у пациентов ТБЛ значимых различий по средним значениям ферментативного уровня всех протеиназ в зависимости от наличия ХОБЛ или его тяжести не выявило [Яблонский П.К., 2018].

ОБС выявляется не только при ТБЛ, но и вовлечении в процесс плевры. Так при обследовании 44 больных перифокальным и изолированным туберкулезным плевритом у 52,3% больных были выявлены вентиляционные нарушения смешанного типа, включая высокую частоту ОБС. На выраженность рестриктивных нарушений влияет характер осумкования и цитология плеврального экссудата, а бронхиальная обструкция выявляется при вовлечении в процесс легочной ткани [Яушев М.Ф. и др., 2002; Хабибуллина Л.В., 2006].

Обструктивные нарушения при изолированном туберкулезном плеврите связаны с туберкулезными изменениями бронхов и генерализованной реакцией бронхов на туберкулезный процесс [Цымбаларь Г.Г. и др., 1988].

Выявлена взаимосвязь сроков развития ОБС при ТБЛ и степени обратимости. По данным острой пробы с бронхолитиком начальная обструкция бронхов носила обратимый и в процессе лечения имела обратимый характер. Выявлены факторы стойких, малообратимых обструктивных нарушений – распространенность ТБЛ (поражение более 7 сегментов), длительность (более 1

года), выраженность клинических проявлений, наличие поликаверноза и ТБ бронхов [Жукова Е.М. и др., 2009].

Показано, что у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ отмечается высокая частота другой коморбидной патологии – СД, АГ, ИБС и др. [Ко Y. et al., 2015]. Сравнительное исследование ECLIPSE трех групп пациентов – с ХОБЛ (2164), курящих без ХОБЛ (337) и 245 некурящих показало, что в группе ХОБЛ такие ССЗ как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сердечные приступы и проблемы с сердцем встречались достоверно чаще приводят к неблагоприятным исходам и более низкому показателю выживаемости [Miller J. et al., 2013].

Исследование 2-х групп пациентов ТБЛ с ХОБЛ и без (по 116 чел.) показало одинаковую частоту встречаемости ССЗ в обеих группах, причем у лиц женского пола чаще диагностировались ССЗ, а у мужчин чаще выявлялась ХОБЛ. В то же время у больных с ССЗ наличие ХОБЛ при ТБЛ ассоциировалось с большей смертностью от ТБ вследствие неэффективной химиотерапии [Ибрагимова М.Р. и др., 2017].

Распространенность коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с туберкулезом в сочетании с ХОБЛ значительно выше, чем среди больных только ТБЛ, что требует привлечения врачей различных специальностей к ведению данной категории пациентов для предупреждения неблагоприятных исходов лечения, инвалидизации и смертности [Багишева Н.В. и др., 2021].

Среди факторов, влияющих на особенности течения ХОБЛ в последнее время выделяют эозинофилию в крови [Авдеев С.Н. и др., 2019; Singh D. et al., 2014; Pascoe S. et al., 2015]. Эозинофилия периферической крови в настоящее время используется в качестве основного биомаркера для показания к назначению ИГКС при ХОБЛ [Айсанов З.Р. и др., 2017]. Диагностическим критерием эозинофильной ХОБЛ является значение эозинофилов в крови более 3%, которая встречается в 28% всех обострений ХОБЛ [Bafadhel M. et al., 2011] и 34-38% ХОБЛ стабильного течения [Leigh R. et al., 2006; McDonald V.M. et al.,

2013]. Распространенность эозинофилии при ХОБЛ по критерию  $\geq 300$  клеток/мкл составила 17-21% [Hasegawa K. et al, 2016; Kolsum U. et al., 2017].

Показано, что повышенный уровень эозинофилов в мокроте сопровождался повышением коэффициентом бронходилатации (КБД), в то время как в группах с различным уровнем эозинофилов в крови КБД не отличался [Pascoe S. et al., 2015; Hastie A.T. et al., 2017]. Таким образом, убедительные свидетельства взаимосвязи эозинофилии с эффективностью бронхолитиков не показаны.

## 1.2. Влияние туберкулеза легких на течение сопутствующей ХОБЛ

Показано, что ХОБЛ как сопутствующая патология усугубляет клинические проявления ТБЛ. Так в группе больных ТБЛ с ХОБЛ в сравнении с только ТБЛ достоверно чаще выявлялось острое начало заболевания (23,1% и 6,2%), интоксикационный синдром (79,9% и 61,7%), кашель (82,5% и 50,6%) и одышку (55,5% и 16,0%), физикальные изменения в легких (48,5% и 7,4%), изменения в гемограмме (67,2% и 42,0%), туберкулезные поражения бронхов (16,0 и 5,2%), бактериовыделение (67,7% и 48,1%), МЛУ ТБ (36,1% и 20,5%) [Жукова Е.М. и др., 2012].

Проведенное в 2012-14 гг. в Турции сравнительное исследование 598 больных ХОБЛ с ТБЛ в анамнезе (98 больных) и без показало, что ТБЛ негативно влияет на прогноз ХОБЛ, приводит к увеличению количества госпитализаций, снижению респираторной функции и увеличению  $PaCO_2$ . Установлено, что, несмотря на схожесть показателей общей летальности, диагноз ХОБЛ и смерть наступали на 5 лет раньше у больных ТБЛ в анамнезе [Yakar H.I. et al., 2017].

Сравнение ОБС у 224 больных с остаточными изменениями после ТБЛ с 787 больных с ХОБЛ без ТБЛ, проведенное в Румынии, показало, что больные ТБЛ с ОБС имели более ограниченный функциональный ресурс и худший ответ на лечение, обструктивный синдром у них быстрее приводил к развитию



дыхательной недостаточности, легочного сердца и снижению качества жизни [Nicolaeescu O.I., 2006].

Проведенное исследование 231 больного с ХОБЛ, в т.ч. с ранее перенесенным ТБЛ (45% больных) показало, что распространенность эмфиземы не отличалась между пациентами обеих групп, но у пациентов с предшествующим ТБЛ чаще выявлялась эмфизема средней и нижней долей, отмечалась более высокая распространенность панлобулярной эмфиземы и более обширная центрилобулярная эмфизема [Jin J. et al., 2018].

Ряд исследователей указывает, что оценка тяжести ХОБЛ согласно типам А, В, С, D у больных ТБЛ вызывает определенные сложности. Результаты проведенных исследований показали, что пациенты с сочетанием ХОБЛ и МЛУ/ШЛУ-ТБ не смогли дать объективную информацию о количестве обострений ХОБЛ, а обострений, потребовавших госпитализации, у них не было, в связи с чем наиболее часто диагностируемый тип ХОБЛ – тип А [Бородина Г.Л., 2019].

Указывается на негативное влияние ХОБЛ на состояние цитокинового потенциала у больных ТБЛ. Установлено, что на момент успешного завершения курса лечения туберкулеза у пациентов с ХОБЛ формируются повышенный риск развития и прогрессирования фиброза легких за счет высокого уровня фактора роста TGF- $\beta$ 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ); повышенный уровень TGF- $\beta$ 1 (в сравнении с пациентами без ХОБЛ), создающий благоприятный эндогенный фон для рецидива туберкулеза [Хренов А.А. и др., 2020].

ТБЛ и ХОБЛ оказывают негативное влияние на многие параметры качества жизни больных [Чучалин А.Г. и др., 2005; Каракулова О.А. и др., 2012; Великая О.В. и др., 2015; Чушкин М.И., 2015; Савинцева Е.В. и др., 2019; Багишева Н.В. и др., 2020; Yasobant S. et al., 2022]. Сочетание этих двух заболеваний в еще большей степени усугубляет это негативное воздействие на КЖ [Визель А.А. и др., 2018].

Наиболее часто используемым инструментом оценки КЖ при заболеваниях, сопровождающихся обструктивными нарушениями, является неспецифическая анкета SF-36 и анкета госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (SGRQ). Обе анкеты прошли процедуру языковой адаптации в России [Сенкевич Н.Ю. и др., 1997; Шмелев Е.И. и др., 1998; Чучалин А.Г. и др., 2004, 2006, 2014].

Нормальные значения (здоровая популяция) составляющих анкеты SGRQ составляют: для компонента «Симптомы» – 12% (от 9 до 15), для «Активности» – 9% (от 7 до 12) и для «Влияния» – 2% (от 1 до 3), а общий балл – 6% (от 5 до 7) [Pasipanodya J.G. et al., 2007].

Сравнительное исследование КЖ больных (на основе заполнения анкеты SGRQ), излеченных от ТБЛ, в сравнении с группой здоровых с ЛТИ (общее количество обследованных – 313 чел.), показало, что общий балл SGRQ у больных ТБЛ был на 13,5% выше, что свидетельствует о наличии существенных отдаленных негативных последствиях перенесенного ТБЛ [Pasipanodya J.G. et al., 2007].

У больных инфильтративным туберкулезом происходило снижение физического, социального и психического доменов КЖ, причем снижение КЖ нарастало с продолжительностью туберкулеза [Каракулова О.А. и др., 2012]. При хронических формах ТБЛ – фиброзно-кавернозном, цирротическом прежде всего снижалась физическая активность больных [Савинцева Е.В. и др., 2019].

При двустороннем распространенном ТБЛ существенно снижались физическая активность, усиливалось восприятие физической боли, снижалась повседневная жизнедеятельность, в то время как социальную активность больных снижало наличие бактериовыделения [Великая О.В. и др., 2015].

КЖ больных ТБЛ с коморбидной патологией снижается прогрессивно с количеством сопутствующих патологий. Так, сравнение КЖ в группах ТБЛ, ТБЛ+ХОБЛ, ТБЛ+ХОБЛ+ХСН показало более низкие значения большинства доменов КЖ по SF-36 в последней группе с ХСН. 3 мес химиотерапии приводила к статистически значимому улучшению показателей КЖ во всех

группах, хотя отличие между группами по уровню КЖ сохранялось [Моисеева М.В. и др., 2022].

Оценка КЖ пациентов ТБЛ с коморбидной легочной и легочно-сердечной патологией должна проводиться у этой категории больных для планирования мер с целью сохранения их социальной адаптации в обществе, профессиональной сфере, снижения инвалидизации и смертности [Багишева Н.В. и др., 2020].

Наличие ОБС оказывает существенное негативное влияние на КЖ больных ТБЛ, что обуславливает необходимость его ранней диагностики и коррекции [Каракулова О.А. и др., 2012; Чушкин М.И. и др., 2015, 2016]. Основными факторами снижения КЖ при ХОБЛ являются степень тяжести, длительность ХОБЛ, возраст больных [Чучалин А.Г. и др., 2005].

Показано, что показатели общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, психического здоровья у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ были ниже популяционных значений [Моисеева М.В. и др., 2019; Багишева Н.В. и др., 2020].

Эффективная химиотерапии больных ТБЛ приводила к улучшению общего восприятия здоровья, социальной активности и психического компонента здоровья [Чушкин М.И. и др., 2016], вместе с тем КЖ больных, излеченных от ТБЛ, не восстанавливалось в полном объеме и было ниже, чем у здоровых [Чушкин М.И., 2015].

Исследование КЖ 104 больных впервые выявленным ТБЛ продемонстрировало, что показатели КЖ могут быть использованы для оценки тяжести ТБЛ, а оценка их динамики – для раннего прогнозирования эффективности лечения [Казмирова Н.Е. и др., 2015]. Было показано, что снижение КЖ на одну условную единицу в текущем году приводит к росту заболеваемости ТБ на 0,53% в следующем [Данилов А.Н., 2015].

Наличие ХОБЛ у пациентов, получающих лечение по поводу ТБ, ведет к снижению КЖ пациентов. Так по большинству доменов SF-36 – показателю общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования,

психологического здоровья, интегральным показателям психического и физического здоровья КЖ больных ТБЛ с ХОБЛ оказалось ниже среднепопуляционных. По мнению авторов, эти результаты предполагают необходимость комплексного подхода к ведению этой категории пациентов с привлечением специалистов различных специальностей [Багишева Н.В. и др., 2020].

В то же время было продемонстрировано, что имеет место неадекватная оценка больными ТБЛ своих физических возможностей и психоэмоционального состояния. После 60 доз интенсивной фазы химиотерапии психоэмоциональная активность туберкулезных больных была выше, чем в группе здоровых [Казимирова Н.Е. и др., 2015].

Повышение общей оценки SGRQ на 4 пункта увеличивает риск летальности вследствие заболевания легких в течение 3-х лет на 12,9% [Domingo-Salvany A. et al., 2002]. В исследованиях было показано, что летальность увеличивались с уменьшением результата 6-минутного тесты ходьбы на 30 м и более, а дистанция менее 350 м у больных с ХОБЛ свидетельствует о высоком риске летальности [Cote C.G. et al., 2008; Polkey M.I. et al., 2013].

### 1.3. Особенности комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

Терапия больных ХОБЛ вследствие высокой распространенности и смертности относится к одной из наиболее важных проблем современной медицины. Гетерогенный характер ХОБЛ требует разнообразия подходов в лечении [Айсанов З.Р. и др., 2017].

Фармакологические методы лечения ХОБЛ включают коротко- и длительно-действующие бронходилататоры –  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и антихолинергические препараты (ДДХА), их фиксированные комбинации, в т.ч. с ИГКС, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию

против гриппа и пневмококковой инфекции [ХОБЛ. Клинические рекомендации РРО. – 2021].

В последнее десятилетие в арсенале лекарственных средств для лечения обструктивных заболеваний легких появилось много лекарственных препаратов, среди которых – аклидиния бромид (Акл), гликопиррония бромид, тиотропия бромид (Тио). Препараты положительно влияют на легочную функцию, КД, а при длительном приеме снижают частоту обострений ХОБЛ [Jones P.W., et al., 2011; Sims M.W. et al., 2011; Karner C. et al., 2012; Ulrik C.S., et al., 2012].

Эти препараты относятся к категории длительно действующих антихолинергических препаратов с началом действия 5-10 мин, длительностью действия 12 ч (Акл) и 24 ч (ГлБ, Тио), с кратностью назначения 1-2 раза в сутки, максимальным бронходилатационным эффектом через 2 ч. [Чикина С.Ю. и др., 2015; Титова О.Н., 2017; Sharafkhaneh A. et al., 2013].

Длительно действующие антихолинергики относятся к категории наиболее эффективных бронхорасширяющих средств, могут использоваться при лечении ХОБЛ как в виде монотерапии, так и фиксированной комбинации с ИГКС и/или длительно действующими бета-агонистами. ДДАХ отдается предпочтение в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений [Авдеев С.Н., 2016; Айсанов З.Р. и др., 2017].

Больным ХОБЛ в сочетании с ССЗ рекомендовано использовать ДДАХ при условии тщательного наблюдения за пациентами для оценки эффективности и безопасности этих препаратов [Sharafkhaneh A. et al., 2013; Wise R.A., et al., 2013].

Гликопиррония бромид относится к препаратам базисной терапии больных ХОБЛ, группе ДДАХ с сохранением эффекта в течение 24 ч после однократной ингаляции [Marc Miravittles et al., 2014; Чикина С.Ю. и др., 2015]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям РРО ДДАХ могут использоваться при лечении ХОБЛ как в виде монотерапии, так и фиксированной комбинации

с ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) и/или ДДБА [Айсанов З.Р. и др., 2017].

Фармакологический эффект ГлБ основан на селективной блокаде мускариновых рецепторов, преимущественно M<sub>3</sub>-рецепторов, располагающихся на эффекторных клетках – гладкой мускулатуры стенки бронхов, перибронхиальных ганлиях, и в меньшей степени – блокаде M<sub>1</sub>-рецепторов, связанных с сердечной мышцей, что определяет его благоприятный терапевтический индекс – выраженный бронхолитический эффект и низкую кардиотропность [Sykes D.A. et al., 2012].

В рамках программы GLOW проведены многоцентровые клинические исследования оценки эффективности и безопасности гликопиррония бромида [D'Urzo A. et al., 2011; Kerwin E. et al., 2012; Beeh K.M. et al., 2012; Sekiya M. et al., 2013; Chapman K.R. et al., 2014; Vincken W. et al., 2014; Wang C. et al., 2015].

Исследования GLOW1 показало, что ежедневный прием ГлБ больными ХОБЛ (552 чел.) в сравнении с плацебо (270 чел.) приводил к более высокому значению trough ОФВ<sub>1</sub> с 1-го дня по 26 нед. лечения, транзитный индекс одышки (Tdi) и общий балл SGRQ был соотв. на 1,04 выше и -2,81 балла ниже в конце лечения [D'Urzo A. et al., 2011].

Сравнение эффекта ГлБ с Тио (18 мкг в сутки) и плацебо в рамках исследования GLOW2 в течение 52 нед у 1066 рандомизированных больных также продемонстрировало преимущество ГлБ. В конце лечения в группе с ГлБ был выявлен более высокий уровень trough ОФВ<sub>1</sub>, снижение на 35% риска обострений ХОБЛ и снижение частоты использования препаратов неотложной помощи [Kerwin E. et al., 2012].

В исследовании GLOW3 изучалось влияние ГлБ на переносимость физической нагрузки у 108 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В группе с ГлБ на 21-й день приема в сравнении с группой плацебо отмечалось увеличение времени выносливости на 21%, с 1-го по 21 день увеличение trough ОФВ<sub>1</sub> и емкости вдоха, снижение ощущения дискомфорта в ногах и снижение

одышки при физической нагрузке по показателю TDI и шкале одышки Борга [Beeh K.M. et al., 2012].

Сравнительное исследование влияния приема ГлБ и Тио в течение 1 года (GLOW4) у 163 больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ продемонстрировало высокую эффективность и безопасность ГлБ, а также сопоставимое с Тио снижение частоты обострений ХОБЛ [Sekiya M. et al., 2013].

В рамках сравнительного исследования GLOW5 у 657 больных ХОБЛ показано, что в группе с ГлБ (327 больных) в сравнении с Тио (330 больных) были отмечены более высокие значения ОФВ1 и площади под кривой (AUC 0-4 h) ОФВ1 в течение первых 4 ч. острой пробы, сопоставимые с Тио TDI, общий балл SGRQ, частота обострений ХОБЛ, потребность в КДБА [Charman K.R. et al., 2014].

В исследовании GLOW6 449 больных ХОБЛ было показано, что комбинированная терапия ГлБ и Инд в течение 12 нед в сравнении с монотерапией Инд приводила к более высокому значению trough ОФВ1, более низкому уровню одышки [Vincken W. et al., 2014].

Сравнительное исследования влияния приема ГлБ и плацебо в течение 26 нед. у 460 больных ХОБЛ в КНР (GLOW7) продемонстрировало преимущество ГлБ в отношении показателей спирометрии, одышки, КЖ при одинаковых показателях безопасности [Wang C. et al., 2015].

Анализ клинических исследований в КНР показал, что в настоящее время использование фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА с целью уменьшения симптомов ХОБЛ и улучшения КЖ является экономически оправданным [Zhou1 J. et al., 2021].

В одном из ранних систематических обзоров были собраны многочисленные доказательства эффективности фиксированной комбинации Инд/ГлБ у пациентов ХОБЛ [Rodrigo G.J. et al., 2014].

Сравнительное исследование показало преимущество совместного использования бронхолитиков с разным механизмом действия: двукратное

повышение суточной дозы ДДБА Инд с 300 до 600 мкг в сутки оказалось менее эффективным, чем использование комбинации Инд в дозе 300 мкг в сутки и ГлБ [van Noord J.A. et al., 2010].

В рандомизированном многоцентровом исследовании FLIGHT1 и FLIGHT2 2045 больных ХОБЛ было продемонстрировано преимущество комбинации Инд/ГлБ в сравнении с монотерапией этих двух препаратов в улучшения параметров бронхиальной проходимости, КЖ (SGRQ), показателю TDI и общего балла теста САТ [Mahler D. et al., 2015].

Исследование SPARK 2224 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ показало, что терапия ФК Инд/ГлБ в сравнении с монотерапией ГлБ на 12% снижала риск обострения ХОБЛ, при этом частота серьезных нежелательных явлений в группах была одинаковой (22% и 23%) [Wedzicha J.A. et al., 2013]

В рамках 52-недельного рандомизированного двойного слепого исследования FLAME было продемонстрировано преимущество терапии Инд/ГлБ в сравнении с комбинации салметерол / флутиказон по показателям обострения ХОБЛ, параметрам внешнего дыхания и качества жизни пациентов [Wedzicha J.A. et al., 2016].

Исследование SHINE 2144 среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ показало, что ФК Инд/ГлБ после 26 недель лечения приводила к более высокой положительной динамике ОФВ1 в сравнении с монотерапией Инд, ГлБ и Тиотропием (соотв. на 70 мл, 90 мл, 80 мл), с 1-ой по 26 неделю лечения более высокому значению площади под кривой ОФВ1, уменьшала одышку (Tdi) и увеличивала КЖ (по SGRQ), при этом снижалась потребность в использовании бронхолитиков короткого действия [Bateman E.D. et al., 2013].

Исследование ILLUMINATE 523 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ вне фазы обострения показало, что комбинация Инд/ГлБ приводила к более выраженному улучшению ОФВ1 в сравнении с комбинацией салметерол/флутиказон, причем это преимущество выявлялось уже в 1-й день лечения ( $\Delta$ ОФВ1=73 мл) и усиливалось через 12 нед ( $\Delta$ ОФВ1=123 мл) [Vogelmeier C.F. et al., 2013].



Схожие данные были получены и в рандомизированном двойном слепом исследовании LANTERN. Сравнение эффекта терапии ФК Инд/ГлБ с ФК сальметерол/флутиказон у 774 больных ХОБЛ показало более высокий прирост ОФВ1 (+43 мл, +78 мл, +75 мл после 1-го дня, 12 нед и 26 нед соотв.) и снижение на 31% числа тяжелых осложнений ХОБЛ [Zhong N. et al., 2015].

Авторы отмечают удобство использования устройства для ингаляции порошка ФК Инд/ГлБ БризХалер® с низким сопротивлением воздушному потоку, вдыхаемым активно самим пациентом, что не создает сложностей при его ежедневном использовании у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [Pavkov R. et al., 2010].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о негативном влиянии ОБС на ТБЛ, что, по мнению ряда авторов, обуславливает разработку целой базисной лечебной программы ОБС, включая этиотропную химиотерапию, патогенетическое лечение, бронхолитическую терапию, прекращение курения [Шмелев Е.И. и др., 2005; Жукова Е.М. и др., 2012].

Лечение больных ТБЛ должно быть комплексным, включая лечение сопутствующих заболеваний [Васильева И.А. и др., 2014].

В одной из ранних работ, на основании анализа лечения 453 больных ТБЛ с ХОБЛ была предпринята попытка систематизировать подходы в лечении ХОБЛ, предложена ступенчатая схема лечения ХОБЛ при ТБЛ. Основным критерием дифференциального подхода бронхолитической терапии была тяжесть ОБС на основании оценки ОФВ1. Так в группе больных с ОФВ1 более 70% д.в. было рекомендовано использовать комбинацию КДБА и КДАХ, при ОФВ1 50-69% д.в. – эскалация терапии с переходом на комбинацию ДДБА и ДДАХ, а при тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 менее 50% д.в.) – добавление системных ГКС на фоне ДДБА и ДДАХ [Шмелев Е.И. и др., 2004].

В настоящее время к наиболее востребованным группам препаратов для лечения бронхиальной обструкции при ТБЛ относятся КДБА, КДАХ, ДДБА, ДДАХ, иГКС в виде монотерапии или фиксированных комбинации этих групп

препаратов [Шмелев Е.И. и др., 2001, 2005; Багишева Н.В. и др., 2020; Яушев М.Ф. и др., 2021; Мордык А.В. и др., 2022].

Было показано, что систематическая современная терапия ОБС у больных ТБЛ ведет к значительному уменьшению суммы респираторных симптомов: у больных инфильтративным туберкулезом легких – в 8 раз, у больных ФКТ – более чем в 3 раза [Шмелев Е.И. и др., 2001]. Адекватная и эффективная бронхолитическая терапия положительно влияет на КЖ больных ТБЛ. Наряду с этим установлено, что применение ингаляционных бронходилататоров позволяет значительно ускорить сроки абациллирования у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ [Шмелев Е.И. и др., 2004].

Возможность и безопасность использования иГКС на фоне базисной химиотерапии у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ было продемонстрировано ранее [Визель А.А. и др., 2000]. 1 мес. курс лечения ингакортом в дозе 1000 мкг на фоне базисной химиотерапии больных вновь выявленным ТБЛ с умеренной выраженностью ОБС приводило к значимому улучшению состояния бронхиальной проходимости [Яушев М.Ф., 2010].

Применение иГКС для лечения ХОБЛ в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБЛ привело не только к улучшению клинического состояния пациентов за счет уменьшения одышки, кашля, но и увеличило эффективность терапии при отсутствии случаев прогрессирования ТБЛ и развития побочных эффектов за период лечения [Мордык А.В. и др., 2022].

Использование фиксированной комбинации БАДД+иГКС (будесонид/формотерол) у 24 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ на фоне химиотерапии через 4 мес. терапии выявило закрытие полостей распада у 86,4%, негитивацию мазка мокроты 95,5%, прекращение бактериовыделения у 86,4%, что было выше, чем при использовании короткодействующего холинолитика Ипратропия бромида в другой группе (22 больных) (соотв. 58,3%, 70,8%, 66,7%), однако выявленные отличия не были статистически достоверными [Багишева Н.В. и др., 2020].

Ранее в ретроспективном когортном исследовании в течение 5 лет 600 пациентов, принимавших ИГКС по поводу ХОБЛ было показано, что у 20 больных в периоде наблюдения был выявлен ТБ, что свидетельствовало о повышенном риске развития ТБ при приеме ИГКС при ХОБЛ [Kim J.H. et al., 2013]. Аналогичные выводы были получены при анализе 8091 больных ТБЛ в сравнении с 32364 без ТБЛ из Национальной базы данных Тайваня. Было показано, что использование ИКС вызывало 2,04-кратное увеличение риска развития туберкулеза, причем риск ТБЛ был зависимым от дозы ИГКС или системных ГКС [Chung W.S. et al., 2014].

Отмечается, что использование ИГКС увеличивает риск ТБ и микобактериоза у пациентов с ХОБЛ, в связи с чем, в районах с высокой заболеваемостью ТБ и ХОБЛ автор рекомендует с особым вниманием подходить к вопросу о назначении ИГКС при лечении данной категории пациентов [Багишева Н.А. и др., 2019].

В то же время недавно опубликованный систематический анализ (9 включенных в обзор публикации из 4044), показал, что использование ИГКС больными ХОБЛ увеличивало риск развития ТБЛ на 0,49%, в связи с чем вклад этого фактора в эпидемиологию ТБ является ограниченным [Castellana G. et al., 2019].

Сравнительное исследование влияния монотерапии ДДАХ Тиотропия (18 мкг в виде ХандиХаллер) и Ипратропия бромида (ДАИ) в течение 2 мес у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ показало, что оба препарата приводили к снижению клинических проявлений ХОБЛ, уменьшению одышки, улучшению бронхиальной проходимости. Наряду с этим на фоне химиотерапии через 2-4 мес. отмечалась положительная динамика ТБЛ – клиническое улучшение, абациллирование и негativaция мокроты, закрытие полостей распада. Эта динамика отмечалась при использовании обоих препаратов, однако более быстрая динамика отмечалась при использовании Тиотропия [Багишева Н.В. и др., 2017].

Сравнительное исследование 2-х групп больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ с ВИЧ-инфекцией и без показало, что монотерапия Индакатеролом (300 мкг ежедневно) в течение 2 мес. приводила в обеих группах к уменьшению выраженности бронхиальной обструкции, улучшению КЖ. В то же время отмечено, что в группе с ВИЧ-инфекцией доля больных с абациллированием к концу 2-го месяца химиотерапии и закрытием полостей распада к концу 4-го мес химиотерапии было достоверно ниже [Багишева Н.В. и др., 2020].

Показано, что использование фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА (Спиолто Респимат) в течение 3 мес. для лечения ХОБЛ у 64 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ приводило к статистически значимому уменьшению одышку на 1 балл по шкале mMRC, приросту ОФВ1 более чем на 300 мл, снижению общего балла САТ-теста до 10-12 баллов. Наряду с этим отмечалась высокая эффективность терапии ТБ на фоне длительного курса ДДАХ/ДДБА, оцениваемая по негативации мазка через 6 месяцев наблюдения (от 88,2% до 94,1% больных), прекращению бактериовыделения (от 77,8% до 80,0%), по закрытию полостей распада (от 66,7% до 65%) [Багишева Н.В. и др., 2021].

Аналогичные результаты были получены в простом рандомизированном сравнительном исследовании влияния 30-дневного курса фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА (Спиолто Респимат) и бронхолитиков короткого действия, использованных по потребности, у больных ТБЛ с ХОБЛ. Было показано, что в группе со Спиолто Респимат отчетливо быстрее происходило прекращение бактериовыделения методом посева и закрытие полостей распада при туберкулезе легких, что позволило раньше перевести пациентов с круглосуточного пребывания в больнице на дневной стационар [Ханин А.Л. и др., 2020].

Авторы отмечают, что использование в комплексной терапии ОБС при ТБЛ комбинации ДДАХ/ДДБА (Спиолто Респимат) эффективно и целесообразно, т.к. позволяет не только улучшить общее состояние пациентов, но и за счет повышения приверженности лечению повышать эффективность химиотерапии и сокращать сроки лечения [Багишева Н.В. и др., 2021].

Обращает на себя внимание отсутствие детального анализа исходных параметров ФВД больных ХОБЛ при ТБЛ [Бородина Г.Л., 2019; Жукова Е.М. и др. 2012; Мордык А.В. и др., 2022; Багишева Н.В. и др., 2017], что крайне важно для диагностики ХОБЛ, определения критериев включения пациентов в исследование, и, следовательно, обоснованность выводов и заключений при оценке эффективности бронхолитической терапии ХОБЛ и влияния этого вида лечения на исходы противотуберкулезной химиотерапии.

В ряде публикаций приводятся значения ОФВ<sub>1</sub> (% д.в.) после бронходилатации по группе в целом, но не отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (%) [Багишева Н.В. и др., 2017; 2021; Ханин А.Л. и др., 2020], в то время как критерием ХОБЛ является значение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (%) как спирометрического критерия ХОБЛ, а снижение ОФВ<sub>1</sub> при ТБЛ, особенно хроническом ТБЛ, м.б. проявлением рестриктивных нарушений вентиляции. Акцент не на спирометрических, а клинических критериях диагностики ХОБЛ (одышка, анамнез хронического курильщика) может привести к гипердиагностике ХОБЛ при ТБЛ, т.к. распространенный и хронический ТБЛ, имеет те же клинически проявления и табакокурения в анамнезе.

Это делает необходимым при планировании дизайна исследования больных ХОБЛ при ТБЛ, в т.ч. с оценку эффекта бронхолитиков, включать детальное и углубленное (включая параметры бодиплетизмографии) исследование ФВД.

Таким образом, ограниченное количество работ, посвященных влиянию бронхолитической терапии на эффективность химиотерапии больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ, необходимость более тщательного обследования больных ХОБЛ как критерия включения в исследование, делает актуальным проведение данного исследования.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное проспективное когортное исследование влияния фиксированной комбинации гликопиррония бромида (50 мкг) / индакатерола (110 мкг) (Ультибро® Бризхайлер®) и монотерапии гликопирронием бромида (50 мкг) (Сибри® Бризхалер®) на параметры внешнего дыхания, выраженность клинических проявлений, качество жизни 87 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, находившихся на стационарном этапе лечения в ГАУЗ РКПД МЗ РТ, на фоне интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ», Протокол № 4/2 от 30 декабря 2019 г.

Этапы исследования (рисунок 1): 1) исследование влияния монотерапии гликопирронием бромида (ежедневные ингаляций 50 мкг в течение 2-3 мес.) на параметры вентиляции, КЖ, клинические проявления, переносимость физической нагрузки больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (39 больных); 2) исследование влияния фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола на параметры вентиляции, КЖ, клинические проявления, переносимость физической нагрузки больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (48 больных); в рамках 2-го этапа – исследование результатов бронходилатационной пробы с фиксированной комбинация фенотерола и ипратропия бромида (20 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ из этой же группы); 3) исследование КЖ больных ТБЛ без ХОБЛ (дополнительная группа из 49 больных) с целью сравнения с КЖ больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ (проведено в рамках 1-го и 2-го этапа); 4) оценка результатов химиотерапии больных ТБЛ без ХОБЛ (дополнительная группа из 30 больных, без бронхолитической терапии) с целью сравнения с результатами химиотерапии больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ 1-го и 2-го этапа.

В рамках 1-го и 2-го этапа больные были исследовались в отдельных группах: 1-я группа – 39 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, принимавших ГЛБ; 2-я группа – 48 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, принимавших ФКГИ. Все

больные были из I ГДН – больные ТБЛ, получавшими один из режимов химиотерапии по поводу ТБЛ.

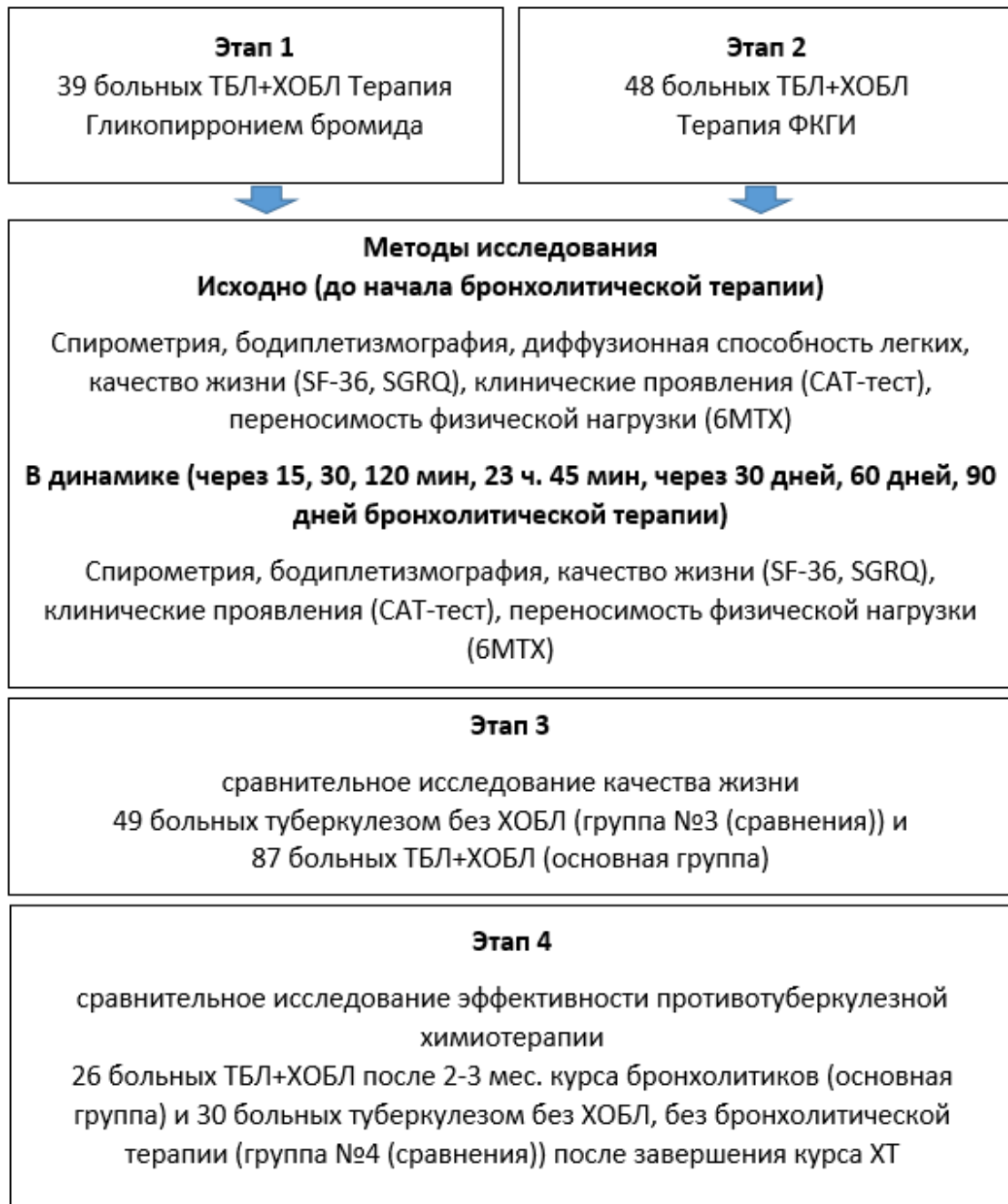


Рисунок 1. Дизайн исследования

Были определены критерии включения пациентов в 1-й и 2-й этап исследования: наличие активного ТБЛ; ХОБЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ <70% после острой пробы с бронхолитиком в сочетании с длительным стажем курения сигарет); согласие с проведением курса лечения ФКГИ (ГлБ); правильное выполнение теста спирометрии. Критерии исключения были: бронхиальная астма; тяжелая дыхательная недостаточность; кровохарканье и/или легочное

кровотечение; острая фаза инфаркта миокарда; торакальная операция в анамнезе; изолированный туберкулезный плеврит; отказ от лечения ФКГИ (ГлБ); туберкулез почек; наличие (подозрение) COVID-19.

Для оценки особенностей влияния на качество жизни ТБЛ в сочетании с ХОБЛ была взята группа сравнения – 49 больных ТБЛ без ХОБЛ. Общие характеристики этой группы больных (далее  $M \pm SD$ ): количество – 49 человек; средний возраст больных –  $45,2 \pm 15,7$  лет; лиц мужского пола – 31 (63,3%); длительность ТБЛ с момента выявления –  $12,0 \pm 13,6$  лет; МБТ(+) – 29 (59,2%); больных инфильтративным ТБЛ – 47 (95,9%), диссеминированным – 2 (4,1%).

С целью оценки влияния бронхолитической терапии на эффективность противотуберкулезной химиотерапии были сформированы 2 группы пациентов (1-го или 2-го этапа) по типу случай контроль: 1-я группа (основная) включала 26 пациентов, из числа завершивших 2-3 мес. курс бронхолитической терапии (ФКГИ или ГлБ) на фоне интенсивной фазы химиотерапии по поводу ТБЛ; 2-я группа (сравнения) больных (30 чел.) ТБЛ без ХОБЛ, получавших противотуберкулезную ХТ по 1РХТ или 4РХТ. Группы не отличались между собой по структуре клинических форм ТБЛ, распространенности деструктивного процесса, частоте МЛУ ТБЛ, полу и возрасту.

Эффективность противотуберкулезной химиотерапии оценивали на основании критериев: сроки абациллирования, закрытия полостей распада, регрессии рентгенологических проявлений, исчезновения клинической проявлений, нормализации лабораторных показателей [Чуканов В.И. и др., 1985; Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана, 2007].

Стандартный протокол обследования всех групп больных включал клиническое, микробиологическое (культуральное, молекулярно-генетическое исследование мокроты), лабораторное (общий и биохимический анализ крови, мочи), инструментальное (рентгенография, компьютерная томография ФВД, УЗИ, ЭКГ) [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. 2022].



На 1-м и 2-м этапе проводилось углубленное исследование ФВД, которое включало бронходилатационный тест с ФКГИ (ГлБ) – проведение спирометрии до ингаляции, через 15, 30 мин после ингаляции, а также исследование ФВД через 120 мин, 23 ч 45 мин (на следующий день – в конце периода дозирования). Наряду со спирометрией исходно до ингаляции ФКИГ (ГлБ), через 120 мин, 23 ч 45 мин исследования проводилась бодиплетизмография (Medical Graphics Elite, США). В конце периода дозирования на 30-й, 60-й и 90-й день курсового лечения комплексное исследование ФВД проводилось повторно.

Проводили оценку переносимости физической нагрузки по 6-минутному тесту-ходьбе исходно до приема ФКИГ (ГлБ), через 30, 60 и 90 дней. Ежедневный приемом ФКГИ (ГлБ) проводился под контролем медперсонала.

Клиническое обследование больных дополнялось заполнением анкеты САТ, оценкой тяжести одышки по шкале mMRC, оценкой КЖ по вопроснику SF-36 и госпиталя Святого Георгия (SGRQ).

Клиническая форма ТБЛ диагностировалась согласно Приказу Минздрава России от 20 марта 2003 г. № 109: «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение №2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза».

Оценка КЖ больных ТБЛ осуществлялась на основании анкеты SF-36-v.2 TM [Ware J.E. et al., 1993], с последующим количественным расчетом показателей: физического функционирования (ФФ); ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФ); интенсивности боли (ИБ); общего состояния здоровья (ОСЗ); жизненной активности (ЖА); социального функционирования (СФ); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭ); психического здоровья (ПЗ); интегральных показателей – физического компонента здоровья (ФКЗ) и психического компонента здоровья (ПКЗ).

При расчете психического и физического компонента здоровья для стандартизации значений каждой шкалы был выбран 50-процентный уровень от «идеального» индекса здоровья.

Расчет интегрального показателя ФКЗ осуществлялся по формуле:  $ФКЗ = (ФКЗ_{sum} * 10) + 50$ , где  $ФКЗ_{sum} = (ФФ-Z * 0,42402) + (РФ-Z * 0,35119) + (ИБ-Z * 0,31754) + (СФ * -0,00753) + (ПЗ-Z * -0,22069) + (РЭ-Z * -0,19206) + (ЖА-Z * -0,02877) + (ОСЗ-Z * -0,24954)$ .

Расчет интегрального показателя ПКЗ (психологический компонент здоровья) осуществлялся по формуле:  $ПКЗ = (ПКЗ_{sum} * 10) + 50$ , где  $ПКЗ_{sum} = (ФФ-Z * -0,22999) + (РФ-Z * -0,12329) + (ИБ-Z * -0,09731) + (СФ * 0,26876) + (ПЗ-Z * 0,48581) + (РЭ-Z * 0,43407) + (ЖА-Z * 0,23534) + (ОСЗ-Z * -0,01571)$ .

Z-оценки по каждой из шкал рассчитывались в соответствии со средними показателями трансформированных 8 шкал SF-36 популяционной выборки в РФ и [Амирджанова В.Р. и др., 2008]:  $ФФ-Z = (ФФ - 77,02)/25,21$ ;  $РФ-Z = (РФ - 53,80)/42,36$ ;  $ИБ-Z = (ИБ - 61,30)/26,27$ ;  $ОСЗ-Z = (ОСЗ - 56,56)/19,35$ ;  $ЖА-Z = (ЖА - 55,15)/21,97$ ;  $СФ-Z = (СФ - 69,67)/23,43$ ;  $РЭ-Z = (РЭ - 57,23)/41,96$ ;  $ПЗ-Z = (ПЗ - 58,82)/19,97$ .

Расчет стандартизованных значений шкал SF-36 при 50% уровне от «идеального» здоровья рассчитан по всем шкалам по формуле  $D_{ст} = 50 + (D_z * 10)$ , где D – домен,  $D_z$  – Z-оценка по шкале.

Помимо анкеты КЖ SF-36 использовали вопросник госпиталя Святого Георгия (SGRQ), ранее продемонстрировавшую высокую чувствительность при оценке как исходного состояния, так и динамики ТБЛ в сочетании с ХОБЛ в процессе комплексного лечения [Чушкин М.И. и др., 2016].

Оценка КЖ по SGRQ проведена на основе показателей: 1) симптомы (symptoms) – позволяет оценить степень выраженности респираторных симптомов; 2) активность (activity) – характеризует степень ограничения физической нагрузки; 3) влияние (impacts) – отражает негативное влияние заболевания на социальное функционирование и психологический статус

больных; 4) общий итог (total) – интегральный показатель влияние болезни на общее состояние здоровья пациента [Jones P.W. et al., 1992, 1999].

Среднее значение компонентов оценки SGRQ у здоровых людей без заболеваний составляют: симптомы – 12% (9-12); активность – 9% (7-12); влияние – 2% (1-3); общий балл – 6% (5-7) [Ferrer M. et al., 2002].

Оценки выражены в процентном соотношении общего ухудшения состояния пациента, где «100» представляет наихудший возможный статус здоровья, а «0» указывает на наилучшее возможное состояние здоровья.

Спирометрическая оценка тяжести сопутствующей ХОБЛ проводилась на основе следующих критериев: после острой пробы с бронхолитиком отношение ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70%, значение ОФВ1 более 80% – легкая ХОБЛ (I стадия),  $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$  – среднетяжелая (II стадия),  $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$  – тяжелая (III стадия),  $\text{ОФВ1} < 30\%$  – крайне тяжелая (IV стадия) [ХОБЛ. Клинические рекомендации Российского респираторного общества. – 2021]. Кроме того, проводили оценку тяжести ХОБЛ по типам А, В, С, D, основанную на интегральной оценке – количестве обострений ХОБЛ за год, выраженности клинических симптомов по шкале mMRC и тесту САТ.

Оценка уровня переносимости физической нагрузки по тесту 6МТХ проводили в соответствие с функциональным классом Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией: ФК ХСН-0 – 551 м; ФК ХСН-I – 426-550 м; ФК ХСН-II – 310-425 м; ФК ХСН-III – 151-300 м; ФК ХСН-IV – <150 м [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации, 2020].

### **Общая характеристика больных, включенных в исследование**

Средний возраст больных 1-го и 2-го этапа исследования по группе в целом составил  $49,8 \pm 11,0$  в интервале от 27 до 75 лет, что свидетельствует о преимущественно вторичном характере выявленных туберкулезных изменений. Были представлены пациенты различных возрастных групп (таблица 1), наиболее многочисленными были подгруппы 40-50 лет (36,8%), 50-60 лет (21,8%), 30-40 лет (19,5%).

В результате отбора согласно критериями включения были представлены пациенты 6-сти клинических форм ТБЛ (рисунок 2), причем преобладали 2 формы ТБЛ – инфильтративный (51,7%) и ФКТ (33,3%), реже выявлялся диссеминированный ТБЛ (8,0%) и другие формы.

Таблица 1-Распределение больных 1-го и 2-го этапа по возрасту (n=87)

Интервал	% (абс)
20-30 лет	1,2% (1)
>30-40 лет	19,5% (17)
>40-50 лет	36,8% (32)
>50-60 лет	21,8% (19)
>60-70 лет	17,2% (15)
>70-80 лет	3,5% (3)

Эта структура с одной стороны отражает особенности вновь выявленного ТБ в генеральной популяции – преобладание инфильтративного ТБЛ, а с другой стороны связана с генезом обструктивных нарушений вентиляции при ТБ – высокой частотой хронических форм ТБЛ.

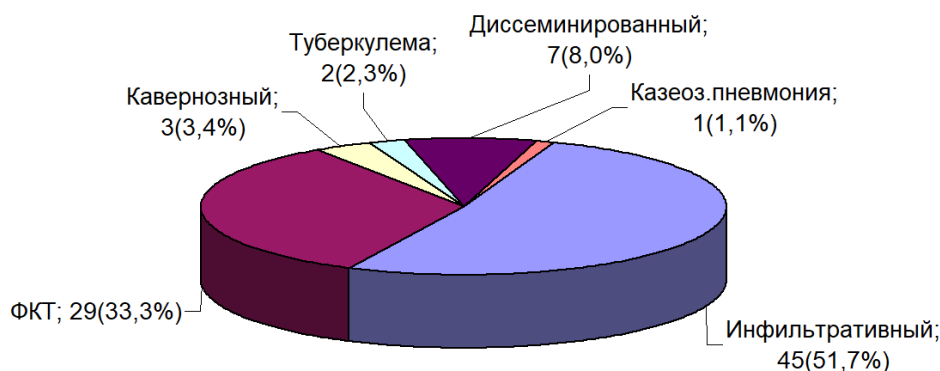


Рис.2-Распределение пациентов по клиническим формам ТБЛ (%).

Цель исследования, объект исследования, связанные с ними критерии включения, а также факторы развития сопутствующей ХОБЛ определили общие характеристики группы в целом (таблица 2).

Преобладали лица мужского пола (91,9%), что характерно для ХОБЛ в целом, поскольку среди курящих лиц мужского пола было больше. Длительность ТБЛ с момента выявления составила  $44,2 \pm 69,9$  мес. (от 1 мес. до

30 лет), что отражает высокую долю (~1/3) больных хроническими формами ТБЛ и рецидивом.

Пациенты включались в исследование в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ). Длительность ПТХ на момент начала курса бронхолитической терапии составила  $4,0 \pm 6,1$ , что связано с высокой частотой пациентов с МЛУ-ТБ (52,9%) и ШЛУ-ТБ (5,7%) и в связи с этим – более длительной, чем при лекарственно-чувствительном ТБЛ интенсивной фазой лечения. У 15 (17,2%) пациентов длительность ПТХ составила 8 мес. и более.

Таблица 2-Общая характеристика группы больных ТБЛ на момент включения в исследование

Параметр	M±SD (n= 87)
Возраст, годы	49,8±11,04
Мужской пол, %	91,9% (80)
Длительность ТБЛ с момента выявления, мес.	44,2±69,9
Длительность химиотерапии на момент начала лечения ХОБЛ, мес.	4,0±6,1
Выделение МБТ (КУМ), %	67,8% (59)
Деструктивный ТБЛ, (%)	79,3% (69)
СОЭ, мм/ч	32,2±20,5
Количество лейкоцитов периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	9,1±3,1
Классификация случаев ТБЛ, %	
- новый случай	50,6% (44)
- рецидив	24,1% (21)
- хронический случай	25,3% (22)
Устойчивость к ПТП, %	
- МЛУ-туберкулез	52,9% (46)
- ШЛУ-туберкулез	5,7% (5)
- устойчивость к изониазиду	8,0% (7)
- отсутствует	32,2% (28)

Деструктивный ТБЛ был выявлен у 79,3% больных, МБТ в мокроте различными методами были выявлены у 67,8% больных.

Высокое исходное значение СОЭ ( $32,2 \pm 20,5$  мм/ч) по группе в целом, свидетельствует об активной фазе воспалительного процесса, и связано с высокой частотой деструктивного процесса и начальной фазой ПТХ. Количество лейкоцитов в целом по группе было в пределах референтных значений ( $9,1 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$ ), в то же время у 33 (37%) больных был выраженный лейкоцитоз – более  $10 \times 10^9/\text{л}$  /л.

Согласно классификации случая ТБ больные распределились поровну между новым случаем ТБЛ (50,6%) с одной стороны и хроническим случаем и рецидивом ТБЛ (49,4%) – с другой. В первой подгруппе главным фактором развития обструктивных нарушений, наиболее вероятно, был длительный предшествующий период курения, приводящий к развитию ХОБЛ, причем наличие одышки отмечалось больными до выявления ТБЛ, в то время как при хроническом случае ТБЛ и рецидиве дополнительным фактором развития бронхиальной обструкции являлся хронический характер ТБЛ.

Устойчивость к ПТП была выявлена у 32,2%, МЛУ-ТБ – у 52,9%, ШЛУ-ТБ – у 5,7%, устойчивость к изониазиду – у 8,0%. Таким образом, в группе преобладали больные с различными формами устойчивости к ПТП (67,8%), с преобладанием МЛУ-ТБ.

Согласно классификации типов ABCD на основе риска обострения ХОБЛ и клинических проявлений по шкале одышки mMRC и САТ-тесту (GOLD, 2011) преобладали больные с низким риском обострения ХОБЛ – типом А (31,0%) и типом В (56,3%), больные с ХОБЛ типа С и D составили 12,6% (рисунок 3).

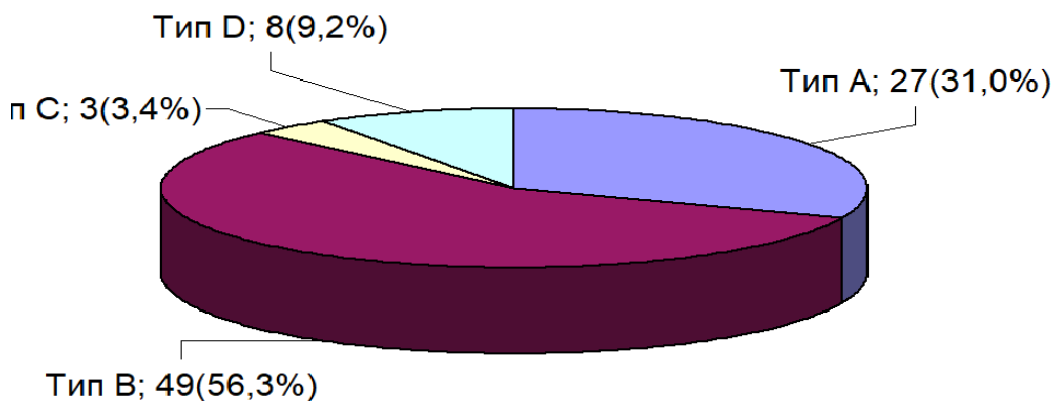


Рис. 3-Распределение больных по типу ABCD ХОБЛ (n=87)

Проведена оценка особенностей ХОБЛ исследованной группы больных (таблица 3). У большинства больных диагноз ХОБЛ был поставлен впервые.

Таблица 3-Клинико-функциональные особенности ХОБЛ больных ТБЛ на момент включения пациентов в исследование

Параметр	% (абс)
Тяжесть одышки по шкале mMRC, %	
- MRC0	2,3% (2)
- MRC1	57,5% (50)
- MRC2	23,0% (20)
- MRC3	11,5% (10)
- MRC4	5,7% (5)
Тяжесть ХОБЛ согласно спирометрической классификации (GOLD, 2004г), %	
- легкая (GOLD1)	8,0% (7)
- среднетяжелая (GOLD2)	66,7% (58)
- тяжелая (GOLD3)	20,7% (18)
- крайне тяжелая (GOLD4)	4,6% (4)
Индекс курильщика	32,7±18,8
В целом по группе	
- 0-10	9,4%
- 10-20	12,6%
- 20-30	27,6%
- более 30	49,4%
Влияние ХОБЛ на здоровье по данным САТ-теста, % (n):	
- незначительное (0-10 баллов)	34,5% (30)
- умеренное (11-20 баллов)	46,0% (40)
- сильное (21-30 баллов)	18,4% (16)
- очень сильное (более 30 баллов)	1,1% (1)
Общий балл САТ по группе (баллы)	14,0±7,12
Распространенность эмфиземы легких, %	
- диффузная (все доли)	53,7 (36)
- мультифокальная (несколько долей)	35,8% (24)
- фокальная (несколько в одной доле)	10,4% (7)
- солитарная (единичная)	-
Длительность курения, годы	31,7±13,2

Больных с выраженной симптоматикой ХОБЛ (тип В и D, общий балл САТ-теста >10) было почти в 2 раза больше (65,5%), чем с типом А и С. Таким

образом, в целом по группе было характерно сочетание низкого риска обострений и более выраженных клинических проявлений ХОБЛ.

При оценке тяжести ХОБЛ на основе параметров спирометрии (величина постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>) получена сходная картина. Преобладали больные среднетяжелой (66,7%) и тяжелой (20,7%) ХОБЛ.

Степень негативного влияния ХОБЛ на состояние здоровья оценивали по САТ-тесту. По группе в целом общий балл САТ-теста составил  $14,0 \pm 7,12$ . Преобладали больные с незначительным (0-10 баллов; 34,5%) и умеренным (11-20 баллов; 46,0%) негативным влиянием ХОБЛ, в то время как сильное (21-30 баллов; 18,4%) и очень сильное (более 30 баллов; 1,1%) выявлялось гораздо реже.

Оценка выраженности одышки по шкале mMRC показала, что в группе чаще выявлялась легкая (57,5%) и умеренная (23,0%) одышка, отсутствовала – у 2 (2,3%) больных, была очень тяжелой – у 5 (5,7%) больных.

Длительность курения сигарет по группе в целом составила  $31,7 \pm 13,2$  лет. Индекс курильщика 0-10 выявлен у 9,4% больных, 10-20 (высокий риск развития ХОБЛ) – у 12,6%, 20-30 (высокая вероятность развития ОБС) – у 27,6%, более 30 – у 49,4% (высокий риск развития рака легких).

Таким образом, в группе в целом индекс курильщика более 20 был выявлен у 77,0% обследованных, что свидетельствовало о влиянии 2-х основных факторов развития ХОБЛ – длительности курения и количества выкуриваемых сигарет.

С учетом участия в формировании вентиляционных, диффузионных нарушений при ХОБЛ эмфиземы, оценивали наличие и распространенность эмфиземы легких по данным КТ в зависимости от размеров и расположения эмфизематозных булл (Бродская О.Н. и др., 2019; Raoof S. et al., 2016). Из 67 обследованных больных диффузную эмфизему (локализация во всех долях) выявили у 53,7% больных, мультифокальную (несколько долей) – 35,8%, фокальную (несколько булл в одной доле) – 10,4%, солитарную (единичные буллы).



Общий объем обследований составил 1073 различных функциональных тестов (таблица 4).

Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 6,0 с расчетом средних величин (M), стандартного отклонения (SD), дисперсионного, корреляционного анализа, таблиц сопряженности, Хи-квадрата Пирсона, критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок при уровне достоверности  $p < 0,05$ . Оценку нормальности распределения данных проводили на основании критерия Колмогорова-Смирнова.

Таблица 4-Общий объем функциональных исследований. Количество пациентов

Вид исследования	количество
спирометрия	557
бодиплетизмография	326
исследование диффузионной способности легких по методу одиночного вдоха	21
6 мин тест-ходьба	169
Итого:	1073
Общее количество обследованных пациентов	166

### Глава 3. Клинические особенности и качество жизни больных туберкулезом легких во взаимосвязи с тяжестью сопутствующей ХОБЛ

#### Глава 3.1. Взаимосвязь клинических особенностей туберкулеза легких и тяжести сопутствующей ХОБЛ

Проведена оценка исходного статуса внешнего дыхания больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ до начала бронхолитической терапии (таблица 5). В статистический анализ были взяты 87 больных на момент включения в исследование.

Таблица 5-Параметры внешнего дыхания больных ТБЛ+ХОБЛ на момент включения пациентов в исследование

Параметр	абс. (n=87) M±SD	% д.в. M±SD
ФЖЕЛ, л	3,32±0,84	72,5±17,1
ОФВ1, л	1,78±0,53	50,2±14,3
ОФВ1 (после БДТ), л	2,09±0,56	58,9±15,1
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	54,1±10,59	
ОФВ1/ФЖЕЛ (после БДТ), %	56,8±11,53	
ПОС, л/с	3,92±1,17	43,8±12,9
МОС25, л/с	2,20±0,98	33,1±14,3
МОС50, л/с	1,12±0,60	25,9±12,6
МОС75, л/с	0,46±0,23	32,0±14,6
Raw tot, кПа/л/сек (по Ulmer)	0,28±0,16	195,5±114,5
R in, кПа/л/сек	0,21±0,17	
R ex, кПа/л/сек	0,33±0,30	
ОЕЛ, л	6,80±1,53	106,1±20,27
ФОЕ, л	4,46±1,23	135,8±32,8
ООЛ, л	2,99±1,13	156,5±55,2
ООЛ/ОЕЛ, %	42,32±12,73	141,3±44,3
DLCO (SB), mM/мин/кПа (n=18)	5,05±1,88	52,8±17,4
DLCO/VA, mM/мин/кПа/л (n=18)	1,06±0,36	71,1±22,9

Значение параметров вентиляции по группе – в пределах нормы ОЕЛ (106,1% д.в.) в сочетании со значительным увеличением ООЛ (156,5% д.в.), сниженным отношением ОФВ1/ФЖЕЛ (%) – 54,1% и значительным снижением ОФВ1 – 50,2% д.в., свидетельствует о том, что по группе в целом отмечаются

смешанные вентиляционные нарушения с преобладанием бронхиальной обструкции средней степени тяжести.

Значение ОФВ1 после БДТ 58,9% д.в. в сочетании с ОФВ1/ФЖЕЛ (%) после БДТ – 56,8% является объективным критерием наличия среднетяжелой ХОБЛ. Эти данные подтверждаются увеличенным бронхиального сопротивления ( $R_{aw\ tot} - 195,5\%$  д.в.), причем  $R_{aw\ tot}$  на выдохе ( $R_{ex} - 0,33$  кПа/л/сек) почти в 1,5 раза превышает на вдохе ( $R_{in} - 0,21$  кПа/л/сек), что характерно для бронхиальной обструкции. Наряду с бронхиальной обструкцией выявляется значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO (SB) – 52,8% д.в.), обусловленное эмфиземой легких.

Проведен анализ взаимосвязи характера ТБЛ согласно классификации случая и вентиляционных параметров (таблица 6).

Таблица 6-Взаимосвязь клинически особенностей ТБЛ (классификация случаев ТБ) и исходных параметров ФВД больных (ANOVA)

Параметры ФВД	новый случай ТБЛ (n=44) M±SD	рецидив ТБЛ (n=22) M±SD	хронический случай ТБЛ (n=21) M±SD	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	51,9±12,3	52,6±17,1	44,1±14,2	F=2,62 p=0,07
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	61,3±13,7	61,1±16,4	51,9±14,6	F=3,15 p=0,047
ООЛ, % д.в.	160,0±53,0	156,8±57,2	148,7±59,7	F=0,28 p=0,75
ОЕЛ, % д.в.	107,4±20,0	112,6±21,0	96,3±16,9	F=3,75 p=0,027
$R_{aw\ tot}$ , кПа/л/сек	0,273±0,137	0,234±0,154	0,344±0,211	F=2,47 p=0,09
$R_{aw\ tot}$ , % д.в.	189,9±101,3	167,4±110,1	238,6±138,1	F=2,19 p=0,11
DLCO, % д.в.	53,2±20,4 (n=12)	60,3±5,5 (n=3)	48,5±15,0 (n=6)	F=0,44 p=0,65
DLCO/VA, % д.в.	64,3±19,9 (n=12)	79,0±14,9 (n=3)	81,0±29,4 (n=6)	F=1,32 p=0,29

\* - достоверность

У больных хроническим ТБЛ в сравнении с новым случаем и рецидивом отмечаются достоверно более выраженные обструктивные (ОФВ1 после БДТ

соотв. 51,9% д.в., 61,3% д.в. и 61,1% д.в. ( $F=3,15$ ;  $p=0,047$ )) и рестриктивные нарушения (ОЕЛ соотв. 96,3% д.в., 107,4% д.в. и 112,6% д.в. ( $F=3,75$ ;  $p=0,027$ )).

Выраженность деструктивного процесса в легких не оказывало существенного влияния на вентиляционную способность (таблица 7). В подгруппах с РДТ, ОДТ и без деструкции отмечено примерно равная степень снижения как показателей, отражающих тяжесть обструктивных (ОФВ1 исх, ОФВ1 после БДТ, ООЛ, Raw tot), так и рестриктивных (ОЕЛ) нарушений и нарушений диффузионной способности (DLCO, DLCO/VA).

Таблица 7-Взаимосвязь выраженности деструктивного процесса в легких и исходных параметров ФВД (ANOVA, M±SD)

Параметры ФВД	РДТ (n=25)	ОДТ (n=44)	Без деструкции (n=18)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	52,2±13,9	50,0±13,9	47,9±16,3	F=0,46 p=0,63
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	60,3±13,0	58,7±14,9	57,7±18,2	F=0,159 p=0,85
ООЛ, % д.в.	147,5±61,0	161,5±53,7	156,5±52,2	F=0,488 p=0,61
ОЕЛ, % д.в.	100,9±19,3	108,8±21,5	106,6±18,0	F=1,2 p=0,30
Raw tot, кПа/л/сек	0,25±0,15	0,28±0,16	0,33±0,19	F=1,12 p=0,329
Raw tot, % д.в.	177,6±107,4	191,4±107,3	229,2±138,4	F=1,1 p=0,336
DLCO, % д.в.	58,4±8,2 (n=5)	48,1±18,9 (n=9)	55,0±20,6 (n=7)	F=0,617 p=0,55
DLCO/VA, % д.в.	82,8±27,8 (n=5)	68,3±25,8 (n=9)	66,4±13,9 (n=7)	F=0,85 p=0,44

\* - достоверность

В то же время, выявлена достоверная связь нарушений параметров вентиляции и распространенности эмфиземы (таблица 8).

У больных с диффузной эмфиземой в сравнении с мультифокальной и фокальной отмечались достоверно более низкие значения ОФВ1 после БДТ (соотв. 55,1% д.в., 60,5% д.в. и 69,5% д.в. ( $F=3,35$ ;  $p=0,041$ )), а также – что вполне логично, показатели диффузионной способности легких – DLCO (36,5%

д.в. против 61,4% д.в. ( $F=7,6$ ;  $p=0,022$ )) и DLCO/VA (51,8% д.в. против 80,6% д.в. ( $F=5,16$ ;  $p=0,049$ )).

Таблица 8-Взаимосвязь распространенности эмфизематозных булл и исходных параметров ФВД (ANOVA,  $M \pm SD$ )

Параметры ФВД	Диффузная эмфизема (n=36)	Мульти-фокальная эмфизема (n=24)	Фокальная эмфизема (n=7)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	47,6±16,1	50,7±12,9	56,1±8,9	F=1,14 p=0,32
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	55,1±16,2	60,5±11,8	69,5±9,3	F=3,35 p=0,041*
ООЛ, % д.в.	174,5±54,8	145,0±57,5	142,1±40,1	F=2,5 p=0,089
ОЕЛ, % д.в.	110,6±20,5	103,1±18,5	117,8±18,4	F=1,9 p=0,157
Raw tot, кПа/л/сек	0,298±0,181	0,284±0,177	0,245±0,056	F=0,279 p=0,756
Raw tot, % д.в.	211,3±129,7	197,8±114,9	175,4±39,6	F=0,298 p=0,74
DLCO, % д.в.	36,5±18,9 (n=6)	61,4±7,3 (n=5)	-	F=7,6 p=0,022
DLCO/VA, % д.в.	51,8±26,7 (n=6)	80,6±9,5 (n=5)	-	F=5,16 p=0,049*

\* - достоверность

У больных с хроническим случаем ТБЛ и рецидивом достоверно чаще, чем при новом случае выявлялись варианты ХОБЛ типа С и типа D (28,6% и 13,6% против 4,5%), в то время как при вновь выявленном ТБЛ чаще выявлялся тип А (45,5% против 9,5% и 22,7%) ( $p=0,026$ ) (таблица 9).

Таким образом, показана связь типа ХОБЛ с особенностью ТБЛ согласно классификации случая.

Таблица 9-Распределение больных с разными случаями ТБЛ по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
Новый случай	20(45,5%)	22(50,0%)	-	2(4,5%)
Хронический случай	2(9,5%)	13(61,9)	2(9,5%)	4(19,1%)
Рецидив	5(22,7%)	14(63,6%)	1(4,5%)	2(9,1%)
Chi квадрат Пирсона=14,29 ; $p=0,026^*$				

\* - достоверность

В то же время не выявлена связь выраженности деструктивного процесса в легких с типом ХОБЛ (таблица 10). При РДТ чаще встречался тип В (76,0%), в то время как при ОДЖТ и в группе без деструкции в легких различные типы ХОБЛ распределялись более равномерно. Тем не менее, отличие не было статистически достоверным.

Таблица 10-Распределение больных с разной выраженностью деструкции в легких по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
РДТ	5(20,0%)	19(76,0%)	-	1(4,0%)
ОДТ	17(38,6%)	21(47,7%)	2(4,6%)	4(9,1%)
Без деструкции	5(27,8%)	9(50,0%)	1(5,6%)	3(16,7%)
Chi квадрат Пирсона =7,35 ; p=0,288				

Анализ взаимосвязи частоты различных типов ХОБЛ с клинической формой ТБЛ показал (таблица 11), что тип А ХОБЛ при инфильтративном ТБЛ выявлялся чаще, чем при ФКТ (20,7%) и кавернозном ТБЛ (33,3%), в то время как тип В чаще встречался при ФКТ (55,2%) и кавернозном ТБЛ (66,7%), чем при инфильтративном (51,1%). При ФКТ (17,2%) чаще, чем при инфильтративном ТБЛ (6,7%) встречался тип D. Однако статистическая значимость отличий в частоте типов ХОБЛ между этими клиническими формами ТБЛ ( $p=0,182$ ), как и в целом по всем клиническим формам ТБЛ не выявлена ( $p=0,826$ ).

Таблица 11-Взаимосвязь клинической формы ТБЛ и типа ХОБЛ (классификация типа ABCD) (%)

Форма ТБЛ/ Тип ХОБЛ	Тип А (27)	Тип В (49)	Тип С (3)	Тип D (8)
Инфильтративный*	40,0% (18)	51,1% (23)	2,22% (1)	6,7% (3)
ФКТ*	20,7% (6)	55,2% (16)	6,9% (2)	17,2% (5)
Кавернозный	33,3% (1)	66,7% (2)	-	-
Диссеминированный	28,6% (2)	71,4% (5)	-	-
Туберкулема	0%(0)	100%(2)	-	-
Казеозная пневмония	0%(0)	100%(1)	-	-
Chi квадрат Пирсона=9,89; p=0,826 *Chi квадрат Пирсона=4,85; p=0,182				

Проведен анализ связи распространенности ТБЛ и тяжести ХОБЛ (Таблица 12). Частота типа В ХОБЛ как при одностороннем ТБЛ (54,3%), так и двустороннем (57,7%) была максимальной и не отличалась между группами ( $p=0,424$ ). Частота типа А ХОБЛ также в обеих группах была приблизительно равной (соотв. 37,1% и 26,9%).

Таблица 12-Взаимосвязь типа ABCD ХОБЛ и распространенности ТБЛ (одно- или двусторонний ТБЛ)

Распространенность ТБЛ/ Тип ХОБЛ	Тип А (27)	Тип В (49)	Тип С (3)	Тип D (8)
Односторонний	37,1% (13)	54,3% (19)	-	8,6% (3)
Двусторонний	26,9% (27)	57,7% (30)	5,8% (3)	9,6% (5)
Хи квадрат Пирсона=2,79; $p=0,424$				

Аналогичные результаты были получены при анализе связи количества пораженных ТБЛ долей и тяжестью ХОБЛ (таблица 13). У больных с локализацией ТБЛ в 2 долях в отличие от другой распространенности ТБЛ преобладала частота типа В ХОБЛ, однако отличия от других подгрупп не были статистически достоверными ( $p=0,80$ ).

Анализ связи бактериовыделения и типа ХОБЛ также не выявил достоверных отличий (таблица 14).

Таблица 13-Взаимосвязь типа ABCD ХОБЛ и распространенности ТБЛ (число долей)

Распространенность ТБЛ/ Тип ХОБЛ	Тип А (27)	Тип В (49)	Тип С (3)	Тип D (8)
1 доля	42,9% (9)	47,6% (10)	-	9,5% (2)
2 доли	21,2% (7)	63,6% (21)	6,1% (2)	9,1% (3)
3 доли	40,0% (6)	53,3% (8)	-	6,7% (1)
4 и более долей	27,8% (5)	55,6% (10)	5,6% (1)	11,1% (2)
Хи квадрат Пирсона=5,34; $p=0,80$				

Как в подгруппе с бактериовыделением, так и без с приблизительно равной долей преобладал тип В (соотв. 55,9% и 57,1%), более низкое значение отмечалось в группе с типом А (соотв. 30,5% и 32,1%). Отличия между группами – статистически незначимо ( $p=0,671$ ).

Таблица 14-Взаимосвязь типа ABCD ХОБЛ и бактериовыделения

Бактериовыделение/ Тип ХОБЛ	Тип А (27)	Тип В (49)	Тип С (3)	Тип D (8)
МБТ(+)	30,5% (18)	55,9% (33)	5,1% (3)	8,5% (5)
МБТ(-)	32,1% (9)	57,1% (16)	-	10,7% (3)
Chi квадрат Пирсона=1,54; p=0,671				

Таким образом, оценка исходного (до начала лечения бронхолитиками) статуса внешнего дыхания показала, что по группе в целом выявлялись смешанного обструктивно-рестриктивного типа вентиляционные нарушения с преобладанием обструктивных нарушений среднетяжелого течения, а также значительные нарушения диффузионной способности легких. Выявлено негативное влияние на параметры внешнего дыхания и тяжесть ХОБЛ хронического течения ТБЛ, распространенности эмфиземы.

Вероятно, именно наличие ХОБЛ является главным негативным фактором, влияющим на формирование бронхиальной обструкции.



### Глава 3.2. Качество жизни больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

Проведено изучение исходных параметров КЖ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ и его изменение в процессе бронхолитической терапии (таблица 15). КЖ оценивали на основании теста оценки ХОБЛ (САТ-тест), неспецифического опросника SF-36, вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ). В качестве группы сравнения исследовали вновь выявленных больных ТБЛ без ХОБЛ (49 больных).

Таблица 15-Клиническая характеристика больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ до начала лечения ФКГИ и ГЛБ и ТБЛ без ХОБЛ

Параметр	ТБЛ	ТБЛ + ХОБЛ	p
Количество (чел.)	49	87	
Возраст (M±SD, годы)	45,2±15,7	50,0±11,0	t=2,1 p=0,037*
Мужской пол	31 (63,27%)	79 (91,9%)	Chi квадрат =16,9 p=0,00004*
Инфильтративный	47 (95,9%)	44 (51,2%)	Chi квадрат =30,22 p=0,00001*
Диссеминированный	2 (4,1%)	6 (7,0%)	
Фиброзно-кавернозный	0	31 (36,1%)	
Кавернозный	0	3 (3,5%)	
Казеозная пневмония	0	1 (1,2%)	
Туберкулема	0	1 (1,2%)	
Длительность ТБЛ (M±SD, мес.)	12,0±13,6	45,6±72,3	t=3,21 p=0,0016*
МБТ(+)(абс (%))	29 (59,2%)	59(68,6%)	Chi квадрат =1,22 p=0,269
MRC (M±SD, степень)	0,49±0,65	1,6±0,91	t=7,53 p<0,00001
Новый случай ТБЛ (%)	36 (73,5%)	43 (50,0%)	Chi квадрат =11,1 p=0,0038*
Рецидив (%)	11 (4,1%)	21 (25,6%)	
Хронический ТБЛ (%)	2 (22,4%)	22 (24,4%)	

\* - достоверность

В подгруппе больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с ТБЛ без ХОБЛ возраст был старше (~5 лет), были больные ФКТ, кавернозным ТБЛ, казеозной пневмонией и туберкулемой, в связи с чем, длительность ТБЛ была выше (45,6 и 12,0 мес.) (p=0,0016), чаще встречался рецидив ТБЛ (25,6% и 4,1%), за счет ХОБЛ была более выражена одышка по шкале mMRC (1,6 и 0,49) (p<0,00001). Не выявлено отличие между группами по частоте бактериовыделения (68,6% и 59,2%)(p=0,269).

Проведено сравнение исходных значений доменов КЖ обеих подгрупп и с популяционными значениями по РФ (таблица 16) [Амирджанова В.Н., 2008]. Расчет ФКЗ и ПКЗ проводился с учетом популяционных значений по РФ и Z-оценки по каждому из доменов SF-36.

Таблица 16-Исходные значения доменов КЖ в группе ХОБЛ в сочетании с ТБЛ, ТБЛ без ХОБЛ в сравнении с популяционными по РФ (Стьюдент, независимые переменные)

Шкалы SF-36	Популяционные показатели в РФ	ХОБЛ+ТБ <sup>1</sup> (M±SD) n=85	ТБЛ <sup>2</sup> (M±SD) n=49	p <sup>1,2</sup>
ФФ	77,02±25,21	60,00±27,51	67,55±32,17	t=-1,43 p=0,153
РФ	53,8±42,36	44,41±45,38	61,22±43,01	t=-2,104 p=0,0372*
ИБ	61,3±26,27	78,55±27,49	75,63±25,45	t=0,608 p=0,544
ОСЗ	56,56±19,35	55,23±18,02	63,0±21,76	t=-2,22 p=0,0278*
ЖА	55,15±21,97	60,35±22,47	63,67±20,25	t=-0,85 p=0,395
СФ	69,67±23,43	77,49±29,63	62,75±26,82	t=2,86 p=0,0047*
РЭ	57,23±41,96	53,72±47,44	62,58±42,86	t=-1,07 p=0,283
ПЗ	58,82±19,97	67,90±18,55	63,51±21,34	t=1,249 p=0,213
ФКЗ	-	47,63±6,59	49,07±6,57	t=-1,23 p=0,219
ПКЗ	-	54,18±10,35	51,87±9,75	t=1,27 p=0,206

\* - достоверность

У больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с группой ТБЛ были выявлены: 1) более низкое значение домена ФФ, отражающего способность переносить физическую нагрузку (соотв. 60,0 и 67,55) (t=-1,43; p=0,153); 2) более низкое значение домена РФ, отражающего осуществление повседневной деятельности (соотв. 44,41 и 61,22) (t=-2,104; p=0,0372); 3) более низкое значение домена ОСЗ, отражающего оценку общего здоровья (соотв. 55,23 и 63,0) (t=-2,22; p=0,0278); 4) более высокое значение домена СФ, отражающего влияние физической активности и эмоционального состояния на социальные контакты (соотв. 77,49 и 62,75) (t=2,86; p=0,0047); 5) более низкое значение РЭ, отражающего влияние эмоционального статуса на повседневную

деятельность (соотв. 53,72 и 62,58) ( $t=-1,07$ ;  $p=0,283$ ); б) показатели ЖА (ощущение себя полным сил и энергии) и РЭ (влияние эмоционального статуса на повседневную активность) не отличались от средних по популяции РФ.

Таким образом, в группе ТБЛ+ХОБЛ в сравнении с ТБЛ отмечались более низкие значения большинства физических доменов КЖ (ФФ, РФ, ОСЗ, ФКЗ), в то время как значения большинства психических доменов (СФ, ПЗ, ПКЗ) были выше.

Обращает внимание, что наличие ТБЛ в сравнении с популяцией по РФ приводило к более низкой переносимости физической нагрузки (домен ФФ), но более высоким показателям психического здоровья (более низкий уровень депрессии, тревожности). Больные ТБЛ меньше жаловались на наличие телесной боли (ИБ).

Проведен анализ стандартизованных значений шкал SF-36 при 50% уровне от «идеального» здоровья в группе ТБЛ (таблица 17).

Таблица 17-Стандартизованные значения шкал SF-36 в группе ТБЛ

Возраст	<25	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	>=75
n	3	13	12	6	8	5	2
ФФ	57,1±3,4	52,5±10,9	46,2±10,5	45,2±6,7	44,2±14,2	38,5±14,6	19,4±0,0
РФ	53,0±13,6	56,4±9,0	50,6±9,8	51,1±8,1	52,8±9,9	46,7±12,9	37,3±0,0
ИБ	61,1±6,1	62,2±6,6	57,8±7,9	48,7±8,4	49,7±7,8	49,4±1,4	46,8±16,7
ОСЗ	55,5±8,4	57,8±10,2	50,2±10,6	57,0±6,3	53,3±10,5	50,2±18,5	36,3±0,0
ЖА	52,2±6,8	59,7±5,9	51,23±8,6	52,2±4,8	55,3±8,5	53,1±14,1	35,1±8,0
СФ	46,9±16,0	53,5±7,9	45,2±13,1	46,0±10,3	45,6±9,8	46,9±9,2	25,6±7,5
РЭ	54,9±9,2	55,9±7,7	48,3±10,4	48,3±9,7	53,2±70,8	50,7±13,0	36,4±0,0
ПЗ	55,3±13,3	59,4±6,9	48,4±6,7	52,3±7,3	51,8±9,2	49,8±19,6	34,6±11,3
ФКЗ	54,1±2,4	51,7±4,9	51,7±6,8	45,9±4,5	46,5±6,8	43,6±6,1	41,6±8,1
ПКЗ	51,2±13,0	57,7±6,2	47,5±10,4	50,8±6,7	53,3±7,8	53,2±11,9	35,6±11,0

Негативное влияние ТБЛ на КЖ связано с возрастом. В возрасте старше 75 лет все домены КЖ были ниже 50% «идеального». В возрасте 65-74 года были снижены все домены КЖ кроме ОСЗ и ЖА. В то время как в возрасте до 34 лет по большинству доменов КЖ значения были выше 50% «идеального». Что касается средних возрастных периодов (35-64 лет) отмечалось снижение переносимости физической нагрузки (ФФ), качества социальных контактов (СФ), усиление влияния физической боли (ИБ) и эмоционального статуса (РЭ) (тревожность, депрессия) на повседневную деятельность.

Что касается доменов в целом – по всем возрастным периодам, то чаще ниже 50% «идеального» были домены ФФ (переносимость физической нагрузки), СФ (социальные контакты), ИБ (телесная боль), а выше 50% «идеального» – ОСЗ (восприятие общего состояния здоровья), ЖА (жизненная активность, энергия) и домен выполнения повседневных обязанностей и работы (РФ).

Анализ стандартизированных значений шкал SF-36 в группе ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (таблица 18) с одной стороны подтвердил те же, что и в группе ТБЛ особенности влияния болезни на КЖ, а с другой – выявлены отличия. Так, как и в группе с ТБЛ отмечено аналогичное снижение ниже 50% «идеального» большинства доменов в старших возрастных группах (старше 65 лет), снижение переносимости физической нагрузки (ФФ) во всех возрастных группах, нормальный уровень психического здоровья (отсутствие тревоги, депрессии) и жизненной активности (ЖА).

Таблица 18-Стандартизированные значения шкал SF-36 в группе ТБЛ в сочетании с ХОБЛ

Возраст	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	>=75
n	7	21	27	22	8	1
ФФ	47,2±7,8	43,2±9,5	43,0±10,1	45,4±11,7	33,1±15,4	31,3±31,3
РФ	43,2±10,2	46,6±10,3	46,3±10,6	51,5±10,6	46,9±11,8	60,9±60,9
ИБ	58,2±8,8	54,2±11,6	55,6±11,2	59,4±8,6	54,9±14,9	42,3±42,3
ОСЗ	44,9±11,0	47,7±9,0	50,9±12,0	52,0±9,0	40,3±11,8	54,4±54,4
ЖА	48,9±7,6	52,8±7,6	50,7±12,0	57,6±8,4	42,2±13,2	49,9±49,9
СФ	43,9±16,6	53,5±10,8	53,1±14,3	56,6±8,8	48,9±19,1	52,3±52,3
РЭ	45,4±11,6	50,3±11,2	49,0±11,5	50,8±11,1	45,3±12,3	36,4±36,4
ПЗ	47,2±8,1	53,8±8,2	55,0±9,7	59,8±6,9	42,6±12,1	58,6±58,6
ФКЗ	51,9±6,4	46,8±8,1	46,3±6,4	48,5±5,4	48,5±5,5	43,1±43,1
ПКЗ	45,5±10,3	55,2±9,2	54,5±11,3	59,8±6,9	46,2±10,2	52,5±52,5

Что касается отличий с группой ТБЛ, то: 1) отмечено снижение КЖ по большинству доменов в молодом возрасте 25-34 лет; 2) чаще ниже 50% «идеального» отмечено снижение домена выполнения повседневных обязанностей и работы (РФ) и влияния эмоционального фактора на повседневную деятельность (РЭ); 3) во всех возрастных группах кроме 25-34 лет отмечено снижение физического компонента здоровья (ФКЗ); 4) в отличие от группы только ТБЛ не страдает социальная активность – контакты, общение

(СФ) и не выявляется негативное влияние телесной боли на повседневную деятельность (ИБ).

Проведен сравнительный анализ влияния клинической формы ТБЛ на домены КЖ (таблица 19).

Таблица 19-Влияние формы ТБЛ на физические домены КЖ SF-36 (группа ХОБЛ+ТБ)

Форма ТБЛ	n	ФФ M±SD	РФ M±SD	ИБ M±SD	ОСЗ M±SD	ФКЗ M±SD
Инфильтративный <sup>1</sup>	44	65,2±25,2	54,5±44,2	82,6±27,9	59,3±18,9	45,3±9,4
Диссеминированный	6	70,0±15,2	54,2±51,0	86,0±27,3	59,3±14,1	44,5±8,3
Фиброзно-каверн. <sup>3</sup>	30	49,7±29,3	25,8±41,2	74,3±25,8	48,7±17,0	37,8±9,2
Кавернозный	3	60,0±43,6	58,3±52,0	54,3±40,7	56,7±7,6	39,8±17,3
Казеозная пневмония	1	95,0±0	100,0±0	62,0±0	40,0±0	48,7±0
Туберкулема	1	15,0±0	0±0	74,0±0	60,0±0	38,1±0
ANOVA		F=1,78 p=0,125	F=2,19 p=0,063	F=0,965 p=0,44	F=1,51 p=0,195	F=2,43 p=0,0417*
ANOVA <sup>1,3</sup>		F=5,95 p=0,017*	F=7,93 p=0,006*	F=1,68 p=0,198	F=6,099 p=0,015*	

\* - достоверность

Анализ показал, что физические компоненты КЖ были достоверно ниже у больных ФКТ в сочетании с ХОБЛ. Так при ФКТ в сравнении с инфильтративным и диссеминированным ТБЛ была более низкой переносимость физической нагрузки – ФФ (соотв. 49,7; 65,2; 70,0; p=0,017), выполнение повседневной деятельности – РФ (соотв. 25,8; 54,5; 54,2; p=0,006) и восприятие общего состояние здоровья – ОСЗ (соотв. 48,7; 59,3; 59,3; p=0,015). В то время как интенсивность телесной боли была в этих подгруппах приблизительно той же.

В отличие от физических доменов КЖ, по большинству психических доменов (таблица 20) достоверные отличия между клиническими формами ТБЛ выявлены не были, за исключением оценки жизненной активности (ощущение полным сил и энергии), которая была ниже при ФКТ – ЖА (соотв. 51,7; 64,8; 64,2; p=0,017).

Таблица 20-Влияние формы ТБЛ на психические домены КЖ SF-36 (группа ХОБЛ+ТБ)

Форма ТБЛ	n	ЖА M±SD	СФ M±SD	РЭ M±SD	ПЗ M±SD	ПКЗ M±SD
Инфильтративный <sup>1</sup>	44	64,8±20,9	80,9±26,6	53,0±46,8	59,3±18,9	47,6±10,2
Диссеминированный	6	64,2±17,7	89,6±20,0	66,7±51,6	59,3±14,1	52,6±12,3
Фиброзно-каверн. <sup>3</sup>	30	51,7±25,0	68,7±35,0	51,1±48,5	48,7±17,0	45,7±13,0
Кавернозный	3	75,0±5,0	87,5±21,6	66,7±57,7	56,7±7,6	53,3±11,9
Казеозная пневмония	1	60,0±0	100,0±0	100,0±0	40,0±0	53,3±0
Туберкулема	1	60,0±0	62,5±0	0±0	60,0±0	41,9±0
ANOVA		F=1,57 p=0,175	F=1,08 p=0,376	F=0,585 p=0,71	F=1,51 p=0,195	F= 0,584 p=0,712
ANOVA <sup>1,3</sup>		F=5,97 p=0,017*	F=2,89 p=0,093	F=0,029 p=0,86	F=1,98 p=0,163	F=0,455 p=0,50

\* - достоверность

Анализ взаимосвязи тяжести ХОБЛ (по типам ABCD) и КЖ показал, что как по большинству физических доменов КЖ (таблица 21), так и психических (таблица 22) выявлено достоверно более низкое значение при типе В и D в сравнении с А и С.

Таблица 21-Влияние типа ХОБЛ на физические домены КЖ SF-36 (группа ХОБЛ+ТБ)

Форма ТБЛ	N	ФФ M±SD	РФ M±SD	ИБ M±SD	ОСЗ M±SD	ФКЗ M±SD
тип А	26	76,1±19,7	73,1±42,4	89,2±19,9	65,5±18,3	49,0±7,7
тип В	48	54,3±27,3	31,8±41,5	73,2±29,8	51,6±16,4	39,9±9,7
тип С	3	81,7±2,9	91,7±14,4	87,0±22,5	50,7±14,0	47,9±1,3
тип D	8	33,7±22,9	9,4±12,9	72,6±29,0	45,0±15,4	33,2±4,6
ANOVA		F= 8,53 p=0,00001*	F= 9,65 p=0,00001*	F= 2,21 p=0,092	F= 5,02 p=0,003*	F= 9,75 p=0,00001*

\* - достоверность

Интегральный показатель – физический компонент здоровья, существенно ниже при типе В и D в сравнении с А и С (соотв. 39,9; 33,2; 49,0; 33,2; p=0,00001). Отличия между типами ХОБЛ не выявлены только по уровню телесной боли.

Те же закономерности выявлены и в отношении интегрального показателя – психического компонента здоровья, он существенно ниже при типе В и D в сравнении с А и С (соотв. 45,0; 45,6; 51,2; 57,9; p=0,046).

Таблица 22-Влияние типа ХОБЛ на психические домены КЖ SF-36 (группа ХОБЛ+ТБ, ANOVA)

Форма ТБЛ	N	ЖА M±SD	СФ M±SD	РЭ M±SD	ПЗ M±SD	ПКЗ M±SD
тип А	26	73,6±19,3	80,3±27,5	74,4±41,4	76,9±18,4	51,2±12,1
тип В	48	52,9±21,9	75,8±32,6	44,4±47,8	62,8±17,9	45,0±10,9
тип С	3	83,3±12,6	70,3±20,0	88,9±19,2	85,3±6,1	57,9±2,1
тип D	8	53,1±12,2	100,0±0,0	29,2±45,2	62,5±10,9	45,6±838
ANOVA		F= 7,53 p=0,00016*	F= 0,86 p=0,466	F= 3,87 p=0,012*	F= 4,97 p=0,0032*	F= 2,77 p=0,046*

\* - достоверность

Отличия между типами ХОБЛ не выявлены по домену социального функционирования (СФ), отражающего социальные контакты. Таким образом, видна четкая взаимосвязь снижения КЖ с клиническими проявлениями (типом) ХОБЛ при ТБЛ.

## Глава 4. Влияние гликопиррония бромида в виде монотерапии и в сочетании с индакатеролом на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

### Глава 4.1. Влияние острой пробы и курсового лечения гликопирронием бромида на ФВД больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

Группа включенных в исследование составила 39 чел. ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, принимавших ГлБ ежедневно однократно в дозе 50 мкг в виде ингаляции порошка (Сибри БризХалер®) на фоне интенсивной фазы ХТ.

Проведена оценка исходного статуса ФВД, включая спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких больных (таблица 23).

Таблица 23-Параметры внешнего дыхания больных ТБЛ+ХОБЛ на момент включения пациентов в исследование

Параметр	абс. (n=39) M±SD	% д.в. M±SD
ФЖЕЛ, л	3,139±0,67	70,9±15,72
ОФВ1, л	1,81±0,50	52,6±13,76
ОФВ1 (после БДТ), л	2,08±0,53	61,0±14,66
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	57,9±11,18	
ОФВ1/ФЖЕЛ (после БДТ), %	59,3±13,15	
ПОС, л/с	4,05±1,16	46,4±13,89
МОС25, л/с	2,43±1,12	36,8±15,98
МОС50, л/с	1,25±0,76	28,7±15,43
МОС75, л/с	0,51±0,28	36,2±17,11
СОС 25-75, л/с	1,04±0,53	33,5±14,17
Raw tot, кПа/л/сек (по Ulmer)	0,253±0,153	176,2±109,24
R in, кПа/л/сек	0,198±0,123	
R ex, кПа/л/сек	0,290±0,219	
ОЕЛ, л	6,24±1,12	99,5±16,97
ФОЕ, л	4,12±0,96	128,8±30,79
ООЛ, л	2,73±0,92	143,1±47,0
ООЛ/ОЕЛ, %	42,3±11,08	140,0±37,83
DLCO (SB), mM/мин/кПа (n=18)	4,937±1,994	51,9±18,67
DLCO/VA, mM/мин/кПа/л (n=18)	1,015±0,321	67,61±19,98



Значение ОФВ1/ФЖЕЛ (%) как исходное ( $57,9 \pm 11,18\%$ ), так и через 30 мин ( $59,3 \pm 13,15\%$ ) после однократной ингаляции ГлБ (использован как бронхолитик острой пробы) ниже 70%, свидетельствовал о наличии по группе в целом ХОБЛ среднетяжелого течения.

Значение ОЕЛ ( $99,5 \pm 16,97\%$  д.в.) – в рамках условной нормы, в сочетании с увеличением ООЛ ( $143,1 \pm 47,0\%$  д.в.) и ООЛ/ОЕЛ ( $140,0 \pm 37,83\%$  д.в.), позволяет расценить как проявление смешанных обструктивно-рестриктивных вентиляционных нарушений. Повышенный уровень ООЛ и ООЛ/ОЕЛ является признаком «воздушной ловушки», что свойственно для ОБС. Отсутствие гиперинфляции (увеличение ОЕЛ), может быть объяснено «скрытыми» рестриктивными нарушениями у ряда больных вследствие хронического ТБЛ у  $\sim 1/3$  больных. Эти нарушения ФВД можно рассматривать как специфические для ХОБЛ при наличии ТБЛ.

Наличие ОБС подтверждается увеличенным значением общего сопротивления дыхательных путей – Raw tot ( $176,2 \pm 109,24\%$  д.в.).

Выявлено исходно низкое значение DLCO ( $51,9 \pm 18,6\%$  д.в.), что в сочетании с несколько более высоким значением удельной диффузионной способности легких (ДСЛ) – DLCO/Va ( $67,61 \pm 19,98\%$  д.в.) свидетельствует об истинных диффузионных нарушениях, что может быть обусловлено как эмфиземой легких, так и инфильтративными и/или фиброзными изменениями в легких в связи с ТБЛ. По данным компьютерной томографии диффузная эмфизема была выявлена у 56,0% больных данной группы, мультифокальная – у 36,0%, фокальная – у 8,0%.

Проведен анализ связи исходных (до лечения ГлБ) параметров вентиляции с особенностями ТБЛ согласно классификации случая (таблица 24). С учетом сочетания ХОБЛ и ТБЛ для анализа были взяты вентиляционные параметры, в наибольшей степени характеризующие выраженность обструктивных и рестриктивных нарушений – ОФВ1, ООЛ, ОЕЛ, Raw tot.

Анализ показал, что при хроническом ТБЛ отмечены более низкие значения как параметров, отражающих состояние бронхиальной проходимости

(ОФВ1, ООЛ), выраженность рестриктивных нарушений (ОЕЛ), так и показатели диффузионной способности легких.

Таблица 24-Взаимосвязь клинически особенностей ТБЛ (классификация случая ТБ) и исходных параметров ФВД больных (ANOVA)

Параметры ФВД	новый случай ТБЛ (n=20) M±SD	рецидив ТБЛ (n=9) M±SD	хронический ТБЛ (n=10) M±SD	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	55,4±11,1	55,33±15,57	44,6±15,1	F=2,45 p=0,10
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	63,4±14,06	67,0±9,79	51,0±15,60	F=3,86 p=0,030*
ООЛ, % д.в.	131,5±41,23	147,1±30,0	150,7±68,15	F=0,67 p=0,51
ОЕЛ, % д.в.	99,2±15,9	107,4±16,5	91,2±17,2	F=2,32 p=0,11
Raw tot, кПа/л/сек	0,25±0,11	0,18±0,08	0,32±0,23	F=2,12 p=0,134
Raw tot, % д.в.	169,25±83,8	130,89±56,6	230,8±165,1	F=2,19 p=0,126
DLCO, % д.в.	52,8±21,35 (n=11)	60,3±5,5 (n=4)	43,2±16,1 (n=3)	F=0,724 p=0,50
DLCO/VA, % д.в.	64,4±20,9 (n=11)	79,0±14,9 (n=4)	68,0±22,2 (n=3)	F=0,60 p=0,559

\* - достоверность

Исходный ОФВ1 (% д.в.) был значительно снижен (менее 60% д.в.) во всех подгруппах, но при хроническом ТБЛ был 44,6% д.в., что соответствует тяжелой ХОБЛ, однако отличия не были статистически значимыми.

Значение ОФВ1 через 30 мин после однократной ингаляции ГЛБ в 1-й день (БДТ) увеличилось во всех группах и достигло значимого уровня более 60% д.в. у впервые выявленных больных и при рецидиве ТБЛ, и более 50% д.в. при хроническом ТБЛ, при этом отличия между группами стали статистически достоверными (F=3,86; p=0,030).

Сходными оказались результаты сравнения подгрупп по параметру Rtot aw. Значения Rtot aw были значительно выше нормы (более 120% д.в.) во все подгруппах, причем тяжелыми (более 150% д.в.) – у впервые выявленных

больных ( $169,25 \pm 83,8\%$  д.в.) и при хроническом ТБЛ ( $230,8 \pm 165,1\%$  д.в.), однако отличия не были статистически значимыми ( $F=2,19$ ;  $p=0,126$ ).

Величина ООЛ была увеличена во всех подгруппах, как проявление наличия «воздушной ловушки», причем более высокое значение отмечалось при хроническом ТБЛ ( $150,7 \pm 68,15\%$  д.в.), однако и в этом случае отличия не были статистически значимыми.

Несмотря на высокий ООЛ, величина ОЕЛ во всех подгруппах была в пределах условной нормы, но более низкое – при хроническом ТБЛ ( $91,2 \pm 17,2\%$  д.в.), что связано со смешанным обструктивно-рестриктивным характером вентиляционных нарушений. Отличие в ОЕЛ между подгруппами недостоверно. Не выявлено статистически значимого влияния случая ТБЛ и диффузионной способности легких.

Проведен анализ влияния выраженности деструктивного процесса в легких на исходные (до лечения ГЛБ) параметры ФВД (таблица 25).

Таблица 25-Взаимосвязь выраженности деструктивного процесса в легких и параметров ФВД больных до лечения ГЛБ (ANOVA,  $M \pm SD$ )

Параметры ФВД	РДТ (n=10)	ОДТ (n=17)	Без деструкции (n=12)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	$62,2 \pm 8,97$	$49,35 \pm 10,53$	$49,2 \pm 17,74$	$F=3,72$ $p=0,03^*$
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	$68,7 \pm 9,29$	$59,6 \pm 11,93$	$56,4 \pm 19,4$	$F=2,18$ $p=0,127$
ООЛ, % д.в.	$125,5 \pm 33,7$	$142,2 \pm 43,4$	$159,2 \pm 58,3$	$F=1,44$ $p=0,24$
ОЕЛ, % д.в.	$95,0 \pm 16,2$	$97,8 \pm 16,05$	$104,17 \pm 18,96$	$F=0,87$ $p=0,428$
Raw tot, кПа/л/сек	$0,18 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,12$	$0,30 \pm 0,22$	$F=2,11$ $p=0,135$
Raw tot, % д.в.	$127,1 \pm 36,5$	$176,5 \pm 88,4$	$216,6 \pm 157,5$	$F=1,91$ $p=0,161$
DLCO, % д.в.	$59,0 \pm 9,4$ (n=4)	$46,4 \pm 19,4$ (n=8)	$54,7 \pm 22,5$ (n=6)	$F=0,67$ $p=0,522$
DLCO/VA, % д.в.	$71,7 \pm 14,7$ (n=4)	$66,0 \pm 26,5$ (n=8)	$67,0 \pm 15,1$ (n=6)	$F=0,10$ $p=0,9$

\* - достоверность

Больные были разделены на подгруппы: без деструкции – рентгенологически отсутствие полостей распада (n=12); ограниченный

деструктивный ТБЛ (ОДТ) – наличие немногочисленных полостей распада размером до 5 см. (n=17); распространенный деструктивный ТБЛ (РДТ) – многочисленные полости распада или размер более 5 см. (n=10).

Не удалось выявить статистически значимых отличий в параметрах внешнего дыхания между подгруппами с разной выраженностью деструктивного процесса за исключением исходного (до лечения ГлБ) значения ОФВ1.

Исходное значение ОФВ1% д.в. был достоверно выше при РДТ ( $62,2 \pm 8,97\%$  д.в.) ( $F=3,72$ ;  $p=0,03$ ). После БДТ величина ОФВ1 существенно увеличилась во всех подгруппах и отличие между ними перестало быть статистически значимым, при этом видно, что прирост ОФВ1 в группе РДТ ( $\Delta=6,5\%$ ) был несколько меньше, чем при ОДТ ( $\Delta=10,25\%$ ) и без деструкции ( $\Delta=7,2\%$ ).

Величина ООЛ ( $159,2 \pm 58,3\%$  д.в.), ОЕЛ ( $104,17 \pm 18,96\%$  д.в.) и Raw tot ( $216,6 \pm 157,5\%$  д.в.) была выше в подгруппе без деструкции, и ниже при РДТ, что свидетельствует о более выраженных рестриктивных нарушениях при РДТ. Вместе с тем отличия между подгруппами статистически значимого уровня ( $p < 0,05$ ) не достигли.

Не выявлено статистически значимой связи выраженности деструктивного процесса и показателей диффузионной способности легких.

Проведена оценка взаимосвязи распространенности эмфиземы и параметров ФВД (таблица 26).

Отличия в параметрах, отражающих нарушения бронхиальной проходимости – исходном ОФВ1 (% д.в.), ОФВ1 после БДТ, Raw tot между подгруппами с диффузной, мультифокальной и фокальной эмфиземой были минимальными.

Более выраженными, но также статистически незначимыми были отличия между подгруппами по ОЕЛ. Отсутствие статистической значимости, вероятно связано с влиянием на ОЕЛ разнонаправленных факторов – эмфиземы за счет ХОБЛ и пневмофиброза за счет хронического ТБЛ и рецидива.

Таблица 26-Взаимосвязь распространенности эмфизематозных булл и параметров ФВД больных до лечения ГЛБ (ANOVA, M±SD)

Параметры ФВД	Диффузная эмфизема (n=14)	Мульти-фокальная эмфизема (n=9)	Фокальная эмфизема (n=2)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	50,6±17,1	50,0±12,0	45,0±4,24	F=0,119 p=0,88
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	57,0±17,6	62,1±10,4	58,6±7,2	F=0,316 p=0,73
ООЛ, % д.в.	174,9±43,8	124,9±33,6	97,0±25,5	F=6,35* p=0,0066
ОЕЛ, % д.в.	108,4±14,7	93,6±14,6	110,5±13,4	F=3,08 p=0,065
Raw tot, % д.в.	215,0±165,7	161,4±69,5	225,5±2,12	F=0,48 p=0,62
DLCO, % д.в.	36,5±18,9 (n=6)	61,2±8,4 (n=4)	-	F=5,87* p=0,041
DLCO/VA, % д.в.	51,8±26,7 (n=6)	79,0±10,2 (n=4)	-	F=3,65 p=0,09

\* - достоверность

Что касается ООЛ и ДСЛ, то анализ выявил достоверные отличия между подгруппами. Так, величина ООЛ увеличивалась от фокальной (97,0±25,5% д.в.) до диффузной (174,9±43,8% д.в.) распространенности эмфизематозных булл (F=6,35; p=0,006). Более выраженные нарушения ДСЛ были выявлены в подгруппе с диффузной эмфиземой (DLCO = 36,5±18,9% д.в.) в сравнении с мультифокальной (61,2±8,4% д.в.) (F=5,87; p=0,041).

Аналогичная связь установлена для показателя удельной ДСЛ (DLCO/VA), и в этом случае при диффузной эмфиземе (51,8±26,7% д.в.) параметр был намного ниже, чем при мультифокальном (79,0±10,2% д.в.) расположении булл. Вероятно, при большем объеме выборки отличия были бы достоверными.

Изучали взаимосвязь тяжести ХОБЛ по типам ABCD до лечения ГЛБ и случая ТБЛ (таблица 27). Анализ показал, что ХОБЛ с высокой вероятностью риска обострения (тип С и D) выявлялась чаще в подгруппе с хроническим ТБЛ (соотв. 50,0% и 20,0%) и рецидивом (соотв. 77,8% и 11,1%), в то время как у

вновь выявленных больных ТБЛ чаще встречался тип А (50,0%) и В (10,0%) (Хи квадрат Пирсона =16,07;  $p=0,013$ ).

Таблица 27-Распределение больных с разными случаями ТБЛ по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
Новый случай	10 (50,0%)	2 (10,0%)	8 (40,0%)	0
Хронический ТБЛ	0	3 (30,0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)
Рецидив	1(11,1%)	0	7 (77,8%)	1 (11,1%)
Хи квадрат Пирсона=16,07; $p=0,013$ *				

\* - достоверность

Анализ взаимосвязи выраженности деструктивного процесса в легких и исходной (до лечения ГЛБ) тяжести ХОБЛ по типам ABCD (таблица 28) статистически значимых отличий не выявил. В подгруппах с нераспространенным деструктивным ТБЛ и без деструкции все типы ХОБЛ встречались с равной частотой. При РДТ чаще выявлялся тип С.

Таблица 28-Распределение больных с разной выраженностью деструкции в легких по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
РДТ	3 (30,0%)	0	7 (70,0%)	0
ОДТ	5 (29,4%)	2 (11,8%)	8 (47,1%)	2 (11,8%)
Без деструкции	3 (25,0%)	3 (25,0%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Хи квадрат Пирсона =4,85; $p=0,56$				

Проведен анализ взаимосвязи тяжести ХОБЛ и выраженности деструктивного процесса (таблица 29). У больных с деструктивным ТБЛ (РДТ, ОДТ) в структуре преобладала среднетяжелая ХОБЛ (соотв. 80,0% и 76,5%), в то время как при недеструктивном ТБЛ распределение больных по тяжести ХОБЛ было более равномерным. Отличия статистически не значимы.

Таким образом, на параметры, отражающие бронхиальную проходимость (ОФВ1 исх. и после БДТ, Raw tot), более негативное влияние оказывал хронический характер ТБЛ, в этой подгруппе отмечено более низкое значение

исходного ОФВ1. Что касается параметров ООЛ, ОЕЛ и ДСЛ (DLCO), то основным фактором негативным влияния была выраженность эмфиземы.

Таблица 29-Распределение больных с разной выраженностью деструктивного процесса в легких по тяжести ХОБЛ (спирометрическая классификация) (%)

Случай ТБ	Легкая ХОБЛ	Средне-тяжелая ХОБЛ	Тяжелая ХОБЛ	Крайне-тяжелая ХОБЛ
РДТ	2(20,0%)	8(80,0%)	0	0
ОДТ	1(5,9%)	13(76,5%)	3(17,7%)	0
Без деструкции	2(16,7%)	5(41,7%)	4(33,3%)	1(8,3%)
Chi квадрат Пирсона=8,44; p=0,207				

Более высокое значение ОФВ1 после БДТ при распространенном деструктивном ТБЛ, вероятно, связано с преобладанием в этой подгруппе больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, в то время как при ОДТ и ТБЛ без деструкции было больше больных с тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ.

### **Оценка динамики показателей ФВД**

ГлБ относится к бронхорасширяющим лекарственным средствам группы ДДАХ с быстрым началом действия (через 5-10 мин), пиком эффекта через 2 ч. и длительностью действия 24 ч. С учетом этих фармакологических свойств составлен дизайн исследования и проведена оценка влияния однократной ингаляции суточной дозы ГлБ и курсового лечения в течение 1, 2 и 3 мес.

Сравнивали параметры спирометрии до ингаляции ГлБ, через 15, 30, 120 мин, через 23 ч 45 мин, 1 мес., 2 мес. и 3 мес. курсового лечения (таблица 30).

Анализ показал, что ГлБ вызывал положительную динамику всех вышеозначенных показателей во всех точках исследования, включая как динамику в течение 1-го и 2-го дня с момента ингаляции, так и после 30, 60 и 90 дней курсовой терапии.

ГлБ вызвал положительную динамику основного показателя улучшения бронхиальной проходимости – ОФВ1 уже через 15 мин (+14,9%), эффект нарастал через 30 мин (+18,3%), был максимальным через 2 ч. (+22,8%) и

сохранялся клинически значимым после окончания периода дозирования (24 ч) (+11,2).

Таблица 30-Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции 50 мкг ГЛБ больных ТБЛ+ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	ФЖЕЛ, л M±SD	ОФВ1, л M±SD	ПОС, л/сек M±SD	МОС50, л/сек M±SD
Исходно, до ГЛБ (n=39)	3,14±0,67	1,81±0,50	4,05±1,16	1,25±0,76
Через 15 мин (n=38)	3,65±1,03	2,05±0,54	4,28±1,26	1,67±0,84
динамика к исх. (%)	+17,17±29,78	+14,9±13,8	+8,3±23,6	+40,8±35,6
	t=-3,88 p=0,0003*	t=-7,5 p<0,0001*	t=-1,82 p=0,07	t=-7,16 p<0,00001*
Исходно, до ГЛБ	3,13±0,68	1,79±0,49	4,00±1,14	1,18±0,57
Через 30 мин (n=38)	3,66±1,02	2,08±0,53	4,44±1,24	1,41±0,70
динамика к исх. (%)	+17,4±28,95	+18,3±16,8	+13,1±21,2	+23,3±35,3
	t=-4,09 p=0,0002*	t=-7,37 p<0,0001*	t=-4,02 p=0,00026*	t=-3,34 p=0,0019*
Через 120 мин (n=38)	3,76±1,04	2,16±0,55	4,78±1,23	1,55±0,79
динамика к исх. (%)	+20,5±29,8	+22,8±17,7	+22,1±21,9	+37,1±39,2
	t=-4,73 p=0,00003*	t=-9,04 p<0,0001*	t=-7,69 p<0,00001*	t=-5,16 p<0,00001*
Через 23 ч 45 мин (n=38)	3,32±0,74	1,96±0,47	4,40±1,17	1,16±0,57
динамика к исх. (%)	+6,36±12,7	+11,2±10,9	+10,9±15,9	+21,0±26,2
	t=-2,99 p=0,0048*	t=-6,5 p<0,0001*	t=-4,02 p=0,00027*	t=-4,47 p=0,00007*
Исходно	3,11±0,69	1,73±0,45	3,94±1,09	1,07±0,40
через 1 мес. (n=27)	3,50±0,93	1,93±0,49	4,46±1,17	1,16±0,48
динамика к исх. (%)	+12,8±19,2	+13,1±19,2	+16,5±28,3	+12,8±34,2
	t=-3,56 p=0,0014*	t=-3,7 p=0,0009*	t=-3,31 p=0,0027*	t=-1,35 p=0,05*
Исходно	3,19±0,73	1,82±0,39	4,12±1,02	1,14±0,39
через 2 мес. (n=21)	3,39±0,89	1,99±0,45	4,67±1,19	1,32±0,52
динамика к исх. (%)	+5,8±9,5	+9,4±6,6	+14,1±15,5	+16,2±21,8
	t=-3,05 p=0,00062*	t=-5,95 p<0,0001*	t=-3,8 p=0,001*	t=-3,25 p=0,0039*
Исходно	3,25±0,69	1,84±0,37	4,17±1,01	1,12±0,36
через 3 мес. (n=19)	3,47±0,87	2,05±0,5	4,96±1,31	1,36±0,57
динамика к исх. (%)	+6,1±9,9	+11,7±14,8	+20,8±25,1	+21,8±29,1
	t=-2,54 p=0,02*	t=-3,14 p=0,0055*	t=-3,3 p=0,0039*	t=-2,94 p=0,0086*

\* - достоверность



Аналогичный профиль изменений был выявлен для ПОС (соотв. +8,3, +13,1%, +22,1%, +10,9%, +16,5%, +14,1%, +20,8%) с пиком эффекта через 120 мин после ингаляции. Несколько более выраженная положительная динамика отмечена у МОС50 (соотв. +40,8, +23,3%, +37,1%, +21,0%, +12,8%, +16,2%, +21,8%). Увеличение ФЖЕЛ (соотв. +17,2%, +17,4%, +20,5%, +6,36%, +12,8%, +6,1%), вероятно, связано со снижением ООЛ и перераспределением внутригрудного объема в сторону ФЖЕЛ.

Обращает внимание высокая динамика ФЖЕЛ, сравнимая с динамикой ОФВ1, что говорит, что в основе обоих изменений – улучшение бронхиальной проходимости.

Проведена оценка динамики параметров бодиплетизмографии в конце периода дозирования (23 ч 45 мин) на 2-й день, через 30, 60 и 90 дней после начала лечения (таблица 31).

ГлБ оказал позитивное влияние на параметры бодиплетизмографии, отражающие бронхиальную проходимость – ООЛ,  $R_{tot\ aw}$ . Бронхиальное сопротивление ДП ( $R_{tot\ aw}$ ) уменьшилось в ответ на ингаляцию ГлБ с 1-го дня (-18,2%) и эффект сохранялся через 1 мес. (-15,2%), 2 мес. (-9,9%) и 3 мес. лечения (-16,6%). Величина ООЛ, связанная с ОБС, в ответ на лечение ГлБ снизилась в конце периода дозирования через 1 мес. (-13,5%), 2 мес. (-9,8%) и 3 мес. лечения (-11,2%).

Что касается динамики ОЕЛ и ФОЕ, то в обоих случаях она была незначительной, для ОЕЛ колебалась в пределах [-1,5%; +0,51%], для ФОЕ – в пределах [-2,5%; +2,2%]. Вероятно, отсутствие достоверной динамики связано с многофакторным влиянием на эти параметры – с одной стороны бронхолитический эффект ГлБ, а с другой стороны – морфологические изменения легочной ткани при ТБЛ, протекающие в процессе химиотерапии.

Выявлена достоверная умеренной силы отрицательная корреляция динамики  $R_{aw\ tot}$  и ОФВ1 на 2-й день через 23 ч 45 мин ( $r=-0,347$ ;  $p<0,003$ ), через 1 мес. лечения ГлБ ( $r=-0,397$ ;  $p<0,002$ ), 2 мес. лечения ГлБ ( $r=-0,377$ ;  $p<0,013$ ) и 3 мес. лечения ГлБ ( $r=-0,507$ ;  $p<0,004$ ).

Таблица 31-Исходные значения и динамика показателей бодиплетизмографии через 23 ч 45 мин (2-й д), 30 дней, 60 дней, 90 дней ингаляции 50 мкг 1 раз в день ГЛБ больных ТБЛ+ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	Raw tot кПа/л/сек	ОЕЛ, л	ООЛ, л	ФОЕ, л
Исходно	0,236±0,129	6,25±1,06	2,72±0,80	4,10±0,92
Через 23 ч 45 мин (n=37)	0,185±0,115	6,24±1,10	2,69±0,97	4,15±1,03
динамика к исх. (%)	-18,2±24,88	+0,51±12,2	+0,8±27,2	+2,2±19,9
	t=6,4 p<0,00001*	t=0,05 p=0,95	t=0,26 p=0,79	t=-0,35 p=0,72
Исходно	0,272±0,170	6,35±1,14	2,87±0,94	4,23±0,95
Через 1 мес. (n=27)	0,221±0,146	6,23±1,17	2,47±1,03	4,20±0,77
динамика к исх. (%)	-15,2±25,56	-1,5±9,0	-13,5±24,4	+0,7±12,2
	t=3,01 p=0,0057*	t=0,97 p=0,337	t=3,2 p=0,0034*	t=0,29 p=0,77
Исходно	0,232±0,111	6,23±1,13	2,74±0,65	4,05±0,79
Через 2 мес. (n=21)	0,196±0,074	6,37±1,15	2,41±0,78	3,89±0,63
динамика к исх. (%)	-9,9±29,02	+3,0±13,8	-9,8±25,6	-2,5±12,2
	t=1,96 p=0,063	t=-0,78 p=0,44	t=1,9 p=0,069	t=1,29 p=0,21
Исходно	0,214±0,066	6,36±1,18	2,78±0,65	4,14±0,77
Через 3 мес. (n=19)	0,165±0,060	6,31±1,11	2,46±0,74	3,98±0,53
динамика к исх. (%)	-16,6±36,68	-0,4±8,2	-11,2±18,3	-2,2±12,1
	t=3,08 p=0,0156*	t=0,33 p=0,74	t=2,59 p=0,0184*	t=1,15 p=0,26

\* - достоверность

Проведено исследование взаимосвязи факторов ТБЛ, потенциально способных повлиять на выраженность бронхолитического эффекта, и динамики ОФВ1 после ингаляции ГЛБ.

Выявлена корреляция исходного (до ГЛБ) значения ОФВ1 (%) и динамики ОФВ1 после ингаляции ГЛБ – через 15 мин ( $r=-0,426$ ;  $p<0,007$ ), через 30 мин ( $r=-0,413$ ;  $p<0,01$ ), через 120 мин ( $r=-0,459$ ;  $p<0,004$ ), через 1 мес. курсового лечения ГЛБ ( $r=-0,402$ ;  $p<0,037$ ) и через 3 мес. лечения ГЛБ ( $r=-0,477$ ;  $p<0,039$ ) (рисунок 4).

Не выявлена связь количества эозинофилии (число эозинофилов в мм<sup>3</sup> более 300 клеток) и динамики ОФВ1 в течение 1 дня после ингаляции ГЛБ (таблица 32).

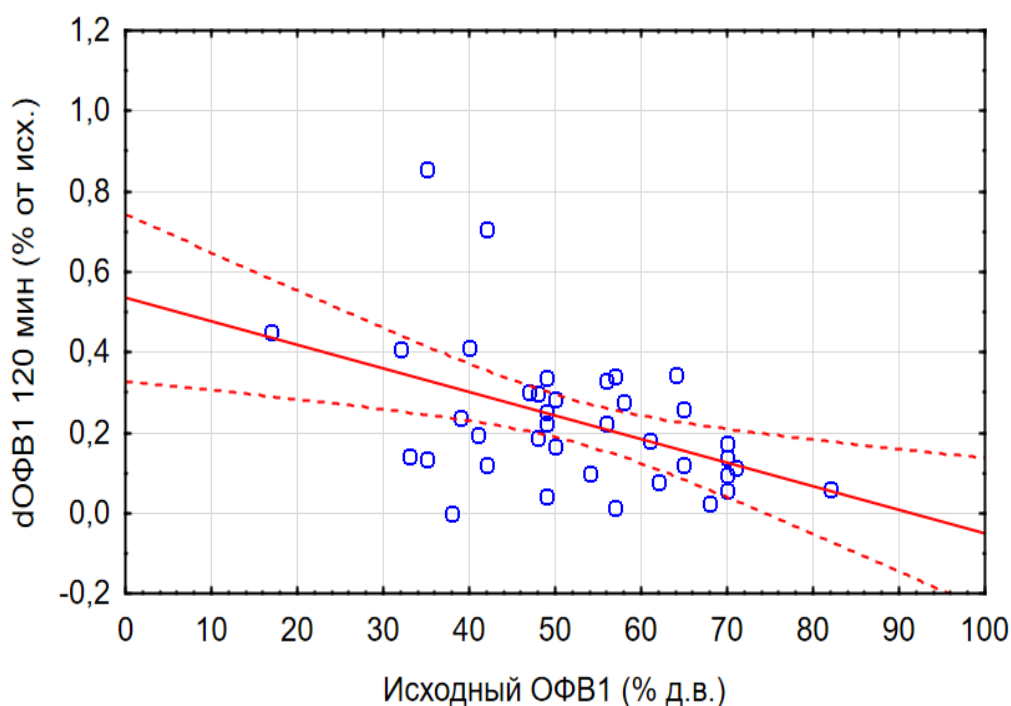


Рис. 4.-Корреляция динамики ОФВ1 через 2 ч. после ингаляции ГЛБ и исходного значения ОФВ1 (%) до лечения (n=29) ( $r=-0,459$ ;  $p=0,004$ )

У больных с числом эозинофилов в крови более 300 клеток в мм<sup>3</sup>, динамика ОФВ1 в 1-й день исследования через 15, 30, 120 мин и 24 ч 45 мин после ингаляции ГЛБ была соотв. +16,0%, +18,2%, +24,6%, +8,7%, что статистически не отличалось, чем в подгруппе с меньшим количеством эозинофилов (соотв. +15,8%, +20,0%, +23,7%, +12,9%).

Таблица 32-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ГЛБ в зависимости от выраженности эозинофилии периферической крови больных ТБЛ (ANOVA)

Фактор	$\Delta$ ОФВ1(%) через 15 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 30 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 120 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Эозинофилов > 300 мм <sup>3</sup> (n=5)	+16,0±17,5	+18,2±19,2	+24,6±26,3	+8,7±5,9
Эозинофилов < 300 мм <sup>3</sup> (n=29)	+15,8±14,0	+20,0±16,9	+23,7±17,3	+12,9±11,5
	F=0,0004 p=0,98	F=0,047 p=0,829	F=0,011 p=0,91	F=0,61 p=0,440

У больных без деструкции в легких прирост ОФВ1 через 30 и 120 мин (соотв. +10,9%, 15,3%) после ингаляции ГЛБ был более 10%, но ниже, чем в подгруппе с наличием деструкции (+16,4% и + 23,2% при РДТ, +24,4% и +27,2% при ОДТ), а в конце периода дозирования бронхолитический эффект упал почти до исходного значения (+2,4%), что достоверно ниже, чем в

подгруппах с наличием полостей распада (+12,2% при РДТ и +16,0% при ОДТ) (таблица 33).

Таблица 33-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ГЛБ в зависимости от выраженности деструктивного процесса ТБЛ (ANOVA)

Фактор	ΔОФВ1(%) через 15 мин	ΔОФВ1(%) через 30 мин	ΔОФВ1(%) через 120 мин	ΔОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
РДТ (n=10)	+9,0±5,4	+16,4±14,8	+23,2±13,4	+12,2±8,6
ОДТ (n=17)	+18,1±18,4	+24,4±20,7	+27,2±23,6	+16,0±12,3
Без деструкции (n=12)	+15,3±9,97	+10,9±7,1	+15,3±6,7	+2,4±4,4
	F=1,38 p=0,263	F=2,24 p=0,120	F=1,43 p=0,251	F=0,6,13 p=0,0052*

\* - достоверность

Не выявлена связь динамики ОФВ1 в течение дня после ингаляции ГЛБ и типа ТБЛ согласно классификации случая. При рецидиве ТБЛ динамика ОФВ1 была положительной и выше, чем при хроническом ТБЛ и новых случаях ТБЛ, и снижалась к концу дня (таблица 34).

Таблица 34-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ГЛБ в зависимости от случая ТБЛ (ANOVA)

Фактор	ΔОФВ1(%) через 15 мин	ΔОФВ1(%) через 30 мин	ΔОФВ1(%) через 120 мин	ΔОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Новый случай ТБЛ (n=20)	+13,8±11,9	+15,6±14,9	+20,5±16,3	+8,7±7,8
Хронический ТБЛ (n=10)	+12,3±9,2	+16,7±11,9	+21,0±13,8	+10,1±9,3
Рецидив ТБЛ (n=9)	+20,4±20,9	+25,9±23,7	+29,6±23,8	+18,0±15,8
	F=0,93 p=0,401	F=1,23 p=0,30	F=,85 p=0,43	F=2,46 p=0,099

Анализ показал (таблица 35), что динамика ОФВ1 во всех точках исследования нарастала от диффузной эмфиземы к фокальной, но отличие не было статистически значимым.

Таблица 35-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ГЛБ в зависимости от выраженности эмфиземы (ANOVA)

Эмфизема	ΔОФВ1(%) через 15 мин	ΔОФВ1(%) через 30 мин	ΔОФВ1(%) через 120 мин	ΔОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Диффузная (n=14)	+10,2±8,7	+14,9±12,8	+19,0±14,3	+9,4±8,5
Мультифокальная (n=9)	+21,8±20,5	+27,4±22,8	+30,6±23,7	+18,3±15,3
Фокальная (n=2)	+30,0±24,0	+31,6±28,3	+44,6±26,5	+10,0±1,9
	F=2,6 p=0,0963	F=1,72 p=0,201	F=2,02 p=0,194	F=1,74 p=0,204

Выявлена умеренной силы отрицательная корреляция динамики ОФВ1 через 15 мин и величины СОЭ (рисунок 5).

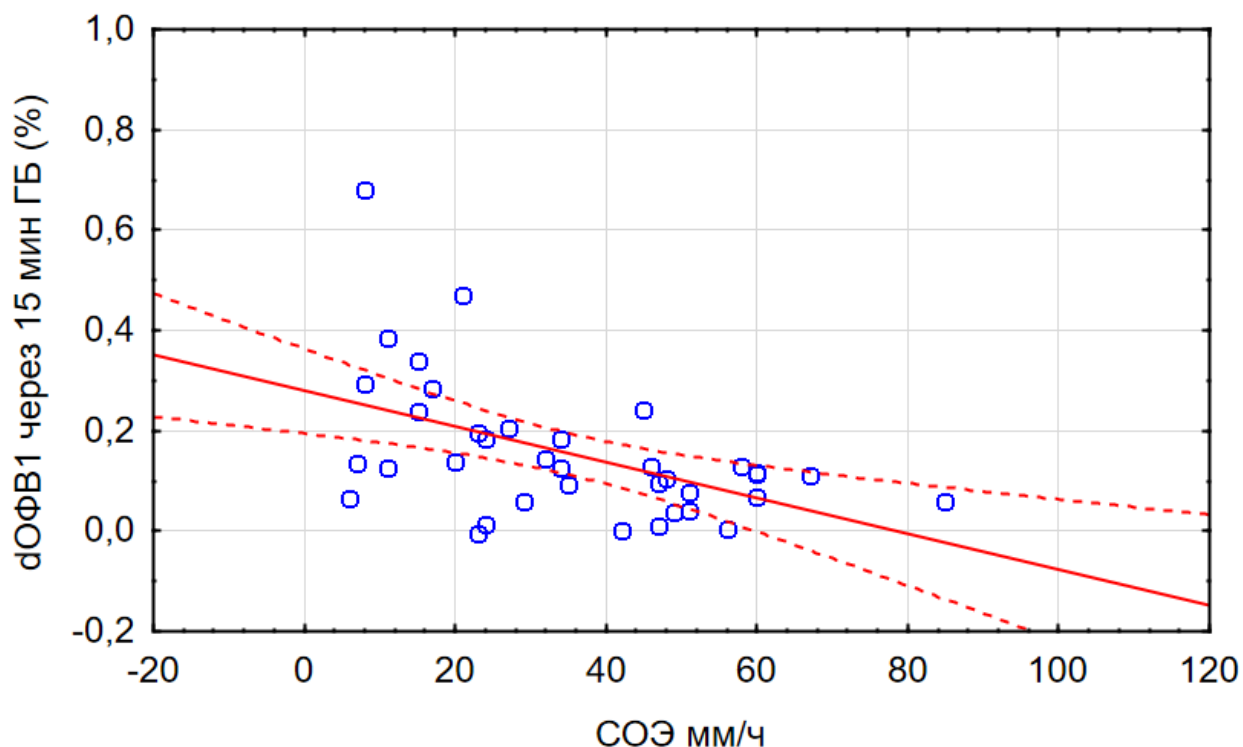


Рис. 5-Корреляция динамики ОФВ1 через 15 мин после ингаляции ГЛБ и исходного значения СОЭ (n=37) ( $r=-0,5041$ ;  $p=0,001$ ).

Таким образом, анализ не выявил достоверной связи динамики ОФВ1 (%) в течение дня после ингаляции ГЛБ с выраженностью деструктивного процесса, характером ТБЛ согласно классификации случая, исходным до лечения количеством эозинофилов в периферической крови, распространенности эмфизематозных булл, но выявлена отрицательная корреляция с величиной СОЭ, отражающим выраженность интоксикации и воспалительных изменений в легких, и корреляцию с выраженностью исходных обструктивных нарушений (по данным ОФВ1).

Глава 4.2. Влияние острой пробы и курсового лечения фиксированной комбинации гликопиррония бромид и индакатерола на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

В исследование были включены 48 чел. ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, принимавших ФКГИ ежедневно однократно в виде ингаляции порошка (Ультибро® Бризхалер®) в течение 1-90 дней. Дизайн исследования соответствовал использованному при изучении влияния ГлБ.

Проведена комплексная оценка исходного состояния внешнего дыхания этой группы больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (таблица 36).

Таблица 36-Параметры внешнего дыхания больных ТБЛ+ХОБЛ подгруппы с ФКГИ на момент включения пациентов в исследование

Параметр	абс. (n=48) M±SD	% д.в. M±SD
ФЖЕЛ, л	3,46±0,94	73,7±18,29
ОФВ1, л	1,76±0,55	48,3±14,6
ОФВ1 (после БДТ), л	2,09±0,59	
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	51,0±9,09	
ОФВ1/ФЖЕЛ (после БДТ), %	54,7±9,68	
ПОС, л/с	4,31±1,11	46,3±13,5
МОС25, л/с	2,03±0,84	30,1±12,0
МОС50, л/с	1,01±0,42	23,4±9,13
МОС75, л/с	0,42±0,17	28,6±11,4
СОС 25-75, л/с	0,87±0,36	26,7±10,5
Raw tot, кПа/л/сек (по Ulmer)	0,03±0,17	211,4±117,5
R in, кПа/л/сек	0,229±0,208	
R ex, кПа/л/сек	0,383±0,357	
ОЕЛ, л	7,2±1,76	111,1±22,5
ФОЕ, л	4,74±1,36	141,6±33,7
ООЛ, л	3,21±1,18	167,6±59,4
ООЛ/ОЕЛ, %	42,4±14,1	142,4±49,4

Умеренное снижение ФЖЕЛ (73,7%) в сочетании со снижением отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (%) (51,0%) существенно ниже 70,0%, включая величину после БДТ (54,7%) свидетельствует о наличии в целом по группе умеренной выраженности обструктивно-рестриктивных нарушений

вентиляции, обусловленных хроническим (рецидивом) ТБЛ с одной стороны и ХОБЛ – с другой. Умеренное снижение показателей воздушного потока от 46,3% д.в. для ПОС, до 23,4% д.в. для МОС50 является результатом действия двух факторов – ОБС (ХОБЛ) и рестриктивного синдрома (ТБЛ). Увеличение Raw tot (211,4% д.в.) в сочетании с увеличенным ООЛ (164,0% д.в.) говорит о ОБС в связи с ХОБЛ, а величина ОЕЛ (111,1% д.в.) в рамках условной нормы (80%-120% д.в.), несмотря на увеличенный ООЛ, является результатом влияния ТБЛ.

Анализ не выявил связи параметров внешнего дыхания и особенностей ТБЛ согласно классификации случая (таблица 37).

Таблица 37-Взаимосвязь клинически особенностей ТБЛ (классификация случая ТБ) и исходных параметров ФВД больных подгруппы с ФКГИ (ANOVA)

Параметры ФВД	новый случай ТБЛ (n=24) M±SD	рецидив ТБЛ (n=13) M±SD	хронический ТБЛ (n=11) M±SD	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	49,0±12,64	50,7±18,43	43,6±14,12	F=0,754 p=0,476
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	59,6±13,48	56,9±19,09	52,8±14,30	F=0,727 p=0,488
ООЛ, % д.в.	174,4±62,75	160,5±74,5	143,6±57,4 (n=10)	F=0,818 p=0,447
ОЕЛ, % д.в.	114,2±20,83	116,1±23,6	97,0±21,5 (n=10)	F=2,69 p=0,078
Raw tot, кПа/л/сек	0,293±0,152	0,270±0,184	0,364±0,197 (n=10)	F=0,908 p=0,41
Raw tot, % д.в.	207,0±112,82	192,7±131,93	246,4±113,5 (n=10)	F=0,614 p=0,545

\* - достоверность

При хроническом ТБЛ отмечено более низкое исходное (до ингаляции ФКГИ) и после БДТ значение ОФВ1 (соотв. 43,6% д.в. и 52,8% д.в.), более высокое значение Raw tot (246,4% д.в.), что свидетельствует о более выраженном ОБС, однако отличия в сравнении с рецидивом и новым случаем ТБЛ – недостоверны. Наряду с этим при хроническом ТБЛ выявлено более низкое значение ОЕЛ (97,0% д.в.), чем при рецидиве (116,1% д.в.) и новом случае ТБЛ (114,2% д.в.), что свидетельствует о более выраженных

рестриктивных нарушениях, но и в этом случае отличия статистически незначимы.

Не выявлена связь выраженности деструктивного ТБ процесса и параметров вентиляции (таблица 38). Показатели, отражающие как выраженность ОБС (ОФВ1, Raw tot, ООЛ), так и рестриктивного синдрома (ОЕЛ) не отличались существенно в подгруппах с распространенным, ограниченным деструктивным ТБЛ и ТБЛ без деструкции. Отмечалось несколько более высокое значение Raw tot у больных с ТБЛ без деструкции, что могло бы говорить о более выраженном ОБС, но эти отличия не были статистически значимыми.

Таблица 38-Взаимосвязь выраженности деструктивного процесса в легких и исходных параметров ФВД больных подгруппы с ФКГИ (ANOVA, M±SD)

Параметры ФВД	РДТ (n=15)	ОДТ (n=27)	Без деструкции (n=6)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	45,5±12,73	50,5±15,80	45,16±14,14	F=0,70 p=0,49
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	54,6±12,19	58,2±16,70	60,3±16,89	F=0,385 p=0,682
ООЛ, % д.в.	156,1±81,04	171,0±60,89	151,0±41,7	F=0,373 p=0,690
ОЕЛ, % д.в.	105,1±20,8	114,1±24,51	111,5±16,53	F=0,728 p=0,488
Raw tot, кПа/л/сек	0,302±0,173	0,288±0,181	0,363±0,126	F=0,461 p=0,633
Raw tot, % д.в.	213,6±127,0	200,8±118,33	254,3±96,86	F=0,502 p=0,608

\* - достоверность

Анализ взаимосвязи параметров вентиляции и распространенности эмфиземы (таблица 39) показал, что при диффузной эмфиземе отмечались более низкие значения исходного (до БДТ) ОФВ1 (45,7% д.в.), более высокие значения ООЛ (169,5% д.в.), что свидетельствует о более выраженных обструктивных нарушениях. В то же время, значение ОФВ1 через 30 мин после ингаляции ФКГИ был достоверно более высоким при фокальной эмфиземе (73,8% д.в.), чем при мультифокальной (59,5% д.в.) и диффузной (53,9% д.в.),



что говорит о том, что больные с фокальной – менее распространенной эмфиземой, лучше реагируют на ФКГИ.

Таблица 39-Взаимосвязь распространенности эмфизематозных булл и параметров ФВД больных до лечения ФКГИ (ANOVA, M±SD)

Параметры ФВД	Диффузная эмфизема (n=22)	Мульти-фокальная эмфизема (n=15)	Фокальная эмфизема (n=5)	F, p
ОФВ1 исх., % д.в.	45,7±15,45	51,2±13,9	60,6±5,41	F=2,43 p=0,10
ОФВ1 после БДТ, % д.в.	53,9±15,53	59,5±12,8	73,8±5,84	F=4,30 p=0,0205*
ООЛ, % д.в.	169,5±70,02	155,1±68,5	128,0±48,5	F=0,805 p=0,454
ОЕЛ, % д.в.	112,1±23,8	105,9±23,1	120,8±20,6	F=0,834 p=0,442
Raw tot, % д.в.	208,9±103,64	219,7±132,6	155,4±24,5	F=0,646 p=0,529
Raw tot, кПа/л/сек	0,294±0,143	0,319±0,207	0,218±0,037	F=0,707 p=0,499

\* - достоверность

Статистический анализ не выявил взаимосвязи случая ТБЛ и тяжести ХОБЛ согласно классификации ABCD (таблица 40). У вновь выявленных больных тип А (41,7%) и В (58,3%) встречался в равной мере, при хроническом ТБЛ преобладал тип В (72,7%), при рецидиве несколько чаще выявлялся тип D (53,8%).

Таблица 40-Распределение больных подгруппы ФКГИ с разными случаями ТБЛ по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
Новый случай	10(41,7%)	14(58,3%)	-	0
Хронический ТБЛ	2(18,2%)	8(72,7%)	-	1(9,1%)
Рецидив	4(30,8%)	7(15,4%)	-	2(53,8%)
Chi квадрат Пирсона=5,04; p=0,28				

Оценка взаимосвязи выраженности деструкции в легких с типом ABCD также не выявил достоверных отличий (таблица 41). Во всех подгруппах (РДТ, ОДТ, без деструкции) преобладал тип В ХОБЛ (соотв. 80,0%, 48,2%, 66,7%) и отсутствовал тип С.

Таблица 41-Распределение больных подгруппы ФКГИ с разной выраженностью деструкции в легких по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
РДТ	2(13,3%)	12(80,0%)	-	1(6,7%)
ОДТ	12(44,4%)	13(48,2)	-	2(7,4%)
Без деструкции	2(33,3%)	4(66,7%)	-	0(0%)
Хи квадрат Пирсона=4,9; p=0,297				

При использовании для анализа в качестве критерия тяжести ХОБЛ величины ОФВ1 (спирометрическая классификация), также не выявлена связь тяжести деструкции с тяжестью ХОБЛ (таблица 42). Во всех подгруппах (РДТ, ОДТ, без деструкции) преобладала среднетяжелая ХОБЛ (соотв. 66,7%, 66,7%, 66,7%).

Таблица 42-Распределение больных подгруппы ФКГИ с разной выраженностью деструктивного процесса в легких по тяжести ХОБЛ (спирометрическая классификация) (%)

Случай ТБ	Легкая ХОБЛ	Средне-тяжелая ХОБЛ	Тяжелая ХОБЛ	Крайне-тяжелая ХОБЛ
РДТ	0(0%)	10(66,7%)	4(26,7%)	1(6,7%)
ОДТ	1(3,7%)	18(66,7%)	6(22,2%)	2(7,4%)
Без деструкции	1(16,7%)	4(66,7%)	1(16,7%)	0(0%)
Хи квадрат Пирсона=3,52; p=0,74				

Таким образом, в подгруппе больных, принимавших ФКГИ, не выявлено влияния распространенности деструктивного процесса ТБЛ, характера ТБЛ согласно классификации случая на параметры, как бронхиальной проходимости (ОФВ1, Raw tot), так и параметры, отражающие выраженность рестриктивного синдрома (ОЕЛ, ООЛ).

Как и в случае с подгруппой, принимавшей ГЛБ, в этой подгруппе основным фактором негативного влияния была выраженность эмфиземы. При менее распространенной эмфиземе (фокальная) отмечались более высокие исходные значения ОФВ1(%) и более выраженный бронхолитический эффект ФКГИ через 30 мин ингаляции.

## Оценка динамики показателей ФВД

ФКГИ относится к группе бронхорасширяющих лекарственных средств с двойной бронходилатацией (ДДАХ + ДДБА) с быстрым началом действия (через 5-10 мин), пиком эффекта через 2 ч. и длительностью действия 24 ч.

Дизайн оценки влияния ФКГИ на параметры внешнего дыхания был аналогичным подгруппе с ГлБ. Проведена оценка динамики показателей спирометрии в 1-й день (через 15, 30, 120 мин после ингаляции ФКГИ), 2-й (23 ч 45 мин) день, через 1 мес., 2 мес., 3 мес. курсового лечения (в конце периода дозирования – 23 ч 45 мин) (таблица 43).

Выявлена положительная динамика как в 1-й, 2-й день, так и в течение 1-3 мес. всех показателей спирометрии. Так прирост ФЖЕЛ в сравнении с исходным до ингаляции значением нарастал с +11,52% через 15 мин до +14,6% через 120 мин, держался существенно выше исходного в конце периода дозирования на 2-й день (+8,2%), через 1 мес. (+10,3%), 2 мес. (+12,8%) и 3 мес. (+10,9%).

Динамика ОФВ1 была значительно выше 12% (значимый уровень коэффициента бронходилатации) уже через 15 мин после ингаляции ФКГИ в 1-й день (+17,1%), нарастала к 120-й мин (+23,1%) и держалась существенно выше 12% через 23 ч 45 мин на второй день (+16,6%), через 1 мес. (+18,8%), 2 мес. (+17,1%) и 3 мес. (+18,7%) лечения. Аналогичная динамика выявлена для ПОС – соотв. +12,1%, +13,1%, +23,7%, +10,8%, +18,9%, +13,8%, +8,5%.

Динамика МОС50 в сравнении с исходным значением была также положительной во всех точках исследования кроме 3 мес. и варьировала от +24,4% через 2 мес. лечения до +40,4% в 1-й день через 15 мин. после ингаляции ФКГИ.

Проведена оценка динамики параметров бодиплетизмографии на ингаляцию ФКГИ (таблица 44).

Таблица 43-Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	ФЖЕЛ, л M±SD	ОФВ1, л M±SD	ПОС, л/сек M±SD	МОС50, л/сек M±SD
Исходно, до ФКГИ (n=48)	3,46±0,94	1,76±0,55	3,83±1,19	1,01±0,42 (n=45)
Через 15 мин (n=)	3,84±1,10	2,04±0,59	4,22±1,2	1,39±0,55
динамика к исх. (%)	+11,52±15,3	+17,1±12,21	+12,1±16,9	+40,4±27,8
	t=-5,09 p<0,0001*	t=-9,84 p<0,0001*	t=-5,21 p<0,0001*	t=-9,4 p<0,0001*
Исходно, до ФКГИ	3,46±0,94	1,76±0,55	3,83±1,19	1,01±0,42
Через 30 мин (n=48)	3,86±0,97	2,09±0,59	4,25±1,14	1,31±0,55
динамика к исх. (%)	+12,8±13,45	+20,8±13,0	+13,1±13,9	+30,9±20,9
	t=-6,43 p<0,0001*	t=-11,8 p<0,0001*	t=-5,28 p<0,0001*	t=-8,9 p<0,0001*
Исходно, до ФКГИ	3,49±0,94	1,77±0,55	3,84±1,23	1,01±0,43
Через 120 мин (n=45)	3,95±1,06	2,14±0,64	4,64±1,30	1,34±0,61
динамика к исх. (%)	+14,6±17,45	+23,1±18,11	+23,7±23,2	+34,8±31,4
	t=-5,26 p<0,0001*	t=-8,4 p<0,0001*	t=-7,61 p<0,0001*	t=-6,2 p<0,0001*
Через 23 ч 45 мин	3,73±0,93	2,04±0,58	4,22±1,33	1,27±0,50
динамика к исх. (%)	+8,2±13,98	+16,6±14,4	+10,8±17,4	+26,8±23,8
	t=-4,02 p=0,00022*	t=-8,15 p<0,0001*	t=-3,8 p=0,0004*	t=-6,9 p<0,0001*
Исходно	3,34±0,93	1,69±0,55	3,68±0,99	0,98±0,43
через 1 мес. (n=31)	3,65±0,97	1,98±0,59	4,31±1,11	1,24±0,53 (n=28)
динамика к исх. (%)	+10,3±0,14	+18,8±14,7	+18,9±17,0	+29,5±25,9
	t=-4,47 p=0,0001*	t=-8,34 p<0,0001*	t=-6,2 p<0,0001*	t=-5,58 p<0,0001*
Исходно	3,39±0,92	1,71±0,50	3,85±0,98	0,99±0,40
через 2 мес. (n=22)	3,77±1,02	2,0±0,64	4,37±1,23	1,23±0,53 (n=19)
динамика к исх. (%)	+12,8±18,9	+17,1±18,2	+13,8±17,7	+24,4±26,9
	t=-3,12 p=0,0051*	t=-4,68 p=0,00012*	t=-4,02 p=0,0006*	t=-3,9 p=0,0008*
Исходно	3,65±0,59	1,84±0,37	4,12±0,94	0,99±0,29 (n=11)
через 3 мес. (n=11)	4,05±0,82	2,16±0,53	4,47±1,34	1,27±0,46
динамика к исх. (%)	+10,9±12,68	+18,7±22,4	+8,5±21,7	+31,7±40,1
	t=-2,98 p=0,013*	t=-2,65 p=0,024*	t=-1,2 p=0,25	t=-2,19 p=0,052

\* - достоверность

Параметры Raw tot, ООЛ, ФОЕ значимо отреагировали на ингаляцию ФКГИ прежде всего в 1-й день и в конце периода дозирования (2-й день), в то время как в большинстве других точек исследования динамика была недостоверной.

Таблица 44-Исходные значения и динамика показателей бодиплетизмографии через 23 ч 45 мин (2-й д), 30 дней, 60 дней, 90 дней ингаляции ФКГИ больных ТБЛ+ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	Raw tot кПа/л/сек	ОЕЛ, л	ООЛ, л	ФОЕ, л
Исходно	0,294±0,169	7,37±1,50	3,21±1,18	4,68±1,23
Через 120 мин (n=35)	0,202±0,138	7,19±1,52	2,82±1,08	4,40±1,05
динамика к исх. (%)	-24,8±49,6	-1,5±14,4	-6,7±31,8	-4,4±15,6
	t=4,76 p=0,00003*	t=1,0 p=0,323	t=2,32 p=0,025*	t=2,3 p=0,027*
Исходно	0,301±0,167	7,12±1,81	3,17±1,34	4,55±1,45
Через 23 ч 45 мин (n=36)	0,253±0,165	6,79±1,45	2,72±1,46	4,25±1,37
динамика к исх. (%)	-12,3±35,4	-0,9±24,6	-10,9±30,4	-5,6±13,1
	t=3,05 p=0,0043*	t=1,65 p=0,107	t=2,66 p=0,011*	t=3,10 p=0,0037*
Исходно	0,337±0,187	7,07±1,88	3,23±1,23	4,75±1,49
Через 1 мес. (n=39)	0,296±0,189	7,05±1,61	3,09±1,38	4,29±1,26
динамика к исх. (%)	-3,2±46,9	+3,8±27,2	-0,60±48,5	-7,7±17,8
	t=1,60 p=0,118	t=0,09 p=0,928	t=0,88 p=0,38	t=2,84 p=0,008*
Исходно	0,318±0,167	7,19±1,88	3,17±1,23	4,94±1,59
Через 2 мес. (n=23)	0,290±0,182	7,14±1,80	2,87±1,43	4,59±1,29
динамика к исх. (%)	-0,5±45,3	+3,8±31,0	-9,5±38,0	-4,9±15,5
	t=0,995 p=0,330	t=0,130 p=0,897	t=1,27 p=0,21	t=1,95 p=0,063
Исходно	0,292±0,129	7,02±2,07	3,24±1,15	4,89±1,08
Через 3 мес. (n=11)	0,229±0,092	7,54±1,63	3,02±1,38	5,02±1,04
динамика к исх. (%)	-16,0±45,3	+14,9±40,4	-1,3±48,5	+3,4±9,8
	t=1,97 p=0,076	t=-1,34 p=0,207	t=0,57 p=0,57	t=-0,91 p=0,38

\* - достоверность

Наиболее значимая отрицательная динамика (уменьшение сопротивления) Raw tot выявлена в 1-й день через 120 мин после ингаляции ФКГИ (-24,8%), сохранялась на значимом уровне в конце периода дозирования на 2-й день (-12,3%), что свидетельствовало о сохранении бронхолитического эффекта препарата.

Динамика ОЕЛ колебалась от отрицательной (-1,5%) – через 120 мин., до положительной (+14,9%) – через 3 мес. и была статистически незначимой.

Величина ООЛ, снизилась в 1-й день через 120 мин (-6,7%) ( $t=2,32$ ;  $p=0,025$ ) и через 23 ч 45 мин (-10,9%) ( $t=2,66$ ;  $p=0,011$ ), что свидетельствовало об уменьшении воздушной ловушки. Динамика ООЛ была отрицательной через 2 мес. (-9,5%), но была статистически незначимой.

Отмечено снижение ФОЕ в 1-й день после ингаляции ФКГИ через 120 мин (-4,4%) ( $p=0,027$ ), эффект сохранялся через 23 ч 45 мин (-5,6%) ( $p=0,0037$ ) в 1-й день и через 1 мес. (-7,7%) ( $p=0,08$ ).

Таким образом, значимый бронхолитический эффект ФКГИ проявлялся как ростом показателей, отражающих нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1, ПОС, МОС50, Raw tot), так и снижением ООЛ, ФОЕ, как проявление уменьшения воздушной ловушки.

Проведено исследование взаимосвязи особенностей ТБЛ и ХОБЛ, способных повлиять на выраженность бронхолитического эффекта ФКГИ.

Не выявлена связь количества эозинофилии (число эозинофилов в мм<sup>3</sup> более 300 клеток) и динамики ОФВ1 в течение 1 дня после ингаляции ФКГИ (таблица 45).

Таблица 45-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ФКГИ в зависимости от выраженности эозинофилии периферической крови больных ТБЛ (ANOVA)

Фактор	$\Delta$ ОФВ1(%) через 15 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 30 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 120 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Эозинофилов > 300 мм <sup>3</sup> (n=12)	14,7±10,5	18,7±11,1	20,9±13,7	14,9±13,2
Эозинофилов < 300 мм <sup>3</sup> (n=33)	17,8±12,2	21,1±13,0	24,6±19,8	18,3±14,0
	F=0,595 p=0,444	F=0,514 p=0,476	F=0,326 p=0,570	F=0,481 p=0,491

У больных с числом эозинофилов менее 300 клеток в мм<sup>3</sup>, динамика ОФВ1 через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин была несколько выше (соотв. +17,8%, +21,1%, +24,6%, +18,3%), чем при эозинофилии (соотв. +14,7%, +18,7%, +20,9%, +14,9%). Отличие статистически не значимо.

Выявлена корреляция исходного (до ФКГИ) значения ОФВ1 (%) и динамики ОФВ1 на 2-й день после ингаляции – в конце периода дозирования (23 ч 45 мин) ( $r=-0,441$ ;  $p<0,002$ ) (рисунок 6), через 1 мес. лечения ( $r=-0,653$ ;  $p<0,040$ ).

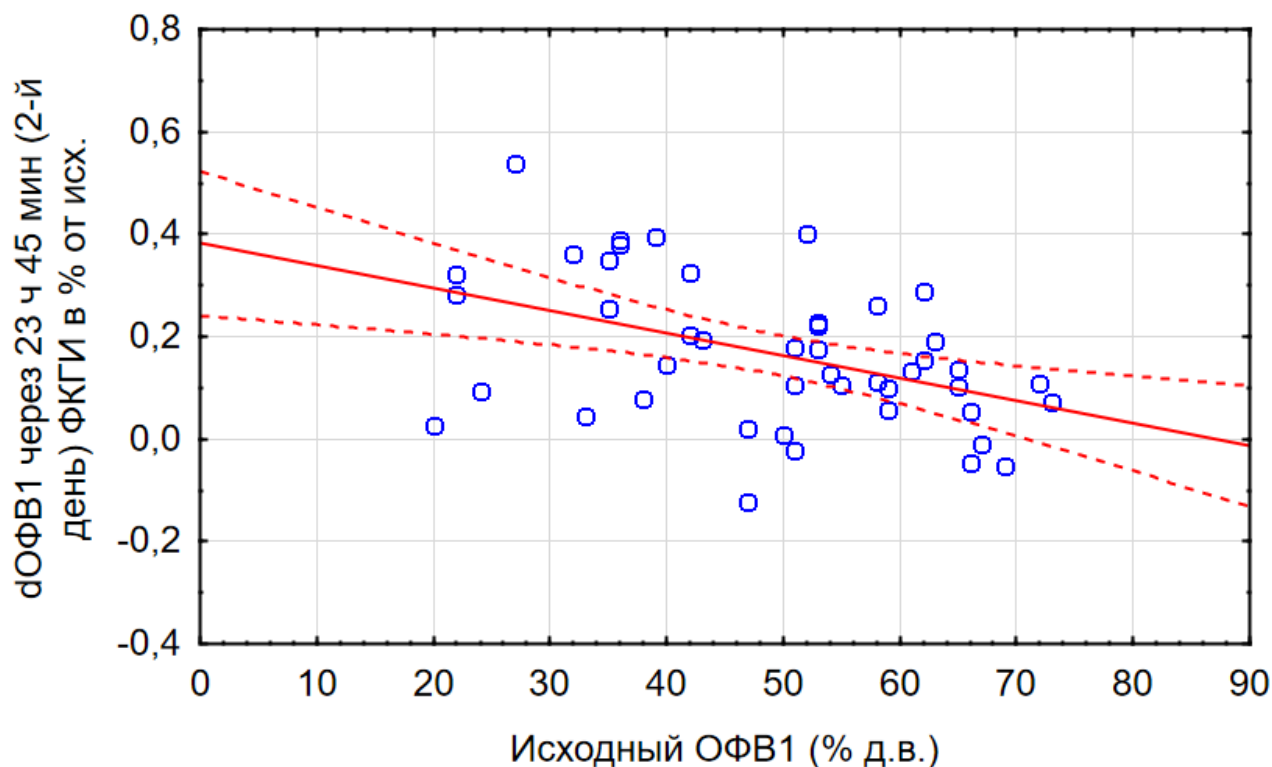


Рис. 6-Корреляция динамики ОФВ1 на 2-й день (23 ч 45 мин) после ингаляции ФКГИ и исходного значения ОФВ1 (%) до лечения ( $n=45$ ) ( $r=-0,441$ ;  $p=0,002$ )

Выявлена связь динамики ОФВ1 и выраженности деструктивного процесса (таблица 46). Наиболее выраженный прирост ОФВ1 отмечен у больных без деструкции (от +30,0% до +40,5%), наименьший – при ограниченном деструктивном ТБЛ (от +12,6% до +17,4%). Отличия в подгруппах – достоверные в 1-й день после ингаляции ФКГИ через 15, 30 и 120 мин.

Таблица 46-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ФКГИ в зависимости от выраженности деструктивного процесса ТБЛ (ANOVA)

Фактор	$\Delta$ ОФВ1(%) через 15 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 30 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 120 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
РДТ ( $n=16$ )	+20,0 $\pm$ 12,2	+21,9 $\pm$ 13,8	+26,2 $\pm$ 19,4	+17,2 $\pm$ 14,6
ОДТ ( $n=27$ )	+12,6 $\pm$ 9,2	+16,8 $\pm$ 10,1	+17,4 $\pm$ 12,7	+13,4 $\pm$ 12,0
Без деструкции ( $n=6$ )	+30,0 $\pm$ 13,3	+34,7 $\pm$ 12,9	+40,5 $\pm$ 24,1	+29,2 $\pm$ 19,1
	F=7,23 $p=0,0018^*$	F=5,78 $p=0,0057^*$	F=4,42 $p=0,0179^*$	F=2,79 $p=0,072$

\* - достоверность

Характер ТБЛ, согласно классификации случая, также оказывал влияние на динамику ОФВ1 (таблица 47). Более выраженный прирост ОФВ1 отмечен через 15 мин после ингаляции ФКГИ в 1-й день у больных с новым случаем (+20,6%) и хроническим ТБЛ (+19,1%) в сравнении с рецидивом (+8,8%) ( $F=4,92$ ;  $p=0,0115$ ).

Таблица 47-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ФКГИ в зависимости от случая ТБЛ (ANOVA)

Параметр ТБЛ	$\Delta$ ОФВ1(%) через 15 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 30 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 120 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Новый случай ТБЛ (n=24)	+20,6±11,3	+23,0±12,5	+27,5±19,4	+19,9±15,1
Хронический ТБЛ (n=12)	+19,1±12,0	+23,1±14,5	+23,7±15,3	+15,8±14,7
Рецидив ТБЛ (n=13)	+8,8±10,1	+14,2±10,5	+12,8±14,1	+10,9±11,2
	$F=4,92$ $p=0,0115^*$	$F=2,34$ $p=0,106$	$F=2,68$ $p=0,079$	$F=1,59$ $p=0,215$

\* - достоверность

В то же время не выявлена взаимосвязь распространенности эмфиземы и выраженности бронхолитического эффекта ФКГИ (таблица 48). Несколько более выраженный прирост ОФВ1 в 1-й день после ингаляции ФКГИ был выявлен при диффузной эмфиземе (в интервале от +16,6% до +22,8%) в сравнении с мультифокальной (в интервале от +14,7% до 18,6%), но отличия – статистически недостоверные.

Таблица 48-Динамика ОФВ1 в течение 1-го дня после ингаляции ФКГИ в зависимости от выраженности эмфиземы (ANOVA)

Эмфизема	$\Delta$ ОФВ1(%) через 15 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 30 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 120 мин	$\Delta$ ОФВ1(%) через 23 ч 45 мин
Диффузная (n=22)	+17,8±12,9	+20,3±12,1	+22,8±15,7	+16,6±15,1
Мультифокальная (n=16)	+15,4±10,5	+18,6±12,2	+18,5±12,9	+14,7±11,7
Фокальная (n=5)	+15,3±7,6	+22,3±10,7	+28,7±26,9	+19,7±14,3
	$F=0,223$ $p=0,8$	$F=0,212$ $p=0,809$	$F=0,789$ $p=0,461$	$F=0,266$ $p=0,767$

Анализ корреляции динамики ОФВ1 через 30 мин в 1-й день после ингаляции ФКГИ и исходного значения СОЭ до лечения не выявил взаимосвязи ( $r=-0,226$ ;  $p=0,149$ ).



Таким образом, анализ показал, что более выраженным бронхолитический эффект от ФКГИ (на основе динамики ОФВ1) был у больных ГЛБ без деструкции, новым случаем и более низкими исходными значениями ОФВ1. В то же время не выявлена связь динамики ОФВ1 с распространенностью эмфизематозный булл, количеством эозинофилов периферической крови более 300 клеток в мм<sup>3</sup>, СОЭ.

Глава 4.3. Сравнительная оценка влияния на параметры внешнего дыхания фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола с гликопирронием бромида в виде монотерапии

Динамика ФЖЕЛ была выше на ингаляцию ГЛБ в 1-й день, в то время как на ингаляцию ФКГИ – в конце периода дозирования через 2 и 3 мес. Отличия статистически не значимы (таблица 49). Динамика ОФВ1 на ингаляцию ФКГИ была выше во всех точках исследования, причем разница в приросте ОФВ1 была более выраженной через 1, 2 и 3 мес. лечения. Отличия статистически не значимы.

Динамика МОС50 была чаще более выраженной после ингаляции ФКГИ, причем через 1 мес. лечения отличия за счет более низкого прироста МОС50 на ГЛБ были статистически значимыми ( $t=-2,04$ ;  $p=0,046$ ).

Было выявлено статистически значимое более выраженное снижение ФОЕ на ингаляцию ФКГИ в конце периода дозирования во 2-й день ( $t=1,96$ ;  $p=0,05$ ) и через 1 мес. лечения ( $t=2,03$ ;  $p=0,047$ ) (таблица 50).

Бронхиальное сопротивление дыхательных путей (Raw tot) сильнее снижалось на ГЛБ. Отличия недостоверны. Динамика ОЕЛ – одного из основных показателей гиперинфляции и рестрикции – в процесс лечения обоими препаратами была незначительной, отличия недостоверны. Анализ не выявил отличий между препаратами в динамике ООЛ.

Таблица 49-Динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ и ГлБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, независимые переменные)

Параметр ФВД	$\Delta$ ФЖЕЛ, л M $\pm$ SD	$\Delta$ ОФВ1, л M $\pm$ SD	$\Delta$ ПОС, л/сек M $\pm$ SD	$\Delta$ МОС50, л/сек M $\pm$ SD
Через 15 мин 1-й день				
ФКГИ (n=48)	+11,5 $\pm$ 15,3	+17,1 $\pm$ 12,2	+12,1 $\pm$ 16,9	+40,4 $\pm$ 27,8
ГлБ (n=39)	+17,2 $\pm$ 29,8	+14,9 $\pm$ 13,8	+8,3 $\pm$ 23,6	+40,8 $\pm$ 35,6
	t=1,14 p=0,256	t=-0,781 p=0,436	t=-0,885 p=0,378	t=0,063 p=0,949
Через 30 мин 1-й день				
ФКГИ (n=48)	+12,8 $\pm$ 13,4	+20,8 $\pm$ 13,0	+13,1 $\pm$ 13,9	+30,9 $\pm$ 20,9
ГлБ (n=38)	+17,4 $\pm$ 28,9	+18,3 $\pm$ 16,8	+13,1 $\pm$ 21,2	+23,3 $\pm$ 35,3
	t=0,97 p=0,331	t=-0,759 p=0,449	t=0,023 p=0,981	t=-1,2 p=0,230
Через 120 мин 1-й день				
ФКГИ (n=45)	+14,6 $\pm$ 17,4	+23,1 $\pm$ 18,1	+23,8 $\pm$ 23,2	+34,8 $\pm$ 31,3
ГлБ (n=38)	+20,5 $\pm$ 29,7	+22,8 $\pm$ 17,7	+22,1 $\pm$ 21,9	+37,1 $\pm$ 39,2
	t=1,12 p=0,263	t=-0,082 p=0,93	t=-0,341 p=0,733	t=0,28 p=0,773
Через 23 ч 45 мин 2-й день				
ФКГИ (n=45)	+8,2 $\pm$ 13,9	+16,6 $\pm$ 14,4	+10,8 $\pm$ 17,4	+26,8 $\pm$ 23,8
ГлБ (n=38)	+6,4 $\pm$ 12,7	+11,2 $\pm$ 10,9	+10,9 $\pm$ 16,0	+21,0 $\pm$ 26,2
	t=-0,62 p=0,534	t=-1,88 p=0,06	t=0,024 p=0,981	t=-1,03 p=0,302
Через 1 мес.				
ФКГИ (n=31)	+10,3 $\pm$ 14,4	+18,8 $\pm$ 14,7	+18,9 $\pm$ 17,1	+29,5 $\pm$ 25,9
ГлБ (n=27)	+12,7 $\pm$ 19,2	+13,1 $\pm$ 19,2	+16,5 $\pm$ 28,3	+12,8 $\pm$ 34,2
	t=0,567 p=0,572	t=-1,28 p=0,204	t=-0,409 p=0,683	t=-2,04 p=0,046*
Через 2 мес.				
ФКГИ (n=19)	+12,8 $\pm$ 18,9	+17,0 $\pm$ 18,2	+13,8 $\pm$ 17,7	+24,4 $\pm$ 26,9
ГлБ (n=21)	+5,8 $\pm$ 9,5	+9,4 $\pm$ 6,6	+14,1 $\pm$ 15,5	+16,2 $\pm$ 21,8
	t=-1,53 p=0,132	t=-1,82 p=0,075	t=0,048 p=0,961	t=-1,07 p=0,289
Через 3 мес.				
ФКГИ (n=11)	+10,9 $\pm$ 12,7	+18,7 $\pm$ 22,4	+8,5 $\pm$ 21,7	+31,8 $\pm$ 40,1
ГлБ (n=19)	+6,1 $\pm$ 9,9	+11,7 $\pm$ 14,8	+20,8 $\pm$ 25,0	+21,8 $\pm$ 29,1
	t=-1,15 p=0,259	t=-1,03 p=0,309	t=1,35 p=0,187	t=-0,78 p=0,438

\* - достоверность

Таблица 50-Динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ и ГЛБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, независимые переменные)

Параметр ФВД	$\Delta R_{aw\ tot}$ кПа/л/сек	$\Delta O_{EЛ}$ , л	$\Delta O_{OЛ}$ , л	$\Delta F_{OЕ}$ , л
Через 23 ч 45 мин 2-й день				
ФКГИ (n=36)	-12,3±35,4	-0,96±24,7	-10,9±30,4	-5,6±13,1
ГЛБ (n=37)	-18,5±24,9	+0,51±12,2	+0,8±27,2	+2,2±19,9
	t=-0,87 p=0,385	t=0,323 p=0,746	t=1,73 p=0,086	t=1,96 p=0,05*
Через 1 мес.				
ФКГИ (n=30)	-3,2±46,9	+3,8±27,2	-0,6±48,5	-7,6±17,8
ГЛБ (n=27)	-15,2±25,5	-1,5±9,1	-13,5±24,4	+0,7±12,2
	t=-1,17 p=0,244	t=-0,98 p=0,329	t=-1,24 p=0,218	t=2,03 p=0,047*
Через 2 мес.				
ФКГИ (n=22)	-0,5±45,3	+3,8±31,0	-9,5±38,0	-4,9±15,5
ГЛБ (n=21)	-10,0±29,0	+3,0±13,8	-9,8±25,6	-2,5±12,2
	t=-8,16 p=0,418	t=-0,096 p=0,923	t=-0,35 p=0,972	t=0,556 p=0,580
Через 3 мес.				
ФКГИ (n=11)	-16,0±30,3	+14,9±40,4	-1,3±48,5	+3,4±9,8
ГЛБ (n=19)	-16,5±36,7	-0,4±8,2	-11,2±18,3	-2,2±12,1
	t=-0,04 p=0,967	t=-1,61 p=0,117	t=-0,805 p=0,427	t=-1,31 p=0,197

\* - достоверность

Проведено сравнение больных 1-й и 2-й групп по параметрам вентиляции (таблица 51). Анализ не выявил отличий между группами по ФЖЕЛ (71,0% д.в. и 73,7% д.в.), ОФВ1 (52,6% д.в. и 48,2% д.в.). В то же время во 2-й группе выявлено более низкое значение ОФВ1/ФЖЕЛ (57,9% и 51,0%) (t=3,16; p=0,0021), более высокое значение ОЕЛ (99,0% д.в. и 112,0% д.в.) (t=-3,1; p=0,0026) и ООЛ (143,2% д.в. и 167,7% д.в.) (t=-2,089; p=0,0397), что свидетельствует о более выраженных обструктивных нарушениях.

Таблица 51-Сравнение исходных (до лечения) параметров ФВД 1-й (ФКГИ) и 2-й (ГЛБ) группы больных ТБЛ (Стьюдент, независимые переменные)

Параметр ФВД	ФЖЕЛ, % д.в.	ОФВ1, % д.в.	ОФВ1/ ФЖЕЛ, %	ОЕЛ, % д.в.	ООЛ, % д.в.
Группа 2 (ФКГИ) (n=48)	73,7±18,3	48,2±14,6	51,0±9,1	112,0±21,0	167,7±59,4
Группа 1 (ГЛБ) (n=39)	71,0±15,7	52,6±13,8	57,9±11,2	99,0±16,9	143,2±47,0
	t=-0,737 p=0,462	t=1,4 p=0,159	t=3,16 p=0,0021*	t=-3,1 p=0,0026*	t=-2,089 p=0,0397*

Не было выявлено отличий между группами по тяжести ХОБЛ. Частота типов ABCD меду 1-й и 2-й группой не отличалась (таблица 52). В обеих группах преобладали больные типа А (28,2% и 33,3%) и В (51,3% и 60,4%).

Таблица 52-Распределение больных 1-й (ФКГИ) и 2-й (ГлБ) группы по тяжести ХОБЛ (классификация по типам ABCD) (%)

Случай ТБ	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
Группа 2 (ФКГИ) (n=48)	16(33,3%)	29(60,4%)	0	3(6,3%)
Группа 1 (ГлБ) (n=39)	11(28,2%)	20(51,3%)	3(7,7%)	5(12,8%)
Chi квадрат Пирсона =5,20; p=0,157				

Аналогичные результаты получены при анализе распределения больных обеих групп по тяжести ХОБЛ согласно спирометрической классификации (таблица 53). В обеих группах преобладали больные среднетяжелой (по 66,7%) и тяжелой ХОБЛ (22,9% и 17,9%).

Таким образом, во 2-й группе исходные (до лечения) параметры спирометрии были более низкими, однако эти отличия были незначительными, в результате чего в рамках классификации ХОБЛ по тяжести отличия между группами не отсутствовали.

Таблица 53-Распределение больных 1-й (ФКГИ) и 2-й (ГлБ) группы по тяжести ХОБЛ (спирометрическая классификация) (%)

Случай ТБ	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая	Крайне-тяжелая
Группа 2 (ФКГИ) (n=48)	5(12,8%)	26(66,7%)	7(17,9%)	1(2,6%)
Группа 1 (ГлБ) (n=39)	2(4,2%)	32(66,7%)	11(22,9%)	3(6,2%)
Chi квадрат Пирсона =2,89; p=0,408				

### **Сравнительное исследование влияния на параметры ФВД фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромидом с ФКГИ**

С целью сравнения с эффективностью ФКГИ проведено исследование влияния на параметры внешнего дыхания больных той же группы (принимавших ФКГИ) комбинации БАКД (фенотерола, 50 мкг) и АХКД (ипратропия бромидом, 20 мкг) (ФКФИБ) в виде дозированного аэрозольного ингалятора. ФКФИБ применяли в виде однократной ингаляции двух указанных

выше доз. Оценка параметров внешнего дыхания проводилась в соответствии с тем же дизайном – исходно до, через 15, 30, 120 мин и через 23 ч 45 мин.

Динамика основных показателей вентиляции в течение 120 мин после ингаляции ФКФИБ была положительной, в то время как через 23 ч 45 мин - отсутствовала (таблица 54), что подтверждает её эффективность как комбинации бронхолитиков короткого действия.

Таблица 54-Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКФИБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	ФЖЕЛ, л M±SD	ОФВ1, л M±SD	ПОС, л/сек M±SD	МОС50, л/сек M±SD
Исходно, до ФКФИБ (n=20)	3,75±0,85	1,88±0,51	4,11±1,19	1,03±0,375
Через 15 мин	4,28±1,08	2,17±0,50	4,64±1,14	1,43±0,41
динамика к исх. (%)	+15,3±23,5	+17,1±12,3	+15,1±15,6	+45,4±33,4
	t=-2,96 p=0,0079*	t=-6,67 p=0,00002*	t=-3,95 p=0,00084*	t=-731 p=0,00001*
Исходно, до ФКФИБ (n=20)	3,75±0,85	1,88±0,51	4,11±1,19	1,03±0,375
Через 30 мин	4,28±1,15	2,20±0,48	4,89±1,12	1,26±0,39
динамика к исх. (%)	+15,4±24,7	+19,4±14,9	+22,1±18,3	+28,4±31,7
	t=-2,75 p=0,0125*	t=-6,42 p=0,00004*	t=-5,80 p=0,000014*	t=-2,8 p=0,0111*
Исходно, до ФКФИБ (n=19)	3,72±0,86	1,84±0,49	4,03±1,16	0,99±0,33
Через 120 мин	4,21±1,11	2,19±0,46	4,82±1,17	1,48±0,44
динамика к исх. (%)	+14,7±26,3	+22,3±19,5	+22,6±21,4	+60,2±60,1
	t=-2,43 p=0,0257*	t=-5,35 p=0,00004*	t=-4,79 p=0,00014*	t=-5,0 p=0,00009*
Исходно, до ФКФИБ (n=11)	3,66±0,96	1,76±0,58	3,85±1,22	0,96±0,41
Через 23 ч 45 мин (n=11)	3,63±1,01	1,73±0,60	4,02±1,48	0,93±0,39
динамика к исх. (%)	-1,4±3,2	-2,5±4,8	+3,2±8,1	-1,5±17,5
	t=1,11 p=0,289	t=1,4 p=0,19	t=-1,38 p=0,196	t=0,597 p=0,563

\* - достоверность

Прирост ФЖЕЛ через 15, 30 и 120 мин после ингаляции 2 доз ФКФИБ составил соотв. +15,3% (p=0,0079), +15,4% (p=0,0125), +14,7% (p=0,0257). Прирост ОФВ1 был выше 12%, нарастал к 120 мин и составил соотв. +17,1%

( $p=0,0002$ ), +19,4% ( $p=0,0004$ ), +22,3% ( $p=0,00004$ ). Аналогичной была динамика ПОС: соотв. +15,1% ( $p=0,00084$ ), +22,1% ( $p=0,000014$ ), +22,6% ( $p=0,00014$ ). Прирост МОС50 был существенно выше предыдущих показателей и составил соотв. +45,4% ( $p=0,00001$ ), +28,4% ( $p=0,0111$ ), +60,2% ( $p=0,00009$ ).

Динамика этих же показателей через 23 ч 45 мин после ингаляции была в пределах статистической погрешности от -2,5% до +3,2%, что, несомненно, связано с особенностью их фармакодинамики – относятся к препаратам короткого действия.

Соппротивление дыхательных путей (Raw tot) через 120 мин после ингаляции ФКФИБ значительно снизилось (-32,8%) ( $p=0,0038$ ), но существенно не отличалось от исходного через 23 ч 45 мин (-5,5%) ( $p=0,333$ ) (таблица 55). Выявлено достоверное снижение ФОЕ через 120 мин (-9,9%) ( $p=0,0255$ ). ОЕЛ и ООЛ после ингаляции снизились, но их динамика была статистически незначимой (соотв. -7,0% ( $p=0,107$ ), -2,6% ( $p=0,948$ ) и -4,6% ( $p=0,248$ ), -5,3% ( $p=0,811$ )).

Таблица 55-Исходные значения и динамика показателей бодиплетизмографии после ингаляции ФКФИБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, парное сравнение)

Параметр ФВД	Raw tot кПа/л/сек M±SD	ОЕЛ, л M±SD	ООЛ, л M±SD	ФОЕ, л M±SD
Исходно, до ФКФИБ (n=13)	0,221±0,099	8,03±1,69	3,60±1,09	5,12±0,97
Через 120 мин	0,14±0,059	7,29±1,01	3,17±1,0	4,54±1,03
динамика к исх. (%)	-32,8±18,5	-7,0±14,6	-4,6±39,2	-9,9±19,8
	t=3,55з p=0,0038*	t=1,74 p=0,107	t=1,21 p=0,248	t=2,54 p=0,0255*
Исходно, до ФКФИБ (n=9)	0,249±0,118	8,31±184	4,01±0,89	-8,3±13,7
Через 23 ч 45 мин	0,233±0,116	7,89±1,17	3,54±1,38	5,48±0,79
динамика к исх. (%)	-5,5±17,6	-2,6±17,2	-5,3±46,6	5,07±1,27
	t=1,029 p=0,333	t=0,948 p=0,370	t=0,811 p=0,440	t=1,78 p=0,111

\* - достоверность

Таким образом, комбинация фенотерола и ипратропия бромида продемонстрировала высокую эффективность, произошло улучшение

бронхиальной проходимости (динамика ОФВ1 и Raw tot) и уменьшение воздушной ловушки (динамика ФОЕ).

Сравнение динамик показателей спирометрии на ФКГИ и ФКФИБ внутри одной и той же группы больных показала (таблица 56), что ФКГИ и ФКИБ были в равной степени эффективны в течение первых 120 мин в 1-й день после ингаляции обоих лекарственных средств, в то время как спустя 23 ч 45 мин сохранялся эффект ФКГИ, как бронхолитика длительного действия, в отличие от ФКФИБ.

Таблица 56-Динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ и ФКФИБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, парные переменные)

Параметр ФВД	$\Delta$ ФЖЕЛ, л M $\pm$ SD (n=20)	$\Delta$ ОФВ1, л M $\pm$ SD (n=20)	$\Delta$ ПОС, л/сек M $\pm$ SD (n=20)	$\Delta$ МОС50, л/сек M $\pm$ SD (n=20)
Через 15 мин 1-й день				
ФКГИ	+17,25 $\pm$ 18,4	+20,4 $\pm$ 14,5	+10,7 $\pm$ 13,5	+49,3 $\pm$ 32,4
ФКФИБ	+15,3 $\pm$ 23,6	+17,1 $\pm$ 12,3	+15,1 $\pm$ 15,6	+45,4 $\pm$ 33,5
	t=0,297 p=0,769	t=1,33 p=0,196	t=-1,25 p=0,224	t=0,46 p=0,649
Через 30 мин 1-й день				
ФКГИ	+14,3 $\pm$ 17,0	+23,0 $\pm$ 15,6	+12,6 $\pm$ 15,2	+35,0 $\pm$ 20,8
ФКФИБ	+15,4 $\pm$ 24,7	+19,4 $\pm$ 14,9	+22,1 $\pm$ 18,3	+28,4 $\pm$ 31,7
	t=-0,169 p=0,867	t=1,34 p=0,196	t=-2,4 p=0,026*	t=1,0 p=0,328
Через 120 мин 1-й день				
ФКГИ	+17,1 $\pm$ 17,9	+22,3 $\pm$ 17,6	+19,1 $\pm$ 16,8	+35,2 $\pm$ 26,3
ФКФИБ	+14,6 $\pm$ 27,1	+21,3 $\pm$ 19,5	+20,1 $\pm$ 18,9	+58,9 $\pm$ 61,6
	t=0,347 p=0,732	t=0,318 p=0,754	t=-0,196 p=0,846	t=-1,55 p=0,137
Через 23 ч 45 мин 2-й день				
ФКГИ	+7,8 $\pm$ 5,7	+17,2 $\pm$ 11,9	+8,4 $\pm$ 16,7	+30,7 $\pm$ 20,4
ФКФИБ	-1,5 $\pm$ 0,03	-2,5 $\pm$ 0,05	+3,5 $\pm$ 8,4	-2,8 $\pm$ 17,9
	t=3,89 p=0,0036*	t=3,87 p=0,0037*	t=0,666 p=0,521	t=3,07 p=0,0132*

\* - достоверность

Более выраженный прирост в течение первых 120 мин ингаляции ФКГИ в сравнении с ФКФИБ отмечался в отношении ФЖЕЛ, ОФВ1, в то время как ФКФИБ оказывал более выраженное влияние на ПОС, особенно через 30 мин

ингаляции. Статистически значимые отличия между препаратами в динамике параметров выявлены в основном спустя 23 ч 45 мин.

Сравнение динамики показателей бодиплетизмографии (таблица 57) показало, что оба препарата через 120 мин после ингаляции наиболее значительно и в равной мере снижали бронхиальное сопротивление (соотв. -24,8% для ФКГИ и -32,8% для ФКФИБ), ООЛ (соотв. -6,7% и -4,6%), ФОЕ (соотв. -4,3% и -9,8%). Отличия между препаратами статистически незначимы.

Таблица 57-Динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ и ГЛБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, независимые переменные)

Параметр ФВД	$\Delta R_{aw\ tot}$ кПа/л/сек M $\pm$ SD	$\Delta O_{EJ}$ , л M $\pm$ SD	$\Delta O_{OL}$ , л M $\pm$ SD	$\Delta F_{OE}$ , л M $\pm$ SD
Через 120 мин 1-й день				
ФКГИ (n=35)	-24,8 $\pm$ 49,6	-1,5 $\pm$ 14,4	-6,7 $\pm$ 31,8	-4,3 $\pm$ 15,6
ФКФИБ (n=13)	-32,8 $\pm$ 18,5	-6,9 $\pm$ 14,6	-4,6 $\pm$ 39,2	-9,8 $\pm$ 19,8
	t=0,562 p=0,576	t=1,163 p=0,250	t=-0,191 p=0,849	t=1,00 p=0,319
Через 23 ч 45 мин 2-й день				
ФКГИ (n=36)	-12,3 $\pm$ 35,4	-0,95 $\pm$ 24,7	-10,9 $\pm$ 30,4	-5,6 $\pm$ 13,1
ФКФИБ (n=9)	-5,5 $\pm$ 17,6	-2,6 $\pm$ 17,2	-5,3 $\pm$ 46,6	-8,3 $\pm$ 13,7
	t=-0,549 p=0,586	t=0,191 p=0,848	t=-0,445 p=0,658	t=0,553 p=0,582

\* - достоверность

Таким образом, оба препарата оказались, приблизительно, в равной мере эффективными в улучшении параметров спирометрии в течение первых 120 мин после ингаляции, в то время как через 23 ч 45 мин сохранялся эффект только ФКГИ (для  $\Delta O_{FV1}$  +17,2 $\pm$ 11,9 против -2,5 $\pm$ 0,05 для ФКФИБ) (p=0,0037).



## **Глава 5. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом и ХОБЛ**

Глава 5.1. Влияние курсового лечения фиксированной комбинацией гликопиррония бромида / индакатерола и гликопирронием бромида на результаты химиотерапии больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ

Для изучения взаимосвязи результатов курсового лечения ФКГИ и ГлБ и эффективности курса химиотерапии были сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа (основная) включала 26 пациентов, завершивших 2-3 мес. курс бронхолитической терапии (ФКГИ или ГлБ) и стационарный этап (начальная фаза) химиотерапии по поводу ТБЛ; 2-я группа (сравнения) больных (30 чел.), получавших противотуберкулезную ХТ по 1РХТ или 4РХТ без бронхолитической терапии. Группа сравнения формировалась по типу случай-контроль со сходными клинико-рентгенологическими особенностями.

В 1-ю группу (основную) были взяты 9 больных, прошедших 2-3 мес. курс ФКГИ и 17 больных, получавших 2-3 мес. курс ГлБ. 2-я группа пациентов включала 14 больных ТБЛ с МЛУ и 16 больных ТБЛ с сохраненной лекарственной чувствительностью, все больные относились к вновь выявленным случаям ТБЛ.

Общая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 58. Средний возраст больных не отличался между 1-й и 2-й группой и составил соответственно  $51,3 \pm 10,7$  и  $49,8 \pm 12,9$  ( $p=0,641$ ). В 1-й группе (92,3%) больных мужского пола было несколько больше, чем во 2-й группе (76,7%) ( $p=0,111$ ).

Анализ распределения больных по выраженности деструктивного процесса в легких не выявил отличий между группами. В обеих группах преобладали больные с ограниченным деструктивным ТБЛ (61,5% и 56,7%), наименьшее количество составили больные с ограниченным ТБЛ без деструкции (7,7% и 10,0%) ( $p=0,95$ ).

Распределение больных по клиническим формам ТБЛ также не отличалось между группами. В основной группе, как и в группе сравнения

преобладали больные инфильтративным туберкулезом легких (соотв. 84,6% и 83,3%) ( $\chi^2 = 0,169$ ;  $p=0,896$ ).

Таблица 58-Общая характеристика больных 1-й и 2-й групп

Характеристика больных	1-я группа (основная) (n=26)	2-я группа (сравнения) (n=30)	Сравнение
Возраст, годы	51,3±10,7	49,8±12,9	t=0,468 p=0,641
Мужской пол, %	92,3% (24)	76,7% (23)	$\chi^2 = 2,52$ p=0,111
Бактериовыделение, %	61,5% (16)	100% (30)	$\chi^2 = 14,04$ p=0,00017*
Выраженность деструктивного процесса: - ограниченный ТБЛ без деструкции - распространенный ТБЛ без деструкции - ограниченный деструктивный ТБЛ - распространенный деструктивный ТБЛ	7,7% (2) 15,4% (4) 61,5% (16) 15,4% (4)	10,0% (3) 13,3% (4) 56,7% (17) 20,0% (6)	$\chi^2 = 0,346$ p=0,95
Клиническая форма ТБЛ: - Инфильтративный - Диссеминированный	84,6% (22) 15,4% (4)	83,3% (25) 16,7% (5)	$\chi^2 = 0,169$ p=0,896
Тип устойчивости: - МЛУ	51,7% (15)	48,3% (14)	$\chi^2 = 0,678$ p=0,410

\* - достоверность

Группы не отличались между собой по частоте МЛУ ТБ (соотв. 51,7% и 48,3% ( $p=0,410$ )). Спектр лекарственной устойчивости основной группы показан на рисунке 7.

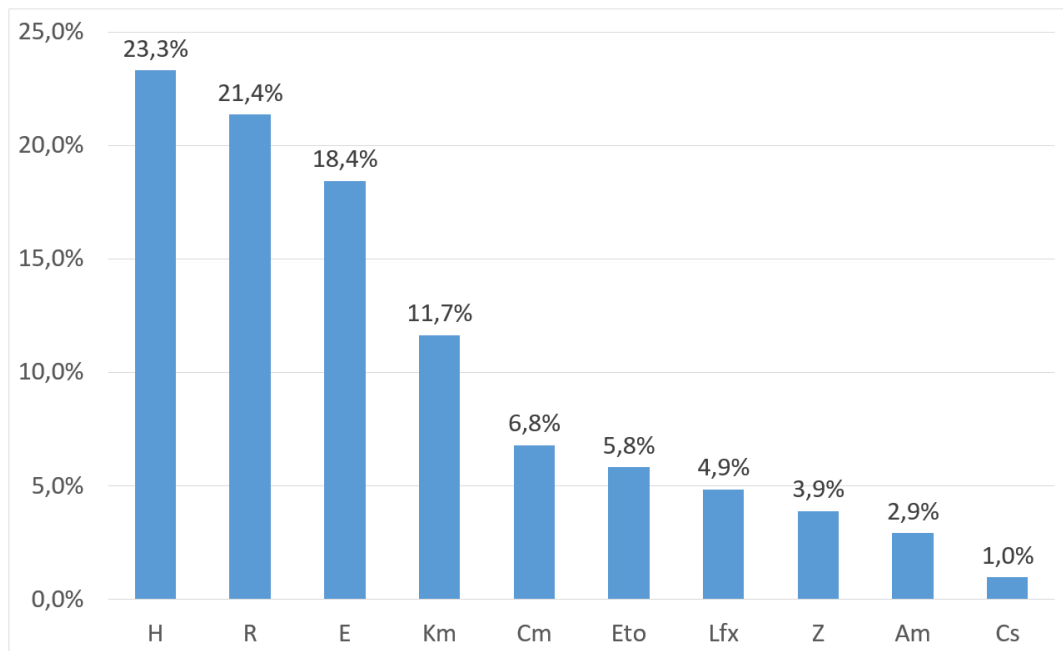


Рис. 7.-Спектр лекарственной устойчивости больных основной группы

Наиболее высокая частота ЛУ выявлена к изониазиду (23,3%), рифампицину (21,4%) и этамбутолу (18,4%) и канамицину (11,7%). Реже выявлялась ЛУ к каприомицину (6,8%), этионамиду (5,8%), левофлоксацину (4,9%). Минимальная частота ЛУ выявлена к амикацину (2,9%) и циклосерину (1,0%).

Для сравнения обеих групп по эффективности химиотерапии использовали следующие критерии – сроки абациллирования, закрытия полостей распада, регрессии рентгенологических проявлений, исчезновения клинической проявлений, нормализации лабораторных показателей. Сравнение проводили отдельно в группах с МЛУ ТБЛ и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (СЛЧ).

Анализ показал, что по срокам прекращения бактериовыделения среди больных с СЛЧ основная группа ( $1,83 \pm 1,37$  мес.) и группа сравнения ( $2,56 \pm 2,8$ ) не отличались между собой ( $t = -0,6$ ;  $p = 0,55$ ) (таблица 59). Доля больных в основной и группе сравнения с прекращением бактериовыделения в течение 4 мес. (соотв. 83,3% и 87,4%), и после 4 мес. (16,7% и 12,5%) интенсивного лечения не отличались между собой ( $p = 0,519$ ).

Таблица 59-Результаты лечения по критерию абациллирования в подгруппах с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ

Период	1-я группа (основная) (M±SD)	2-я группа (сравнения) (M±SD)
Время прекращения бактериовыделения (мес)	$1,83 \pm 1,37$ (n=6)	$2,56 \pm 2,8$ (n=16)
$t = -0,60$ ; $p = 0,55$		
В течении 2 мес. интенсивного лечения (абациллировано)	83,3% (5)	68,7% (11)
В течение 4 мес. интенсивного лечения (абациллировано)	-	18,7% (3)
После 4 мес. интенсивного лечения (абациллировано)	16,7% (1)	12,5% (2)
Хи-квадрат Пирсона=1,30; $p = 0,519$		

Аналогичные результаты относительно сроков прекращения бактериовыделения были получены и в подгруппе с МЛУ ТБЛ (таблица 60). Отличия между 1-й и 2-й группами (62,5% и 71,4% – в течение 4 мес.; 12,5% и

14,3% – в течение 8 мес.; 25,0% и 14,3% – к окончанию основного курса) были статистически незначимыми ( $p=0,821$ ). Среднее время прекращения бактериовыделения было меньше в основной группе, но отличия были статистически незначимыми ( $2,19\pm 1,77$  мес. и  $3,28\pm 5,07$  мес. ( $p=0,56$ )).

Таблица 60-Результаты лечения по критерию абациллирования в подгруппе с МЛУ

Период	1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)
Время прекращения бактериовыделения (мес)	$2,19\pm 1,77$ (n=8)	$3,28\pm 5,07$ (n=14)
$t=-0,58$ ; $p=0,56$		
В течении 4 мес. интенсивного лечения (абациллировано)	62,5% (5)	71,4% (10)
В течение 8 мес. интенсивного лечения (абациллировано)	12,5% (1)	14,3% (2)
К окончанию основного курса лечения	25,0% (2)	14,3% (2)
$\chi^2$ квадрат Пирсона=0,392; $p=0,821$		

В подгруппе с СЛЧ у больных основной группы время закрытия полостей распада было достоверно меньше, чем в группе сравнения (соотв.  $4,37\pm 1,66$  мес. и  $8,2\pm 4,21$  мес. ( $p=0,023$ )) (таблица 61).

Таблица 61-Результаты лечения по критерию закрытия полостей распада в подгруппе с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ

Период	1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)
Время закрытия полостей распада (мес)	$4,37\pm 1,66$ (n=8)	$8,2\pm 4,21$ (n=15)
$t=-2,44$ ; $p=0,023^*$		
Закрытие полостей распада в течение 4 мес. интенсивной фазы	62,5% (5)	20,0% (3)
Закрытие полостей распада в течение 4-8 мес. интенсивной фазы	37,5% (3)	53,3% (8)
Закрытие полостей распада после 8 мес. интенсивной фазы	-	26,7%(4)
$\chi^2$ квадрат Пирсона=5,1; $p=0,07$		

В основной группе на сроках до 4 мес. полости распада закрывались чаще, чем в группе сравнения (соотв. 62,5% и 20,0%), в то время как в группе

сравнения полости распада чаще закрывались после 4 мес. лечения (соотв. 37,5% и 80,0%), однако отличия не достигли значимого уровня ( $p=0,07$ ).

В группе с МЛУ ТБ (таблица 62) время закрытия полостей распада в основной группе было меньше, чем в группе сравнения (соотв.  $6,4\pm 2,26$  мес. и  $10,9\pm 5,32$  мес. ( $p=0,033$ )). В основной группе закрытие полостей распада отмечалось чаще в течение первых 4-8 мес. интенсивной фазы лечения (87,5% против 42,9%), в то время как в группе сравнения – после 8 мес. (12,5% и 57,1%) ( $p=0,12$ ).

Таблица 62-Результаты лечения по критерию закрытия полостей распада в группе с МЛУ ТБЛ

Период	1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)
Время закрытия полостей распада (мес)	$6,4\pm 2,26$ (n=8)	$10,9\pm 5,32$ (n=14)
$t=-2,28; p=0,033^*$		
Закрытие полостей распада в течение 4 мес. интенсивной фазы	25,0% (2)	14,3% (2)
Закрытие полостей распада в течение 4-8 мес. интенсивной фазы	62,5% (5)	28,6% (4)
Закрытие полостей распада после 8 мес. интенсивной фазы	12,5% (1)	57,1% (8)
Хи квадрат Пирсона=4,2; $p=0,120$		

\* - достоверность

Эффективность ХТ рентгенологическим, лабораторным критериям оценки эффективности также была выше у больных основной группы (таблица 63).

В основной группе в сравнении с группой сравнения на более ранних сроках произошла регрессия рентгенологических проявлений (соотв.  $5,0\pm 1,99$  и  $7,6\pm 3,59$  мес. ( $p=0,005$ )), исчезновение лабораторных признаков активности ТБЛ (соотв.  $4,5\pm 2,87$  и  $9,3\pm 7,28$  мес. ( $p=0,0031$ )), в то время как сроки исчезновения клинической картины были приблизительно теми же (соотв.  $1,44\pm 0,83$  и  $1,77\pm 0,50$  мес. ( $p=0,083$ )).

Таблица 63-Результаты лечения по критерию по критерию регрессии рентгенологических проявлений, исчезновения клинической картины, лабораторных признаков

Период	1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)	Сравнение
Время регрессии рентгенологических проявлений, мес.	5,0±1,99 (n=20)	7,6±3,59 (n=27)	t=-2,94 p=0,005*
Время исчезновения клинической картины, мес.	1,44±0,83 (n=26)	1,77±0,50 (n=28)	t=-1,76 p=0,083
Время исчезновения лабораторных признаков активности ТБЛ (ОАК), мес.	4,5±2,87 (n=25)	9,3±7,28 (n=29)	t=-3,09 p=0,0031*

\* - достоверность

Таким образом, по критерию среднего времени закрытия полостей распада, времени регрессии рентгенологических проявлений, исчезновения лабораторных признаков эффективность химиотерапии в основной группе (получавших длительное лечение ФКГИ или ГлБ) была выше, причем эта закономерность выявлена как в подгруппе с МЛУ ТБ, так и с ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ.

Глава 5.2. Влияние курсового лечения ФКГИ и ГлБ на качество жизни, переносимость физической нагрузки больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ

Проведена оценка влияния бронхолитических препаратов на домены КЖ больных ТБЛ+ХОБЛ. После 2 и 3 мес. ежедневного приема ГлБ (таблица 64) выявлена положительная динамика домена ФФ (соотв. +6,05 ( $p=0,29$ ); +7,3; ( $p=0,29$ )), статистически значимое улучшение выполнения повседневной деятельности (РФ) (соотв. +22,3 ( $p=0,05$ ); +25,0; ( $p=0,087$ )), увеличение домена ИБ (соотв. +13,0 ( $p=0,131$ ); +12,3; ( $p=0,177$ )), достоверное улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ) (соотв. +8,6 ( $p=0,023$ ); +11,5; ( $p=0,198$ )).

Таблица 64-Динамика физических доменов КЖ под влиянием ГлБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные)

Домены КЖ	ФФ M±SD	РФ M±SD	ИБ M±SD	ОСЗ M±SD	ФКЗ M±SD
Исходно (n=19)	74,2±19,2	57,9±41,7	78,6±29,2	57,6±16,2	46,6±8,4
Через 2 мес. лечения	80,3±19,3	80,3±34,9	91,6±18,5	66,2±15,7	49,9±7,7
Динамика	+6,05	+22,3	+13,0	+8,6	+3,3
	t=-1,07 p=0,29	t=-2,4 p=0,05*	t=-1,58 p=0,131	t=-2,48 p=0,023*	t=-1,69 p=0,107
Исходно (n=15)	73,7±19,8	50,0±42,2	76,5±31,7	56,3±15,9	46,0±9,3
Через 3 мес. лечения	81,0±18,9	75,0±37,8	88,7±21,8	67,9±18,3	49,4±8,6
Динамика	+7,3	+25,0	+12,3	+11,5	+3,4
	t=-1,09 p=0,29	t=-1,84 p=0,087	t=-1,4 p=0,177	t=-2,9 p=0,011*	t=-1,35 p=0,198

\* - достоверность

Интегральный показатель физического здоровья (ФКЗ) менялся минимально (+3,3 ( $p=0,107$ ); +3,4 ( $p=0,198$ )).

Что касается психических доменов КЖ (таблица 65), то здесь положительное влияние ГлБ было более выраженным. Уже после 2 мес. (3 мес.) лечения было статистически значимое улучшение восприятия себя полным сил и энергии (ЖА) (соотв. +13,4 ( $p=0,013$ ) и +13,7 ( $p=0,037$ )), увеличение социальной активности (СФ) (соотв. +21,0 ( $p=0,006$ ) и +25,8 ( $p=0,006$ )), улучшение эмоционального состояния (РЭ) (соотв. +45,6 ( $p=0,001$ ) и +53,3 ( $p=0,0016$ )). В результате суммарный показатель психического состояния здоровья тоже достоверно улучшился (ПКЗ) (соотв. +8,9 ( $p=0,001$ ) и +10,7 ( $p=0,0019$ )).

Таблица 65-Динамика психических доменов КЖ под влиянием ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные)

Домены КЖ	ЖА M±SD	СФ M±SD	РЭ M±SD	ПЗ M±SD	ПКЗ M±SD
Исходно (n=19)	67,1±20,5	78,3±30,8	47,4±46,2	73,0±19,3	46,9±9,9
Через 2 мес. лечения	80,5±16,6	99,3±2,9	92,9±21,1	76,6±14,8	55,9±5,5
Динамика	+13,4	+21,0	+45,6	+3,6	+8,9
	t=-2,7 p=0,013	t=-3,11 p=0,006*	t=-3,88 p=0,001	t=-0,89 p=0,38	t=-3,94 p=0,001*
Исходно (n=15)	64,0±21,3	72,5±32,5	37,8±45,2	70,9±13,0	44,5±9,1
Через 3 мес. лечения	77,7±18,4	98,3±4,4	91,1±23,5	76,0±15,7	55,3±5,9
Динамика	+13,7	+25,8	+53,3	+5,0	+10,7
	t=-2,29 p=0,037*	t=-3,17 p=0,006*	t=-3,88 p=0,0016*	t=-0,98 p=0,34	t=-3,97 p=0,0019*

\* - достоверность

Проведена аналогичная оценка влияния 2-3 мес. лечения ФКГИ на КЖ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

В отличие от ГЛБ лечение ФКГИ приводило к статистически значимому улучшению преимущественно физических доменов КЖ (таблица 66).

Таблица 66-Динамика физических доменов КЖ под влиянием ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные)

Домены КЖ	ФФ M±SD	РФ M±SD	ИБ M±SD	ОСЗ M±SD	ФКЗ M±SD
Исходно (n=21)	50,5±27,1	32,1±46,8	85,9±24,3	58,3±16,5	41,0±10,5
Через 2 мес. лечения	66,2±23,2	60,7±45,1	86,6±24,1	65,2±19,4	46,2±10,1
Динамика	+15,7	+28,6	+0,7	+6,9	+5,2
	t=-4,17 p=0,0004*	t=-2,35 p=0,028*	t=-0,16 p=0,86	t=-2,26 p=0,034*	t=-2,37 p=0,027*
Исходно (n=12)	60,4±23,1	56,2±50,1	95,9±14,1	62,3±16,4	46,4±7,7
Через 3 мес. лечения	67,9±26,2	70,8±39,6	89,5±23,3	69,5±16,7	47,7±9,7
Динамика	+7,5	+14,6	-6,4	+7,2	+1,3
	t=-2,0 p=0,068	t=-0,8 p=0,43	t=1,8 p=0,089	t=-1,9 p=0,079	t=-0,5 p=0,62

\* - достоверность

Так 2 мес. курс лечения ФКГИ приводил к достоверному улучшению переносимости физической нагрузки (ФФ) (+15,7 (p=0,0004)), улучшению повседневной деятельности (РФ) (+28,6 (p=0,028)), улучшению общего состояния здоровья (ОСЗ) (+6,9 (p=0,034)) и, как следствие, улучшению интегрального показателя физического здоровья (ФКЗ) (+5,2 (p=0,027)). Динамика этих доменов после 3 мес. лечения была также положительной



(соотв. +7,5 (p=0,068); +14,6 (p=0,43); +7,2 (p=0,079); +1,3 (p=0,62)), но статистически незначимой.

Что касается психических доменов (таблица 67, то достоверная положительная динамика отмечена только для домена эмоционального состояния (РЭ) (+24,1 (p=0,05)) после лечения ФКГИ в течение 2 мес, хотя и после 3 мес. была также существенная положительная динамика (+22,8% (p=0,125)).

Таблица 67-Динамика психических доменов КЖ под влиянием ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные)

Домены КЖ	ЖА M±SD	СФ M±SD	РЭ M±SD	ПЗ M±SD	ПКЗ M±SD
Исходно (n=21)	55,0±20,4	79,2±31,9	53,4±46,3	65,7±17,5	47,2±12,1
Через 2 мес. лечения	60,5±23,1	76,4±28,3	76,5±38,5	71,4±17,3	49,8±9,5
Динамика	+5,5	-2,7	+24,1	+5,7	+2,6
	t=-1,33 p=0,197	t=0,409 p=0,68	t=-2,11 p=0,05*	t=-1,72 p=0,099	t=-1,21 p=0,23
Исходно (n=12)	60,4±17,4	87,5±27,7	58,3±47,4	69,7±17,9	48,2±11,4
Через 3 мес. лечения	70,8±21,8	86,9±21,6	81,1±32,4	76,3±18,3	53,5±8,7
Динамика	+10,4	-0,62	+22,8	+6,7	+5,3
	t=-1,94 p=0,077	t=0,11 p=0,91	t=-1,65 p=0,125	t=-1,14 p=0,27	t=-1,72 p=0,11

\* - достоверность

Проведена оценка исходных до начала лечения симптомов ХОБЛ с использованием САТ-теста отдельно в группах с ГлБ (таблица 68) и ФКГИ (таблица 69).

Сравнение общего балла САТ-теста между группами с ГлБ и ФКГИ не выявило отличий (соотв. 13,3±7,7; 14,3±6,7; t=-0,61, p=0,53). В обеих группах преобладали больные с незначительным (0-10 баллов – у 36,8% и 33,3% соотв.) и умеренным (11-20 баллов – у 47,4% и 45,9% соотв.) негативным влиянием ХОБЛ, в то время как сильное (21-30 баллов – у 13,1% и 20,8% соотв.) и очень сильное (более 30 баллов – у 2,7% и 0% соотв.) выявлялось гораздо реже.

Анализ показал, что в обеих группах (ГлБ и ФКГИ) распределение больных по выраженности различных симптомов отличалось для разных клинических проявлений. Так наиболее выраженные исходные изменения были выявлены в отношении наличия кашля (3 балла у 36,8% и 47,9% больных

соотв.), одышки при подъеме на один лестничный пролет (3 балла у 34,2% и 27,1% соотв.) и отсутствия энергии (3 балла у 42,1% и 27,1% соотв.).

Таблица 68-Распределение исходных параметров САТ-теста по баллам в группе с ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, %)

Параметры САТ-теста, баллы	0 баллов (%)	1 балл (%)	2 Балла (%)	3 балла (%)	4 балла (%)	5 баллов (%)
Наличие кашля	2,6% (1)	18,4% (7)	26,3% (10)	36,8% (14)	13,2% (5)	2,6% (1)
Мокрота в легких	13,2% (5)	15,8% (6)	36,8% (14)	23,7% (9)	5,3% (2)	5,3% (2)
Ощущение сдавления в грудной клетке	52,6% (20)	10,5% (4)	10,5% (4)	23,7% (9)	2,6% (1)	0
Одышка при подъеме в гору или на один лестничный пролет	13,2% (5)	10,5% (4)	15,8% (6)	34,2% (13)	18,4% (7)	7,9% (3)
Ограничение повседневной деятельности	60,5% (23)	5,3% (2)	13,2% (5)	13,2% (5)	5,3% (2)	2,6% (1)
Чувство неуверенности при выходе из дома	60,5% (23)	10,5% (4)	7,9% (3)	13,2% (5)	5,3% (2)	2,6% (1)
Плохой сон	39,5% (15)	10,5% (4)	13,2% (5)	21,0% (8)	13,2% (5)	2,6% (1)
Отсутствие энергии	15,8% (6)	7,9% (3)	18,4% (7)	42,1% (16)	5,3% (2)	10,5% (4)
Общий балл	[0-10] 36,8%	[11-20] 47,4%	[21-30] 13,1%	[31-40] 2,7%		

Менее выраженные симптомы были связаны с наличием мокроты в легких (2 балла 36,8% и 31,2% соотв.). Гораздо реже больные в обеих группах жаловались на ограничение повседневной деятельности (0 баллов у 60,5% и 56,2% соотв.), чувство неуверенности при выходе из дома (0 баллов у 60,5% и 62,5% соотв.), ощущение сдавления в грудной клетке (0 баллов у 52,6% и 66,7% соотв.) и плохой сон (0 баллов у 39,5% и 27,1% соотв.).

Поведена оценка динамики клинических проявлений (по данным САТ-теста) ХОБЛ у больных ТБЛ в процессе лечения ГЛБ (таблица 70, 71).

Наиболее значимое снижение симптомов через 1-3 мес. лечения было отмечено в отношении одышки при физической нагрузке (от -1,35 до -1,5 балла), кашля (от -0,95 до -1,4 балла), мокроты в легких (от -0,6 до 1,15 балла) и ощущения отсутствия энергии (от -0,95 до -1,3 балла).

Таблица 69-Распределение исходных параметров САТ-теста по баллам в группе с ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, %)

Параметры САТ-теста, баллы	0 баллов % (абс)	1 балл % (абс)	2 Балла % (абс)	3 балла % (абс)	4 балла % (абс)	5 баллов % (абс)
Наличие кашля	4,2% (2)	18,7% (9)	27,1% (13)	47,9% (23)	2,1% (1)	0
Мокрота в легких	6,2% (3)	27,1% (13)	31,2% (15)	25,0% (12)	8,3% (4)	2,1% (1)
Ощущение сдавления в грудной клетке	66,7% (32)	8,3% (4)	12,5% (6)	12,5% (6)	0	0
Одышка при подъеме в гору или на один лестничный пролет	6,2% (3)	4,2% (2)	20,8% (10)	27,1% (13)	27,1% (13)	12,5% (6)
Ограничение повседневной деятельности	56,2% (27)	4,2% (2)	10,4% (5)	18,7% (9)	8,3% (4)	2,1% (1)
Чувство неуверенности при выходе из дома	62,5% (30)	2,1% (1)	14,6% (7)	8,3% (4)	10,4% (5)	2,1% (1)
Плохой сон	27,1% (13)	27,1% (13)	16,7% (8)	22,9% (11)	4,2% (2)	2,1% (1)
Отсутствие энергии	16,7% (8)	16,7% (8)	16,7% (8)	27,1% (13)	16,7% (8)	6,2% (3)
Общий балл	[0-10] 33,3%	[11-20] 45,9%	[21-30] 20,8%	[31-40] 0		

Таблица 70-Изменение параметров САТ-теста под влиянием терапии ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±SD)

Параметры САТ-теста, баллы	Кашель	Мокрота в легких	Ощущение сдавления гр. клетки	Одышка при физ. нагрузке
Исходно (n=28)	2,4±1,1	2,0±1,0	1,2±1,4	2,5±1,4
Через 1 мес. лечения	1,3±1,2	1,1±1,1	0,46±0,92	1,1±1,2
Динамика	-1,1	-,89	-0,7	-1,35
	t=5,68 p=0,00005*	t=5,15 p=0,00002*	t=3,6 p=0,0012*	t=6,01 p=0,00001*
Исходно (n=20)	2,25±1,1	1,95±0,82	1,0±1,4	2,4±1,4
Через 2 мес. лечения	1,3±1,3	1,35±1,0	0,4±0,8	1,1±1,3
Динамика	-0,95	-0,6	-0,65	-1,3
	t=4,04 p=0,00069*	t=2,25 p=0,035*	t=2,29 p=0,033*	t=3,65 p=0,0017*
Исходно (n=20)	2,4±1,1	2,0±0,79	1,1±1,4	2,6±1,2
Через 3 мес. лечения	0,95±1,2	0,85±0,98	0,15±0,48	1,1±1,1
Динамика	-1,4	-1,15	-0,95	-1,5
	t=6,65 p=0,00002*	t=5,51 p=0,00003*	t=3,32 p=0,0035*	t=5,1 p=0,00006*

\* - достоверность

Менее выраженная, но также клинически положительная динамика выявлена у остальных проявлений – ощущения сдавления в грудной клетке (от -0,7 до -0,95 балла), ограничения повседневной деятельности (от -0,7 до -0,75), чувства уверенности вне дома (от -0,53 до -0,8 балла). Общий балл САТ-теста снизился в интервале от -5,8 до -7,0 балла.

Таблица 71-Изменение параметров САТ-теста под влиянием терапии ГлБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, М±SD)

Параметры САТ-теста, баллы	Ограничение в повсед. деят.	Чувство уверенности вне дома	Качество сна	Энергия	Общий балл
Исходно (n=28)	1,1±1,5	1,0±1,5	1,3±1,4	2,2±1,6	12,6±7,5
Через 1 мес. лечен.	0,4±1,1	0,5±1,1	0,8±1,3	0,86±1,2	5,7±5,9
Динамика	-0,7	-0,53	-0,5	-1,3	-6,9
	t=3,6 p=0,0012*	t=2,7 p=0,01*	t=1,77 p=0,087	t=4,68 p=0,0001*	t=6,74 p=0,0001*
Исходно (n=20)	0,9±1,4	1,0±1,3	1,2±1,4	2,3±1,5	11,6±7,0
Через 2 мес. лечен.	0,15±0,48	0,2±0,52	0,6±1,1	1,4±1,3	5,7±4,2
Динамика	-0,75	-0,8	-0,55	-0,95	-5,8
	t=2,88 p=0,009*	t=3,38 p=0,003*	t=1,6 p=0,126	t=2,64 p=0,016*	t=4,47 p=0,0028*
Исходно (n=20)	0,95±1,35	0,95±1,35	1,15±1,4	2,1±1,4	12,1±6,6
Через 3 мес. лечен.	0,25±0,78	0,15±0,67	1,2±1,3	1,3±1,5	5,1±4,6
Динамика	-0,7	-0,8	-0,05	-0,8	-7,0
	t=3,03 p=0,0067	t=3,1 p=0,005*	t=-0,13 p=0,89	t=1,99 p=0,06	t=5,33 p=0,0001*

\* - достоверность

Аналогичная динамика клинических проявлений была выявлена в группе с лечением в течение 1-3 мес. ФКГИ (таблица 72, 73).

Как и в группе с ГлБ выявлена с клинической точки зрения положительная статистически значимая динамика большинства проявлений ХОБЛ при лечении ФКГИ, кроме качества сна и чувства сдавления в грудной клетке, хотя и в этих случаях выраженность симптомов снижалась.

Как и при ГлБ при лечении ФКГИ наиболее выраженное снижение отмечалось в отношении одышки при физической нагрузке (от -1,5 до -1,9 балла), ограничения повседневной деятельности (от -1,1 до -1,4 балла), кашля (от -0,9 до -1,22 балла) и ощущения нехватки энергии (от -0,96 до -1,2 балла). Менее выраженные, но достоверные изменения были выявлены в других клинических проявлениях, кроме качества сна и ощущения сдавления в

грудной клетке. Общий балл САТ-теста снизился в интервале от -6,3 до -7,5 балла, что несколько выше, чем при лечении ГЛБ.

Таблица 72-Изменение параметров САТ-теста под влиянием терапии ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±SD)

Параметры САТ-теста, баллы	Кашель	Мокрота в легких	Ощущение сдавлен. грудной клетки	Одышка при физ. нагрузке
Исходно (n=30)	2,4±0,9	2,1±1,2	0,6±1,0	3,2±1,2
Через 1 мес. лечения	1,5±0,93	1,3±0,95	0,56±1,16	1,7±1,3
Динамика	-0,9	-0,73	-0,03	-1,5
	t=3,88 p=0,0005*	t=3,51 p=0,0014*	t=0,14 p=0,88	t=6,14 p=0,00001*
Исходно (n=22)	2,4±0,96	2,1±1,2	0,45±0,91	3,2±1,2
Через 2 мес. лечения	1,2±0,79	1,5±1,1	0,32±0,78	1,6±1,2
Динамика	-1,22	-0,63	-0,5	-1,6
	t=6,24 p=0,00001	t=2,08 p=0,049*	t=0,64 p=0,52	t=6,18 p=0,00005*
Исходно (n=11)	2,3±1,0	1,9±0,94	0,72±1,1	3,3±0,8
Через 3 мес. лечения	1,2±0,87	1,3±0,79	0,2±0,4	1,4±1,1
Динамика	-1,1	-0,63	-0,54	-1,9
	t=2,96 p=0,0142	t=2,28 p=0,045*	t=2,2 p=0,051	t=5,45 p=0,0004*

\* - достоверность

Таблица 73-Изменение параметров САТ-теста под влиянием терапии ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±SD)

Параметры САТ-теста, баллы	Ограничение в повсед. деят.	Чувство уверенности вне дома	Качество сна	Энергия	Общий балл
Исходно (n=30)	1,5±1,7	1,3±1,6	1,6±1,2	2,5±1,5	15,1±6,4
Через 1 мес. лечения	0,4±1,0	0,5±0,9	1,2±1,3	1,6±1,1	8,9±5,4
Динамика	-1,1	-0,7	-0,4	-0,96	-6,3
	t=3,85 p=0,0005*	t=3,0 p=0,005*	t=1,45 p=0,15	t=4,16 p=0,0002*	t=6,7 p<0,0001*
Исходно (n=22)	1,6±1,7	1,2±1,6	1,4±1,2	2,5±1,5	14,9±6,4
Через 2 мес. лечения	0,5±1,2	0,4±1,0	0,8±1,3	1,4±1,1	7,6±5,6
Динамика	-1,1	-0,86	-0,6	-1,2	-7,4
	t=3,85 p=0,0006*	t=2,71 p=0,0128*	t=1,88 p=0,07	t=6,1 p=0,0001*	t=5,57 p<0,0001*
Исходно (n=11)	1,5±1,5	0,9±1,4	1,3±1,2	2,7±1,3	±
Через 3 мес. лечения	0,2±0,4	0,3±0,6	1,2±1,0	1,5±1,1	±
Динамика	-1,4	-0,6	-0,1	-1,2	-7,5
	t=3,32 p=0,0077*	t=1,47 p=0,17	t=0,2 p=0,83	t=3,35 p=0,0072*	t=4,5 p=0,0001*

\* - достоверность

Наряду с оценкой динамики клинических проявлений ХОБЛ при ТБЛ под влиянием ГЛБ и ФКГИ проведена оценка изменений параметров специфического **вопросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ)**.

Сравнение исходного значения компонентов SGRQ между группами с ГЛБ и ФКГИ не выявило отличий (таблица 74). В обеих группах КЖ было значительно хуже, чем у здоровых, причем значение «симптомов», «активности», «влияния» и общего балла в группе с ГЛБ было выше (хуже) здоровых соотв. в 4.3, 5.6, 18 и 7.3 раза, а в группе ФКГИ – соотв. в 4.5, 5.9, 18.3 и 7.5 раза.

Таблица 74-Оценка исходных параметров КЖ анкеты SGRQ до лечения ФКГИ и ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, несвязанные переменные,  $M \pm SD$ )

Параметры SGRQ, баллы	Симптомы (%)	Активность (%)	Влияние (%)	Общий балл (%)
Группа ГЛБ (n=38)	51,6±19,6	50,6±21,4	36,1±23,8	44,0±20,0
Группа ФКГИ (n=46)	54,2±17,5	53,5±18,9	36,6±22,7	44,9±19,3
	t=-0,66 p=0,50	t=-0,64 p=0,52	t=-0,1 p=0,91	t=-0,19 p=0,84
Среднее значение здоровых	12 [9-15]	9 [7-12]	2 [1-3]	6 [5-7]

Исследование показало, что исходное состояние КЖ (по анкете SGRQ) больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ в обеих группах было существенно хуже здоровых. В группе с ФКГИ значения всех компонентов и общего балла анкеты было более 45%, что многократно выше (хуже) среднего для популяции здоровых. Исходное КЖ в группе с ГЛБ было несколько лучше, чем в группе с ФКГИ (от 26,4% до 42,4%), но также значительно хуже, чем у здоровых (таблица 75).

В результате курсового лечения ФКГИ произошло клинически (более 10%) и для большинства параметров – статистически ( $p < 0,05$ ) значимое изменение КЖ. Наиболее выраженная положительная динамика через 2 и 3 мес. лечения была отмечена у компонента «влияние», отражающего негативное влияние ХОБЛ на возникновение психологических проблем и социальное функционирование (соотв. -21,6% ( $p=0,0003$ ) и 15,6% ( $p=0,0034$ )), и общего балла (соотв. -16,4% ( $p=0,0015$ ) и 12,6% ( $p=0,0016$ )). Менее выраженные, но

также значимые изменения выявлены у компонента «активность», отражающего ограничение физической активности (соотв. -13,9% ( $p=0,0026$ ) и -9,4% ( $p=0,034$ )). Отмечено снижение интенсивности «симптомов» через 2 мес. лечения ФКГИ (-10,4% ( $p=0,0017$ )).

Таблица 75-Изменение параметров анкеты SGRQ под влиянием терапии ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные,  $M\pm SD$ )

Параметры SGRQ, баллы	Симптомы (%)	Активность (%)	Влияние (%)	Общий балл (%)
Среднее значение здоровых	12 [9-15]	9 [7-12]	2 [1-3]	6 [5-7]
Исходно (n=17)	57,9±16,6	59,1±15,5	45,4±20,0	51,8±16,1
Через 2 мес. лечения	47,5±14,2	45,1±16,8	23,8±19,4	33,4±19,9
Динамика	-10,4	-13,9	-21,6	-16,4
	t=3,74 p=0,0017*	t=3,56 p=0,0026*	t=4,5 p=0,0003*	t=3,81 p=0,0015*
Исходно (n=11)	48,1±9,8	51,0±11,3	33,7±19,7	41,3±14,2
Через 3 мес. лечения	41,0±12,7	41,6±17,6	18,1±12,4	28,6±12,1
Динамика	-7,1	-9,4	-15,6	-12,6
	t=1,9 p=0,085	t=2,44 p=0,034*	t=3,8 p=0,0034	t=4,26 p=0,0016*

\* - достоверность

Лечение ГлБ также положительно повлияло на КЖ (таблица 76). Наиболее выраженная динамика через 2 и 3 мес. выявлена у компонента «симптомы» (соотв. -25,0% ( $p<0,0001$ ) и -23,2% ( $p<0,0001$ )). Отмечено значимое снижение компонента «влияние» (соотв. -14,6 ( $p=0,019$ ) и -18,2% ( $p=0,0029$ )) и общего балла (соотв. -13,7% ( $p=0,0022$ ) и -14,0% ( $p<0,0001$ )).

Таблица 76-Изменение параметров анкеты SGRQ под влиянием терапии ГлБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные,  $M\pm SD$ )

Параметры SGRQ, баллы	Симптомы	Активность	Влияние	Общий балл
Среднее значение здоровых	12 [9-15]	9 [7-12]	2 [1-3]	6 [5-7]
Исходно (n=7)	39,0±11,5	42,4±17,5	26,4±20,3	33,7±16,1
Через 2 мес. лечения	14,0±6,6	34,1±20,0	11,8±17,6	19,9±16,3
Динамика	-25,0	-8,3	-14,6	-13,7
	t=8,92 p<0,0001*	t=2,06 p=0,084	t=3,17 p=0,019*	t=5,07 p=0,0022*
Исходно (n=17)	49,2±20,9	46,6±19,0	34,4±21,7	40,5±19,0
Через 3 мес. лечения	25,9±15,0	31,7±14,6	16,2±21,2	22,5±16,9
Динамика	-23,2	-14,9	-18,2	-14,9
	t=6,67 p<0,0001*	t=6,58 p<0,0001*	t=3,49 p=0,0029*	t=4,97 p<0,0001*

\* - достоверность

Проведено исследование влияния лечения ГЛБ и ФКГИ на переносимость физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой (таблица 77).

Таблица 77-Дистанция 6 минутного теста-ходьба до, через 1 мес., 2 мес. и 3 мес. лечения ФКГИ и ГЛБ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ (Стьюдент, связанные переменные,  $M \pm SD$ )

Дистанция 6МТХ	ГЛБ	ФКГИ
Исходно (n=15)	432,6±86,0	425,4±66,6
Через 1 мес. лечения	469,0±74,1	451,2±59,3
Динамика, м	+36,4	+25,7
	t=-3,47 p=0,0037*	t=-3,7 p=0,0012*
Исходно (n=14)	439,3±83,8	444,4±43,9
Через 2 мес. лечения	467,4±73,9	463,4±60,4
Динамика, м	+28,1	+19,3
	t=-3,06; p=0,009*	t=-2,86; p=0,011*
Исходно (n=16)	453,7±86,9	450,5±55,5
Через 3 мес. лечения	472,6±80,8	454,7±70,2
Динамика, м	+18,9	+4,1
	p=0,09*	p=0,74

\* - достоверность

Анализ показал, что оба препарата при курсовом лечении в течение 1-3 мес. оказывал положительное влияние на переносимость физической нагрузки больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

Ингаляция ГЛБ в течение 1 мес. и 2 мес. увеличивала дистанцию 6МТХ соответственно на +36,4 м ( $p < 0,0037$ ) и +28,1 м ( $p < 0,009$ ). Ингаляция ФКГИ оказала аналогичное положительное воздействие на переносимость физической нагрузки, динамика после 1 мес. и 2 мес. лечения составила соответственно +25,7 м ( $p = 0,0012$ ) и +19,3 м ( $p = 0,0011$ ).

Таким образом, оба препарата при курсовом лечении оказывали положительное влияние на КЖ больных.

Как ГЛБ, так и ФКГИ уменьшали выраженность клинических проявлений по тесту САТ, снижали негативное влияние ХОБЛ на симптомы, физическую активность и эмоциональное состояние по данным респираторного вопросника Святого Георгия.

ГЛБ достоверно улучшал выполнение повседневной физической нагрузки (домен РФ) и ощущение общего здоровья (ОСЗ), улучшал жизненную



активность, социальную активность и эмоциональное состояние по данным оценки анкеты SF-36.

Аналогичное положительное влияние домены КЖ SF-36 оказывала и ФКГИ. Отмечалась положительная динамика как физических доменов КЖ (ФФ, РФ, ОСЗ, ФКЗ), так и домен эмоционального состояния (РЭ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема коморбидности при туберкулезе и ХОБЛ сохраняет свою актуальность. ХОБЛ негативно влияет на качество жизни (КЖ) больных ТБЛ, усугубляет клиническую картину, снижает переносимость физической нагрузки и негативно влияет на эффективность химиотерапии.

В связи с этим с целью совершенствования подходов комплексного лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ путем включения бронхолитической терапии препаратами длительного действия проводилось данное исследование. Были поставлены задачи – на основе изучения взаимосвязи характера течения ТБЛ с тяжестью ХОБЛ, качеством жизни, туберкулезных больных, оценить влияние курсового лечения бронхолитиками длительного действия – гликопирронием бромида в виде монотерапии и в комбинации с индакатеролом на клинические проявления, параметры внешнего дыхания, качества жизни, переносимость физической нагрузки больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ во взаимосвязи с эффективностью проводимой химиотерапии туберкулеза.

На основании анамнеза, оценки параметров ФВД, с целью проведения курса бронхолитической терапии были отобраны 87 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, составивших основную группу. Из них 39 больных принимали 2-3 мес. курс гликопиррония бромида, 48 больных – 2-3 мес. курс фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола. Для изучения влияния ХОБЛ на КЖ больных туберкулезом основную группу сравнивали с группой ТБЛ без ХОБЛ (49 больных).

Для оценки влияния бронхолитической терапии на эффективность химиотерапии были сформированы 2 группы пациентов по типу случай контроль: 1-я группа (основная) включала 26 пациентов, завершивших 2-3 мес. курс бронхолитической терапии (ФКГИ или ГлБ) на фоне интенсивной фазы химиотерапии; 2-я группа (сравнения) больных (30 чел.), получавших противотуберкулезную ХТ по 1РХТ или 4РХТ без бронхолитической терапии

Наряду со стандартным – клиническим, лабораторным, микробиологическим, инструментальным исследованием, проведено расширенное функциональное исследование внешнего дыхания, включая острую пробу с бронхолитиком, исследование диффузионной способности легких – исходно до лечения, бодиплетизмографию – исходно и через 1, 2 и 3 мес. курса лечения бронхолитиками.

В основной группе, приблизительно в равной мере, были представлены больные вновь выявленным ТБЛ – 50,6%, с хроническим ТБЛ и рецидивом ТБЛ – 49,4%. Преобладали пациенты с инфильтративным (51,7%) и ФКТ (33,3%). Данный характер распределения, вероятно, связан с особенностями патогенеза обструктивных нарушений при ТБЛ. При инфильтративном туберкулезе ОБС, вероятно, обусловлен ХОБЛ, в то время как ФКТ играет роль дополнительного фактора, усугубляющего обструктивные нарушения, вызванные ХОБЛ, что согласуется с ранее опубликованными результатами [Шмелев Е.И. и др., 2004; Яушев М.Ф., 2004; Ханин А.Л. и др., 2017]. У 79,3% больных выявлен деструктивный ТБЛ, у 52,9% – МЛУ ТБ, что также рассматривается как факторы, способствующие формированию бронхиальной обструкции [Бородина Г.Л., 2019; Иванова Д.А. и др., 2020; Вурне А.Л. et al., 2017].

Исследование ФВД больных ТБЛ и ХОБЛ выявило сочетание низкого риска обострений ХОБЛ и выраженных клинических проявлений. Больных с выраженной симптоматикой ХОБЛ (тип В и D, общий балл САТ-теста >10) было почти в 2 раза больше (65,5%), чем с типом А и С. По данным САТ-теста негативное влияние ХОБЛ на состояние здоровья чаще было незначительным (0-10 баллов; 34,5%) или умеренным (11-20 баллов; 46,0%). Наши данные о негативном влиянии ХОБЛ на клинические проявления ТБЛ согласуются с ранее опубликованными результатами о более высокой частоте кашля, хрипов, острого начала, одышки, проявлений синдрома интоксикации у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ [Жукова Е.М., 2012; Dudnyk A. et al., 2018].

Исследование показало, что в целом по группе отмечались смешанные вентиляционные нарушения с преобладанием бронхиальной обструкции

средней степени тяжести – сочетание нормального значения ОЕЛ (106,1% д.в.), увеличенного ООЛ (156,5% д.в.), низкого отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (%) – 54,1%, значительного снижения ОФВ1 – 50,2% д.в. Значение ОФВ1/ФЖЕЛ (%) как исходное (57,9%), так и через 30 мин (59,3%) после однократной ингаляции бронхолитика свидетельствовало о ХОБЛ среднетяжелого течения.

Выявлено значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO (SB) – 52,8% д.в.), вероятно, обусловленное эмфиземой легких.

Исследование показало, что основной причиной развития ОБС являлось табакокурение. Индекс курильщика более 20 был выявлен у 77,0% обследованных. Наши данные подтверждают ранее опубликованные результаты исследования о влиянии курения на формирование ОБС при ТБЛ [Мордык А.В. и др., 2017; Жукова Е.М., 2012; Leung C.C. et al., 2015].

Диффузная эмфизема (буллы во всех долях) выявлена у 53,7% больных, мультифокальная (буллы в нескольких долях) – 35,8%, фокальную (несколько булл в одной доле) – 10,4%. Эмфизема явилась главной причиной нарушения диффузионной способности легких больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ. Исходно низкое значение DLCO (51,9±18,6% д.в.) в сочетании с несколько более высоким значением удельной диффузионной способности легких (ДСЛ) – DLCO/Va (67,61±19,98% д.в.) свидетельствует об истинных диффузионных нарушениях. Отличие величины DLCO и DLCO/Va, вероятно, связано с рестриктивными нарушениями у больных ФКТ (33,3%).

Проведенный анализ выявил негативное влияние хронического течения ТБЛ. У больных хроническим ТБЛ в сравнении с новым случаем и рецидивом отмечались достоверно более выраженные как обструктивные (ОФВ1 после БДТ составил соотв. 51,9% д.в., 61,3% д.в. и 61,1% д.в. (F=3,15; p=0,047)), так и рестриктивные нарушения (ОЕЛ составила соотв. 96,3% д.в., 107,4% д.в. и 112,6% д.в. (F=3,75; p=0,027)). У больных хроническим ТБЛ и рецидивом достоверно чаще, чем у вновь выявленных больных выявлялись более тяжелые варианты ХОБЛ – тип С и тип D (28,6% и 13,6% против 4,5%).

Не выявлено негативное влияние выраженности деструктивного процесса в легких на параметры вентиляции. В подгруппах с РДТ, ОДТ и без деструкции отмечено примерно равная степень снижения всех показателей ФВД.

В то же время было выявлено, что увеличение распространенности эмфиземы легких сопровождалось более выраженными обструктивными нарушениями и снижением диффузионной способности легких.

Проведена оценка параметров КЖ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ с использованием теста оценки ХОБЛ, неспецифического опросника SF-36, вопросника госпиталя Святого Георгия. В качестве группы сравнения исследовали вновь выявленных больных ТБЛ без ХОБЛ (49 чел.).

Сравнение доменов КЖ SF-36 с популяционными показателями по РФ показало, что в группе ТБЛ отмечалось снижение способности переносить физическую нагрузку (ФФ) и поддерживать социальные контакты (СФ). По остальным доменам КЖ было сравнимо или даже выше среднего по популяции РФ. Ранее были опубликованы данные о субъективной недооценке больными ТБЛ своего состояния [Бородина Г.Л., 2019].

Сопутствующая ХОБЛ у больных ТБЛ приводила наряду со снижением переносимости физической нагрузки (ФФ), к значительному снижению способности осуществлять повседневную деятельность (РФ), более низкому эмоциональному статусу (РЭ), негативно влияющего на повседневную деятельность. Больные ТБЛ значительно реже отмечали телесную боль.

В группе ТБЛ с ХОБЛ отмечено достоверно более низкое значение домена выполнения повседневной деятельности (соотв. 44,41 и 61,22) ( $p=0,0372$ ), более низкая оценка общего здоровья (соотв. 55,23 и 63,0) ( $p=0,0278$ ) и более высокое качество социальных контактов (соотв. 77,49 и 62,75) ( $p=0,0047$ ). В группе ТБЛ с ХОБЛ отмечались более низкие значения большинства физических доменов КЖ и более высокие значения психических доменов.

Анализ стандартизованных значений шкал SF-36 при 50% уровне от «идеального» здоровья показал, что в группе ТБЛ КЖ ухудшалось с возрастом,

начиная с 35 лет, и было особенно низким у больных старше 65 лет. Ниже 50% идеального отмечались домены, отражающие социальные контакты (СФ) и переносимость физической нагрузки (ФФ).

В подгруппе ТБЛ в сочетании с ХОБЛ отмечалось резкое снижение КЖ в возрасте 25-34 года – ухудшение способности выполнять повседневные обязанности и работу (РФ) и переносимость физической нагрузки (ФФ).

Сравнение КЖ больных с разными клиническими формами ТБЛ показало, что при ФКТ в сравнении с инфильтративным ТБЛ отмечалось снижение способности выполнять повседневную работу (РФ), переносимости физической нагрузки (ФФ), жизненной активности (ЖА).

Анализ показал, что основным негативным фактором, влияющим на КЖ при ТБЛ была тяжесть ХОБЛ. У больных с типом В и D ХОБЛ отмечались достоверно более низкие значения как физических доменов КЖ – ФФ, РФ, ОСЗ, так и психическим доменов – ЖА, РЭ, ПЗ.

Среди клинических проявлений ХОБЛ согласно САТ-тесту, наиболее выраженными были кашель (3 балла у 36,8%), одышка при подъеме на один лестничный проем (3 балла у 34,2%), ощущение отсутствия энергии (3 балла у 42,1%).

Изучение исходных параметров внешнего дыхания в группе, получавших гликопирроний бромид, выявило наличие по группе в целом ХОБЛ среднетяжелого течения и смешанные обструктивно-рестриктивных вентиляционные нарушения, связанные с высокой частотой в группе больных хроническим ТБЛ. Анализ показал, что тяжесть бронхиальной обструкции была достоверно выше при хроническом ТБЛ, значение ОФВ<sub>1</sub> после острой пробы с бронхолитиком у этих больных было значительно ниже (51,0% д.в.) в сравнении с новым случаем (63,4% д.в.) и рецидивом (67,0% д.в.).

Выявлена взаимосвязь типа ХОБЛ с хроническим характером ТБЛ. Частота больных с типом С и типом D ХОБЛ была достоверно больше при хроническом ТБЛ (70%), чем у вновь выявленных больных ТБЛ (40%). В то же

время не выявлена связь типа ХОБЛ с выраженностью деструктивного процесса.

Продемонстрирована взаимосвязь параметров внешнего дыхания с выраженностью эмфиземы. Так, при диффузной эмфиземе выявлено достоверно более высокое значение ООЛ (174,9% д.в.) в сравнении с фокальной (97,0% д.в.) и более низкие значения ДСЛ (36,5% д.в.) в сравнении с мультифокальной эмфиземой (61,2% д.в.). Удельная ДСЛ при диффузной эмфиземе ( $51,8 \pm 26,7\%$  д.в.) была намного ниже, чем при мультифокальной эмфиземе ( $79,0 \pm 10,2\%$  д.в.). Эти данные полностью согласуются с имеющимися представлениями о негативном влиянии эмфиземы на параметры бодиплетизмографии [Клинические рекомендации РРО. Эмфизема легких, 2021; Wang, G.M. et al., 2015].

Показана высокая эффективность гликопророна бромида как в течение 1-го дня после ингаляции, так и через 2-3 мес. курсового лечения.

ГлБ вызвал положительную динамику ОФВ1 через 15 мин (+14,9%), эффект нарастал через 30 мин (+18,3%), был максимальным через 2 ч. (+22,8%) и сохранялся клинически значимым после окончания периода дозирования (24 ч) (+11,2). Эти данные согласуются с ранее описанными особенностями препарата – быстрым началом бронхолитического эффекта и пиком действия через 120 мин [Титова О.Н. и др., 2017; Чикина С.Ю. и др., 2015; Sharafkhaneh A. et al, 2013]. Эффект препарата отмечен в течение всего курса лечения. Прирост ОФВ1 в конце периода дозирования в сравнении с исходным составил +13,1% – через 1 мес., +9,4 – через 2 мес., +11,7% – через 3 мес.

Влияние ГлБ на параметры спирометрии были связаны с улучшением бронхиальной проходимости. Выявлена отрицательная корреляция динамики Raw tot и динамики ОФВ1 на 2-й день через 23 ч 45 мин после однократной ингаляции ГлБ ( $r=-0,347$ ;  $p<0,003$ ), через 1 мес. лечения ( $r=-0,397$ ;  $p<0,002$ ), 2 мес. лечения ( $r=-0,377$ ;  $p<0,013$ ) и 3 мес. лечения ( $r=-0,507$ ;  $p<0,004$ ). Выявлено снижение ООЛ (уменьшение «воздушной ловушки») через 1 мес. (-13,5%), 2 мес. (-9,8%), 3 мес. (-11,2%) лечения ГлБ.

Проведено исследование факторов ТБЛ, способных потенциально повлиять на выраженность бронхолитического эффекта ГлБ. Динамика ОФВ1, коррелировала с исходной тяжестью обструктивных нарушений. Была выявлена умеренной силы корреляция величины исходного ОФВ1 и динамики ОФВ1 после ингаляции ГлБ в 1-й день через 15 мин –  $r=-0,426$  ( $p<0,007$ ), 30 мин –  $r=-0,413$  ( $p<0,01$ ), 120 мин –  $r=-0,459$  ( $p<0,004$ ), через 1 мес. курсового лечения –  $r=-0,402$  ( $p<0,037$ ) и через 3 мес. лечения –  $r=-0,477$  ( $p<0,039$ ).

Прирост ОФВ1 через 15 мин после ингаляции ГлБ зависел от выраженности интоксикации. Выявлена умеренной силы отрицательная корреляция динамики ОФВ1 и величины СОЭ ( $r=-0,5041$ ;  $p=0,001$ ).

Динамика ОФВ1 в 1-й день через 15, 30 и 120 мин после ингаляции ГлБ была значительно ниже при диффузной эмфиземе (соотв. +10,2%, +14,9%, +19,0%), чем при мультифокальной (соотв. +21,8%, +27,4%, +30,6%) и фокальной (соотв. +30,0%, +31,6%, +44,6%), но отличие не было статистически значимым.

Проведено изучение взаимосвязи влияния ГлБ на ОФВ1 и уровня эозинофилов в периферической крови. В нашем исследовании у больных с числом эозинофилов в крови более 300 клеток в  $\text{мм}^3$  динамика ОФВ1 в 1-й день через 30 и 120 мин (соотв. +18,2% и +24,6%) после ингаляции ГлБ статистически не отличалось от группы больных с меньшим количеством эозинофилов (соотв. +20,0% и 23,7%). Эти результаты подтверждают ранее опубликованные спорные данные о взаимосвязи эффекта бронхолитиков и эозинофилии в крови при ХОБЛ [Hastie A.T. et al., 2017; Pascoe S. et al., 2015].

ГлБ положительно влиял на клинические проявления ХОБЛ. Через 1-3 мес. произошло снижение выраженности кашля (на 1,1 и 1,4 балла), количество выделяемой мокроты (на 0,89 и 1,15 балла), ощущения сдавленности в грудной клетке (на 0,7 и 0,95 балла), одышки при физической нагрузке (на 1,35 и 1,5 балла), снизилось ограничение в повседневной деятельности, обусловленные одышкой (на 0,7 и 0,75 балла), чувство уверенности вне дома (на 0,53 и 0,8



балла), снизилось ощущение нехватки энергии (на 1,3 и 0,95 балл). Величина общего балла САТ-теста через 1-3 мес. снизилась на 5,8-7,0 баллов.

У больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ ГлБ улучшал КЖ как по физическим, так и психическим доменам SF-36. Через 2 мес. после курса лечения выявлено улучшение выполнения повседневной деятельности (РФ; +22,3), общего состояния здоровья (ОСЗ; +8,6 и +11,5 через 2 и 3 мес. соотв.). Улучшились ощущение себя полным сил и энергии (ЖА; +13,4 и +13,7 соотв. через 2 и 3 мес.), социальная активность (СФ; +21,0 и +25,8 соотв. через 2 и 3 мес.), эмоциональное состояние (РЭ; +45,6 и +53,3 соотв. через 2 и 3 мес.).

После лечения ГлБ отмечена положительная динамика параметров КЖ по анкете Госпиталя Святого Георгия. Отмечено снижение респираторных симптомов (-25,0% и -23,2% соотв. через 2 и 3 мес.), улучшение физической активности (-14,9% через 3 мес.) и снижение негативного влияния ХОБЛ на психологические проблемы и социальное функционирование (-14,6% и -18,2% соотв. через 2 и 3 мес.). Общий балл SGRQ через 2 и 3 мес. снизился на -13,7% и -14,9% соответственно.

Улучшение параметров внешнего дыхания сопровождалось увеличением переносимости физической нагрузки. Дистанция 6МТХ после 1 и 2 мес. курса ГлБ увеличилась соотв. на 36,4 м и 28,1 м, что больше значимых 10 м прироста.

Проведена оценка влияния на параметры ФВД, КЖ, клинические проявления ХОБЛ фиксированной комбинации гликопиррония бромида и индакатерола.

ФКГИ оказывала выраженное положительное влияние на параметры вентиляции больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ. Выявлена положительная динамика большинства показателей спирометрии как в 1-й день после однократной ингаляции ФКГИ, так и в конце периода дозирования на 2-й день, а также после 1-3 мес. курсового лечения. Значимый бронхолитический эффект ФКГИ проявлялся как ростом показателей, отражающих нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1, ПОС, МОС50, Raw tot), так и снижением ООЛ, ФОЕ.

Динамика ОФВ1 была значительно выше 12% уже через 15 мин после ингаляции ФКГИ в 1-й день (+17,1%), нарастала к 120-й мин (+23,1%) и держалась существенно выше 12% через 23 ч 45 мин на второй день (+16,6%), через 1 мес. (+18,8%), 2 мес. (+17,1%) и 3 мес. (+18,7%) лечения.

Динамика ФЖЕЛ нарастала с +11,52% через 15 мин до +14,6% через 120 мин, держалась существенно выше исходного в конце периода дозирования на 2-й день (+8,2%), через 1 мес. (+10,3%), 2 мес. (+12,8%) и 3 мес. (+10,9%).

Параметры Raw tot, ООЛ, ФОЕ значимо отреагировали на ингаляцию ФКГИ в 1-й день и в конце периода дозирования (2-й день). Через 120 мин в 1-й день и в конце периода дозирования произошло снижение Raw tot на -24,8% и -12,3%, ООЛ на -6,7% и -10,9%, ФОЕ на -4,4% и -5,6%.

Выраженность бронхолитического эффекта зависела от исходного уровня бронхиальной обструкции и выраженности деструктивного процесса. Выявлена корреляция исходного (до ФКГИ) значения ОФВ1 (%) и динамики ОФВ1 на 2-й день после ингаляции – в конце периода дозирования (23 ч 45 мин) ( $r=-0,441$ ;  $p<0,002$ ), через 1 мес. лечения ( $r=-0,653$ ;  $p<0,040$ ).

Наиболее выраженный прирост ОФВ1 в течение первых 120 мин после ингаляции ФКГИ отмечен у больных без деструкции (в интервале от +30,0% до 40,5%), наименьший – при ограниченном деструктивном ТБЛ (в интервале от 12,6% до 17,4%). У больных с рецидивом ТБЛ динамика ОФВ1 была ниже, чем у вновь выявленных и больных хроническим ТБЛ.

Не выявлена связь динамики ОФВ1 на ФКГИ с наличием эозинофилии крови (число эозинофилов более 300 клеток / мкл) и распространенностью эмфиземы.

Сравнительная оценка влияния обоих препаратов на параметры спирометрии и бодиплетизмографии не выявила статистически значимого отличия. Оба препарата были в равной мере эффективны как бронхолитики с приблизительно равной динамикой вентиляционных параметров во всех точках исследования.

Сравнивали эффект ФКГИ с традиционно используемой при ХОБЛ комбинацией бронхолитиков короткого действия – фенотерола и ипратропия бромида.

ФКФИБ продемонстрировала высокую эффективность, произошло улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение воздушной ловушки. Динамика основных показателей вентиляции (ОФВ1, ФЖЕЛ, ПОС, МОС50, Raw tot, ФОЕ) в течение первых 120 мин после ингаляции ФКФИБ была значимо положительной, в то время как через 23 ч 45 мин – отсутствовала, что подтверждает её эффективность только как бронхолитиков короткого действия.

Сравнение изменения показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ и ФКФИБ внутри одной и той же группы больных показала, что они были в равной степени эффективны в течение первых 120 мин в 1-й день после ингаляции обоих лекарственных средств, в то время как спустя 23 ч 45 мин сохранялся эффект только ФКГИ – бронхолитика длительного действия.

ФКГИ оказывала положительное влияние на клинические проявления ХОБЛ. Под влиянием ФКГИ через 1-3 мес. лечения произошло уменьшение кашля (от -0,9 до -1,22 балла), снижение количества выделяемой мокроты (от -0,63 до -0,73 балла), уменьшение одышки при физической нагрузке (от -1,5 до -1,9 балла), снизилось ограничение повседневной деятельности (от -1,1 до -1,4 балла), уменьшилось ощущение неуверенности вне дома (от -0,7 до -0,87 балла), снизилось ощущение отсутствия энергии (от -0,96 до -1,2 балла). Общий балл САТ-теста снизился на 6,3-7,5 баллов, что свидетельствовало о значительном улучшении клинического состояния пациентов. Эти данные согласуются с ранее опубликованными о положительном влиянии бронхолитической терапии на симптомы ТБЛ в сочетании с ХОБЛ [Шмелев Е.И. и др., 2001].

ФКГИ улучшала качество жизни по данным заполнения анкеты SF-36. Произошло увеличение значения как физических, так и психических доменов КЖ. После 2 мес. применения ФКГИ увеличилась переносимость физической нагрузки (ФФ; +15,7), отмечено увеличение повседневной деятельности (РФ;

+28,6), улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ; +6,9), увеличился физический компонент здоровья (ФКЗ; +5,2), улучшилось эмоциональное состояние (РЭ; +24,1).

Под влиянием ФКГИ произошло улучшение КЖ по респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия. Через 2 мес. лечения уменьшились респираторные симптомы ХОБЛ (-10,4% через 2 мес.), увеличилась физическая активность (-13,9% и -9,4% соотв. через 2 и 3 мес.) и снизилось негативное влияние ХОБЛ на психологические проблемы и социальное функционирование (соответственно -21,6 и -15,6). Общий балл SGRQ через 2 и 3 мес. снизился на -16,4% и -12,6% соответственно.

После 1 и 2 мес. лечения ФКГИ увеличилась дистанция 6МТХ (соотв. +25,7 м и +19,3 м), что больше значимых 10 м прироста.

Проведена оценка влияния 2-3 мес. лечения гликопиррония бромида и ФКГИ на результаты противотуберкулезной химиотерапии. Сравнивали результаты химиотерапии в 2-х группах – основной и группе сравнения. Группа сравнения была подобрана по типу случай-контроль. Основная группа – больные ТБЛ в сочетании с ХОБЛ завершивших 2-3 мес. курс ФКГИ или Глб (26 чел.). Группа сравнения (30 чел.) – больные вновь выявленным ТБЛ, завершивших стационарный этап противотуберкулезной ХТ по 1РХТ (16 чел.) или 4РХТ (14 чел.), не получавших бронхолитическую терапию.

По возрасту, полу, выраженности деструктивного процесса в легких, распределению по клиническим формам ТБЛ, частоте МЛУ ТБЛ группы между собой не отличались.

Сравнения проводили отдельно в подгруппах с сохраненной лекарственной чувствительностью и МЛУ туберкулезом.

По среднему времени прекращения бактериовыделения как среди больных с СЛЧ, так и с МЛУ основная и группа сравнения не отличались друг от друга. Среднее время закрытия полостей в подгруппе с СЛЧ было достоверно меньше в основной группе (получавших бронхолитическую

терапию) (4,37 мес.) в сравнении с группой сравнения (без бронхолитической терапии) (8,2 мес.).

Аналогичные результаты получены для подгруппы с МЛУ ТБ, и в этом случае среднее по группе время закрытия полостей распада в основной группе было достоверно ниже (6,4 мес.), чем в группе сравнения (10,9 мес.) ( $p=0,033$ ).

В основной группе в сравнении с группой сравнения выявлено достоверно более низкое значение времени регрессии рентгенологических проявлений (соотв. 5,0 мес. и 7,6 мес. ( $p=0,005$ )), а также исчезновения лабораторных признаков активности ТБЛ (соотв. 4,5 мес. и 9,3 мес. ( $p=0,003$ )).

Таким образом, по критерию среднего времени закрытия полостей распада, времени регрессии рентгенологических проявлений, лабораторных признаков эффективность химиотерапии в группе больных, принимавших курсовое лечение ФКГИ или ГЛБ, было выше. Эти результаты выявлены как в подгруппе с МЛУ ТБ, так и с ТБСЛЧ МБТ.

Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов о позитивном влиянии бронхолитической терапии на эффективность противотуберкулезной химиотерапии [Шмелев Е.И. и др., 2004; Мордык А.В. и др., 2022].

## ВЫВОДЫ

1. Основными особенностями туберкулеза легких в сочетании с ХОБЛ, негативно влияющими на внешнее дыхание является наличие хронического туберкулеза и распространенность эмфиземы. У больных хроническим ТБЛ в сравнении с вновь выявленным ТБЛ и рецидивом отмечались более выраженные обструктивные (исходный ОФВ1 после ОПБ составил соотв. 51,9% д.в., 61,3% д.в. и 61,1% д.в. ( $p=0,047$ )) и рестриктивные нарушения (ОЕЛ соотв. 96,3% д.в., 107,4% д.в. и 112,6% д.в. ( $p=0,027$ )), чаще выявлялись более тяжелые варианты ХОБЛ – тип С и тип D (28,6% и 13,6% против 4,5%– при вновь выявленном ТБЛ), в то время как при вновь выявленном ТБЛ чаще выявлялся тип А (45,5% против 9,5% и 22,7% ( $p=0,026$ )).

У больных с диффузной эмфиземой в сравнении с мультифокальной и фокальной отмечались более низкие значения ОФВ1 (соотв. 55,1% д.в., 60,5% д.в. и 69,5% д.в. ( $p=0,041$ )) и диффузионной способности легких – DLCO (36,5% д.в. против 61,4% д.в. ( $p=0,022$ )).

2. У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ в сравнении с популяционными данными по России отмечается снижение способности осуществлять повседневную деятельность (значение домена ролевого функционирования – 44,4 против 53,8 ( $p=0,037$ )), в сочетании с улучшением качества общения, социальных контактов (значение домена социального функционирования – 77,5 против 69,7 ( $p=0,0047$ )). Более низкое качество жизни выявлено у больных фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом, типом В и D ХОБЛ, в возрасте старше 35 лет. Интегральный показатель физического здоровья при фиброзно-кавернозном (37,8±9,2) и кавернозном туберкулезе легких (39,8±17,3) был достоверно ниже, чем при инфильтративном (45,3±9,4) и диссеминированном (44,5±8,3) ( $p=0,0417$ ). Интегральный показатель физического здоровья при типе ХОБЛ В (39,9±9,7) и D (33,2±4,6) был ниже в сравнении с типом А (49,0±7,7) и С (47,9±1,3) ( $p=0,00001$ ). Значение физического компонента здоровья больных в возрастных

периодах старше 35 лет (от 43,1 до 48,5) было ниже 50% «идеального», в сравнении с возрастом до 35 лет (51,9).

3. Негативными факторами, влияющими на эффективность бронхолитической терапии препаратами длительного действия, являются выраженность синдрома интоксикации (отрицательная корреляция динамики ОФВ<sub>1</sub> с исходным значением СОЭ ( $r=-0,504$ )), выраженность деструктивного процесса (у больных без деструкции в легких прирост ОФВ<sub>1</sub> через 120 мин после ингаляции ФКГИ был на 14,3% и 23,1% выше, чем, соответственно, при распространенном и ограниченном деструктивном ТБЛ).

4. Длительный курс бронхолитической терапии у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ сопровождался повышением эффективности противотуберкулезной химиотерапии (в сравнении с группой больных ТБ, не получавших бронхолитическую терапию), по критерию среднего времени закрытия полостей распада ( $4,37\pm 1,66$  мес. против  $8,2\pm 4,21$  мес. – в группе сравнения ( $p=0,023$ ), при сохранении лекарственной чувствительности МБТ и  $6,4\pm 2,26$  мес. против  $10,9\pm 5,32$  мес. – в группе сравнения ( $p=0,033$ ), при МЛУ ТБЛ), времени регрессии рентгенологических проявлений ( $5,0\pm 1,99$  мес. против  $7,6\pm 3,59$  мес. – в группе сравнения ( $p=0,005$ )), и лабораторных признаков активного туберкулеза ( $4,5\pm 2,87$  мес. против  $9,3\pm 7,28$  мес. – в группе сравнения ( $p=0,0031$ )).

5. Лечение гликопирронием бромида приводило к улучшению бронхиальной проходимости больных ТБ в сочетании с ХОБЛ, увеличение ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с исходным через 120 мин. после ингаляции составило  $+22,8\pm 17,7\%$  ( $p<0,0001$ ), через 23 ч 45 мин. –  $+11,2\pm 10,9\%$  ( $p<0,0001$ ), через 3 мес. лечения –  $+11,7\pm 14,8\%$  ( $p=0,0055$ ). Лечение фиксированной комбинацией гликопиррония бромида и индакатерола больных ТБ в сочетании с ХОБЛ также приводило к улучшению бронхиальной проходимости, увеличение ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с исходным через 120 мин. после ингаляции составило  $+23,1\pm 18,1$  ( $p<0,0001$ ), через 23 ч 45 мин. –  $+16,6\pm 14,4\%$  ( $p<0,0001$ ), через 3 мес. лечения –  $+18,7\pm 22,4\%$  ( $p=0,024$ ).

б. Бронхолитическая терапия в течение 2-3 мес. приводила к клинически значимому улучшению параметров качества жизни и переносимости физической нагрузки. Через 2 мес. лечения гликопирронием бромида динамика домена общего состояния здоровья (SF-36) в сравнении с исходным значением составила +8,6 балла ( $p=0,023$ ), ролевого функционирования +22,3 балла ( $p=0,05$ ), социального функционирования +21,0 балла ( $p=0,006$ ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, +45,6 балла ( $p=0,001$ ), общего балла анкеты Госпиталя Святого Георгия -13,7 ( $p=0,0022$ ), дистанции 6МТХ +28,1 м ( $p=0,009$ ). Через 2 мес. лечения фиксированной комбинацией гликопиррония бромида и индакатерола динамика домена физического функционирования в сравнении с исходным значением составила +15,7 балла ( $p=0,0004$ ), ролевого функционирования +28,6 балла ( $p=0,028$ ), общего состояния здоровья +6,9 ( $p=0,034$ ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, +24,1 балла ( $p=0,05$ ), общего балла анкеты Госпиталя Святого Георгия -16,4 ( $p=0,0015$ ), дистанции 6МТХ +19,3 м ( $p=0,011$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Врачам фтизиатрам и пульмонологам при клиническом обследовании больных туберкулезом легких следует обращать внимание на диагностические особенности и проявления ХОБЛ – длительное (более 10 лет) курения сигарет, наличие одышки при физической нагрузке. Этим больным следует проводить комплексное исследование внешнего дыхания (спирометрия, бодиплтизмография), а при функциональных признаках бронхиальной обструкции с целью подтверждения ХОБЛ проводить бронходилатационный тест. Особое внимание у больных фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом следует уделять диагностике ХОБЛ, поскольку эти формы туберкулеза является дополнительным фактором, усугубляющим бронхиальную обструкцию.



2. Функциональное обследование больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ следует дополнить оценкой влияния ХОБЛ на состояние здоровья и качества жизни с использованием САТ-теста, анкеты Госпиталя Святого Георгия, SF-36, теста переносимости физической нагрузки – 6МТХ.

3. В комплексное лечение больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ наряду с противотуберкулезной химиотерапией рекомендуется включать бронхолитическую терапию холинолитиком длительного действия – гликопирронием бромидом (50 мкг ежедневно в течение всего срока химиотерапии) в виде монотерапии при легкой и средне-тяжелой ХОБЛ или в комбинации с индакатеролом (110 мкг ежедневно) при тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ с целью улучшения качества жизни, уменьшения клинических проявлений ХОБЛ, улучшения переносимости физической нагрузки, положительного влияния на результаты противотуберкулезной химиотерапии. Для повышения эффективности бронхолитической терапии следует уделить внимание правильности использования пациентом устройства доставки препарата.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

1РХТ	1-й режим химиотерапии
4РХТ	4-й режим химиотерапии
6МТХ	6-минутный тест-ходьба
ANOVA	Дисперсионный анализ (Analysis of variance)
CAT-тест	COPD assessment test (тест оценки ХОБЛ)
mMRC	Модифицированная шкала оценки одышки Британского исследовательского совета
DLCO (SB)	диффузионная способность легких по СО по методу одиночного вдоха
DLCO/VA	диффузионная способность легких по СО, отнесенная к объему альвеолярной вентиляции
F	F-критерий Фишера
R <sub>ex</sub>	сопротивление дыхательных путей на выдохе
R <sub>in</sub>	сопротивление дыхательных путей на вдохе
R <sub>tot aw</sub>	Общее сопротивление дыхательных путей
SF-36	анкета качества жизни «SF-36 Health Status Survey»
SGRQ	вопросник госпиталя Святого Георгия («St. Georges Respiratory questionnaire»)
SD	стандартное отклонение
TDI	Transition Dyspnea Index
$\chi^2$	Chi квадрат
БДТ	бронходилатационный тест
ГАУЗ РКПД МЗ	Государственное автономное учреждение здравоохранения
РТ	Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Минздрава Республики Татарстан
ГлБ	гликопиррония бромид
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДДАХ	длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА	длительно действующие бета2-агонисты
ДСЛ	диффузионная способность легких
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ИГКС	ингаляционное глюкокортикостероидное средство
Инд	индакатерол
КДБА	бета-агонисты короткого действия
КЖ	качество жизни

КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МОС25	мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ
МОС50	мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ
МОС75	мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ
Новый случай	впервые выявленный пациент с туберкулезом
ОБС	обструктивный синдром
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПОС	пиковая объемная скорость
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПТХ	противотуберкулезная химиотерапия
СОС25-75	средняя объемная скорость между 25% и 75% ЖЕЛ
СЛЧ	сохраненная лекарственная чувствительность
ТБ	туберкулез
ТБЛ	туберкулез легких
Тио	тиотропия бромид
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная ЖЕЛ
ФК	фиксированная комбинация
ФКГИ	фиксированная комбинация гликопиррония бромида и индакатерола
ФКФИБ	фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида
ФКТ	фиброзно-кавернозный туберкулез
ФОЕ	функциональная остаточная емкость
ХТ	химиотерапия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 101–110.
2. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2006. – №8 (3). – С. 75-80.
3. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2006. – №5. – С. 82-96.
4. Авдеев, С.Н. Новая фиксированная комбинация длительно действующих антихолинергика гликопиррония бромид и  $\beta_2$ -агониста индакатерола: перспективы терапии ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Медицинский Совет. – 2016. – № 15. – С. 11-16.
5. Авдеев, С.Н. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, З.М. Мержоева [и др.] // Терапевтический архив. – № 10. – 2019. – С. 144-152.
6. Айсанов, З.Р. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 9-18.
7. Айсанов, З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27(1). – С. 13-20.
8. Амирджанова, В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – № 1. – 2008. – С. 36–42.
9. Багишева, Н.В. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, О.Г. Иванова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – №4. – С. 329-331.

10. Багишева, Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания / Н.В. Багишева, Ю.А. Неганова, Н.А. Неганова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 21-22.

11. Багишева, Н.В. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Мордык // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14. – С. 135-140.

12. Багишева, Н.В. Опыт применения тиотропия в комплексной терапии пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленного туберкулеза легких / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, О.Г. Иванова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 14-20.

13. Багишева, Н.В. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы / Н.В. Багишева, К.И. Нестерова, А.В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 33-37.

14. Багишева, Н.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды в комплексной терапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, К.И. Нестерова [и др.] // Лечебное дело. – 2020. – № 3. – С. 68-75.

15. Багишева, Н.В. Качество жизни как интегральный показатель эффективности терапии: в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом и артериальной гипертензией / Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, И.А. Викторова [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 37-45.

16. Багишева, Н.В. Опыт применения  $\beta_2$ -агонистов длительного действия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией: вопросы эффективности и безопасности / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – № 2. – С. 32-39.

17. Багишева, Н.В. Возможности комбинированной бронхолитической терапии в комплексном лечении пациентов с коморбидной патологией: в фокусе пациенты с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, И.А. Викторова [и др.] // Фармтека. – 2021. – № 10. – С. 94-98.

18. Багишева, Н.В. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Багишева, А.В. Мордык, И.А. Викторова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 142–148.

19. Бородина, Г.Л. Диагностика хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом / Г.Л. Бородина // Лечебное дело. – № 6 (70). – 2019. – С.18-23.

20. Бродская, О.Н. Буллезная эмфизема и буллезная болезнь легких / О.Н. Бродская, Г.Э. Поливанов // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С. 15-21.

21. Ваниев, Э.В. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией / Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (7). – С. 56-60.

22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – 2022. – 43 с.

23. Васильева, И.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95(9). – С. 8-18.

24. Великая, О.В. Оценка качества жизни женщин, больных туберкулезом лёгких, с использованием анкеты SF-36 / О.В. Великая, А.В. Акулова // Научные ведомости. – 2015. – № 16 (213). – С.110-115.

25. Визель, А.А. Частота бронхообструктивного синдрома среди больных, обратившихся к фтизиопульмологу // А.А. Визель, М.Ф. Яушев, И.Н. Халфиев [и др.] / Казанский мед. журнал. – 1998. – № 5. – С. 339-342.

26. Визель, А.А. Применение ингаляционного стероида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза / А.А. Визель, М.Ф. Яушев, И.Н. Халфиев [и др.] // Пульмонология. – 2000. – № 1. – С.31- 34.

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

28. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез / под ред. А.М. Вильдермана // Кишинев. – 1988. – 160 с.

29. Гончарова, В.А. Содержание биологически активных веществ в мокроте у больных хроническим обструктивным бронхитом / В.А. Гончарова, Е.К. Доценко // Пробл. туб. – 1988. – № 8. – С. 45-48.

30. Данилов, А.Н. Мониторинг качества жизни населения с помощью опросника SF-36 как опережающий индикатор прогнозирования эпидемиологической обстановки по туберкулез / А.Н. Данилов // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 3. – С. 15-20.

31. Евфимьевский, В.П. Обструктивные нарушения вентиляции при туберкулезе легких / В.П. Евфимьевский, Н.В. Адамович, Т.П. Соколова // Пробл. туб. – 1993. – № 1. – С. 14-18.

32. Жукова, Е.М. Оптимизация комплексной терапии у больных туберкулезом легких / Е.М. Жукова, В.А. Краснов // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 6. – С. 32-36.

33. Жукова, Е.М. Совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.01.16 – фтизиатрия / Жукова Елена Михайловна; Новосибирск, 2009. – 41 с.

34. Жукова, Е.М. Базисная программа лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с сопутствующим бронхо-обструктивным синдромом / Е.М. Жукова, В.А. Краснов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 18-21.

35. Жукова, Е.М. Метод форсированных осцилляций в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких / Е.М. Жукова, Л.Г. Вохминова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – № 11. – С. 43-46.

36. Ибрагимова, М.Р. Сердечно легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез / М.Р. Ибрагимова, Н.В. Багишева, А.Р. Ибрагимова // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (32). – С. 70-73.

37. Иванова, Д.А. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, О.В. Родина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.

38. Казимилова, Н.Е. Использование показателей качества жизни больных туберкулезом легких в прогнозировании эффективности лечения / Н.Е. Казимилова, З.Р. Амирова, О.Н. Фомин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - № 15. – С. 68-69.

39. Каминская, Г.О. Взаимосвязь развития бронхо-обструктивного синдрома с накоплением биологически активных веществ в бронхоальвеолярном содержимом у больных туберкулезом легких / Г.О. Каминская, В.А. Минстер, Н.Г. Балта // Пробл. туб. –1988. – № 9. – С. 31-36.

40. Каминская, Г.О. Содержание простагландинов в легочной ткани у зараженных туберкулезом свинок при лечении химиопрепаратами и индометацином / Г.О. Каминская, Г.Ю. Блонская, Л.Е. Гедымин // Пробл. туб. 1990. – № 10. – С. 6-10.

41. Каракулова, О.А. Изучение качества жизни больных инфильтративным туберкулезом легких / О.А. Каракулова, Т.А. Савинова, В.П. Мишук [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С:70-73.



42. Катичева, А.В. Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, – актуальная проблема фтизиатрии / А.В. Катичева, Н.А. Браженко, О.Н. Браженко [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. – 2020. – № 1. – С. 185-190.

43. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2022. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2). (дата обращения 11.03.2022).

44. Комиссарова, О.Г. Сравнительный анализ клинических проявлений у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с сопутствующим сахарным диабетом и без него / О.Г. Комиссарова, О.О. Коняева, О.О. Бережная [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 71-72.

45. Комиссарова, О.Г. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, С.В. Алешина и др. // Consilium medicum. – 2018. - № 20(4). – С. 29-31.

46. Комиссарова, О.Г. Туберкулез легких у больных с разными типами сахарного диабета: течение и эффективность лечения / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, С.В. Алешина // Уральский медицинский журнал. – 2018. –№ (8). – С.53-58.

47. Корнилова, З.Х. Туберкулез и рецепторы легких человека / З.Х. Корнилова, Т.Я. Кондратьева, И.П. Соловьева [и др.] // XI Съезд врачей-фтизиатров: Сборник резюме. С.Петербург. – 1992. – С. 254.

48. Лавренюк, В.В. Обструктивный синдром у пациентов ХОБЛ и хроническими и деструктивными формами туберкулеза / В.В. Лавренюк, МА. Лунева // Естественные и технические науки. – 2020. – № 10. – С. 155-157.

49. Мишин, В.Ю. Хроническая обструктивная болезнь у больных туберкулезом легких / В.Ю. Мишин, С.П. Завражнов, А.Э. Радзевич [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 92-97.

50. Моисеева, М.В. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, легочным туберкулезом и при сочетании двух

нозологий / М.В. Моисеева, И.А. Викторова, Н.В. Багишева [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 11. – С. 60-63.

51. Моисеева, М.В. Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе качество жизни / М.В. Моисеева, А.В. Мордык, Н.В. Багишева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – №6. – С. 32-37.

52. Мордык, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.А. Сулим [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 10. – С. 14-16.

53. Мордык, А.В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, О.Г. Иванова [и др.] // Медицинский альманах – 2017. – №4 (19). – С.120-123.

54. Мордык, А.В. Роль и место бронходилатирующей и противовоспалительной терапии Хронической обструктивной болезни легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания / А.В. Мордык, Н.В. Багишева, И.А. Викторова [и др.] // Медицинский альянс. – 2022. – № 2. – С. 12-18.

55. Нефедов, В.Б. Динамика функции легких при химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких / В.Б. Нефедов, Д.Г. Смирнова // Пробл. туб. – 1996. – № 6. – С. 60-63.

56. Нефедов, В.Б. Значение бронхоспазма в развитии бронхиальной обструкции при туберкулезе легких / В.Б. Нефедов, Т.П. Соколова // Пробл. туб. – 1999. – № 1. – С. 36-38.

57. Омаров, Т.О. Состояние бронхов у больных туберкулезом легких с разными фенотипами гаптоглобина / Т.О. Омаров, Г.О. Каминская, В.П. Евфимьевский // Пробл. туб. – 1991. – № 7. – С. 30-32.

58. Савинцева, Е.В. Оценка качества жизни больных туберкулезом легких / Е.В. Савинцева, Т.П. Козлова, А.М. Битнева [и др.] // Проблемы науки. – 2019. – № 2 (38). – С. 75-77.

59. Салова, А.Л. Бронхообструктивный синдром у детей при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза / А.Л. Салова, О.Г. Челнокова, Л.И. Мозжухина [и др.] // Детские инфекции. – 2020. - № 19(4). – С.34-37.

60. Сенкевич, Н.Ю. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на качество жизни больных (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) / Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 18-22.

61. Скворцова, Е.С. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) / Е.С. Скворцова, Е.А. Бородулина, А.М. Осадчук // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (12). – С. 62-66.

62. Смирнов, Г.А. Лечение больных хроническим деструктивным туберкулезом легких с бронхоспастическим синдромом туберкулином / Г.А. Смирнов, И.М. Абашев // Пробл. туб. – 1987. – № 8. – С. 43-45.

63. Титова, О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / О.Н. Титова // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 11. – С. 808-814.

64. Тихонов, В.А. Динамика регионарных вентиляционно-перфузионных показателей легких у больных туберкулезом при введении туберкулина / В.А. Тихонов, А.П. Григальюнас, Ю.А. Евстафьев // Пробл. туб. – 1987. – № 10. – С. 21-24.

65. Толстых, С.А. Состояние бронхов у подростков и лиц молодого возраста, больных туберкулезом органов дыхания / С.А. Толстых, А.С. Толстых // Пробл. туб. – 1991. – № 3. – С. 27-29.

66. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов // Спб: Медицинское информационное агентство. – 1995. – 36 с.

67. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 512 с.

68. Хабибуллина, Л.В. Механика дыхания больных туберкулезным плевритом: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.16 – фтизиатрия / Хабибуллина Лилия Вильевна; науч. рук. М.Ф. Яушев; Москва, 2006. – 22 с.

69. Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – № 10 (6). – С. 60-70.

70. Ханин, А.Л. Опыт применения комбинированного бронходилататора (олодатерол / тиотропий–респимат) у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – 13 (3). – С. 35-40.

71. Характер, Ж.З. Значение генетически детерминированных фенотипов гаптоглобина у больных с деструктивным туберкулезом легких / Ж.З. Характер, К.Д. Мажак, А.В. Павленко // Пробл. туб. – 1990. – № 7. – С. 50-51.

72. ХОБЛ. Клинические рекомендации Российского респираторного общества. – 2021. – URL: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomentaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomentaciy_hobl.pdf). (дата обращения: 01.08.2022).

73. Хренов, А.А. Системный цитокиновый потенциал у больных с хронической обструктивной болезнью легких, завершивших лечение туберкулеза легких / А.А. Хренов, В.М. Федосеева, М.М. Гришин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 22-26.

74. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. – Российский кардиологический журнал. – № 25(11). – С.311-374.

75. Цымбаларь, Г.Г. Динамика нарушений функции внешнего дыхания больных туберкулезным плевритом при лечении препаратами патогенетического действия / Г.Г. Цымбаларь, Р.Н. Бусыгина, Р.Э. Финн // Пробл. туб. – 1988. – № 11. – С. 20-24.

76. Чикина, С.Ю. Гликопиррония бромид: клиническая эффективность и безопасность при ХОБЛ (обзор клинических исследований) / С.Ю. Чикина, С.Н. Авдеев // Медицинский Совет. – 2015. – №16. – С. 18-25.

77. Чуканов, В.И. Динамика специфического процесса у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких при лечении рифампицином в сочетании с другим препаратами // Пробл. туб. – 1985. – № 10. – С.30-34.

78. Чучалин, А.Г. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, С.И. Овчаренко [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 19-27.

79. Чучалин, А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. – М.: издательство «Атмосфера». – 2004. – 256 с.

80. Чучалин, А.Г. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследование «ИКАР-ХОБЛ» / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Б.А. Черняк [и др.] // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 93–102.

81. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15-36.

82. Чушкин, М.И. Качество жизни и респираторная функция у пациентов, излеченных от туберкулеза легких: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. 14.01.16 – фтизиатрия / Чушкин Михаил Иванович; Москва, 2015. – 47 с.

83. Чушкин, М.И. Сравнительный анализ анкет для оценки качества жизни больных туберкулезом легких в процессе проводимого лечения / М.И. Чушкин, С.В. Смердин, О.Н. Отс [и др.] // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2016. – № 60(3). – С.133-137.

84. Шальмин, А.С. Состояние бронхиальной проходимости у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких / А.С. Шальмин, В.В. Смирнова // Пробл. туб. 1987. – № 9. – С. 20-21.

85. Шмелев, Е.И. Качество жизни больных ХОБЛ Е.И. Шмелев, М.В. Беда, Р.W. Jones [и др.] // Пульмонология. – 1998. – №.2. – С.79-81.

86. Шмелев, Е.И. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 36-40.

87. Шмелёв, Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелёв // Consilium medicum. – 2004. – № 4. – С. 254-256.

88. Шмелев, Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, Е.Е. Калинина // Пробл. туб. – 2004. – № 8. – С. 57-60.

89. Шмелев, Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина // Пульмонология. – 2005. – № 5. – С. 39-45.

90. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2 – С. 5-9.

91. Шмелев, Е.И. Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, М.А. Якимова [и др.] // Пульмонология. – 2010. – №5. – С. 38-40.

92. Шмелев, Е.И. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина // Медицинский Совет. – 2013. – № 3. – С. 20-24.

93. Эргешов, А.Э. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) / А.Э. Эргешов, Е.И. Шмелев, М.Н. Ковалевская [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 26 (3). – С. 303-308.

94. Яблонский, П.К. Инновации в диагностике, лечении, прогнозировании и профилактике туберкулеза / П.К. Яблонский // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – № 6 (77). – С. 37-47.

95. Яушев, М.Ф. Клинико-функциональное сопоставление данных исследования больных туберкулезным плевритом М.Ф. Яушев, А.А. Визель, Л.В. Хабибуллина – Пробл. туб. – 2002. – № 8. – С.12-15.

96. Яушев, М.Ф. Сопоставление результатов исследования апоптоза лимфоцитов с вентиляционными нарушениями больных вновь выявленным туберкулезом легких / М.Ф. Яушев, С.В. Бойчук, А.А. Визель // Пробл. туб. – 2004. – № 5. – С.10-13.

97. Яушев, М.Ф. Влияние клинико-рентгенологических проявлений и течения заболевания на механику дыхания у впервые выявленных больных туберкулезом легких: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.26 фтизиатрия / Яушев Марат Фаридович; Москва, 2004. – 42 с.

98. Яушев, М.Ф. Возможности коррекции бронхиальной обструкции больных туберкулезом легких с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов / М.Ф. Яушев // Практическая медицина. – 2010. – № 1(40). – С. 115-118.

99. Яушев, М.Ф. Влияние выраженности деструктивного процесса в легких больных с впервые выявленным туберкулезом на показатели механики дыхания / М.Ф. Яушев // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 3 (т.4). – С.60-63.

100. Яушев, М.Ф. Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопирронием бромида пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких / М.Ф. Яушев, А.П. Алексеев // Казанский мед. журнал – 2022. – № 1. – С. 143-152.

101. Aggarwal, D. Evaluation of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease at a tertiary care hospital: A case-control study / D. Aggarwal, A. Gupta, A.K. Janmeja [et al.] // Lung India. – 2017. – № 34(5). – P. 415-419.

102. Allwood, B.W. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults / B.W. Allwood, L. Mye, E.D. Bateman // *Respiration*. – 2013. – № 86. P. – 76-85.

103. Amaral, A.F. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results / A.F. Amaral, S. Coton, B. Kato // *Eur Respir J*. – 2015. – № 46. – P. 1104–1112.

104. Báez-Saldaña, R. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis / R. Báez-Saldaña, Y. López-Arteaga, A. Bizarrón-Muro [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – № 8 (11). – e78926.

105. Bafadhel, M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – №. 184. – P. 662-71.

106. Bateman, E.D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study / E.D. Bateman, G.T. Ferguson, N. Barnes [et al.] // *Eur Respir J*. – 2013. – № 42. – P. 1484-1494.

107. Beeh, K.M. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial / K.M. Beeh, D. Singh, L. Di Scala [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2012. – Vol. 7. – P. 503–513.

108. Byrne, A.L. Chronic airflow obstruction after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis / A.L. Byrne, B.J. Marais, C.D. Mitnick // *ERJ Open Research*. – 2017. – № 3(3). – P. 00026.

109. Castellana, G. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies / G. Castellana, M. Castellana, C. Castellana [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2019. – № 14. – P. 2219-27.

110. Chakrabarti, B. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease / B. Chakrabarti, P.M.



Calverley, P.D. Davies // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2007. – № 2. – P. 263-72.

111. Chapman, K.R. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily longacting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study / K.R. Chapman, K.M. Beeh, J. Beier [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 14. – P. 4–15.

112. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // *Int J COPD.* – 2014. – № 12. – P. 963-74.

113. Chung, W.S. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study / W.S. Chung, Y.F. Chen, J.C. Hsu // *Int J Clin Pract.* – 2014. – № 68(10). – P. 1193–1199.

114. Cote, C.G. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test / C.G. Cote, C. Casanova, J.M. Marín [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol.31. – N.3. – P. 571-578.

115. D'Urzo, A. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial / A. D'Urzo, G.T. Ferguson, J.A. van Noord [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. (12). – № 156. – P. 2–13.

116. Domingo-Salvany, A. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Domingo-Salvany, R. Lamarca, M. Ferrer [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol.166. – N.5. – P. 680-685.

117. Donald, A. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/ Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Donald, Mahler, Edward Kerwin, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2015. – Volume 192. – Number 9. – P. 1068-1079.

118. Dudnyk, A. Initial airflow obstruction in new cases of pulmonary tuberculosis: Complication, comorbidity or missed? / A. Dudnyk, S. Blyzniuk, O. O. Pavel'huk [et al.] // *Indian J. Tuberc.* – 2018. – № 65(1). – P. 63-69.

119. Eisner, M.D. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – № 182. – P. 693–718.

120. Fan, H. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / H. Fan, F. Wu, J. Liu, [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2021. – № 9(5). – P. 390-404.

121. Ferrer, M. Interpretation of quality of life scores from the St. George's Respiratory Questionnaire / M. Ferrer, C. Villasante, J. Alonso // *Eur Respir J.* – 2002. – № 19. – P. 405-413.

122. Fragoso, E. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. GI COPD – Interest Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E. Fragoso, S. André, J.P. Boleo-Tomé [et al.] // *Rev Port Pneumol.* – 2016. – № 22(2). – P. 101-11.

123. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011. – URL: <https://goldcopd.org/> (дата обращения: 09.08.2022)

124. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020. – URL: <https://goldcopd.org/> (дата обращения: 09.08.2022)

125. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021> (дата обращения: 08.08.2022).

126. Gupte, A.N. Assessment of lung function in successfully treated tuberculosis reveals high burden of ventilatory defects and COPD / A.N. Gupte, M. Paradkar, S. Selvaraju // *PLoS One.* – 2019. – № 23. – P. 14(5)

127. Hasegawa, K. 2016 Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD / K. Hasegawa, C.A. Camargo // *Respirology.* – 2016. – № 21. – P. 761-4.

128. Hastie, A.T. Sputum or blood eosinophil association with clinical measures of COPD severity in the SPIROMICS cohort / A.T. Hastie, F.J. Martinez, J.L. Curtis [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – № 5(12). – P. 956-67.

129. Jain, N.K. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis / N.K. Jain // *Lung India.* – 2017. – № 34(5). – P. 468-9.

130. Zhou<sup>1</sup>, J. The role of long-acting muscarinic antagonist/long-acting  $\beta$  agonist fixed-dose combination treatment for chronic obstructive pulmonary disease in China: a narrative review / J. Zhou<sup>1</sup>, J. Zhang, M. Zhou [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2021. – № 13(11). – P. 6453-6467.

131. Jin, J. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications / J. Jin, S. Li, W. Yu // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2018. – № 13. – P. 375-84.

132. Jones, P.W. Health status in chronic obstructive pulmonary disease / P.W. Jones // *Eur Respir Rev.* – 1999. – № 9. – P. 169-72.

133. Jones, P.W. A self-complete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire / P.W. Jones, F.H. Quirk, C.M. Baveystock [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1992. – № 145. – P. 1321-7.

134. Jones, P.W. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease / P.W. Jones, S.I. Rennard, A. Agusti [et al.] // *Respir Res.* – 2011. – № 12. – P. 55.

135. Karauda, T.K. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD / T. Karauda K. Kornicki, A. Jarri [et al.] // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 4804.

136. Karner, C. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease / C. Karner, J. Chong, P. Pool // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – 7:CD009285.

137. Kerwin, E. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study / E. Kerwin, J. Hébert, N. Gallagher [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40. – P. 1106-1114.

138. Kim, J.H. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD / J.H. Kim, J.S. Park, K.H. Kim [et al.] // *Chest*. – 2013. – № 143(4). – P. 1018-1024.

139. Ko, Y. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis / Y. Ko, Y.M. Lee, H.Y. Lee [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – № 19(5). – P. 589-595.

140. Kolsum, U. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts / U. Kolsum, G. Damera, T.H. Pham [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2017. – № 140(4). – P. 1181-1184.

141. Lamprecht, B. Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // *Chest*. – 2011. – № 139. – P. 752-763.

142. Leigh, R. Stable COPD: predicting benefits from high-dose inhaled corticosteroid treatment / R. Leigh, M.M. Pizzichini, M.M. Morris [et al.] // *Eur Respir J.* – 2006. – № 27(5). – P. 964-71.

143. Leung, C.C. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis / C.C. Leung, W.W. Yew, C.K. Chan [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2015. – № 45(3). – P. 738-45.

144. Maguire, G.P. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting / G.P. Maguire, N.M. Anstey, M. Ardian // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13. – № 12. – P. 1500-6.

145. Mbatchou Ngahane, B.H. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon / Mbatchou Ngahane, B.H., J. Nouyep, M. Nganda Motto [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – № 114. – P.67-71.

146. McDonald, V.M. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? / V.M. McDonald, I. Higgins, L.G. Wood [et al.] // *Thorax*. – 2013. – № 68(7). – P. 691-4

147. Menezes, A.M. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America / A.M. Menezes, P.C. Hallal, R. Perez-Padilla [et al.] // *Eur Respir J.* – 2007. – № 30. – P. 1180-5.

148. Miller, J. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí [et al.] // *Respir Med.* – 2013. – № 107. – P. 1376-84.

149. Miravittles, M. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials / M. Miravittles, K.M. Beeh, A. Pablo // *Clin. Invest. (Lond.)*. – 2014. – № 4(12). – P. 1095–1111.

150. Miravittles, M. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD / M. Miravittles, A. Ribera // *Respiratory Research*. – 2017. – Vol. 18. – P. 67-78.

151. Nicolaescu, O.I. Lung comparative function in COPD patients and in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis lung disorder / O.I. Nicolaescu // *The European Respiratory Journal*. – 2006. – № 28 (Suppl 50). – E823.

152. Nihon Rinsho. Cigarette smoking is the most important causal factor for developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / *Nihon Rinsho* // 2011. – № 69(10). – P. 1735-40.

153. Nihues Sde, S. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients / S. Nihues Sde, E.V. Mancuzo, N. Sulmonetti [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2015. – № 19(5). – P. 492-7.

154. Nishida, Y. A comprehensive analysis of association of medical history with airflow limitation: a cross-sectional study / Y. Nishida, Y. Takahashi, K. Tezuka // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – № 12. – P. 2363-71.

155. O'Donnell, D.E. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation / D.E. O'Donnell, K.A. Webb // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – № 148. – P.1351–1357.

156. O'Donnell, D.E. COPD exacerbations / D.E. O'Donnell, C.M. Parker // *Thorax*. – 2006. – № 61(4). – P. 354–361.

157. O'Donnell, D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / O'Donnell, D.E. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – № 3. – P. 180–184.

158. Park, H.J. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD / H.J. Park, M.K. Byun, H.J. Kim [et al.] // *Respirology.* – 2018. – № 23. – P. 100-6.

159. Pasipanodya, J.G. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in person with treated pulmonary tuberculosis / J.G. Pasipanodya, T.L. Miller, M. Vecino [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – № 5. – P. 1591-1598.

160. Pasipanodya, J.G. Pulmonary impairment after tuberculosis / J.G. Pasipanodya, T.L. Miller, M. Vecino [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – № 6. – P. 1817-24.

161. Pascoe, S. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials / S. Pascoe, N. Locantore, M.T. Dransfield [et al.] // *Lancet Respir Med.* 2015. – № 3(6). – P. 435-42.

162. Pavkov, R. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol / R. Pavkov, S. Mueller, K. Fiebich [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – № 26. – P. 2527-2533.

163. Pefura-Yone, E.W. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study / E.W. Pefura-Yone, A.P. Kengne, P.E. Tagne-Kamdem [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – № 4(7). – P. 1-6.

164. Polkey, M.I. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization / M.I. Polkey, M.A. Spruit, L.D. Edwards [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – N.4. – P. 382-386.

165. Radovic, M. Changes in respiratory function impairment following the treatment of severe pulmonary tuberculosis - limitations for the underlying COPD detection / M. Radovic, L. Ristic, Z. Ciric [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – № 16. – P. 1307-16

166. Raoof, S. Cystic lung diseases: algorithmic approach / S. Raoof, P. Bondalapati, R. Vydyula [et al.] // *Chest.* – 2016. – № 150(4). – P. 945-65.

167. Ravimohan, S. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology / S. Ravimohan, H. Kornfeld, D. Weissman [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2018. – № 27(170077).

168. Rodrigo, G.J. Efficacy and safety of a fixed dose combination of Indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review / G.J. Rodrigo, V. Plaza // *Chest.* – 2014. – № 146. – P. 309-317.

169. Sekiya, M. Safety and efficacy of NVA237 once daily in Japanese patients: the GLOW4 trial / M. Sekiya, T. Kawayama, Y. Fukuchi [et al.] // *ERJ.* – 2012. – Vol. 40. (Suppl 56). – P. 2103.

170. Sharafkhaneh, A. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD / A. Sharafkhaneh, H. Majid, N.J. Gross // *Drug Healthc Patient Saf.* – 2013. – № 5. – P.49-55.

171. Sharma, N. Structural and functional pulmonary impairment in treated cases of pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study / N. Sharma, S. // *Med J Armed Forces India.* – 2022. – Vol. 78. – № 2. – P. 151-156.

172. Sims, M.W. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / M.W. Sims, R.A. Panettieri Jr. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2011. – № 6. – P. 457-66.

173. Singh, D. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics / D. Singh, U. Kolsum, C.E. Brightling [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – № 44(6). – P. 1697-700.

174. Smolonska, J. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research / J. Smolonska, C. Wijmenga, D.S. Postma [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – № 180. – P. 618-631.

175. Stoller, J.K. A review of alpha-1-antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, L.S. Aboussouan // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – № 185. – P. 246-259.

176. Sykes, D.A. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium / D.A. Sykes, M.R. Dowling, J. Leighton-Davies [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2012. – № 343. – P. 520-528.

177. Ulrik, C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit / C.S. Ulrik // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2012. – № 7. – P. 673–8.

178. van Noord, J.A. Ind/Gly demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.A. van Noord, R. Buhl, C. Laforce [et al.] *Thorax.* – 2010. – № 65. – P.1086-91.

179. Vincken, W. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study / W. Vincken, J. Aumann, H. Chen [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 215–228.

180. Vogelmeier, C.F. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twicedaily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel-group study / C.F. Vogelmeier, E.D. Bateman, J. Pallante [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2013. – №1. – P. 51-60.

181. Wang, C. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the GLOW7 study / C. Wang, T. Tieying Sun, Y. Huang [et al.] // *International Journal of COPD.* – 2015. – Vol. 10. – P. 57–68.

182. Ware, J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski [et al.] // *The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.* – 1993. – 316 p.

183. Wedzicha, J.A., Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium



and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study / J.A. Wedzicha, M. Decramer, J.H. Ficker [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2013. – № 1. – P. 199-209.

184. Wedzicha, J.A. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD / J.A. Wedzicha, D. Banerji, K.R. Chapman [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2016. – № 374 (23). – P. 2222–2234.

185. Wise, R.A. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD / R.A. Wise, A. Anzueto, D. Cotton [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – № 369. – P. 1491-501.

186. World Health Organization. 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)/](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)/)

187. Würtz, E.T. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study / E.T. Würtz, V. Schlünssen, T.H. Malling [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2015. – № 72(6). – P. 456-9.

188. Yakar, H.I. The role of tuberculosis in COPD / H.I. Yakar, H. Gunen, E. Pehlivan [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – № 12. – P. 323-9.

189. Yasobant, S. Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Patients with Tuberculosis: A Review / S. Yasobant, N.M. Khatib, Z.Q. Syed [et al.] // *Infect Dis Rep.* – 2022. – Vol. 14. – № 4. – P. 509-524.

190. Zhong, N. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD / N. Zhong, C. Wang, X. Zhou [et al.] // *Int J COPD.* – 2015. – № 10. – P. 1015-26.