

*На правах рукописи*

**Алексеев Алексей Петрович**

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

**3.1.26. Фтизиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва 2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Яушев Марат Фаридович

**Официальные оппоненты:**

**Морозова Татьяна Ивановна**, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая

**Мордык Анна Владимировна**, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующая

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» июня 2024 года в 14ч 45мин на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru)).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

## **ВВЕДЕНИЕ**

**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 туберкулезе легких (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 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 при ХОБЛ, отмечают хронический характер ТБ, выраженность деструктивного процесса, прогрессирование ТБЛ, объем поражения при ТБЛ [Яушев М.Ф., 2004; Ханин А.Л., и др., 2017].

Повышение эффективности комплексного лечения больных ТБЛ остается актуальной задачей. 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 индактеролола 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 работы**

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 бромида 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 течения 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 результатов**

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.

### **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.

### **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.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Проведено сравнительное проспективное когортное исследование влияния фиксированной комбинации гликопиррония бромид (50 мкг) / индакатерола (110 мкг) (Ультибро® Бризхайлер®) (ФКГИ) и монотерапии гликопирронием бромид (50 мкг) (Сибри® Бризхалер®) (ГлБ) на параметры внешнего дыхания, клинические проявления, 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 (ПТХ).

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

Этапы исследования (рисунок 1): 1) исследование влияния монотерапии гликопирронием бромид (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 бромид 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.

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 бронхолитической терапии; правильное выполнение теста спирометрии.

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: 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; выделение *M. tuberculosis* – 29 (59,2%); больных инфильтративным ТБЛ – 47 (95,9%), диссеминированным – 2 (4,1%).

С целью оценки влияния бронхолитической терапии на эффективность ПТХ были сформированы 2 группы пациентов по типу случай контроль: 1-я группа (основная) включала 26 пациентов, завершивших 2-3 мес. курс бронхолитической терапии на фоне интенсивной фазы химиотерапии по поводу ТБЛ; 2-я группа (сравнения) больных ТБЛ без ХОБЛ (30 чел.), получавших 1-й и 4-й режим химиотерапии без бронхолитической терапии.

Наряду со стандартным протоколом обследования больных ТБЛ проводилось углубленное исследование внешнего дыхания: спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких по методу одиночного вдоха. Исследование внешнего дыхания проводилось исходно (до ингаляции бронхолитика), через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин (в

конце периода дозирования) в 1-й день, а также в конце периода дозирования на 30-й, 60-й и 90-й день курсового лечения бронхолитиками.

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

Эффективность ПТХ 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].

Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 6,0 с расчетом средних величин, стандартного отклонения (SD), дисперсионного, корреляционного анализа, таблиц сопряженности, Хи-квадрата Пирсона, парного Стьюдента при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Проведена оценка исходного клинико-функционального статуса включенных в исследование пациентов. Средний возраст больных, по группе в целом составил  $49,8 \pm 11,0$  (27-75 лет). Распределение по клиническим формам ТБЛ было: инфильтративным – 45 (51,7%), ФКТ – 29 (33,3%), диссеминированным – 7 (8,0%), кавернозным – 3 (3,4%), туберкулемой – 2 (2,3%), казеозной пневмонией – 1 (1,1%). Преобладали лица мужского пола – 80 (91,9%) больных. Длительность ТБЛ с момента выявления составила  $44,2 \pm 69,9$  мес. (от 1 мес. до 30 лет). Деструктивный ТБЛ был выявлен у 79,3% больных, микобактерии туберкулеза в мокроте различными методами были выявлены у 67,8% больных. Впервые выявленных больных было 50,6% (44), хроническим ТБЛ – 25,3% (22), рецидивом – 24,1% (21).

Длительность ПТХ на момент начала лечения бронхолитиками составила  $4,0 \pm 6,1$ . Устойчивость к ПТП была выявлена у 32,2%, МЛУ-ТБ – у 52,9%, ШЛУ-ТБ – у 5,7%, устойчивость к изониазиду – у 8,0%.

Проведена оценка исходного клинико-функционального статуса ХОБЛ больных. Индекс курильщика составил  $32,7 \pm 18,8$ . Общий балл САТ-теста в

среднем по группе составил  $14,0 \pm 7,12$  балла. Согласно классификации типов ABCD ХОБЛ (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%. Согласно спирометрической классификации больных легкой ХОБЛ было 8,0% (7), среднетяжелой – 66,7% (58), тяжелой – 20,7% (18), крайне тяжелой – 4,6% (4).

Проведена оценка исходного статуса внешнего дыхания больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ до начала бронхолитической терапии (таблица 1).

Таблица 1–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
Raw tot, кПа/л/сек (по Ulmer)	0,28±0,16	195,5±114,5
ОЕЛ, л	6,80±1,53	106,1±20,27
ООЛ, л	2,99±1,13	156,5±55,2
ООЛ/ОЕЛ, %	42,32±12,73	141,3±44,3
DLCO (SB), мМ/мин/кПа (n=18)	5,05±1,88	52,8±17,4
DLCO/VA, мМ/мин/кПа/л (n=18)	1,06±0,36	71,1±22,9

Величина ОЕЛ (106,1% д.в.) – в пределах нормы, в сочетании со значительным увеличением ООЛ (156,5% д.в.), низким значением ОФВ1/ФЖЕЛ (%) (54,1%) и значительным снижением ОФВ1 (50,2% д.в.), свидетельствует о наличии смешанных вентиляционных нарушений с преобладанием бронхиальной обструкции средней степени тяжести. Кроме того, выявлено значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO (SB) – 52,8% д.в.), обусловленное эмфиземой легких.

Анализ показал, что у больных хроническим ТБЛ в сравнении с новым случаем и рецидивом отмечаются достоверно более выраженные обструктивные и рестриктивные нарушения (таблица 2).

Таблица 2-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
Raw tot, кПа/л/сек	0,273±0,137	0,234±0,154	0,344±0,211	F=2,47 p=0,09
Raw 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

Выраженность деструктивного процесса в легких не оказывала существенного влияния на вентиляционную способность. В то же время, выявлена достоверная связь нарушений параметров вентиляции и распространенности эмфиземы (таблица 3). У больных с диффузной эмфиземой отмечались достоверно более низкие значения ОФВ1 после БДТ, а также показатели диффузионной способности легких.

Выявлена умеренной силы корреляция исходного 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. ( $r=-0,402$ ;  $p<0,037$ ) и через 3 мес. ( $r=-0,477$ ;  $p<0,039$ ).

У больных хроническим ТБЛ и рецидивом достоверно чаще, чем у вновь выявленных больных выявлялись варианты ХОБЛ типа С и типа D, в то время как при вновь выявленном ТБЛ чаще выявлялся тип А (таблица 4).

Таблица 3-Взаимосвязь распространенности эмфизематозных булл и исходных параметров ФВД (ANOVA, M±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

Проведено изучение влияния однократного использования и курсового лечения гликопиррония бромидом (таблица 5).

Таблица 4-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

**Проведено исследование влияния ФКГИ на параметры внешнего дыхания больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ (таблица 6).**

Динамика ОФВ1 была значительно выше 12% уже через 15 мин после ингаляции ФКГИ в 1-й день, нарастала к 120-й мин и была существенно выше 12% через 23 ч 45 мин во второй день, через 2 мес. 3 мес. лечения.

Таблица 5-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

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

Таблица 6-Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции ФКГИ 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 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
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

Наиболее выраженный прирост ОФВ1 отмечен у больных ТБЛ без деструкции (таблица 7).

Таблица 7-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±12,2	+21,9±13,8	+26,2±19,4	+17,2±14,6
ОДТ (n=27)	+12,6±9,2	+16,8±10,1	+17,4±12,7	+13,4±12,0
Без деструкции (n=6)	+30,0±13,3	+34,7±12,9	+40,5±24,1	+29,2±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 оказывал влияния на динамику ОФВ1 (таблица 8). Более выраженный прирост ОФВ1 отмечен в 1-й день у вновь выявленных и больных хроническим ТБЛ.

Таблица 8-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

**Проведено изучение исходных параметров КЖ больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.** КЖ оценивали на основании САТ-теста, анкеты SF-36, вопросника Госпиталя Святого Георгия. Группу сравнения составили вновь выявленные больные ТБЛ без ХОБЛ (49 больных).

Проведено сравнение исходных значений доменов КЖ по SF-36 обеих подгрупп и с популяционными значениями по РФ [Амирджанова В.Н., 2008] (таблица 9).

У больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с только ТБЛ отмечались более низкие значения доменов физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования (РФ), общего состояния здоровья (ОСЗ) и более высокое значение домена социального функционирования (СФ).

Таблица 9-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

Наличие ТБЛ в сравнении с популяцией по РФ приводило к снижению переносимости физической нагрузки (ФФ), но в то же время отмечался более низкий уровень депрессии, тревожности (ОСЗ) и телесной боли (ИБ).

Проведен сравнительный анализ влияния клинической формы ТБЛ на домены (таблица 10) КЖ. Анализ показал, что физические компоненты КЖ были достоверно ниже у больных ФКТ в сочетании с ХОБЛ.

Таблица 10-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

Изучали влияние курсового лечения ФКГИ и ГлБ на качество жизни, переносимость физической нагрузки больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ. После 2 и 3 мес. приема ГлБ выявлено улучшение повседневной деятельности (РФ) и общего состояния здоровья (ОСЗ) (таблица 11).

Таблица 11-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

После 2 мес. (3 мес.) лечения отмечалось улучшение психических доменов – увеличение жизненной активности, социальной активности, эмоционального состояния (РЭ) (таблица 12).

Лечение ФКГИ приводило к статистически значимому улучшению физических доменов КЖ (ФФ, РФ, ОСЗ, ФКЗ) (таблица 13).

Таблица 12-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

Поведена оценка динамики клинических проявлений (по данным САТ-теста) ХОБЛ у больных ТБЛ в процессе лечения ГлБ и ФКГИ (таблица 14).

Таблица 13-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

Таблица 14-Изменение параметров САТ-теста под влиянием терапии ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±SD)

Параметры САТ-теста, баллы	Кашель	Мокрота в легких	Ощущ. сдавл. в гр. клетке	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

Проведена оценка изменений параметров специфического **вопросника Госпиталя Святого Георгия** в процессе лечения ФКГИ и ГЛБ.

В результате курсового лечения ФКГИ произошло клинически (более 10%) значимое улучшение большинства параметров (таблица 15). Лечение ГЛБ также положительно повлияло на КЖ (таблица 16).

Изучали влияние курсового лечения ФКГИ и ГЛБ на **результаты химиотерапии**. В качестве группы сравнения по типу случай-контроль были отобраны 30 больных ТБЛ без ХОБЛ, получавших 1-й или 4-й режим ПТХ.

Таблица 15-Изменение параметров анкеты SGRQ под влиянием терапии ФКГИ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±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

В подгруппе с СЛЧ у больных основной группы (принимавших бронхолитическую терапию) (n=8) время закрытия полостей распада было достоверно меньше, чем в группе сравнения (n=15) (соотв. 4,37±1,66 мес. и 8,2±4,21 мес. (t=-2,44; p=0,023)). Аналогичные результаты получены и в подгруппе с МЛУ ТБЛ. Время закрытия полостей распада в основной группе (n=8) (с бронхолитиками) было также достоверно меньше, чем в группе сравнения (n=14) (соотв. 6,4±2,26 мес. и 10,9±5,32 мес. (t=-2,28; p=0,033)).

Таблица 16-Изменение параметров анкеты SGRQ под влиянием терапии ГЛБ (группа ТБЛ+ХОБЛ, Стьюдент, связанные переменные, M±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

У больных основной группы эффективность ХТ по рентгенологическим, лабораторным критериям оценки была также выше (таблица 17).

Таблица 17-Результаты лечения 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

## 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 ( $37,8 \pm 9,2$ ) и кавернозном туберкулезе легких ( $39,8 \pm 17,3$ ) был достоверно ниже, чем при инфильтративном ( $45,3 \pm 9,4$ ) и диссеминированном ( $44,5 \pm 8,3$ ) ( $p=0,0417$ ). Интегральный показатель физического здоровья при типе ХОБЛ В ( $39,9 \pm 9,7$ ) и D ( $33,2 \pm 4,6$ ) был ниже в сравнении с типом А ( $49,0 \pm 7,7$ ) и С ( $47,9 \pm 1,3$ ) ( $p=0,00001$ ). 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 ОФВ1 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 при подозрении на ХОБЛ

следует уделять больным фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом, поскольку эти формы туберкулеза являются 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 бромида (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 опубликованных работ**

1. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., Визель И.Ю., Яушев М.Ф. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы // Практическая пульмонология – 2018. – № 1. С.33-42. ОБЗОР вак.

2. Яушев М.Ф., Алексеев А.П., Визель А.А. Оценка эффективности курсового лечения м-холиноблокатором пролонгированного действия (гликопирронием бромидом) ХОБЛ больных туберкулезом легких // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 15-19 октября 2018 г. – Сборник тезисов. – № 209. – С.172.

3. Яушев М.Ф., Алексеев А.П., Махмутов И.Ф., Петров Б.М. Сравнительное исследование влияния хронической обструктивной болезни

легких на качество жизни больных туберкулезом легких на основе опросника MOS SF-36 // Вестник современной клинической медицины – 2021. – том 14. – вып. 3. – С.63-69.

4. Яушев М.Ф., Алексеев А.П. Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопирронием бромида пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких // Казанский медицинский журнал – 2022. – том 103. – № 1. – С.143-152.

5. Яушев М.Ф., Алексеев А.П. Использование фиксированной комбинации гликопиррония бромида / индакатерола для лечения хронической обструктивной болезни легких у больных туберкулезом // Вестник ЦНИИТ – 2022. – № 2. – С.62-71.

6. Яушев М.Ф., Алексеев А.П., Шаяхметова С.А. Оценка результатов лечения ХОБЛ у больных активным туберкулезом легких фиксированной комбинацией гликопиррония бромида / индакатерола // XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 18-21 октября 2022г. - Сборник тезисов. – № 124. – С.108.

7. Яушев М.Ф., Алексеев А.П. Особенности влияния туберкулеза легких на тяжесть сопутствующей хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32725> (дата обращения: 27.07.2023).

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

6 МТХ – 6-минутный тест-ходьба

САТ-тест – тест оценки ХОБЛ

DLSO – диффузионная способность легких

Raw tot – сопротивление дыхательных путей

SGRQ – вопросник Госпиталя Святого Георгия

VA – альвеолярный объем

БДТ – бронходилатационный тест

ГЛБ – гликопиррония бромид

КЖ – качество жизни

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МОС50 – мгновенная объемная скорость на уровне 50% от ЖЕЛ

ОДТ – ограниченный деструктивный туберкулез  
ОЕЛ – общая емкость легких  
ООЛ – остаточный объем легких  
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ПТХ – противотуберкулезная химиотерапия  
РДТ – распространенный деструктивный туберкулез  
СЛЧ – сохраненная лекарственная чувствительностью  
ТБ – туберкулез  
ТБЛ – туберкулез легких  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФКГИ – фиксированная комбинация гликопиррония бромида и индакатерола  
ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез  
ФКФИБ – фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких