

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: В ФОКУСЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

БАГИШЕВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3668-1023; канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-923-672-00-20, e-mail: ppi100@mail.ru

МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; докт. мед. наук, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-649-21-10, e-mail: amordik@mail.ru

МОИСЕЕВА МАРИНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3458-9346; канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-607-43-42, e-mail: lisnyak80@mail.ru

НЕСТЕРОВА КЛИМЕНТИНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-381-235-91-63, e-mail: loromsk14@mail.ru

НЕБЕСНАЯ ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6177-2889; ординатор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-689-10-59, e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru

СИТНИКОВА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5071-8887; канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части БУЗОО «КПТД №4», Россия, 644050, Омск, ул. Химиков 8а, тел. 8-381-295-68-29, e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru

Реферат. Введение. Проблема лечения туберкулеза остается актуальной в связи с ростом лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулеза и увеличения заболеваемости туберкулезом лиц с коморбидной бронхолегочной патологией, что требует комплексного ведения данной категории пациентов с обязательной медикаментозной коррекцией сопутствующей патологии. **Целью** исследования явилась оценка влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид/формотерол 160/4,5 в устройстве инхалер) на эффективность терапии туберкулеза у пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы.** В простое проспективное сравнительное исследование в соответствии с критериями включения вошло 40 пациентов, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Диагноз туберкулеза и хроническая обструктивная болезнь лёгких были подтверждены с помощью рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Группа 1, возраст Me (25;75) 55,5 (46;58) года – 22 пациента с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких, которые одновременно с химиотерапией туберкулеза, получали короткодействующий М-холин-блокатор по 2 ингаляции 4 раза в день; группа 2, – 18 пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких, возраст 54,5 (51;58) года, одновременно с химиотерапией туберкулеза получали комбинацию - ингаляционные глюкокортикостероиды с длительно действующим бронходилататором (бетта-2-адреномиметиком) – будесонид с формотеролом 160/4,5 мкг доза – по 2 ингаляции 2 раза в день (в устройстве инхалер). Продолжительность наблюдения 9 месяцев. Результаты и их обсуждение. Через 9 месяцев наблюдения закрытие полостей распада у 63,6% в группе 1 и 83,3% в группе 2 ($\chi^2=0,3$; $p=0,581$), негативация мазка в 90,9% случаев в группе 1 и в 100,0 % в группе 2 соответственно ($\chi^2=0,04$ $p=0,834$), абациллировано 63,3% и 100,0% в группах 1 и 2 соответственно ($\chi^2=0,46$; $p=0,496$). На фоне использования ингаляционных глюкокортикостероидов в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза одновременно с антибактериальной терапией наблюдалось сокращение сроков абациллирования и закрытия полостей распада в сравнении с группой, не получавшей ингаляционные глюкокортикостероиды. Одновременное с бронходилататорами использование ингаляционных глюкокортикостероидов позволяло быстрее купировать бронхообструктивный синдром, улучшить качество жизни и комплаенс в отношении длительной противотуберкулезной терапии. **Выводы.** Пациенты противотуберкулезного диспансера, имеющие сопутствующую бронхолегочную патологию, нуждаются в комплексном лечении, направленном на коррекцию коморбидных состояний, одновременно с химиотерапией туберкулеза. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов в дополнении к длительно действующим бронходилататорам у пациентов с хронической обструктивной болезнью лег-

ких для коррекции бронхообструктивного синдрома в интенсивную фазу лечения туберкулеза, позволяет сократить сроки негативации мазка, абациллирования и закрытия полостей распада.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, хроническая болезнь легких, лечение, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β 2-адреномиметики.

Для ссылки: Отдельные аспекты лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании и хронической обструктивной болезнью легких: в фокусе ингаляционные глюкокортикостероиды / Н.В. Багешева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14

SELECTED ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG-RESISTANT COMBINATION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IN THE FOCUS OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS

BAGISHEVA NATALIA V., ORCID ID: 0000-0003-3668-1023; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Primary Care and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: ppi100@mail.ru

MORDYK ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; D. Med. Sci., professor of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: amordik@mail.ru

MOISEEVA MARINA V., ORCID ID: 0000-0003-3458-9346; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Primary Care and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: lisnyak80@mail.ru

NESTEROVA KLIMENTINA I., ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; D. Med. Sci., professor of the Department of Otorhinolaryngology, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: loromsk14@mail.ru

NEBESNAYA EKATERINA YU., ORCID ID: 0000-0001-6177-2889; Resident of the Department of Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: nebesnay_katya97@mail.ru

SITNIKOVA SVETLANA V., ORCID ID: 0000-0001-5071-8887; C. Med. Sci., Deputy Chief Physician, Clinical Tuberculosis dispensary No. 4, Russia, 644050, Omsk, Chemists str., 8a, e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru

Abstract. Introduction. The problem of treating tuberculosis (TB) remains relevant, due to the growth of drug-resistant forms of mycobacterium tuberculosis and an increase in the incidence of TB in persons with comorbid bronchopulmonary pathology, which requires comprehensive management of this category of patients, with mandatory drug correction of concomitant pathology. **Aim.** The aim of this study was to assess the effect of inhaled glucocorticosteroids (budesonide / formoterol 160 / 4.5 in an Inhaler device) on the efficacy of TB therapy in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis (MDR) who developed in the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and methods.** A simple, prospective, comparative study in accordance with the inclusion criteria included 40 patients admitted to an anti-tuberculosis dispensary with newly diagnosed MDR tuberculosis with COPD. The diagnosis of TB and COPD was confirmed using radiographic, functional and laboratory research methods. Group 1, age Me (25; 75) 55.5 (46; 58) years - 22 patients with MDR + COPD tuberculosis who, simultaneously with TB chemotherapy, received a short-acting M-anticholinergic blocker, 2 inhalations 4 times a day, group 2, age 54.5 (51; 58) years - 18 patients with MDR + COPD tuberculosis, simultaneously with TB chemotherapy received a combination of ICS with a long-acting bronchodilator (beta-2-agonist (LABA)), budesonide + formoterol 160 / 4.5 μ g dose - 2 inhalations 2 times a day (in an inhaler device). Duration of observation is 9 months. **Results and discussion.** After 9 months of observation, closure of decay cavities in 63.6% in group 1 and 83.3% in group 2 ($\chi^2 = 0.3$; $p = 0.581$), smear negativity in 90.9% of cases in group 1 and in 100, 0% in group 2, respectively ($\chi^2 = 0.04$ $p = 0.834$), abacillated 63.3% and 100.0% in groups 1 and 2, respectively ($\chi^2 = 0.46$; $p = 0.496$). Against the background of the use of ICS in the intensive phase of TB chemotherapy simultaneously with antibiotic therapy, there was a decrease in the time of abacillation and closure of decay cavities in comparison with the group that did not receive ICS. At the same time in bronchitics, the use of ICS made it possible to quickly stop the broncho-obstructive syndrome, improve the quality of life and compliance with long-term anti-tuberculosis therapy. An additional nonspecific anti-inflammatory effect of ICS promoted the active resorption of infiltrative changes and the cure of a specific process, reducing the duration of the main course of treatment, including in patients with MDR. **Conclusion.** Patients of the anti-tuberculosis dispensary with concomitant bronchopulmonary pathology need complex treatment aimed at correcting comorbid conditions, simultaneously with chemotherapy for tuberculosis. The use of ICS in addition to long-acting bronchodilators (LABA, LDAH) in patients with COPD for the correction of broncho-obstructive syndrome in the intensive phase of TB treatment can reduce the time of smear negativity, abacillation and closure of decay cavities.

Key words: tuberculosis, multidrug resistance, chronic lung disease, treatment, inhaled glucocorticosteroids, long-acting β 2-agonists.

For reference: Bagisheva NV, Mordyk AV, Moiseeva MV, Nebesnaya EYu, Sitnikova SV. Selected aspects of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant combination and chronic obstructive pulmonary disease: in the focus of inhaled glucocorticosteroids. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14

Введение. Туберкулез по-прежнему является глобальной проблемой как отечественно-го, так и мирового здравоохранения ввиду высоких уровней заболеваемости и смертности населения [1,2,3]. Инфекция *M. tuberculosis* и, следовательно, риск развития туберкулеза имеются у примерно четверти населения мира. По данным Глобального отчета о туберкулезе в 2019 году число заболевших составило 10 млн. человек, умерших – 1,4 млн. [4].

При условии своевременной диагностики болезни и проведения полного курса лечения соответствующими антибактериальными препаратами большинство заболевших можно вылечить и прервать дальнейшую передачу инфекции [5,6]. Однако, наблюдается тенденция к значительному росту числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. 465 тыс. человек заболели лекарственно-устойчивым туберкулезом в 2019 году [5,6]. Результаты терапии ухудшаются на фоне коморбидной патологии [7-11]. В частности, заставляет обратить на себя внимание ассоциация туберкулез – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и взаимное влияние данных нозологий друг на друга [12,13].

В поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [14,15].

У пациентов с ХОБЛ чаще встречается распространенные формы туберкулеза с преобладанием деструктивных форм, а также длительным бактериовыделением и наличием лекарственной устойчивости. Сочетание туберкулёза легких и ХОБЛ является взаимоусугубляющим и требует своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний [5,16].

Коморбидным пациентам с ХОБЛ с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при отсутствии контроля на комбинированной бронходилатирующей терапии, а также с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови рекомендуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в дополнение к длительно действующим бронходилататорам [17,18,19].

Кортикостероиды, в целом, следует назначать пациентам как адъювант к противотуберкулезной терапии (несмотря на иммуносупрессивное влияние), но режим определяется индивидуально в зависимости от тяжести заболевания [14,16,19].

Данных о возможностях применения глюкокортикостероидов, в том числе ингаляционных, при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью у коморбидных пациентов недостаточно, что подтверждает актуальность проведенного нами исследования.

Несмотря на связь между использованием ИГКС и развитием туберкулеза, вклад этого фактора риска в эпидемиологию данного заболева-

ния кажется ограниченным [14,15]. Нужны новые исследования, которые позволят более точно понять влияние данной группы препаратов на фоне проведения контролируемой комплексной противотуберкулезной терапии. Больные туберкулезом в настоящее время получают химиотерапию, основанную на ускоренных методах определения лекарственной устойчивости [11,20,21,22]. Назначение ИГКС в интенсивную фазу химиотерапии должно быть безопасным для них. А противовоспалительный эффект ИГКС возможно будет способствовать более быстрому рассасыванию инфильтративных изменений.

Целью данного исследования явилась оценка влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид/формотерол 160/4,5 в устройстве инхалер) на эффективность терапии туберкулеза у пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившейся на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы. Простое сравнительное проспективное исследование проводилось на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД). Критериями включения являлись наличие впервые выявленного туберкулеза легких в фазе распада с бактериовыделением; наличие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), наличие спирометрии; наличие ХОБЛ; информированное согласие на участие в исследовании; возраст 40–70 лет. Критерии исключения: внелегочные локализации туберкулеза; наличие ВИЧ-инфекции; гепатита; нежелание пациентов участвовать в исследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации [23,24]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В соответствии с критериями включения в исследование было взято 40 пациентов, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер с впервые выявленным МЛУ-туберкулезом, имеющих ХОБЛ.

При поступлении пациентам проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки (R-графия ОГК) в прямой и боковой проекциях, линейная томография или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), проба Манту с 2 ТЕ с одновременной постановкой пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) с оценкой результатов через 72 часа [11,20,21,22], спирография (тест с бронхолитиком), исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами, на МБТ методом посева на жидкие и плотные питательные среды для определения лекарственной устойчивости (ЛЧ) к противотуберку-

лезным препаратам (ПТП). В мокроте у пациентов обнаружены КУМ (+), результат молекулярно-генетического исследования мокроты положительный, обнаружено ДНК МБТ, у всех включенных в исследование определялась устойчивость к рифампицину в Gen-Expert (17 чел) или ПЦР в режиме реального времени – к R, H – 23 человек [16,17,18,19]. Лечение получали по IV стандартному режиму химиотерапии (ХТ), с назначением противотуберкулезных препаратов II ряда (капреомицин или амикацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту), продолжительность интенсивной фазы (ИФ) 180 доз (таблица 2).

Диагноз ХОБЛ подтвержден у всех пациентов по результатам спирометрии (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и постбронходилатационное отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). По поводу ХОБЛ до поступления в стационар пациенты получали бронходилатирующую терапию (таблица 1).

Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии, имевшейся у них ХОБЛ: группа 1 – 22 пациента с туберкулезом МЛУ+ХОБЛ, получавших

короткодействующий антихолинэргический препарат (КДАХ) по 2 ингаляции 4 раза в день, группа 2 – 18 пациентов с туберкулезом МЛУ+ХОБЛ, получавшие комбинацию ИГКС с длительно действующим бронходилататором (бетта-2-адреномиметиком (ДДБА)), будесонид+формотерол 160/4,5 мкг доза – по 2 ингаляции 2 раза в день (в устройстве инхалер) (таблица 1), с использованием «по требованию» короткодействующих комбинированных препаратов (бета-2-агонистов+М-холинолитиков) (КДБА+КДАХ). Медиана возраста Me (25; 75) в группе 1 - 55,5 (46;58) года, в группе 2 – 54,5 (51;58) года. В группах наблюдения преобладали мужчины – группа 1 - 22 (100%), группа 2 -17 (94,4%) пациентов соответственно. Курили 20 (90,0%) пациента из группы 1 и 18 (100%) пациента из группы 2. Анамнез курения в группе 1 составил 34,79 пачка/лет, в группе 2 - 31,14 пачка/лет (таблица 1). Особенности течения туберкулеза в группах сравнения представлены в таблице 2.

Срок наблюдения составил 9 месяцев, кратность наблюдения 3 раза через каждые 3 месяца с анализом исследования мазка мокроты на КУМ ежемесячно, посевом на жидкие и плотные питательные среды с оценкой чувствительности к противотуберкулезным препаратам, R-графия ОГК каждые 3 месяца или МСКТ ОГК для оценки динамики закрытия полостей распада.

Таблица 1

Клиническая характеристика ХОБЛ у пациентов в сравниваемых группах на момент включения в исследование

Table 1

Clinical characteristics of COPD in patients in the compared groups at the time of inclusion in the study

Признак	группа 1 ПТП + КДАХ (n = 22)		группа 2 ПТП+ИГКС+ДДБА (n = 18)		U, p
	Абсолютное число	%±m	Абсолютное число	%±m	
ХОБЛ					
Степень тяжести:					
Легкая	2	9,1±6,1	3	16,6±8,8	0,40; 0,526
Среднетяжелая	15	68,2±9,9	10	55,6±11,7	0,16; 0,692
Тяжелая	5	22,7±8,9	5	27,8±10,6	0,08; 0,777
Крайне тяжелая	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
Группа:					
A	1	4,5±4,4	2	11,1±7,4	0,53; 0,468
B	13	59,1±10,5	11	61,1±11,5	0,00; 0,948
C	3	13,6±7,3	3	16,7±8,8	0,05; 0,819
D	5	22,7±8,9	2	11,1±7,4	0,66; 0,417
Лечение до госпитализации:					
КДБА ¹	2	9,1±6,1	4	22,2±9,8	0,98; 0,322
КДАХ ²	5	22,7±8,9	7	38,9±11,5	0,66; 0,418
ДДБА ³	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
ДДАХ ⁴	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
ИГКС+ДДБА ⁵	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
Клинические проявления:					
Кашель (баллы)	2,63		2,5		0,894; 0,371
Одышка (mMRC)	2,45		2,0		0,666; 0,505
Мокрота (баллы)	1,36		1,27		0,50; 0,617
САТ-тест (баллы)	15,09		12,33		0,061; 0,289
Спирометрия:					
ОФВ1, %	52,73		55,78		0,316; 0,752
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,65		0,68		0,316; 0,752

**Клиническая характеристика туберкулеза у пациентов в сравниваемых группах
на момент включения в исследование**

Table 2

**Clinical characteristics of tuberculosis in patients in the compared groups
at the time of inclusion in the study**

Признак	1 группа ХОБЛ+ТБ ЛЧ ПТП + КДАХ (n = 22)		2 группа ХОБЛ+ТБ МЛУ ПТП+ИГКС+ДДБА (n = 18)		χ ² , p
	Абсолютное число	%±m	Абсолютное число	%±m	
Туберкулез					
Форма:					
Инfiltrативный	20	90,9±6,1	16	88,9±7,4	0,0; 0,961
Фиброзно-кавернозный	1	4,2±4,4	1	5,6±5,4	0,02; 0,889
Диссеминированный	1	4,2±4,4	1	5,6±5,4	0,02; 0,889
локализация					
-односторонний (в пределах 1-2 сегментов или доли)	18	81,8±8,2	12	66,7±11,1	0,17; 0,676
-более 1 доли легкого	4	18,2±8,2	4	22,2±9,8	0,07; 0,796
- двухсторонний	2	9,1±6,1	2	11,1±7,4	0,04; 0,848

Примечания:

¹КДАБА – коротко действующие бета-2-адреномиметики²КДАХ – коротко действующие антихолинэргические препараты³ДДБА – длительно действующие бета-2-адреномиметики⁴ДДАХ – длительно действующие антихолинэргические препараты⁵ИГКС+ДДБА – ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-2-адреномиметики

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0. Перед началом расчетов проводилась проверка на нормальность распределения. Выборка не подчинялась законам нормального распределения, в силу этого использовались непараметрические методы статистической обработки. Рассчитывались показатели описательной статистики: количественные данные представлены в виде медианы Me (25p; 75p), качествен-

ные данные представлены в виде абсолютных чисел, процентов и ошибки доли (%±m), межгрупповые различия определялись с помощью критерия χ², критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий p<0,05 [23,24].

Результаты исследования. Эффективность терапии туберкулеза через 3,6,9 месяцев представлена на рисунке 1.

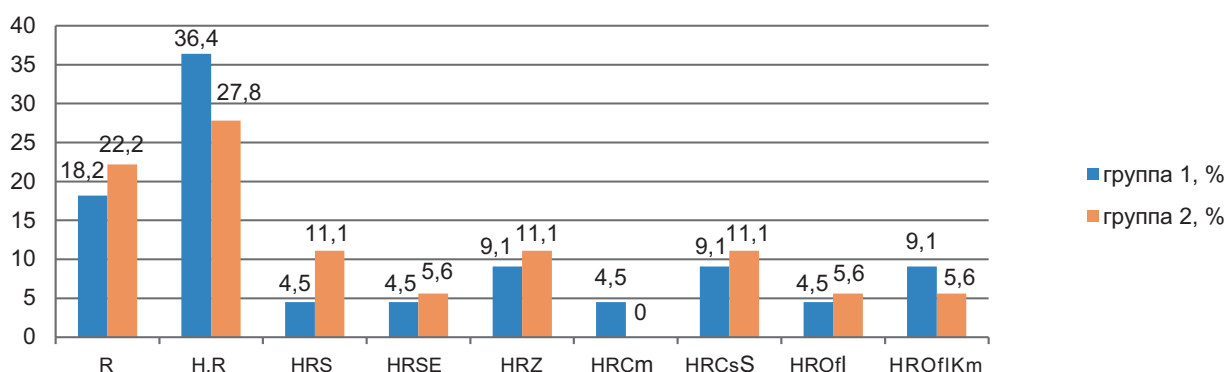


Рисунок 1. Эффективность терапии туберкулеза в сравниваемых группах через 3, 6, 9 месяцев наблюдения

Figure 1. The effectiveness of tuberculosis therapy in compared groups after 3,6,9 months of observation

Через 3 месяца ХТ по 4 режиму негативация мазка наблюдалась у 18,3% пациентов - группы 1 и 33,3% группы 2, закрытие полостей распада 9,1% и 22,2%, прекращение бактериовыделения 0% и 5,6% пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Через 3 месяца получены результаты посевов на плотные питательные среды с определением чувствительности к ПТП (рисунок 2), по их результатам проведена коррекция лечения.

Через 3 месяца ХТ по 4 режиму негативация мазка наблюдалась у 18,3% пациентов - группы 1 и 33,3 % группы 2, закрытие полостей распада 9,1% и 22,2%, прекращение бактериовыделения 0% и 5,6% пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Через 3 месяца получены результаты посевов на плотные питательные среды с определением чувствительности к ПТП (рисунок 2), по их результатам проведена коррекция лечения.

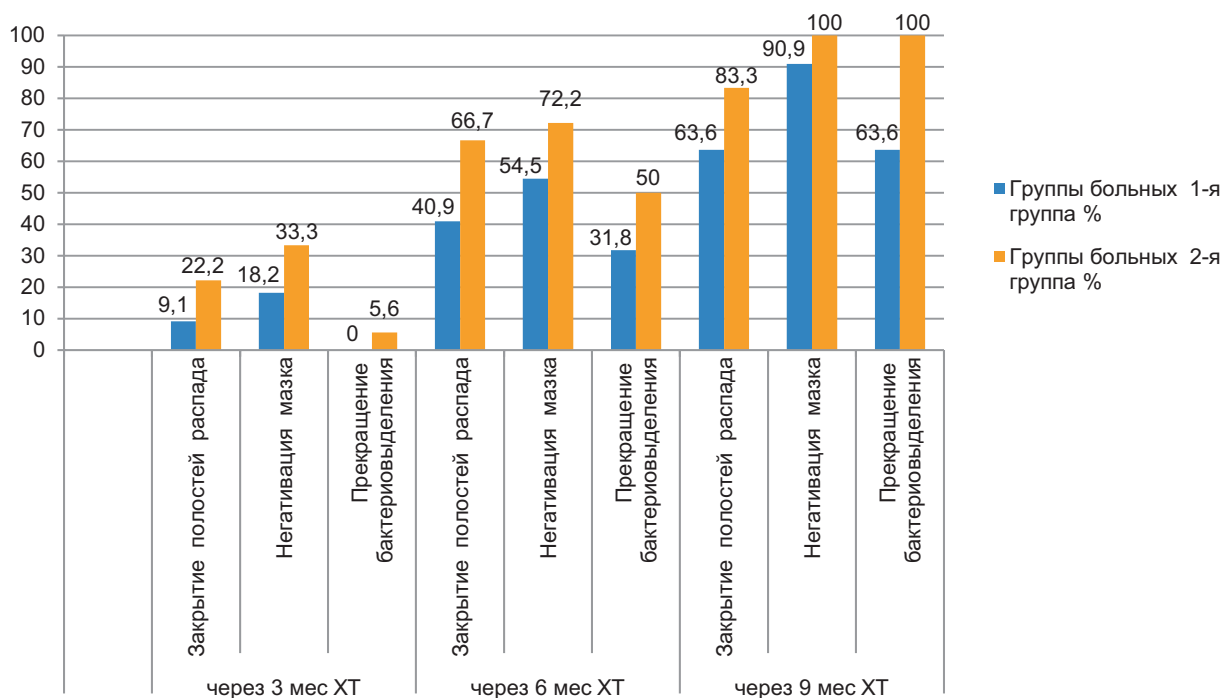


Рисунок 2. Спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам у пациентов в сравниваемых группах
Figure 2. Spectrum of resistance to anti-tuberculosis drug in patients in the compared groups

Примечания:

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, OfI – офлоксацин, Cm – каприомицин, E – этамбутол, S – стрептомицин, Cs – циклосерин, Km – канамицин.

Пациенты по решению врачебной комиссии перерегистрированы на индивидуализированный 4 режим. По поводу ХОБЛ пациенты продолжали получать: группа 1 – КДАХ, группа 2 – ИГКС+ДДБА.

На фоне скорректированной терапии через 6 месяцев терапии в группах отмечена негативация мазка у 54,5% группы 1 и 72,2% группы 2, закрытие полостей распада 40,9 % и 66,7%, прекращение бактериовыделения 31,8% и 50,0%.

Через 9 месяцев лечения: закрытие полостей распада у 14 пациентов (63,6%) в группе 1 и 15 пациента (83,3%) в группе 2 ($\chi^2=0,3$; $p=0,581$), негативация мазка - 20 пациентов (90,9%) и 18 пациентов (100,0 %) ($\chi^2=0,04$ $p=0,834$), абациллировано 16 пациентов (63,3%) и 18 пациентов (100,0%) ($\chi^2=0,46$; $p=0,496$) соответственно.

По окончании интенсивной фазы лечения ТБ у пациентов группы 2 пересмотрена терапия сопровождения, они были переведены на тиотропия бромид 18 мкг (в устройстве инхалер), пациенты группы 1 продолжали получать короткодействующий М-холиноблокатор (КДАХ).

Все пациенты находились на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере, прием противотуберкулезных препаратов и ингаляторов для лечения ХОБЛ осуществлялся под контролем среднего медперсонала, регулярность приема и правильность ингаляций так же контролировалась. Переносимость препаратов была хорошей, отказа от приема не было.

Обсуждение результатов. Включение в терапию сопровождения коморбидных пациентов ТБ+ХОБЛ с множественной лекарственной устойчивостью в качестве средств для лечения ХОБЛ комбинированных препаратов ИГКС+ДДБА позволило достичь в группе 1 - 100% абациллирования через 9 месяцев лечения ТБ, тогда как в группе, получавшей КДАХ, абациллирование наблюдалось только в 63,3%. Несмотря на все имеющиеся в литературе неоднозначные суждения о возможности использования ГКС (ИГКС) у больных туберкулезом [10,11,12], в данном исследовании удалось показать, что применение их в интенсивную фазу лечения ТБ параллельно с массивной антибактериальной терапией, включающей до 6 различных препаратов, не только не влекло за собой утяжеления основного заболевания, а наоборот позволило несколько сократить сроки абациллирования за счет дополнительного неспецифического противовоспалительного действия. По окончании интенсивной фазы все пациенты были переведены на бронходилататоры длительного действия.

Заключение. Включение комбинированных препаратов ИГКС+ДДБА в качестве терапии сопровождения в ИФ лечения коморбидных пациентов с

впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания на фоне ХОБЛ различной степени тяжести позволяет сократить продолжительность сроков бактериовыделения, закрытия полостей распада, что уменьшает сроки лечения пациентов ТБ и является экономически оправданным в рамках бюджетного здравоохранения.

Переносимость препарата ИГКС+ДДБА была хорошей у данной группы пациентов, отказа от приема препарата или претензий по технике использования ингаляционного устройства не высказывалось.

Пациенты с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью и коморбидной соматической патологией в противотуберкулезном диспансере нуждаются в комплексной терапии всех заболеваний, в том числе включении в терапию сопровождения ХОБЛ ингаляционных глюкокортикостероидов при наличии показаний, без опасения прогрессирования основного заболевания (ТБ).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом - 2019 год. [Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. Doklad o global'noj bor'be s tuberkulezom - 2019 god [World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report 2019]. 2019; (in Russ.)). https://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., и др. Современное состояние вопроса заболеваемости детей // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, вып. 3. – С.145-151. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlaj DA. Sovremennoe sostoyanie voprosa zaboлеваemosti detej [The current state of the issue of the incidence of children]. Biopreparaty; Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biopreparations; Prevention, diagnosis, treatment]. 2017; 17 (3): 145-151. (in Russ.)].
3. Шувалова Л.С., Шувалов С.Д., Булудова М.В., и др. Негативное влияние ХОБЛ на течение туберкулеза // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2020. – Т. 5, вып. 10. - С. 174. [Shuvalova LS, Shuvalov SD, Buludova MV, Mekhtiev TT, Efendieva ES. Negativnoe vliyaniye HOBL na techeniye tuberkuleza [The negative impact of COPD on the course of tuberculosis]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij [Bulletin of medical Internet conferences]. 2020; 5 (10): 174. (in Russ.)].
4. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
5. Под ред. П. К. Яблонского. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации // Москва: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 240 с. [Yablonskiyi PK ed. Ftiziatriya: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Phthysiology: National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR Media [Moscow: GEOTAR Media]. 2015; 240 p. (in Russ.)].
6. Жукова Е.М., Краснов В.А. Базисная программа лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №4. - С.18-22. [Zhukova EM, Krasnov VA. Bazisnaya programma lecheniya bol'nyh lekarstvenno-ustojchivym tuberkulezom legkih s soputstvuyushchim bronhoobstruktivnym sindromom [Basic program for the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis with concomitant broncho-obstructive syndrome]. Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]. 2012; 4: 18-22. (in Russ.)].
7. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., и др. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. - С. 33-42. [Vizel' AA, Alekseev AP, Shmelev EI, Yaushev MF, Vizel' IYu. Bronhoobstruktivnyj sindrom u bol'nyh tuberkulezom legkih: analiticheskij obzor literatury [Broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis: an analytical review of the literature]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical Pulmonology]. 2018; 1: 33-42. (in Russ.)].
8. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. - 2017. – Т. 6, вып. 10. - С. 60-70. [Hanin AL, Kravec SL. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i tuberkulez: aktual'naya problema v real'noj praktike (obzor literatury) [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an urgent problem in real practice (literature review)]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2017; 6 (10): 60-70. (in Russ.)].
9. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багшиева Н.В., и др. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № 2. - С. 74-81. [Nebesnaya EYu, Bahshieva LI, Bagisheva NV, Dubrovskaya II, Zenkova LA, Mordyk DI, Moiseeva MV. Rezul'taty immunodiagnostiki tuberkuleza u pacientov pul'monologicheskogo otdeleniya obshchesomaticheskogo stacionara [The results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonology department of a general somatic hospital]. Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza [Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis]. 2020; 2: 74-81. (in Russ.)].
10. Мордык А.В., Багшиева Н.В., Трухан Д.И., и др. Профилактика и лечение острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, вып. 3. - С.167-177. [Mordyk AV, Bagisheva NV, Truhan DI, Moiseeva MV, Nesterova KI, Nebesnaya EYu, Bahshieva LI, Kazarikov NI, Kazarikova VE, Aroyan AR,

- Batishcheva TL, Antropova VV. Profilaktika i lechenie ostroj respiratornoj virusnoj infekcii u pacientov s vpervye vyavlenym tuberkulezom legkih [Prevention and treatment of acute respiratory viral infection in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis]. Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. 2020; 18 (3): 167-177. (in Russ.).*
11. *Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, вып. 3. - С. 305-311. [Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu, Bahshieva LI. Vyyavlenie i differencial'naya diagnostika tuberkuleza u pacientov pul'monologicheskogo otdeleniya s vnebol'nichnoj pnevmoniej i hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30 (3): 305-311. (in Russ.).]*
 12. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы // Медицинский альманах. - 2018. - Т. 53, вып. 2. - С.33-37. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, Altyanova EI, Pugachev AN, Ivanova OG, Moiseeva MV, Moroz YaA, Zhueva LA. Znachenie otdel'nyh pokazatelej kletocznogo sostava slizistoj bronhov dlya diagnostiki infekcionnyh zabolevanij bronholegochnoj sistemy [The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system]. Medicinskij al'manah [Medical Almanac]. 2018; 53 (2): 33-37. (in Russ.).]*
 13. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких: результаты открытого проспективного исследования // Фарматека. - 2018. - Т. 356, вып. 3. - С.60-64. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, Altyanova EI, Pugachev AN, Ivanova OG, Moiseeva MV, Truhan DI, Moroz YaA, Zhueva LA. Funkcional'nye i citologicheskie narusheniya u pacientov s tuberkulezom i sochetaniem s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih: rezul'taty otkrytogo prospektivnogo issledovaniya [Functional and cytological disorders in patients with tuberculosis and a combination with chronic obstructive pulmonary disease: results of an open prospective study]. Farmateka [Farmateka]. 2018; 356 (3): 60-64. (in Russ.).]*
 14. *Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество. 2018. [Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih: Klinicheskie rekomendacii [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines] Moskva: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2018; (in Russ.). <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2019/08/Hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezny-legkih.pdf>*
 15. *Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J COPD. 2014; 12: 963-974. (<http://www.goldcopd.com>)*
 16. *Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т. 1.1, вып.14. - С.135-140. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Mordyk DI. HOBL i tuberkulez: sushchestvuet li svyaz'? [COPD and Tuberculosis: Is There a Link?]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2019; 1.1 (14): 135-140. (in Russ.).]*
 17. *Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7: CD002991. <http://www.ginasthma.com>*
 18. *Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 545-550. <http://www.ginasthma.com>*
 19. *Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 741-750. <http://www.ginasthma.com>*
 20. *Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. European Respiratory Journal. 2013; 42 (S57): 1995.*
 21. *Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). European Respiratory Journal. 2018; 52 (S62): PA2733.*
 22. *Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. European Respiratory Journal. 2015; 46 (S59): RA4524.*
 23. *Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога // Сибирский Консилиум. - 2002. - № 2. - С.18-22. [Kononov AV, Livzan MA. Medicina, osnovannaya na dokazatel'stvah v praktike klinicheskogo patologa [Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist]. Sibirskij Konsilium [Siberian Council]. 2002; 2: 18-22. (in Russ.).]*
 24. *Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т. 13, вып. 1-2. - С.259-271. [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Pervyj Rossijskij konsensus po kolichestvennoj ocenke priverzhennosti k lecheniyu: osnovnye polozheniya, algoritmy i rekomendacii [The first Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2018; 13 (1-2): 259-271. (in Russ.).]*