

ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ (обзор зарубежной литературы)

ТЛАИС ХАДИ, ORCID ID: 0009-0008-1034-3724; аспирант кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский институт имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 495 965 45 20. E-mail: tlais88@mail.ru
АНАЕВ ЭЛЬДАР ХУСЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3672-9242, Scopus Author ID: 6507305976, Resercher ID: A-1304-2016, RSCI Author ID: 3542-3412, докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский институт имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 495 965 45 20. E-mail: el_anaev@hotmail.com

Реферат. Введение. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких в качестве хронического заболевания рассматривается в течение последнего десятилетия. Несмотря на успешное клиническое излечение от туберкулеза, до 50% пациентов имеют посттуберкулезную обструктивную болезнь легких, определяемую как «признаки хронического нарушения дыхательной системы, с симптомами или без них, хотя бы частично относимыми к предшествующему легочному туберкулезу». **Цель исследования** - рассмотреть эпидемиологические и патофизиологические связи между хронической обструкцией дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких и туберкулезе, осветить диагностические и лечебные подходы ведения пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких. **Материал и методы.** Мы провели поиск в доступных информационных базах данных до июня 2023 г. с использованием ключевых терминов: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, ассоциированная с туберкулезом хроническая обструктивная болезнь легких, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких. **Результаты и их обсуждение.** Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких является одним из многих осложнений после туберкулеза, который существенно влияет на экономическое, социальное и психологическое благополучие отдельных лиц, семей и общества. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких включает группу гетерогенных состояний, поражающих крупные и малые дыхательные пути (бронхоэктазы, обструктивные изменения дыхательных путей), паренхиму легких, плевру и/или сосудистую сеть легких, и может проявляться симптомами, частично связанными с перенесенным туберкулезом легких. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких возникает в результате сложного взаимодействия между иммунной реактивностью человека, патогенами и факторами окружающей среды, влияет на состояние органов дыхания в долгосрочной перспективе. Основные факторы риска посттуберкулезной обструктивной болезни легких включают: курение, низкий социально-экономический статус, дефицит витамина D, сахарный диабет. У людей, страдающих посттуберкулезной обструктивной болезнью легких, сокращается ожидаемая продолжительность жизни и повышается риск рецидива туберкулеза. **Выводы.** В настоящее время из-за отсутствия контролируемых клинических исследований нет общепринятых рекомендаций по диагностике и лечению посттуберкулезной обструктивной болезни легких. Ведение пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких в основном включает адьювантную терапию, используемую при других хронических обструктивных заболеваниях легких, и легочную реабилитацию. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют главное значение для ограничения повреждения легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких, факторы риска, диагностика, лечение.

Для ссылки. Тлаис Х., Анаев Э.Х. Посттуберкулезная обструктивная болезнь легких (обзор зарубежной литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.107–118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).107-118.

POST-TUBERCULOUS OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (review of foreign literature)

TLAIS HADI, ORCID ID: 0009-0008-1034-3724; Postgraduate Student of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia. Tel.: +7 495 965 45 20. E-mail: tlais88@mail.ru

ANAEV ELДАР Kh., ORCID ID: 0000-0003-3672-9242, Scopus Author ID: 6507305976, Researcher ID: A-1304-2016, RSCI Author ID: 3542-3412, Dr. sc. med., Professor at the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia. Tel.: +7 495 965 45 20. E-mail: el_anaev@hotmail.com

Abstract. Introduction. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease has been considered as a chronic disease for the last decade. Despite successful clinical cure of tuberculosis, up to 50% of patients have post-tuberculous obstructive pulmonary disease, defined as the “signs of chronic respiratory distress, with or without symptoms, at least partially attributable to prior pulmonary tuberculosis”. **Aim.** To consider the epidemiological and pathophysiological relationships between chronic airway obstruction in COPD and tuberculosis and to highlight the diagnostic and therapeutic approaches to managing patients with post-tuberculous obstructive pulmonary disease. **Materials and Methods.** We searched available information databases up to June 2023 using key terms, i.e. COPD, tuberculosis associated with COPD, post-tuberculous obstructive pulmonary disease. **Results and Discussion.** Post-tuberculous obstructive pulmonary disease is one of the many TB complications that significantly affects the economic, social, and psychological well-being of individuals, families, and communities. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease includes a group of heterogeneous conditions affecting the large and small airways, such as bronchiectasis or obstructive airways; lung parenchyma, pleura, and/or pulmonary vasculature, and may present with symptoms partly associated with past

pulmonary tuberculosis. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease results from a complex interaction between human immune reactivity, pathogens, and environmental factors that affects long-term respiratory health. Major risk factors for post-tuberculous obstructive pulmonary disease include smoking, low socioeconomic status, vitamin D deficiency, and diabetes mellitus. People with post-tuberculous obstructive pulmonary disease have a reduced life expectancy and an increased risk of TB recurrence. **Conclusions.** Currently, due to the lack of controlled clinical trials, there are no generally accepted recommendations for the diagnosis and treatment of post-tuberculous obstructive pulmonary disease. The management of patients with post-tuberculous obstructive pulmonary disease mainly includes adjuvant therapy used in other chronic obstructive pulmonary diseases and in pulmonary rehabilitation. Early diagnosis and timely treatment are essential to limit lung damage.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, post-tuberculous obstructive pulmonary disease, risk factors, diagnosis, treatment.

For reference: Tlais H, Anaev EK. Post-tuberculous obstructive pulmonary disease (review of foreign literature). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(1): 107-118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).107-118.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [1], является гетерогенным заболеванием, характеризующимся постоянными респираторными симптомами, поражением дыхательных путей и легких, что приводит к персистирующей обструкции дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с хронической воспалительной реакцией на воздействие ингалируемых вредных частиц или газов [2]. ХОБЛ является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире из-за ее высокой распространенности, заболеваемости и смертности [3] и представляет собой значительное социально-экономическое бремя [4]. В 2019 г. глобальная распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 30-79 лет, определенная по данным спирометрии, составила 10,3%, что соответствует 321,9 млн человек [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХОБЛ поражает одну десятую часть населения мира. Если в 1990 г. ХОБЛ была четвертой по значимости причиной смерти, в настоящее время является третьей причиной смерти во всем мире [6].

Туберкулез – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, является вторым по значимости инфекционным убийцей после коронавирусной инфекции COVID-19 во всем мире, особенно среди лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7, 8]. Туберкулез по-прежнему представляет серьезную глобальную угрозу для здоровья, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно данным ВОЗ в 2021 году во всем мире туберкулезом заболело 10,6 млн человек, а умерло в общей сложности 1,6 млн человек [7]. Развивающиеся страны сталкиваются с двойными эпидемиями инфекционных заболеваний (туберкулез и ВИЧ) и неинфекционных заболеваний (ХОБЛ) [7]. Сочетание этих эпидемий может повысить восприимчивость к инфекциям и приводить к росту заболеваемости. Согласно имеющимся данным, к факторам риска туберкулеза относятся демографические показатели (пол, возраст, место жительства, образование, семейное положение), вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение), а также туберкулез и прием туберкулостатиков в анамнезе. Туберкулез часто поражает пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ВИЧ и ХОБЛ [9].

Традиционно считалось, что общепринятым фактором риска ХОБЛ является курение табака. Тем не менее, признание важности факторов риска ХОБЛ, не связанных с курением, возросло за последнее десятилетие благодаря полученным данным о бремени, факторах риска и клинических проявлениях ХОБЛ у никогда не куривших. Около половины всех случаев ХОБЛ во всем мире связаны с факторами риска, не связанными с курением. К ним относятся загрязнение атмосферного воздуха, табачный дым, профессиональные воздействия, плохо контролируемая бронхиальная астма, инфекции нижних дыхательных путей в детском возрасте и низкий социально-экономический статус (СЭС). Нарушение роста легких, вызванное рядом воздействий в раннем возрасте, связано с повышенным риском ХОБЛ. Пролеченный случай туберкулеза легких также является важным фактором риска ХОБЛ. Потенциальные механизмы патогенеза ХОБЛ у ранее не куривших включают воспаление, окислительный стресс, ремоделирование дыхательных путей и ускоренное падение легочной функции. По сравнению с курильщиками, у никогда не куривших пациентов с ХОБЛ имеются относительно легкие хронические респираторные симптомы, умеренная эмфизема или ее отсутствие, небольшое ограничение воздушного потока и меньше сопутствующих заболеваний [10, 11].

В последнее время туберкулез легких в анамнезе стал фактором риска для последующего развития ХОБЛ. Туберкулез легких может вызывать повреждение легких и обструкцию воздушного потока посредством изменения структуры и рубцевания легких [12]. Было высказано предположение, что обструкция дыхательных путей после туберкулезной инфекции связана не только с рубцеванием, но также с бронхоэктазами и стенозом бронхов [13]. Такое повреждение легких, вероятно, увеличивает риск развития ХОБЛ после туберкулеза.

Развитие ХОБЛ после перенесенного туберкулеза упоминалось в литературе ранее [14, 15], хотя детально этот вопрос стал изучаться в последние годы. Allwood B.W. et al. назвали хроническую обструкцию дыхательных путей, связанную с туберкулезом, туберкулезной обструктивной болезнью легких (ТОБЛ) [16]. Однако, до сих пор нет единого мнения, являются ли хроническая обструкция дыхательных путей и ТОБЛ одним и тем же заболеванием.

Цель исследования. Рассмотреть эпидемиологические и патофизиологические связи между хро-

нической обструкцией дыхательных путей при ХОБЛ и туберкулезе, а также диагностические и лечебные подходы при ведении пациентов с посттуберкулезной обструктивной болезнью легких (ПОБЛ).

Материал и методы. Мы провели поиск в доступных информационных базах данных до июня 2023 г. с использованием поисковых терминов: ХОБЛ, туберкулез, ассоциированная с туберкулезом ХОБЛ, посттуберкулезная обструктивная болезнь легких.

Результаты и их обсуждение.

Туберкулез и обструкция дыхательных путей. У пациентов с туберкулезом легких обструкция дыхательных путей может развиваться как во время активной фазы болезни, так и после лечения. Перенесенный ранее туберкулез может вызвать необратимые структурные изменения легких и связан с потерей легочной функции. Распространенность обструкции дыхательных путей при туберкулезе легких варьирует в зависимости от характера исследования и используемого определения обструкции. Как было упомянуто выше, связь между туберкулезом легких в анамнезе и последующим развитием обструкции дыхательных путей, была описана ранее. Однако эти исследования имели недостатки, основным из которых было отсутствие адекватного контроля и оценки влияния курения на бронхиальную обструкцию [17].

Эпидемиологические исследования. Впервые нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с туберкулезом легких было описано в 1955 году. Авторы продемонстрировали увеличение остаточного объема (ОО), отношения ОО к общей емкости легких (ОЕЛ) и снижение максимальной вентиляции легких в группе больных туберкулезом [18]. Позже обструкция дыхательных путей выявлена у 61% из 1533 больных туберкулезом легких [19]. В одномоментном поперечном исследовании 1403 пациентов с туберкулезом легких, обструктивные нарушения ФВД (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ менее 70%) выявлены у 23% пациентов [20]. Несмотря на высокую распространенность курения среди пациентов, авторы не выявили достоверной связи между статусом курения и тяжестью бронхиальной обструкции. Также не выявлено корреляции между длительностью активного заболевания и обструкцией дыхательных путей. Позже подтверждена связь между туберкулезом и развитием хронической обструкции дыхательных путей.

Популяционное когортное исследование показало, что туберкулез в анамнезе является независимым предиктором обструкции дыхательных путей с отношением шансов (ОШ) 1,37 после коррекции (пол, возраст, курение). Однако для определения обструкции дыхательных путей было использовано отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ до применения бронходилататора [21]. В другом одномоментном популяционном исследовании проанализировано влияние перенесенного ранее туберкулеза на риск развития обструктивной болезни легких [22]. Рентгенологические признаки перенесенного туберкулеза были

у 294 пациентов, после коррекции пола, возраста и стажа курения они были независимо связаны с обструкцией дыхательных путей (ОШ 2,56).

В многоцентровом популяционном исследовании PLATINO [23] также оценивалась взаимосвязь между перенесенным туберкулезом и развитием обструкции дыхательных путей в пяти странах Латинской Америки. Пациентам в возрасте старше 40 лет была проведена спирометрия с бронходилатационной пробой. Обструктивные нарушения выявлены у 30,7% пациентов с туберкулезом в анамнезе по сравнению с 13,9% пациентами, не перенесшими туберкулез, с ОШ 2,33 после поправки на возможные искажающие факторы (возраст, пол, образование, этническая принадлежность, курение, экспозиция пыли и дыма, респираторные заболевания в детском возрасте и сопутствующие болезни). Риск был выше у мужчин, чем у женщин (корректированное ОШ 3,99 и 1,71, соответственно). Связь между туберкулезом и ХОБЛ была еще сильнее у ранее не куривших пациентов. Перенесенный туберкулез также указывает на более тяжелую форму ХОБЛ. Исследование бремени обструктивной болезни легких также показало наличие в анамнезе туберкулеза как фактора риска развития обструкции дыхательных путей в более позднем возрасте с ОШ 2,51 [13].

Взаимосвязь также была подтверждена в двух систематических обзорах. Allwood B.W. et al. выявили прямую связь между перенесенным туберкулезом и хронической обструкцией дыхательных путей, которая не зависела от статуса курения и воздействия факторов окружающей среды [24]. Во втором обзоре обнаружено, что связь между предшествующим анамнезом туберкулеза и наличием ХОБЛ была наиболее сильной у ранее не куривших моложе 40 лет [25]. Следует отметить, что частота обструкции дыхательных путей была выше в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом [26].

Клиническая характеристика пациентов с ПОБЛ. В нескольких исследованиях сравнивали клинические особенности пациентов с ПОБЛ и обычной ХОБЛ, связанной с курением. ПОБЛ заболевают преимущественно молодые люди [25]. Поражение легких, связанное с туберкулезом, возникает раньше, тогда как связанная с курением патология легких развивается медленно и проявляется позже [24]. В ретроспективном исследовании проводилась оценка параметров ФВД у 21 пациента с ПОБЛ и сравнение их с показателями больных ХОБЛ, которые не различались по возрасту, полу и значению ОФВ₁ [27]. Кровохарканье чаще встречалось у больных ПОБЛ по сравнению с ХОБЛ, поскольку у пациентов с ПОБЛ бронхоэктазы могут развиваться раньше. Не было существенных различий между группами по показателям одышки, кашля, частоте обострений и госпитализаций. У пациентов с ПОБЛ были более низкие значения ФЖЕЛ и постбронходилатационного ОФВ₁ по сравнению с больными ХОБЛ. Положительный бронходилатационный ответ был значимо ниже при ПОБЛ, чем при ХОБЛ, что свидетельствует о необратимом характере обструкции дыхательных путей.

При изучении клинических особенностей пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), наблюдалась значимо более высокая частота казеозной пневмонии и трахеостомии у пациентов с ПОБЛ по сравнению с больными ХОБЛ [28]. Ретроспективный анализ данных 38 пациентов с деструктивным туберкулезом легких, поступивших в ОИТ и находящихся на искусственной вентиляции легких показал, что большинство больных были мужчинами, 52% были некурящими. Данные легочной функции, доступные у 21 пациента за предшествующие 12 месяцев, показали резко выраженные обструктивные нарушения со средним ОФВ₁ 0,77 л (29,3% от должного), среднее значение ФЖЕЛ 1,52 л (41% от должного) и среднее отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ 55,1%, соответственно [29].

Ограничение скорости воздушного потока у пациентов с туберкулезной деструкцией легких является независимым фактором риска обострения. Обнаружена значимо высокая частота обострений в группе пациентов с обструктивными нарушениями по сравнению с группой без ограничения скорости воздушного потока (67,7% против 89,1%; $p=0,009$) [30]. Ежегодное снижение ОФВ₁ было ниже в группе пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей (2 мл против 36 мл в группе без ограничения скорости воздушного потока, $p<0,001$). Таким образом, скорость снижения ОФВ₁ зависит от его исходного значения.

В ретроспективном исследовании проведен сравнительный анализ клинических характеристик 595 пациентов с деструктивным туберкулезом легких с ограничением воздушного потока и без него [31]. Значения ФЖЕЛ, ОФВ₁ и отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также бронходилатационного ответа в среднем составили $2,06\pm 0,03$ л ($61,26\%\pm 0,79$), $1,16\pm 0,02$ л ($49,05\%\pm 0,84$), $58,03\%\pm 0,70$ и $5,70\%\pm 0,34$, соответственно. Была обнаружена корреляция между числом пораженных долей и частотой обострений. Таким образом, пациенты с обширным поражением паренхимы подвержены высокому риску обострений. В последующем показатель ОФВ₁ у больных с туберкулезной деструкцией легких и обструктивными нарушениями имел тенденцию к снижению на $38,24\pm 7,98$ мл в год. Множественный регрессионный анализ выявил корреляцию изменения ОФВ₁ с возрастом и числом обострений. Реакция на бронходилататор была важным отличием между группами. В группе с деструктивным туберкулезом легких без ограничения воздушного потока бронходилатация была значимо ниже, чем в группе с хронической обструкцией. Это свидетельствует о наличии обструкции дыхательных путей, обусловленной деструкцией легочной ткани и стенозом бронхов. Авторы также продемонстрировали значительное улучшение ОФВ₁ при использовании антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ), β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными КС (ИКС).

В другом исследовании изучалось влияние перенесенного туберкулеза на долгосрочное течение ХОБЛ, включая частоту обострений с госпитализацией и общую летальность. 598 пациентов с ХОБЛ,

госпитализированных в связи с обострением, были разделены на две группы: с туберкулезом в анамнезе и без туберкулеза [32]. В группе из 93 пациентов (15%), имевшей в анамнезе туберкулез, пациенты были моложе в среднем на 4 года ($p=0,002$), ХОБЛ диагностирована на 4 года раньше, характеризовалась быстрым прогрессированием и наступлением смерти на 5 лет раньше по сравнению с группой без туберкулеза ($58,6\pm 12,3$ против $63,2\pm 11,2$ года; $p<0,001$). Также в этой группе частота госпитализаций в год была выше по сравнению с группой без туберкулеза в анамнезе ($2,46\pm 0,26$ против $1,56\pm 0,88$; $p=0,001$). В группе больных, перенесших туберкулез, было более высокое парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$) и более низкий показатель ОФВ₁ ($p<0,05$). Медиана выживаемости составила 24 месяца для пациентов, перенесших туберкулез, и 36 месяцев в группе без туберкулеза. Авторы пришли к выводу, что туберкулез в анамнезе играет важную роль в естественном течении ХОБЛ.

Динамика показателей ФВД. У пациентов с туберкулезом легких обычно наблюдается максимальное снижение показателей ФВД в течение 6 месяцев после постановки диагноза, и легочная функция стабилизируется через 18 месяцев по окончании лечения [32, 33]. Как было отмечено выше, в наблюдательном исследовании продемонстрировано снижение значения ОФВ₁ в среднем на $38,24\pm 7,98$ мл за год [31]. В другом исследовании обнаружено снижение значения ОФВ₁ на 57 мл в месяц с самым низким значением ОФВ₁ (326 мл) через 6 месяцев после начала лечения туберкулеза, причем через 7-12 месяцев показатели легочной функции стабилизировались [34]. Авторы также показали, что тяжесть обструкции дыхательных путей при туберкулезе легких зависит от эпизодов его активации. Распространенность хронической обструкции дыхательных путей после одного эпизода туберкулеза составила 18,4%, тогда как распространенность после двух, трех и более эпизодах составила 27,1% и 35,2%, соответственно. Структурные поражения легких нарастают с увеличением числа случаев туберкулеза и сохраняются у большинства пациентов, несмотря на противотуберкулезную химиотерапию. Снижение ОФВ₁ также связано с воздействием таких факторов, как курение и пыль. Увеличение числа эпизодов туберкулеза также ускоряет потерю ОФВ₁, которая после одного, двух и трех или более эпизодов туберкулеза в среднем составила 153, 326 и 410 мл, соответственно.

В проспективном исследовании оценивали влияние противотуберкулезной химиотерапии на легочную функцию у пациентов с недавно диагностированным туберкулезом легких [35]. Противотуберкулезная химиотерапия привела к улучшению показателей легочной функции у 54% больных. Однако ограничение воздушного потока и рестриктивный паттерн наблюдались у 28% и 24% пациентов, соответственно. Нарушение ФВД зависит от объема поражения легких до и после лечения. Данное исследование показало развитие ПОБЛ после успешного лечения туберкулеза.

Предикторы нарушения ФВД у пациентов с туберкулезом легких включают заболевание с бактериовыделением, обширное поражение легких до противотуберкулезной терапии, медленное рентгенологическое улучшение после начала лечения и увеличение его продолжительности [33]. Несвоевременное начало противотуберкулезного лечения также является независимым фактором риска ПОБЛ. В популяционном когортном исследовании обнаружено, что туберкулез легких в анамнезе является независимым фактором риска развития ПОБЛ (отношение рисков 2,054) [36]. Риск сохранялся в течение как минимум 6 лет после постановки диагноза туберкулеза. Отсроченное начало противотуберкулезного лечения увеличивало степень тяжести воспаления дыхательных путей, что приводит к усугублению разрушения легких с последующей потерей легочной функции. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало противотуберкулезного лечения необходимы для борьбы с эпидемиями как туберкулеза, так и ПОБЛ или ХОБЛ.

Пациенты с изменениями на рентгенограмме легких, вызванными туберкулезом, должны быть кандидатами для скрининга ХОБЛ. В популяционном исследовании оценивалась связь между рентгенологическими изменениями при туберкулезе и обструкцией дыхательных путей [37]. Обструктивные нарушения оценивали согласно критериям GOLD. Распространенность обструкции дыхательных путей у пациентов с рентгенологическими изменениями составила 26,3%, причем тяжесть обструкции была значимо выше, чем у лиц без рентгенологических изменений. Нескорректированное ОШ обструкции дыхательных путей в соответствии с рентгенологическими изменениями составило 3,78. Больные ХОБЛ с рентгенологическими изменениями имели более тяжелые стадии по GOLD. Это можно объяснить большей потерей функции легких у больных туберкулезом с изменениями на рентгенограмме легких.

В ретроспективном когортном исследовании показана ускоренная потеря функции легких у южноафриканских золотодобытчиков, пролеченных от туберкулеза [38]. Потеря ОФВ₁ составила в среднем 40,3 мл/год, а ФЖЕЛ - 42,7 мл/год, с коррекцией на возраст, рост, наличие силикоза, стаж работы, курение и другие респираторные заболевания. Ухудшение легочной функции было выше среди лиц с более тяжелыми клиническими проявлениями туберкулеза. Одышка встречалась в 2 раза чаще при туберкулезе (ОШ 2,20). Интересно отметить, что обструкция дыхательных путей была более выраженной у пациентов с минимальными рентгенологическими изменениями. Это указывает на то, что механизм обструкции дыхательных путей – хроническое воспаление, а не фиброз.

Туберкулез легких является более сильным фактором риска хронической обструкции дыхательных путей, чем курение. В исследовании по распространенности ХОБЛ (PREPOCOL) оценивали факторы риска ХОБЛ в 5 городах Колумбии, расположенных на разной высоте. Наблюдалась сильная корреляция между туберкулезом в анамнезе и развитием

обструкции дыхательных путей (ОШ 2,94), и она была больше, чем с курением [39]. В другом исследовании у 13% пациентов причиной хронической обструкции дыхательных путей был облитерирующий бронхолит, в 78% случаев посттуберкулезного характера [40].

В общенациональном опросе 13826 взрослых в Южной Африке обнаружено, что туберкулез легких в анамнезе был более сильным предиктором ХОБЛ, чем курение табака [41]. При изучении распространенности и предикторов нарушения ФВД в туберкулезной референс-клинике нарушение легочной вентиляции выявлено у 45,4% пациентов. Продолжительность симптомов и фиброзный паттерн были независимыми факторами риска нарушения легочной функции при многофакторном анализе [42]. У 62,9% пациентов с клинически пролеченным туберкулезом легких развилась изолированная дистальная обструкция дыхательных путей, которая была независимо связана с персистирующими хроническими легочными симптомами [43].

Риск последующего развития ХОБЛ не специфичен только для *Mycobacteria tuberculosis*. В когортном исследовании 3005 пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями (НТМ), показано, что у пациентов с НТМ риск развития ХОБЛ в 3,08 раза выше по сравнению с группой без НТМ [44]. У пациентов с НТМ и обструкцией дыхательных путей наблюдалось улучшение легочной функции после терапии макролидами [45]. Ранняя диагностика и лечение заболеваний, вызванных НТМ, должны быть важной целью для предотвращения развития ХОБЛ в будущем.

Факторы риска. К общим факторам риска ХОБЛ и туберкулеза относятся курение, загрязнение воздуха внутри помещений, низкий СЭС, дефицит витамина D и коморбидная патология, прежде всего сахарный диабет [46, 47]. Курение является общепринятым фактором риска ХОБЛ [48]. Систематический обзор и метаанализ статей рассматривают активное и пассивное курение в качестве фактора риска заражения и заболевания активным туберкулезом [49]. Активное курение больше влияет на заболевание и смертность от туберкулеза, чем на инфицирование. Курение может вызвать рецидив туберкулеза после успешного лечения предыдущего эпизода туберкулеза. Было показано, что выкуривание более 10 сигарет в день повышает риск рецидива туберкулеза в 2 раза по сравнению с никогда не курившими или бывшими курильщиками [50]. Активное курение негативно влияет на последующее наблюдение, способствует большей тяжести заболевания и лекарственной устойчивости, более медленному прекращению бактериовыделения и смертности [51]. Из-за двойной эпидемии туберкулеза и курения во многих развивающихся странах воздействие курения на туберкулез будет неуклонно расти. Предполагается участие иммунологических механизмов и окислительного стресса в патогенезе туберкулеза у курящих [9]. Большинство иммунологических нарушений, развившихся из-за курения, обратимы в течение 6 недель после прекращения курения [5].

Низкий СЭС является фактором риска как ХОБЛ, так и туберкулеза. СЭС представляет собой комбинированный показатель нескольких показателей, таких как доход, образование, профессия, место жительства, условия жизни и индекс скученности [52]. При ХОБЛ низкий СЭС также отвечает за плохое качество жизни [53]. Анализ 3 популяционных исследований показал связь низкого уровня образования и более низкого СЭС с ХОБЛ [54]. В ретроспективном исследовании, включавшем 250 больных туберкулезом, обнаружено, что плохой СЭС является фактором риска развития туберкулеза [55]. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что с более высоким риском туберкулеза и худшими респираторными исходами независимо связаны такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела, курение, уровень образования родителей (в качестве показателя СЭС) (Рис. 1) [56].

Существует несколько факторов риска, которым подвергается человек с низким СЭС, такие как недоедание, загрязнение воздуха внутри помещений, употребление алкоголя, тип жилья, плохо проветриваемые помещения, водоснабжение, условия приготовления пищи, что может увеличить риск заболевания туберкулезом [55]. Факторы риска, оказывающие существенное влияние на смертность больных туберкулезом легких и бактериовыделение, кроме курения в анамнезе и низкого СЭС, включают пожилой возраст и наличие коморбидной патологии (сахарный диабет, хроническая болезнь печени, ВИЧ, артериальная гипертония, анемия) [57].

Дефицит витамина D является потенциальным фактором риска как туберкулеза, так и ХОБЛ [58]. Систематический обзор и метаанализ 7 обсервационных исследований показали, что более высокий риск активного туберкулеза наблюдался при уровне витамина D в сыворотке менее 25 нмоль/л [59, 60]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) выявлено, что добавление витамина D приводило к рентгенологическому улучшению и

прекращению бактериовыделения по сравнению с плацебо. Витамин D играет важную роль в иммунной защите хозяина от *M. tuberculosis* через врожденный и адаптивный иммунитет [61]. Он также влияет на патогенез и обострения ХОБЛ, развитие саркопении [58]. Любое событие, которое ухудшает рост легких в детстве, признано фактором повышенного риска ХОБЛ. Витамин D необходим для развития легких и его дефицит может вызвать хронические заболевания легких [62].

Взаимосвязь сахарного диабета с туберкулезом носит двунаправленный характер. В систематическом обзоре и метаанализе 13 обсервационных исследований оценивали взаимосвязь между этими заболеваниями [63]. Крупное многоцентровое исследование показало, что у больных туберкулезом и сахарным диабетом уровень витамина D в сыворотке был значимо ниже, чем у пациентов без сахарного диабета. Сахарный диабет является независимым фактором риска дефицита витамина D. Более 80% больных туберкулезом и сахарным диабетом в Китае имеют дефицит витамина D, факторами риска являются проживание в бедных районах, длительный анамнез и неконтролируемый сахарный диабет [64]. Риск развития активного туберкулеза при сахарном диабете в 2,26 раза выше. Причем более высокий риск наблюдается у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом и у лиц без избыточного веса [65]. Существует также повышенный риск прогрессирования туберкулеза при сахарном диабете [66]. Больные туберкулезом и сахарным диабетом характеризуются более высоким риском множественной лекарственной устойчивости и неэффективности лечения [67, 68]. Сахарный диабет и ХОБЛ также взаимодействуют двунаправленно. Коморбидный сахарный диабет негативно влияет на качество жизни, течение и исходы ХОБЛ. Системное воспаление и использование КС также может увеличить риск развития сахарного диабета 2 типа [69, 70].

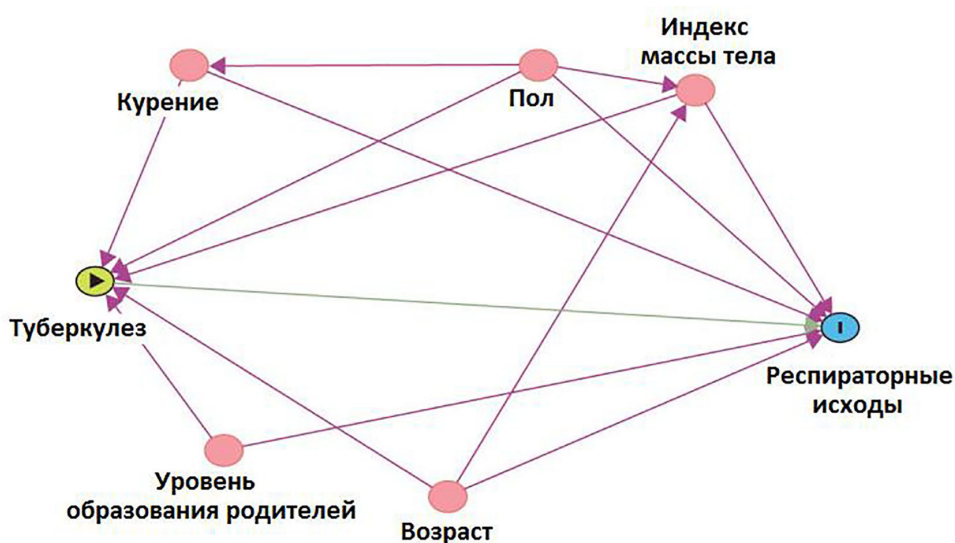


Рис. 1. Схема связи риска туберкулеза с респираторными исходами.
Fig. 1. Scheme of association of TB risk with respiratory outcomes.

Механизмы обструкции дыхательных путей при туберкулезе. Механизм обструкции дыхательных путей у посттуберкулезных больных полностью не выяснен. Были предложены следующие механизмы развития обструкции, ассоциированной с туберкулезом. К ним относятся бронхоэктазы, сужение бронхов и облитерирующий бронхолит, а также ускоренные эмфизематозные изменения [24]. На рис. 2 показаны механизмы развития обструкции дыхательных путей при туберкулезе.

Вовлечение малых дыхательных путей. Туберкулезный процесс может поражать малые дыхательные пути, что приводит к их обструкции. На компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 95% пациентов с туберкулезом легких видны центрилобулярные узелки, симптом «дерево в почках» и плохочерченные узлы [71]. Большин-

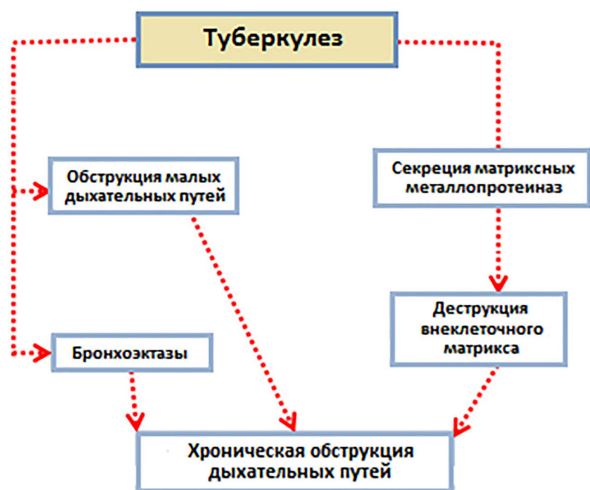


Рис. 2. Механизмы обструкции дыхательных путей при туберкулезе.

Fig. 2. Airway obstruction mechanisms in tuberculosis.

ство этих изменений исчезает в течение 5 месяцев от начала химиотерапии. В эндемичных странах туберкулез является частой причиной облитерирующего бронхолита. Характерной рентгенологической особенностью бронхолита являются «воздушные ловушки» на экспираторной КТВР, которые могут сохраняться после лечения туберкулеза, хотя эндобронхиальные и паренхиматозные изменения исчезают [71]. Поражение мелких дыхательных путей также наблюдается у пациентов с НТМ [72]. Allwood V.W. et al. оценивали пациентов с клиническим излечением туберкулеза легких и обструкцией дыхательных путей с помощью КТВР легких и спирометрии, плетизмографии и диффузионной способности. У пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей с подтвержденным предшествующим туберкулезом отмечались более выраженные «воздушные ловушки», показатели фиброза и эмфиземы, чем у лиц без предшествующего туберкулеза. Диффузионная способность легких также была значительно ниже у пациентов с подтвержденным перенесенным туберкулезом [16].

Бронхоэктазы. Посттуберкулезные бронхоэктазы (Рис. 3) широко распространены в развивающихся странах, особенно у пациентов с рецидивирующим туберкулезом в анамнезе [73, 74]. Было показано, что пациенты с посттуберкулезными бронхоэктазами были старше, имели высокие показатели летальности, частые (2 и более в год) обострения, в том числе потребовавшие госпитализации, и, следовательно, более высокие баллы тяжести, оцененные по шкале BSI (индекс тяжести бронхоэктазов) и модифицированной версии шкалы FACED, по сравнению с бронхоэктазами другой этиологии и идиопатическими [75].

В проспективном исследовании, проведенном в Греции, туберкулез в анамнезе был у 22,3% из 277 пациентов с бронхоэктазами, что делает его одной из наиболее распространенных причин бронхоэктазов [76]. У 132 пациентов с посттуберкулезными

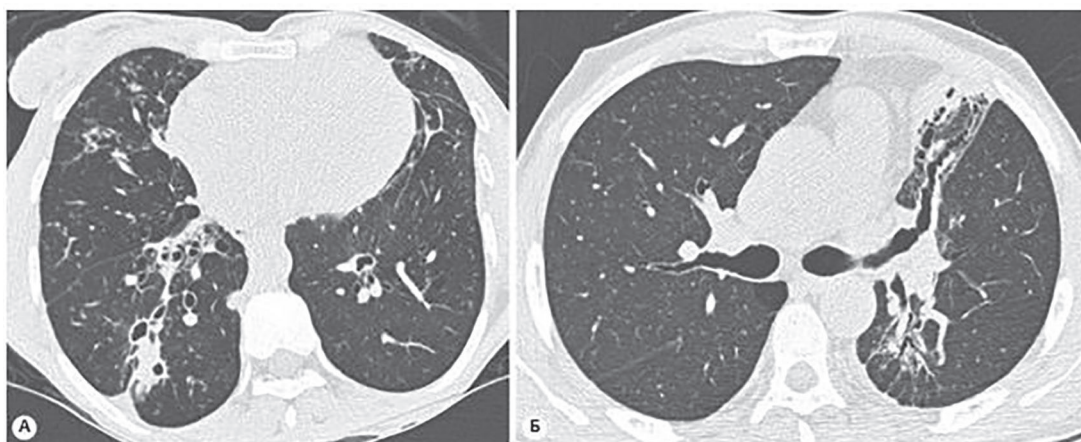


Рис. 3. КТВР пациентов с посттуберкулезным заболеванием легких. Бронхоэктазы, преимущественно в нижней доле правого легкого с остаточными узелковыми уплотнениями (А). Бронхоэктазы, преимущественно в верхней доле левого легкого, язычковых сегментах (Б).

Fig. 3. HRCT of patients with post-tuberculous lung disease. Bronchiectasis, predominantly in the lower lobe of the right lung with residual nodules (A). Bronchiectasis, predominantly in the upper lobe of the left lung and in lingulars (B).

бронхоэктазами по сравнению с нетуберкулезными были значимо выраженные клинические проявления (рецидивирующий кашель, частые обострения), рентгенологические изменения (кистозные бронхоэктазы нижней доли левого легкого) и обструктивные нарушения легочной функции [77]. Бронхоэктазы развиваются из-за эндобронхиальной обструкции или перибронхиального фиброза, и являются важной причиной хронической обструкции дыхательных путей [78]. У больных туберкулезом могут развиваться тракционные бронхоэктазы, а также стеноз бронхов и признаки обструкции дыхательных путей. Ряд авторов сообщили об ателектазе (84%) и эмфиземе с бронхоэктазами (89%) как о наиболее частых КТВР-признаках у пациентов с туберкулезным деструктивным поражением легких [79].

Ускоренная деструкция паренхимы. Воспаление паренхимы легких при туберкулезе может приводить к разрушению легочного внеклеточного матрикса, что сходно с таковым при ХОБЛ [80]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в патогенезе как туберкулеза, так и ХОБЛ путем разрушения белков внеклеточного матрикса и базальной мембраны [81]. Различные ММП играют разную роль при микобактериальной инфекции. ММП-9 способствует образованию стабильной гранулемы, тем самым сдерживая инфекцию. Однако реактивация латентного туберкулеза приводит к секреции ММП-1, которая вызывает деструкцию альвеол и образование полостей [82]. Протеолитическая деструкция может привести к потере эластина и развитию эмфиземы легких. В БАЛ пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми обнаружен высокий уровень ММП, особенно ММП-9. Также выявлена повышенная экспрессия ММП-1 в паренхиме легких пациентов с ХОБЛ. Именно пневмоциты II типа вырабатывают ММП-1 и участвуют в деструкции легких [80]. Таким образом, ММП являются общими медиаторами, связывающими оба заболевания.

При изучении влияния различных антимикобактериальных препаратов на концентрацию ММП у больных туберкулезом обнаружено, что содержание ММП-1, -2, -3, -7, -8 и -9 было повышено в жидкости БАЛ, и показана корреляция с повреждением тканей, ассоциированным с туберкулезом [83]. Различные антимикобактериальные препараты (например, рифампин, моксифлоксацин и азитромицин) проявляли иммуномодулирующий эффект за счет снижения экспрессии генов эпителиальных клеток и секреции ММП. Для выяснения влияния противотуберкулезной терапии на предотвращение развития ПОБЛ в будущем с помощью ингибирования экспрессии ММП в эпителиальных клетках дыхательных путей необходимо проведение дальнейших исследований.

Влияние ХОБЛ на туберкулез. Пациенты с ХОБЛ также подвержены повышенному риску развития туберкулеза. В исследование по оценке влияния ХОБЛ на заболеваемость и смертность от туберкулеза было включено около 116 тыс. пациентов с ХОБЛ старше 40 лет [84]. Риск развития туберкулеза при ХОБЛ был в 3 раза выше, чем в контрольной группе, а заболеваемость туберкулезом обратно

коррелировала со значением $ОФВ_1$. Кроме того, риск смерти от всех причин был в 2 раза выше в течение первого года после выявления активного туберкулеза у больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией больных туберкулезом.

В другом исследовании изучали факторы риска туберкулеза легких при ХОБЛ. Среди 23594 случаев ХОБЛ и 47188 контрольных субъектов, не страдающих ХОБЛ, регрессионный анализ Кокса выявил ХОБЛ как независимый фактор риска туберкулеза с отношением риска 2,47 [85]. Пациенты с ХОБЛ, у которых развился туберкулез, получали пероральные кортикостероиды (КС) и β_2 -агонисты в более высокой дозе. Использование ингаляционных КС также было связано с высоким риском заболевания туберкулезом, причем он был выше при использовании высоких доз, эквивалентных флутиказону 1000 мкг/сутки или более [86]. Поэтому в эндемичных странах следует исключить туберкулезную инфекцию перед назначением КС, которые повышают риск заболевания вследствие иммунной супрессии [87]. При изучении иммунологического ответа на *M. tuberculosis* у мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, макрофаги легких и селезенки, а также дендритные клетки высвобождали более низкие уровни интерлейкина (ИЛ)-12 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [88]. Следовательно, воздействие сигаретного дыма изменяет защитный иммунный ответ на *M. tuberculosis*.

Иммунные нарушения у пациентов с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ более выражены, чем при каждом отдельном заболевании. При сравнении содержания различных цитокинов в сыворотке крови у 152 пациентов с сочетанным туберкулезом легких и ХОБЛ, 150 пациентов с туберкулезом легких, 157 пациентов с ХОБЛ и 50 здоровых добровольцев, процент CD4+ Т-клеток у пациентов с сочетанием туберкулеза и ХОБЛ был значительно ниже, чем у больных туберкулезом без ХОБЛ [89]. У больных туберкулезом процент CD8+ Т-клеток был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Уровни цитокинов, таких как растворимый рецептор ИЛ-2 (sIL-2R), ИЛ-6, ФНО- α , интерферон- γ , были значительно выше у больных ХОБЛ с туберкулезом, чем в группе без туберкулеза. Высокие уровни этих цитокинов приводят к прогрессированию туберкулеза у пациентов с ХОБЛ. При ХОБЛ развивается дисфункция альвеолярных макрофагов независимо от приема КС, что представляет дополнительный риск развития туберкулеза [90]. Альвеолярные макрофаги являются одними из первых клеток, которые сталкиваются с туберкулезной инфекцией [91]. Микобактерии в легких могут приводить к неконтролируемой активации макрофагов, что приводит к ремоделированию и развитию хронической обструкции дыхательных путей.

Лечение ПОБЛ. В настоящее время из-за отсутствия контролируемых РКИ не существует научно обоснованных рекомендаций по ведению пациентов с ПОБЛ. Ранняя диагностика и эффективное лечение имеют решающее значение для ограничения повреждения легких [35]. Для пациентов с ПОБЛ могут быть полезны методы лечения, которые ши-

роко используются при ХОБЛ и бронхоэктазах. Было показано, что амбулаторная легочная реабилитация приводит к улучшению клинических симптомов и показателей качества жизни пациентов с ПОБЛ [92]. В рандомизированном исследовании пациенты с туберкулезом, соблюдавшие рекомендации по прекращению курения и получавшие никотинзаместительную терапию, рано прекращали бактериовыделение и имели лучшие результаты лечения через 6 месяцев [93]. Прекращение курения и легочная реабилитация должны быть неотъемлемой частью лечения туберкулеза и ПОБЛ.

При лечении пациентов с ПОБЛ могут быть полезны ингаляционные бронходилататоры, используемые для уменьшения одышки и ухудшения легочной функции при ХОБЛ. Было обнаружено, что у пациентов с хронической обструкцией дыхательных путей из-за туберкулезного поражения легкого, проявляющегося одышкой и свистящими хрипами, наблюдалась лучшая реакция на бронхолитики [27]. Результаты РКИ у пациентов с ПОБЛ показали, что 8-недельное использование индакатерола в дозе 150 мкг приводило к значимому улучшению показателя ОФВ₁ и уменьшению одышки по сравнению с плацебо [94]. Использование ингаляционного тиотропия бромидом в дозе 18 мкг в течение 2 месяцев у 29 пациентов с ПОБЛ продемонстрировало значимое улучшение значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем [95]. Недавно опубликованное проспективное обсервационное исследование показало, что 31,9% больным назначен ингаляционный ДДАХ, а 52,1% пациентов получали фиксированную комбинацию ДДБА с ИКС. К концу 6-месячного наблюдения отмечено значимое улучшение показателей качества жизни и легочной функции (изменение среднего ОФВ₁ от 64,7±23,6% до 73,3±21,6%; $p < 0,001$) [74]. Несмотря на это в настоящее время нет достаточных доказательств для рекомендации бронходилататоров при ПОБЛ.

Использование ИКС у пациентов с ПОБЛ может быть связано с повышенным риском микобактериальной инфекции [74]. У 118 пациентов с туберкулезом легких, получавших системные КС в дополнение к противотуберкулезному лечению, через 1 год наблюдения не было существенного улучшения бронхиальной проходимости по сравнению с группой, получавшей противотуберкулезное лечение [96]. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для использования КС при ПОБЛ. Они также не могут быть рекомендованы из-за иммунодепрессивного действия и неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов.

Обострения ПОБЛ являются приоритетным направлением исследований. Как отмечалось выше, пациенты, ранее лечившиеся от туберкулеза, подвержены повышенному риску рецидива, и его следует активно исключать при обострениях. Тем не менее, пациенты с обострением ПОБЛ часто и ошибочно получают эмпирическое лечение «рецидивирующего туберкулеза» без микробиологических данных. Следует учитывать, что тесты амплификации нуклеиновых кислот Xpert в 14% случаев дают ложноположительные результаты и могут оставлять-

ся положительными в течение многих лет после клинического излечения туберкулеза [97]. Таким образом, решение о начале повторного лечения туберкулеза должно приниматься после тщательной оценки анамнеза, данных физического обследования, результатов микроскопии и посева мокроты.

Выводы. ПОБЛ является лишь одним из осложнений после туберкулеза, которая существенно влияет на экономическое, социальное и психологическое благополучие отдельных лиц и общества. Распространенность ПОБЛ растет во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает 80% населения всего мира. Развитие хронической обструкции дыхательных путей может быть связано с общими факторами риска или поражением легких, связанным с туберкулезом. Для выявления модифицируемых факторов риска и предикторов ПОБЛ после перенесенного туберкулеза необходимы эпидемиологические исследования. Лучшее понимание предикторов и иммунных механизмов, лежащих в основе ПОБЛ, может помочь в терапии и улучшить показатели качества жизни. Предотвратить ПОБЛ поможет ранняя диагностика туберкулеза, учитывая тот факт, что миллионы людей во всем мире подвержены риску заболеть.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. [Электронный ресурс], 26.01.2023. URL: <http://www.goldcopd.org/>
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). [Электронный ресурс]. [Klinicheskiye rekomendatsii "Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh" 2021 g. (RRO) [Clinical guidelines "Chronic obstructive pulmonary disease" 2021]. Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo [Russian Respiratory Society]. (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2
3. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med.* 2021; 72: 119–134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707
4. MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
5. Adeyoye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7
6. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, et al. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff).* 2019; 15 (1): 24–35. DOI: 10.1183/20734735.0346-2018

7. World Health Organization [homepage on the Internet] Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: WHO; c2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
8. Iacobino A, Fattorini L, Giannoni F. Drug-resistant tuberculosis 2020: where we stand. *Appl Sci*. 2020; 10 (6): 2153. DOI: 10.3390/app10062153
9. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35 (1): 27–33. DOI: 10.1183/09031936.00072909
10. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2020; 21 (1): 50. DOI: 10.1186/s12931-020-1310-9
11. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022; 10 (5): 497–511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3
12. Hsu D, Irfan M, Jabeen K, et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int J Infect Dis*. 2020; 92: S41–S55. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.032
13. Amaral AFS, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014
14. Birath G, Caro J, Malmberg R, et al. Airways obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Respir Dis*. 1966; 47 (1): 27–36.
15. Lancaster JF, Tomaszewski JF. Tuberculosis—a cause of emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1963; 87: 435–437. DOI: 10.1164/arrd.1963.87.3P1.435
16. Allwood BW, Rigby J, Griffith-Richards S, et al. Histologically confirmed tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019; 23 (5): 552–554. DOI: 10.5588/ijtld.18.0722
17. Fan H, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021; 9 (5): 390. DOI: 10.21037/atm-20-4576
18. Anno H, Tomaszewski JF. Studies on the impairment of respiratory function in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1955; 71 (3, Part 1): 333–348. DOI: 10.1164/artpd.1955.71.3-1.333
19. Gaensler EA, Lindgren I. Chronic bronchitis as an etiologic factor in obstructive emphysema: preliminary report. *Amer Rev Resp Dis*. 1959; 80 (1, Part 2): 185–193. DOI: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.185
20. Sinder GL, Doctor L, Demas TA. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*. 1971; 103 (5): 625–640. DOI: 10.1164/arrd.1971.103.5.625
21. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank cohort study. *Chest*. 2010; 137 (3): 593–600. DOI: 10.1378/chest.09-1435
22. Lee SW, Kim YS, Kim DS, et al. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2011; 26 (2): 268–273. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.268
23. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007; 30 (6): 1180–1185. DOI: 10.1183/09031936.00083507
24. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013; 86 (1): 76–85. DOI: 10.1159/000350917
25. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 138–146. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.016
26. Idolor LF, De Guia T, Fransisco NA, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines. *Respirology*. 2011; 16: 1111–1118. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02027.x
27. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung. *Respir Med*. 2003; 97 (11): 1237–1242. DOI: 10.1016/s0954-6111(03)00255-5
28. Seo YK, Lee CH, Lee HK, et al. Differences between patients with TB-destroyed lung and patients with COPD admitted to the ICU. *Tuberc Respir Dis*. 2011; 70: 323–329.
29. Park JH, Na JO, Kim EK, et al. The prognosis of respiratory failure in patients with tuberculous destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5 (10): 963–967.
30. Kim SJ, Lee J, Park YS, et al. Effect of airflow limitation on acute exacerbations in patients with destroyed lungs by tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2015; 30 (6): 737–742. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.6.737
31. Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, et al. Clinical characteristics of patients with tuberculosis-destroyed lung. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17 (1): 67–75. DOI: 10.5588/ijtld.12.0351
32. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, Aydogan S. The role of tuberculosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 323–329. DOI: 10.2147/COPD.S116086
33. Chung KP, Chen JY, Lee CH, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics*. 2011; 66 (4): 549–556. DOI: 10.1590/s1807-59322011000400005
34. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000; 55: 32–38. DOI: 10.1136/thorax.55.1.32
35. Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37978. DOI: 10.1371/journal.pone.0037978
36. Plit ML, Anderson R, Van Rensburg CE, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and proinflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1998; 12 (2): 351–356. DOI: 10.1183/09031936.98.12020351
37. Hwang YI, Kim JH, Lee CY, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (5): 471–476. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02
38. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010; 65 (11): 1010–1015. DOI: 10.1136/thx.2009.129999
39. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133 (2): 343–349. DOI: 10.1378/chest.07-1361
40. Gothi D, Shah DV, Joshi JM. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India. *J Assoc Physicians India*. 2007; 55: 551–555.
41. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South Africa adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8 (3): 369–376.
42. Mbatchou Ngahane BH, Nouyep J, Nganda Motto M, et al. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon. *Respir Med*. 2016; 114: 67–71. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.007
43. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, et al. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary

- tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4(7): e005361. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005361
44. Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, et al. Nontuberculous mycobacterium disease is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide cohort study. *Lung*. 2014; 192(3): 403–411. DOI: 10.1007/s00408-014-9574-9
 45. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J. Mycobacterium avium complex (MAC) lung disease in two inner city community hospitals: recognition, prevalence, co-infection with mycobacterium tuberculosis (MTB) and pulmonary function (PF) Improvements after treatment. *Open Respir Med J*. 2010; 4: 76–81. DOI: 10.2174/1874306401004010076
 46. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382
 47. Ferrara G, Murray M, Winthrop K, et al. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis: smoking, diabetes and anti-TNF α drugs. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18 (3): 233–240. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328351f9d6
 48. Chang JT, Meza R, Levy DT, et al. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0248535. DOI: 10.1371/journal.pone.0248535
 49. Obore N, Kawuki J, Guan J, et al. Association between indoor air pollution, tobacco smoke and tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2020; 187: 24–35. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.07.031
 50. Yen YF, Yen MY, Lin YS, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18 (4): 492–498. DOI: 10.5588/ijtld.13.0694
 51. Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, et al. Smoking Cessation Interventions for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 1; CD011125. DOI:10.1002/14651858.CD011125.pub2
 52. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018; 77 (6): 469–478. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.10.004
 53. Kim CY, Kim BK, Kim YJ, et al. Longitudinal Evaluation of the Relationship between low socioeconomic status and Incidence of chronic obstructive pulmonary disease: Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 15: 3447–3454. DOI: 10.2147/COPD.S276639
 54. Grigsby M, Siddharthan T, Chowdhury MA, et al. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2497–2507. DOI: 10.2147/COPD.S111145
 55. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013; 2013: 828939. DOI: 10.1155/2013/828939
 56. Gyawali S, López-Cervantes JP, Jögi NO, et al. Previous tuberculosis infection associated with increased frequency of asthma and respiratory symptoms in a Nordic-Baltic multicentre population study. *ERJ Open Res*. 2023; 9 (3): 00011–2023. DOI: 10.1183/23120541.00011–2023
 57. Hameed S, Zuberi FF, Hussain S, Ali SK. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Pak J Med Sci*. 2019; 35 (5): 1361–1365. DOI: 10.12669/pjms.35.5.919
 58. Ahmad S, Arora S, Khan S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases. *J Nutr Biochem*. 2021; 90: 108571. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108571
 59. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008; 37 (1): 113–119. DOI: 10.1093/ije/dym247
 60. Zeng J, Wu G, Yang W, et al. Serum vitamin D level <25nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0126014. DOI: 10.1371/journal.pone.0126014
 61. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones*. 2006; 38(1): 3–5.
 62. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (10): 1336–1343. DOI: 10.1164/rccm.201010-1596OC
 63. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7): e152. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050152
 64. Zhao X, Yuan Y, Lin Y, et al. Vitamin D status of tuberculosis patients with diabetes mellitus in different economic areas and associated factors in China. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206372. DOI: 10.1371/journal.pone.0206372
 65. Lu P, Zhang Y, Liu Q, et al. Association of BMI, diabetes, and risk of tuberculosis: a population-based prospective cohort. *Int J Infect Dis*. 2021; 109: 168–173. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.053
 66. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187967. DOI: 10.1371/journal.pone.0187967
 67. Goletti D, Pisapia R, Fusco FM, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and management of TB in patients with HIV and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023; 27 (4): 284–290. DOI: 10.5588/ijtld.22.0685
 68. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 81. DOI: 10.1186/1741-7015-9-81
 69. Katsiki N, Steiropoulos P, Papanas N, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021; 129 (10): 699–704. DOI: 10.1055/a-1038-3883
 70. Gläser S, Krüger S, Merkel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015; 89 (3): 253–264. DOI: 10.1159/000369863
 71. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, et al. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol*. 2008; 67 (1): 100–104. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.07.009
 72. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*. 2004; 231 (3): 880–886. DOI: 10.1148/radiol.2313030833
 73. Martínez-García MA, Guan WJ, de-la-Rosa D, et al. Post-TB bronchiectasis: from pathogenesis to rehabilitation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023; 27 (3): 175–181. DOI: 10.5588/ijtld.22.0566
 74. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, et al. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021; 100 (8): 751–763. DOI: 10.1159/000512531
 75. Al-Harbi A, Al-Ghamdi M, Khan M, et al. Performance of Multidimensional Severity Scoring Systems in Patients with Post-Tuberculosis Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct*

- Pulmon Dis. 2020; 15: 2157–2165. DOI: 10.2147/COPD.S261797
76. Dimakou K, Triantafyllidou C, Toumbis M, et al. Non CF–bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med.* 2016; 116: 1–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.001
 77. Bajpai J, Kant S, Verma A, Bajaj DK. Clinical, Radiological, and Lung Function Characteristics of Post–tuberculosis Bronchiectasis: An Experience From a Tertiary Care Center in India. *Cureus.* 2023; 15 (2): e34747. DOI: 10.7759/cureus.34747
 78. Lopez–Campos JL, Calero C. Infectious causes of chronic obstructive pulmonary disease: ‘TB or not TB, that is the question’. *Respiration.* 2013; 86 (1): 15–16. DOI: 10.1159/000351792
 79. Chae JN, Jung CY, Shim SW, et al. CT radiologic findings in patients with tuberculous destroyed lung and correlation with lung function. *Tuberc Respir Dis.* 2011; 71: 202–209.
 80. Christopoulou ME, Papakonstantinou E, Stolz D. Matrix Metalloproteinases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4): 3786. DOI: 10.3390/ijms24043786
 81. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J Clin Invest.* 2011; 121 (5): 1686–1688. DOI: 10.1172/JCI57423
 82. Sabir N, Hussain T, Mangi MH, et al. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif.* 2019; 52 (4): e12649. DOI: 10.1111/cpr.12649
 83. Singh S, Allwood BW, Chiyaka TL, et al. Immunologic and imaging signatures in post tuberculosis lung disease. *Tuberculosis (Edinb).* 2022; 136: 102244. DOI: 10.1016/j.tube.2022.102244
 84. Inghammar M, Ekblom A, Engstrom G, et al. COPD and the risk of tuberculosis – a population–based cohort study. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e10138. DOI: 10.1371/journal.pone.0010138
 85. Lee CH, Lee MC, Shu CC, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 194. DOI: 10.1186/1471–2334–13–194
 86. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007–1099OC
 87. Mustafa SS. Steroid–induced secondary immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130 (6): 713–717. DOI: 10.1016/j.anaai.2023.01.010
 88. Shang S, Ordway D, Henao–Tamayo M, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis: evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis.* 2011; 203(9): 1240–1248. DOI: 10.1093/infdis/jir009
 89. Zavala MJ, Becker GL, Blount RJ. Interrelationships between tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2023; 29(2): 104–111. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000938
 90. Walton EL. Microbes are off the menu: Defective macrophage phagocytosis in COPD. *Biomed J.* 2017; 40(6): 301–304. DOI: 10.1016/j.bj.2017.12.002
 91. Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: A cell with many faces and functions in tuberculosis. *Front Immunol.* 2022; 13: 747799. DOI: 10.3389/fimmu.2022.747799
 92. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J.* 2019; 53(3): 1802184. DOI: 10.1183/13993003.02184–2018
 93. Awaisu A, Mohamed MH, Noordin NM, et al. The SCIDOTS Project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2011; 6: 26. DOI: 10.1186/1747–597X–6–26
 94. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate–to–severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1589–1596. doi.org/10.2147/COPD.S128750
 95. Yum HK, Park IN. Effect of inhaled tiotropium on spirometric parameters in patients with tuberculous destroyed lung. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014; 77(4): 167–171. doi.org/10.4046/trd.2014.77.4.167
 96. Awasthi V, Singh S, Kumar N, et al. Evaluation of medical adherence, adverse drug reactions, and quality of life in post tubercular obstructive airway disease. *Perspect Clin Res.* 2023; 14(1): 20–25. DOI: 10.4103/picr.PICR_55_21
 97. Theron G, Venter R, Calligaro G, et al. Xpert MTB/RIF Results in Patients With Previous Tuberculosis: Can We Distinguish True From False Positive Results? *Clin Infect Dis.* 2016; 62(8): 995–1001. DOI: 10.1093/cid/civ1223