

Опыт применения β_2 -агонистов длительного действия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией: вопросы эффективности и безопасности

Н.В. Багишева¹, А.В. Мордык¹, М.В. Моисеева¹, С.В. Ситникова²,
В.В. Антропова², Е.Ю. Небесная¹, Л.И. Бахшиева¹

¹ Омский государственный медицинский университет

² Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск

Possibilities of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis, including those associated with HIV infection, when prescribing long-acting β_2 -agonists

N. Bagisheva¹, A. Mordyk¹, M. Moiseeva¹, S. Sitnikova²,
V. Antropova², E. Nebesnaya¹, L. Bakhshieva¹

¹ Omsk State Medical University

² Clinical TB dispensary № 4, Omsk

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез (ТБ) легких являются широко распространенными патологиями органов дыхания. Оба состояния могут иметь общие факторы риска, отягчающие течение друг друга, сопровождаются развитием бронхообструктивного синдрома, требующего обязательной медикаментозной коррекции для повышения эффективности терапии как основной, так и сопутствующей патологии. **Целью исследования** явилось изучение эффективности лечения ТБ и возможного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы β_2 -агонистов длительного действия у пациентов с ХОБЛ, впервые выявленным туберкулезом,

в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы исследования.** В простое сравнительное исследование включено 60 пациентов противотуберкулезного диспансера в возрасте 30–65 лет. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек (ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ), каждая из которых в течение 2 мес получала β -агонист длительного действия (индакатерол) в качестве терапии сопровождения для коррекции бронхообструктивного синдрома (БОС) с последующей оценкой эффективности терапии. Продолжительность наблюдения 4 мес. **Результаты.** Субъективно пациенты обеих групп отмечали быстрое развитие положительной динамики (одышка уменьшалась с 1–3-го дня приема препара-

та, кашель — в течение недели, улучшилась переносимость физических нагрузок), что подтверждалось показателями функции внешнего дыхания (ОФВ₁). Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД). В группе ХОБЛ+ТБ отмечается некоторое снижение среднеевропейского систолического артериального давления (САД) с тенденцией к нормализации показателей, что возможно связано с уменьшением выраженности гипоксии на фоне бронхолитической терапии. В группе ХОБЛ+ТБ+ВИЧ среднеевропейский уровень САД увеличился на 1 мм рт.ст., но с учетом очень низких стартовых показателей повышение АД оказывало положительное влияние на состояние пациентов. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне бронхолитической терапии не имела тенденции к увеличению. Лучшие результаты лечения ТБ получены в группе ТБ+ХОБЛ. Абациллирование к концу 2-го месяца лечения достигнуто у 76,4% пациентов 1-й группы и 45,2% 2-й группы ($\chi^2=4,99$; $p=0,02$). По скорости закрытия полостей распада к концу 4-го месяца лечения получены статистически значимые различия в 1-й и 2-й группах соответственно (56,3 и 32,1%; $\chi^2=4,58$; $p=0,03$). В группе ТБ+ХОБЛ+ВИЧ по абациллированию и закрытию полостей распада за 4 мес лечения эффект был хуже, что связано с тяжестью основного и сопутствующих заболеваний. Переносимость препарата была хорошей в обеих группах. **Заключение.** Использование в комплексной терапии β_2 -адреномиметика длительного 24-часового действия индакатерола в дозе 300 мкг у пациентов ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ уменьшило выраженность бронхообструктивного синдрома, улучшило качество жизни. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены некоторое уменьшение ЧСС и нормализация АД по результатам СМАД. Включение в комплексное лечение пациентов с туберкулезом в качестве терапии сопровождения β_2 -адреномиметиков длительного действия для коррекции бронхообструктивного синдрома у коморбидных пациентов позволило в короткие сроки достичь субъективного улучшения состояния пациентов, тем самым повысить приверженность к лечению ТБ, сократить сроки госпитализации и уменьшить вероятность инвалидизации пациентов без развития побочных эффектов со стороны других органов и систем.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, бронхообструктивный синдром, β_2 -адреномиметика длительного действия

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary tuberculosis (TB) are a common pathology

among respiratory diseases. Both conditions may have common risk factors, aggravating each other, accompanied by the development of bronchial obstructive syndrome, requiring mandatory medical correction to increase the effectiveness of therapy for both the main and concomitant pathologies. The **aim** of the study was to study the effectiveness of treatment of TB in patients with COPD first diagnosed with tuberculosis, including those associated with HIV when prescribing long-acting β_2 -agonists. **Materials and methods.** A simple comparative study included 60 patients of a TB dispensary aged 30–65 years. Patients were divided into 2 groups of 30 people (TB+COPD and TB+COPD+HIV), each of whom for 2 months received a long-acting β -agonist (indacaterol) as an accompanying therapy for the correction of bronchial obstructive syndrome (BOS), with subsequent assessment of the effectiveness of therapy. **Results.** Subjectively, patients of both groups noted the rapid development of positive dynamics (shortness of breath decreased from 1–3 days of taking the drug, coughing — within a week, tolerance to physical exertion improved), which was confirmed by indicators of the function of external respiration (FEV₁). The state of the cardiovascular system was assessed by the results of daily monitoring of blood pressure (BPM). In the COPD+TB group, there is a certain average daily systolic blood pressure (SBP) with a tendency to normalize indicators, which is possibly associated with a decrease in the severity of hypoxia during bronchodilator therapy. In the COPD+TB+HIV group, the average daily level of SBP increased by 1 mm Hg, but given the very low starting rates, the increase in blood pressure had a positive effect on the patients' condition. The average heart rate (HR) during bronchodilator therapy did not tend to increase. The best TB treatment results were obtained in the TB+COPD group. In terms of the closure rate of TB+COPD decay cavities — 26.6%, TB+COPD+HIV — 20.0%), the TB+COPD+HIV group had longer periods of abacillation and closure of decay cavities, which is associated with the severity of the underlying and associated diseases. The drug was well tolerated in both groups. **Conclusion.** The use of 300 mcg long-acting β -adrenomimetics in the complex therapy of β_2 -adrenergic agonists for patients with TB+COPD and TB+COPD+HIV can reduce the severity of bronchial obstruction syndrome, improve quality of life, increase adherence to TB treatment, thereby shortening hospitalization and reduce the likelihood of disability of patients, without the development of side effects from other organs and systems.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, bronchial obstructive syndrome, long-acting β_2 -adrenomimetics

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим воспалением дыхательных путей и постоянным ограничением воздушного потока. ХОБЛ считается одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, становится третьей по значимости причиной смерти среди людей во всем мире после сердечных заболеваний и инсульта [1]. Распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет от 10,1 до 15,8% [2]. Смертность от ХОБЛ с 1990 г. увеличилась на 12% [1–3].

Тема хронической бронхолегочной патологии является актуальной еще и по причине сохранения достаточно большого резервуара туберкулезной инфекции [4]. Туберкулез (ТБ) также остается глобальной проблемой здравоохранения и затрагивает 8,8 млн человек ежегодно; кроме того, постоянно увеличивается число случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5–8].

Одновременно возрастает число пациентов с сочетанной патологией, в частности ХОБЛ и ТБ [9], поэтому понимание особенностей ведения данной категории пациентов является актуальным для фтизиатрии и пульмонологии. Признаны общие факторы риска для обоих заболеваний: курение, ухудшение состояния иммунной системы. ТБ легких может повысить вероятность последующего развития ХОБЛ даже после завершения эффективного лечения ТБ, а ХОБЛ утяжеляет течение ТБ. Наблюдается двунаправленная взаимосвязь между этими двумя заболеваниями легких, каждое из которых может выступать в качестве независимого фактора риска для другого, что имеет важные последствия для соответствующего долгосрочного лечения ТБ и ХОБЛ [10].

Несмотря на эффективную в большинстве случаев противотуберкулезную терапию, в исходе воспалительного процесса возможно формирование больших остаточных изменений в виде фиброза, склероза или цирроза, что у двух третей пациентов ведет к возникновению бронхообструктивного синдрома (БОС). БОС различной степени тяжести встречается практически при всех формах ТБ легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких [11–13].

Клинические особенности ХОБЛ могут способствовать длительному, хроническому течению ТБ, а ТБ, в свою очередь, практически всегда сопровождается развитием БОС, что в последующем может привести к раннему формированию ХОБЛ. При сочетанной патологии следует рассматривать комплексный подход к улучшению контроля и управления над общими

условиями и факторами риска, влияющими на развитие обоих заболеваний [14, 15] для улучшения качества ведения и прогноза данной категории пациентов.

Помимо функции дыхания, ХОБЛ следует оценивать на основе симптомов, частоты и тяжести обострений, функционального состояния пациента и качества жизни, связанного со здоровьем [16, 17, 18]. Терапия БОС направлена на повышение толерантности к физической нагрузке и снижение одышки, улучшение повседневной деятельности. Это может быть достигнуто путем подбора лекарственных средств для снижения гиперинфляции, частоты и тяжести обострения. Во всех рекомендациях бронходилататоры приводятся в качестве базовой терапии для всех этапов ХОБЛ. К ним относятся длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергики (ДДАХ), которые являются наиболее эффективными при регулярном лечении в клинически стабильной фазе. Эффективность бронходилататоров должна оцениваться с точки зрения функциональности (облегчение бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции), симптоматического (толерантность к физической нагрузке, выраженность одышки), а также клинического улучшения (уменьшение количества или тяжести обострений).

Индакатерол является представителем агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия с однократным применением в течение суток. Его характеристика позволяет моновведение, которое, наряду с быстрым началом действия, обеспечивает 24-бронхолитический эффект, делая его потенциально полезным для повышения комплаенса с пациентом [19]. Механизм, лежащий в основе свойств индакатерола (быстрое начало действия и стойкость эффекта), зависит от его специфического взаимодействия с липидной мембраной гладкомышечных клеток дыхательных путей и его большей способности к диффузии в липофильных компонентах после ингаляции по сравнению с предыдущим поколением ДДБА. Профиль безопасности ДДБА сопоставим с таковым плацебо [20].

При использовании ДДБА всегда следует относиться с вниманием к пациентам с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией или аритмиями. Основная часть исследований по изучению эффективности и безопасности индакатерола проведена относительно пациентов с ХОБЛ и лишь единичные — у больных ТБ.

Ученые из Южной Кореи на небольшом количестве пациентов изучили эффективность 150 мг индакатерола в комплексной терапии ХОБЛ и ТБ. Из 136 рандомизированных пациентов 119 (87,5%) завершили исследование. Получено статистически значимое улучшение показателя индекса одышки ($TD=0,78$, $p<0,05$) и численное улучшение респира-

торной анкеты St George для оценки ХОБЛ (TD=-2,36, p=0,3563) [21].

Таким образом, на наш взгляд, будет интересен вопрос использования β_2 -агонистов длительного действия для лечения бронхообструктивного синдрома у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ+ТБ.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения ТБ и вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ, впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ, при назначении β_2 -агонистов длительного действия для коррекции БОС.

Материалы и методы исследования

Проведено простое проспективное сравнительное исследование, в которое включено 60 пациентов. Критерии включения: впервые выявленный туберкулез легких, наличие ХОБЛ различной степени тяжести, наличие ВИЧ-инфекции, обязательное выполнение рентгенографии ОГК или МСКТ ОГК, спирометрии, информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 30 до 65 лет. Критерии исключения: возраст моложе 30 и старше 65 лет, отсутствие сопутствующей ХОБЛ, отсутствие спирометрии, подтверждающей наличие ХОБЛ, несогласие пациентов на участие в исследовании.

Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции: 1-я группа — 30 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ, получающих индакатерол 300 мкг в виде бризхалера 1 раз в сутки, 2-я группа — 30 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией, получающих индакатерол 300 мкг в виде бризхалера 1 раз в сутки. В обеих группах преобладали мужчины. Средний возраст пациентов в группах составил $48,15 \pm 5,6$ года у мужчин и $49,0 \pm 6,3$ года у женщин ($z=2,961$, $p=0,007$), причем во 2-й группе пациенты были моложе, средний возраст $45,23 \pm 5,6$ года.

Пациенты получали препарат в течение 2 мес, всем проводились рентгенография ОГК, микроскопия мокроты на наличие КУМ, посев мокроты на МБТ, спирометрия, балльная оценка жалоб пациента, САТ-тест, оценка одышки по шкале mMRC, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ). Эффективность терапии ХОБЛ оценивалась по динамике вышеуказанных показателей, влияние бронхолитической терапии на эффективность лечения ТБ оценивалось по скорости негативации мазка, абациллированию (по результатам посева), закрытию полостей распада. Переносимость препарата оценивалась по субъективной симптоматике

(общее состояние, тахикардия) и СМАД. Контрольное обследование в группах проводилось через 2 и 4 мес лечения.

Диагноз ТБ устанавливался на основании рентгенологических и лабораторных исследований, ХОБЛ — на основании жалоб с балльной оценкой симптомов, данных анамнеза (частота обострений), спирографии (постбронходилатационный $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$, $ОФВ_1 > 70\%$ — легкая степень, $50\% < ОФВ_1 < 70\%$ — средней тяжести, $30\% < ОФВ_1 < 50\%$ — тяжелая, $ОФВ_1 < 30\%$ — крайне тяжелая). Балльная оценка симптомов: одышка: 0 — нет, 1 — при быстрой ходьбе, 2 — при обычной ходьбе > 100 метров, 3 — при обычной ходьбе < 100 метров, 4 — в покое. Кашель: 0 — нет кашля, 1 — непостоянный утренний кашель, 2 — постоянный утренний кашель, 3 — постоянный кашель в течение всего дня, 4 — приступообразный кашель в течение суток. Мокрота: 0 — нет мокроты, 1 — скудная слизистая мокрота, 2 — обильная слизистая мокрота, 3 — гнойная мокрота. Общее самочувствие оценивалось по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, где 0 баллов — очень плохое самочувствие, 10 баллов — отличное самочувствие (согласно субъективной оценке пациентов). В зависимости от полученных результатов пациенты были разделены на группы А, В, С и D.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 7.0: рассчитывались показатели описательной статистики, достоверность различий показателей в группах определяли с помощью критерия χ^2 , для сравнения количественных данных в группах применялся критерий Манна-Уитни.

Дизайн исследования

Исследование включало три этапа: 1-й этап (вводный, 1 неделя) — проведение обследования для уточнения диагноза ТБ и ХОБЛ, назначение терапии, обучение пользованию ингалятором; 2-й этап (2 мес) — лечение БОС у пациентов с ХОБЛ и ТБ и наблюдение, 3-й этап (2 мес) — продолжение лечения ТБ, динамическое наблюдение без бронхолитической терапии.

Для подтверждения диагноза ХОБЛ всем пациентам проведено клиническое и инструментальное обследование. По проявлениям ХОБЛ пациенты имели сходные по степени выраженности жалобы и показатели инструментальных методов исследования. Пациенты были сопоставимы по показателям постбронходилатационного $ОФВ_1$: в 1-й группе — 28,5, во 2-й группе — 55,32, что соответствует средней тяжести ХОБЛ по GOLD. По категориям пациенты распределились в группах следующим образом: группа А (1-я группа — 10,0%; 2-я группа — 16,7%; $\chi^2=1,60$;

$p=0,21$); группа В (50,0 и 60,0% соответственно; $\chi^2=0,56$; $p=0,44$), группа С (20,0 и 13,3%; $\chi^2=1,28$; $p=0,26$), группа D (13,3 и 10,0% соответственно; $\chi^2=0,35$; $p=0,55$).

Основным методом своевременного выявления ТБ является плановая флюорография. Преобладающей формой впервые выявленного туберкулеза в группах был инфильтративный ТБ, что отражает общие тенденции структуры клинических форм туберкулеза при первичной заболеваемости [13]. Инфильтративный ТБ был диагностирован практически у 80% пациентов обеих групп. В каждой группе оценивался процент пациентов с распадом легочной ткани, бактериовыделением, лекарственной устойчивостью. Распад легочной ткани был выявлен у 46,6% пациентов 1-й группы и 80% — во 2-й группе ($\chi^2=5,69$; $p=0,02$). Бактериовыделение наблюдалось в 53,3 и 56,6% случаев ($\chi^2=0,09$; $p=0,76$), лекарственная устойчивость — в 60,0 и 40,0% ($\chi^2=2,68$; $p=0,10$) соответственно.

Еще одной задачей исследования была оценка переносимости, безопасности применения и вероятности развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах. Для решения поставленной задачи всем пациентам проведено СМАД и ЭхоКГ. Среднедневное систолическое артериальное давление (САД) в 1-й группе — $122,23 \pm 20,0$ мм рт.ст., во 2-й группе — $118,23 \pm 20,0$; средненочное САД — $113,23 \pm 19,72$ и $108,23 \pm 19,72$ мм рт.ст. соответственно. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в 1-й группе — $83,82 \pm 11,16$; во 2-й группе — $87,82 \pm 11,16$ в минуту.

Статистически значимых различий по показателям СМАД и ЭхоКГ в наблюдаемых группах не было, обращают на себя внимание низкие цифры артериального давления и склонность к тахикардии. Это может быть связано как с основным и сопутствующими заболеваниями, так и с побочными эффектами противотуберкулезных препаратов.

После вводного периода пациенты в течение 2 мес получали индакатерол 300 мкг в виде бризхалера под наблюдением среднего медицинского персонала отделения.

Результаты исследования

По истечении 2 мес всем пациентам была проведена клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка состояния. Получено клинически значимое улучшение состояния пациентов по ХОБЛ, степень выраженности бронхообструктивного синдрома уменьшилась, пациенты отмечали снижение выраженности одышки, кашля, улучшение качества жизни (табл. 1).

При оценке субъективного состояния большинство пациентов отмечали быстрое развитие положительной динамики состояния (одышка уменьшалась с 1–3-го дня приема препарата, кашель у части пациентов — в течение недели, отмечено улучшение переносимости физических нагрузок).

При объективном анализе результатов проводимого лечения достигнута положительная динамика показателей функции внешнего дыхания в обеих группах, но при этом получены достоверные различия по показателям одышки, ОФВ₁ в группах сравнения. Пациенты без ВИЧ-инфекции несколько лучше реагировали на бронхолитическую терапию, отмечали выраженное уменьшение одышки, по спирометрии — ОФВ₁.

Для оценки влияния β_2 -агониста длительного действия на состояние сердечно-сосудистой системы мы анализировали показатели среднесуточного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), средненочного и среднедневного САД и ДАД, средние показатели ЧСС (табл. 2).

В группе ХОБЛ+ТБ отмечается некоторое снижение среднедневного САД с тенденцией к нормализации

Таблица 1

Динамика клинико-инструментальных показателей ХОБЛ в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		z, p
	начало	через 2 мес	начало	через 2 мес	
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , %	58,5	68,3	55,32	63,4	$z=3,678$; $p=0,052$
САТ-тест, баллы	13,2	7,3	11,3	8,2	$z=3,768$; $p=0,001$
mMRC — шкала одышки	2,2	1,2	2,3	1,4	$z=2,356$; $p=0,019$
Общее самочувствие, баллы	4,3	6,4	4,1	7,3	$z=3,123$; $p=0,052$
Одышка, баллы	2,51	1,6	2,66	1,9	$z=2,643$; $p=0,006$
Кашель	2,75	2,4	2,79	2,6	$z=0,455$; $p=0,699$
Мокрота	1,2	1,0	1,4	0,9	$z=0,456$; $p=0,645$

Таблица 2

Динамика показателей систолического и диастолического артериального давления (мм рт.ст.) в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		z, p
	начало	через 2 мес	начало	через 2 мес	
Среднедневное систолическое артериальное давление	122,23±20,0	120,23±20,0	118,23±20,0	119,98±20,0	z=3,734; p=0,053
Среднедневное диастолическое артериальное давление	75,58±14,41	71,58±14,41	71,58±14,41	72,66±14,41	z=0,152; p=0,696
Среднедневное систолическое артериальное давление	113,23±19,72	112,23±19,72	108,23±19,72	108,11±18,72	z=3,686; p=0,000
Среднедневное диастолическое артериальное давление	70,17±14,40	69,17±14,40	67,17±14,40	68,56±14,40	z=2,380; p=0,017
Среднее систолическое артериальное давление	117,0±20,97	116,0±20,97	113,0±20,97	114,0±20,97	z=2,863; p=0,004
Среднее диастолическое артериальное давление	72,41±12,81	70,41±12,81	69,41±12,81	69,98±12,81	z=0,388; p=0,698
Средняя частота сердечных сокращений	83,82±11,16	78,82±11,16	87,82±11,16	84,56±11,16	z=0,512; p=0,609
Среднее пульсовое артериальное давление	46,47±10,46	44,22±10,46	46,15±10,46	43,22±10,46	z=0,000; p=1,000

показателей, что возможно связано с уменьшением выраженности гипоксии на фоне бронхолитической терапии. В группе ХОБЛ+ТБ+ВИЧ среднедневной уровень САД увеличился на 1 мм рт.ст., но с учетом очень низких стартовых показателей некоторое повышение АД оказывает положительное влияние на состояние пациентов — как указывалось выше, они отмечали улучшение общего самочувствия.

Средняя ЧСС на фоне приема бронхолитиков не имеет тенденции к увеличению, как это отмечается в перечне побочных эффектов β_2 -адреномиметиков. Пациенты обеих групп исходно имели склонность к тахикардии (в 1-й группе исходная ЧСС составляла 83,82 в минуту; во 2-й группе — 87,82 в минуту). Через 2 мес терапии отмечено уменьшение ЧСС в абсолютных цифрах (в 1-й группе — до 78,82 в минуту; во 2-й группе — до 84,56 в минуту). Хотя различия были статистически незначимы, даже столь незначительное уменьшение ЧСС положительно сказывалось на общем самочувствии пациентов. Возможно, это связано с уменьшением выраженности бронхообструктивного синдрома и явлений гипоксии.

Контроль дневного и ночного САД и ДАД, ЧСС позволит объективно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов в ответ на дополнение бронхолитической терапии препаратами β_2 -адреномиметиков длительного действия, которые могут быть назначены пациентам в ТБ или ТБ+ВИЧ при наличии у них ХОБЛ. Показатели ЭхоКГ также оставались прежними, что положительно характеризует препарат индакатерол. В короткие сроки изменений

показателей ЭхоКГ получено не было, долгосрочные результаты требуют дальнейшего наблюдения за пациентами.

Лечение туберкулеза осуществлялось в соответствии со стандартами терапии по I, II, III, IV режимам терапии в зависимости от формы туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ. В 1-й группе по I режиму — 25%, по II — 21%, по III — 22%, по IV — 44% пациентов. Во 2-й группе по I режиму — 20%, по II — 27%, по III — 7%, по IV — 43% пациентов. Эффективность терапии туберкулеза оценивалась через 2 и 4 мес терапии. Одновременно с химиотерапией пациенты в течение 2 мес получали β_2 -агонист длительного действия.

Анализ результатов лечения ТБ показал наличие динамики в обеих группах, но статистически значимые лучшие результаты получены на фоне одновременного приема длительно действующего β_2 -агониста в группе ТБ+ХОБЛ. Абациллирование к концу 2-го месяца лечения достигнуто у 76,4% пациентов 1-й группы и 45,2% пациентов 2-й группы ($\chi^2=4,99$; $p=0,02$). По скорости закрытия полостей распада к концу 4-го месяца лечения получены различия (56,3 и 32,1%; $\chi^2=4,58$; $p=0,03$), доказывающие положительное влияние бронхолитической терапии на эффективность лечения в группе ТБ+ХОБЛ. Группа ТБ+ХОБЛ+ВИЧ имела более длительные сроки абациллирования и закрытия полостей распада, что связано с тяжестью основного и сопутствующих заболеваний.

Переносимость индакатерола была хорошей, отказа от приема препарата не было, все пациенты завершили 2-месячный курс. При субъективной оценке

состояния ни в 1-й, ни во 2-й группе пациенты не отмечали повышения АД, ЧСС или других побочных эффектов; кроме того, при проведении СМАД отмечена положительная динамика в нормализации среднесуточных показателей САД и ДАД и уменьшение ЧСС (в абсолютных цифрах) в обеих группах. Возможно, это связано с уменьшением выраженности бронхообструктивного синдрома, а следовательно и гипоксии, что косвенно могло ранее способствовать тахикардии.

Заключение

Включение в комплексную терапию пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ+ТБ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ при наличии бронхообструктивного синдрома β_2 -адреномиметика длительного действия позволяет достичь положительной динамики в течение обоих процессов. Применение бронхолитиков значительно уменьшает одышку при ХОБЛ, улучшает отхождение мокроты, тем самым оказывая положительное влияние на общее состояние, качество жизни пациентов, повышая комплаенс и приверженность к лечению.

Купирование бронхообструктивного синдрома оказывает положительное влияние и на течение туберкулезного процесса. Восстановление вентиляции легочной ткани способствует лучшему отхождению

мокроты, ускорению абацеллирования и закрытию полостей распада.

Уменьшение гипоксии способствует снижению ЧСС и стабилизации АД, что благоприятно сказывается на самочувствии пациента и увеличивает комплаенс в лечении основного заболевания.

Таким образом, использование в комплексной терапии β_2 -адреномиметика длительного 24-часового действия индакатерола 300 мкг у пациентов ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ позволяет уменьшить выраженность бронхообструктивного синдрома, улучшить качество жизни, повысить приверженность к лечению, что способствует сокращению сроков госпитализации, а следовательно и затрат на стационарное лечение. Сокращение стационарного лечения позволит экономить средства на приобретение бронхолитических препаратов для терапии сопровождения у пациентов с сочетанной патологией. Самоконтроль АД и ЧСС у пациентов любого возраста с различной сопутствующей патологией является простым, доступным и эффективным методом, позволяющим уже на начальных этапах применения препарата (1–2 мес) выявить возможные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и осуществить своевременную отмену препарата или перевод на препараты других групп при необходимости.

Список литературы

- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report 2019 [Electronic resource]. 2019. Access mode: www.goldcopd.org.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–750.
- Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 5 (9): 691–706.
- Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2014; 9 (4) (36): 329–331. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2014; 9 (4) (36): 329–331 (In Russ.)].
- Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; (167): 335–342.
- O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis* 2015; 95 (6): 659–663. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.005.
- Сагалбаева Г.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (5): 163–164. [Sagalbaeva G.Zh. Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. The reasons for the formation and structure of the clinical forms of tuberculosis of early and late relapses of the disease. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015; (5): 163–164 (In Russ.)].
- Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Журавлев В.Ю. и др. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва 2015; 240. [Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Zhuravlev V.Yu. i dr. Phthisiology. National clinical guidelines. Moscow 2015; 240 (In Russ.)].
- Lee C.H., Lee M.C., Lin H.H., Shu C.C. et al. Pulmonary Tuberculosis and Delay in Anti-Tuberculous Treatment Are Important Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2012; 7 (5). doi.org/10.1371/journal.pone.0037978.
- Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. *Лечащий врач* 2016; (4): 78. [Vizel' A.A., Vizel I.Yu. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Condition 2016. *Lechashchij vrach* 2016; (4): 78 (In Russ.)].
- Yablonskiy P.K., Galkin V.B., Shul'gina M.V., Vizel A.A. Tuberculosis in Russia: its history and its status today. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191 (4): 372–376.
- Yeh J.J., Wang Y.C., Kao C.H. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the Risk of Incident Tuberculosis: A National Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11 (7) e0159012.
- Kim J.H., Park J.S., Kim K.H., Jeong H.C. et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013; 143 (4): 1018–1024.
- Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015; (10): 95–109.
- Hung Ch., Chien J., Ou Ch. Associated Factors for Tuberculosis Recurrence in Taiwan: A Nationwide Nested Case-Control Study from 1998 to 2010. *PLoS One* 2015; 10 (5): 124–128.
- Rossi A., Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int. J. COPD* 2013; 8: 353–368. doi: 10.2147/COPD.S21625.

17. Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E., Jones N.L., Woolliff J.S. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966; 287: 830–835. doi: 10.1016/S0140-6736(66)90181-4.
18. Garcia-Rio F., Lores V., Mediano O., Rojo B., Hernanz A., López-Colazo E., Alvarez-Sala R. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 506–512. doi: 10.1164/rccm.200812-1873OC.
19. Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. INSIST Study Group Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice daily in COPD: a 12 week study. *Respir. Med.* 2011; 105: 719–726. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.008.
20. Jones P., Mahler D.A., Gale R., Owen R., Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 892–899. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.013.
21. Kim C.J., Yoon H.K., Park M.J., Yoo K.H., Jung K.S., Park J.W., Lim S.Y., Shim J.J., Lee Y.C., Kim Y.S., Oh Y.M., Kim S., Yoo C.G. 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 May 29; 12: 1589–1596. doi: 10.2147/COPD.S128750.

Поступила в редакцию 11.09.2019 г.

Сведения об авторах:

Багишева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID 0000-0003-3668-1023;

Мордык Анна Владимировна — заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru. ORCID 0000-0001-6196-7256;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru;

Ситникова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8А; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

Антропова Виктория Владимировна — врач-фтизиатр Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8А; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

Небесная Екатерина Юрьевна — ординатор кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; Омск; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

Бахшиева Лейла Ильгамовна — ординатор кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru.