

Роль и место бронходилатирующей и противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

А.В. Мордык^{1,2}, Н.В. Багишева¹, И.А. Викторова¹, М.В. Моисеева¹,
С.В. Ситникова³, А.Р. Ароян¹, Т.Л. Батищева⁴

¹Омский государственный медицинский университет

²Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

³Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск

⁴Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск

The role and place of bronchodilative and anti-inflammatory therapy for chronic obstructive pulmonary disease in patients with newly detected respiratory tuberculosis

A. Mordyk^{1,2}, N. Bagisheva¹, I. Viktorova¹, M. Moiseeva¹,
S. Sitnikova³, A. Aroyan¹, T. Batishcheva⁴

¹Omsk State Medical University

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

³Clinical TB Dispensary N 4, Omsk

⁴Clinical TB dispensary, Omsk

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Актуальность проблемы курации пациентов с сочетанной инфекционной и неинфекционной патологией не вызывает сомнений. Треть пациентов, страдающих туберкулезом, в качестве сопутствующей патологии имеют ХОБЛ, которая требует адекватной терапии для улучшения прогноза лечения в целом. **Цель:** оценка эффективности различных вариантов бронходилатирующей и противовоспалительной терапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ. **Материалы и методы исследования.** В простое проспективное

сравнительное исследование включено 210 пациентов, которые разделены на 3 группы: 124 пациента с ТБ+ХОБЛ; 46 пациентов с ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью (ТБ ЛЧ)+ХОБЛ; 40 пациентов с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ)+ХОБЛ. Подбор лечения проводился с оценкой наилучшей эффективности, с включением в схемы терапии ингаляционного глюкокортикостероида в комбинации с β_2 -адреномиметиком длительного действия (ИГКС/ДДБА) в интенсивную фазу течения ТБ. Продолжительность наблюдения 6–9 мес с оценкой рентгенологической картины, бактериовыделе-

ния и негативации мазка как критериев излечения ТБ. **Результаты.** У пациентов с ТБ+ХОБЛ наилучший эффект минимизации выраженности бронхообструктивного синдрома (уменьшение одышки по mMRC и САТ-теста) получен на фоне терапии комбинированным препаратом длительно действующего антихолинэргического препарата и длительно действующего β_2 -адреномиметика (ДДАХ/ДДБА) при хорошей переносимости. У пациентов с ТБ ЛЧ+ХОБЛ положительная динамика по уменьшению выраженности кашля, одышки, САТ-тесту получена в группе ИГКС в сравнении с пациентами, принимавшими короткодействующие антихолинэргические препараты (КДАХ). Для пациентов с ТБ МЛУ+ХОБЛ оптимальное влияние на выраженность симптомов ХОБЛ показали ИГКС/ДДБА. На фоне приема ИГКС/ДДБА в обеих группах отмечено увеличение количества лиц, достигших негативации мазка, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, в сравнении с группой КДАХ, без развития побочных эффектов. **Заключение.** Адекватная коррекция бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХОБЛ, в том числе с использованием бронходилатирующих (ДДБА) и противовоспалительных (ИГКС) препаратов в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ легких за счет основных и дополнительных эффектов препаратов позволяет улучшить эффективность терапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -адреномиметики, лечение

Summary

Introduction. The relevance of the problem of managing patients with concomitant infectious and non-infectious pathology is beyond doubt, a third of patients suffering from tuberculosis have COPD as a comorbidity, which requires adequate therapy to improve the prognosis of the patient's treatment as a whole. **Objective:** to evaluate the

effectiveness of various options for bronchodilatory and anti-inflammatory therapy in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis secondary to COPD. **Materials and methods.** A simple prospective comparative study included 210 patients divided into 3 groups: 124 patients with TB+COPD; 46 patients with drug-susceptible TB (TB DS)+COPD; 40 patients with multidrug-resistant TB+COPD. The selection of treatment regimens was carried out with an assessment of the best efficiency, including inhaled glucocorticosteroid in combination with a long-acting β_2 -adrenergic agonist (IGCS/LABA) into the treatment regimens in the intensive phase of the course of TB. Duration of the follow-up is 6–9 months with assessment of X-ray pattern, bacterial shedding and smear negativity as criteria for curing TB. **Results.** In patients with TB+COPD, the best effect of minimizing the severity of broncho-obstructive syndrome (reduction of dyspnea according to mMRC and CAT test) was obtained during therapy with a combination drug (long-acting anticholinergic drug and long-acting β_2 -agonist (LAAC/LABA) with good tolerance. In patients with TB DS+COPD, positive dynamics in the reduction of the severity of cough, dyspnea, CAT test was obtained in the ICS group in comparison with patients taking short-acting anticholinergic drugs (SDA). For patients with MDR+TB COPD, ICS/LABA showed the optimal effect on the severity of COPD symptoms. Against the background of taking IGCS/LABA in both groups, there was an increase in the number of patients achieving smear negativity, cessation of bacterial shedding and closure of decay cavities, in comparison with the CAAC group, without any side effects. **Conclusion.** Adequate correction of broncho-obstructive syndrome in patients with COPD, including the use of bronchodilators (LABA) and anti-inflammatory drugs (IGCS) in the intensive phase of treatment of newly diagnosed pulmonary TB due to the main and additional effects of drugs, can improve the effectiveness of tuberculosis therapy.

Key words: drug-susceptible tuberculosis of Mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled glucocorticosteroids, long-acting β_2 -agonists, treatment

Введение

В современной медицине обращает на себя внимание увеличение среднего возраста пациентов, проживание их в крупных мегаполисах, увеличение общей занятости населения, что неизбежно сопровождается скученностью населения, ограничением физической активности, наличием вредных привычек, в первую очередь курения табака или других веществ с использованием электронных средств доставки,

воздействием аэрополлютантов, производственных вредностей, нерациональным питанием и ведет к увеличению количества лиц, имеющих одно или несколько заболеваний различных органов и систем, особенно бронхолегочной системы [1–3]. Увеличение числа лиц, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при сохраняющемся высоком уровне заболеваемости туберкулезом, делает проблему сочетания этих заболеваний у одного пациента особенно актуальной [3, 4]. Треть пациентов

с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный стационар, страдают ХОБЛ [4]. Ведение коморбидных пациентов требует командной работы с привлечением фтизиатров, терапевтов, пульмонологов. При лечении данной когорты пациентов вопрос рациональной фармакотерапии, которая обеспечила бы эффективное лечение каждого заболевания без токсических или других неблагоприятных эффектов при их сочетании, встает с первых дней при госпитализации пациента с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ [5–9]. Учитывая сохраняющийся выше общероссийского уровень заболеваемости туберкулезом в Сибирском федеральном округе и Омской области, остаются актуальными исследования, направленные на повышение эффективности лечения ТБ не только за счет коррекции режимов фармакотерапии, но и воздействия на компоненты бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ, как фактора, ухудшающего функционирование респираторной системы с последующим неблагоприятным исходом обоих заболеваний [9, 10].

Лечение ХОБЛ включает использование различных групп короткодействующих и длительно действующих бронходилатирующих препаратов [8–10]. Однако у отдельных групп пациентов ХОБЛ с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при отсутствии контроля при применении двойной комбинации бронходилататоров, а также с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови возможно дополнительное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в составе комплексной терапии [11, 12]. При этом вопрос об использовании глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе ингаляционных (ИГКС), является обсуждаемым, не имеет однозначного ответа, поэтому поиск роли и места ИГКС в лечении коморбидных пациентов требует дальнейшего изучения [13–16].

Данных о возможностях применения глюкокортикостероидов, в том числе ингаляционных, при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью у коморбидных пациентов недостаточно, что подтверждает актуальность проведенного нами исследования [14–16].

Несмотря на связь между использованием ИГКС и развитием туберкулеза, вклад этого фактора риска в эпидемиологию данного заболевания кажется ограниченным [14–18]. Нужны новые исследования, которые позволят более точно понять влияние данной группы препаратов на фоне проведения контролируемой комплексной противотуберкулезной терапии [11, 12]. Больные туберкулезом в настоящее время получают химиотерапию, основанную на ускоренных методах определения лекарственной устойчивости [7, 10]. Назначение ИГКС в интенсивную фазу химиотерапии должно быть безопасным для них. А противовоспалительный

эффект ИГКС возможно будет способствовать более быстро рассасыванию инфильтративных изменений.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности различных вариантов бронходилатирующей и противовоспалительной терапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Простое сравнительное когортное проспективное исследование проводилось на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД). Критерии включения: впервые выявленный туберкулез легких; наличие ХОБЛ; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: внелегочный туберкулез; ВИЧ-инфекция; гепатит; нежелание пациента участвовать в исследовании. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации [6, 7]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Включено 210 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ [3]. Инфильтративный туберкулез легких был у 91,9% больных, очаговый — у 4%, фиброзно-кавернозный туберкулез — у 3,2%, диссеминированный — у 0,8%. По степени тяжести ХОБЛ: пациенты с легкой степенью тяжести — 24,2%, со средней степенью — 54,0%, тяжелой степенью — 21,8% согласно клиническим рекомендациям [9]. Продолжительность наблюдения 6–9 мес.

Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 124 пациентов с ТБ+ХОБЛ в возрасте от 23 до 78 лет, Me (25;75) 58,0 (48,0; 65,0) лет. Среди включенных в исследование преобладали мужчины — 67 человек (54,0%), 57 женщин (46,0%). Во вторую группу вошли 46 пациентов с туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью (ТБ ЛЧ) микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам и ХОБЛ, в возрасте Me (25;75) 54,0 (48;59), в том числе 77 мужчин (89,5%) и 9 женщин (10,5%) ($\chi^2=43,5$; $p=0,000$). Третью группу составили 40 пациентов с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ+ХОБЛ от 40 до 70 лет, возраст Me (25;75) 55,0 (51,0;58,0) лет, мужчин — $n=39$ (97,5%) (таблица).

Пациентам с ХОБЛ проводилась клиническая оценка состояния с оценкой выраженности одышки (по шкале mMRC 0, 1, 2, 3 балла), кашля (0–3 балла), САТ-теста, а также общего состояния по визуальной аналоговой шкале (0–5 баллов). Эффективность

Варианты комбинированной терапии в группах наблюдения

Терапия	Варианты терапии			
ТБ+ХОБЛ (n=124)	КДАХ (n=31)	ДДБА (n=31)	ДДАХ (n=31)	ДДАХ/ДДБА (n=31)
ТБ ЛЧ+ХОБЛ (n=46)	КДАХ (n=24)		ИГКС/ДДБА (n=22)	
ТБ МЛУ+ХОБЛ (n=40)	КДАХ (n=22)		ИГКС/ДДБА (n=18)	

КДАХ — короткодействующий антихолинергический препарат (ипратропия бромид); ДДБА — длительно действующий β_2 -адреномиметик (индакатерол); ДДАХ — длительно действующий антихолинергический препарат (тиотропия бромид); ДДАХ/ДДБА — комбинированный длительно действующий антихолинергический препарат/длительно действующий β_2 -адреномиметик (тиотропия бромид/олодатерол); ИГКС/ДДБА — ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий β_2 -адреномиметик (будесонид/формотерол).

лечения туберкулеза оценивалась по критериям негативации мазка, закрытия полостей распада и абациллирования. ИГКС/ДДБА — будесонид/формотерол в устройстве инхалер 160/4,5 мкг 1 доза, назначался в режиме 2 дозы 2 раза в день (суточная доза 640/18 мкг) в интенсивную фазу течения ТБ.

Диагноз ТБ подтвержден по результатам рентгенографии органов грудной клетки (рентгенография ОГК) в прямой и боковой проекциях или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), проба Манту с 2 ТЕ с одновременной постановкой пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтестом) с оценкой результатов через 72 ч [10], исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами, на МБТ методом посева на жидкие и плотные питательные среды для определения лекарственной устойчивости (ЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). В мокроте у пациентов обнаружены КУМ (+), результат молекулярно-генетического исследования мокроты положительный, обнаружено ДНК МБТ, у всех включенных в исследование определялась устойчивость к рифампицину в Gen-Expert (17 чело-

век) или ПЦР в режиме реального времени — к R, H (23 человека). Лечение получали по I, III, IV стандартным режимам химиотерапии (ХТ), продолжительность интенсивной фазы (ИФ) 60 или 180 доз в зависимости от режима химиотерапии [7, 8].

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: межгрупповые различия определялись с помощью критерия χ^2 , критерия Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент включения в исследование пациенты с ТБ+ХОБЛ (1-я группа) предъявляли жалобы на одышку, снижение общего самочувствия, оцениваемое с помощью опросника CAT-теста. Статистически значимых различий на момент включения в исследование не отмечалось. Различия клинических данных между подгруппами за 3 мес наблюдения представлены на рис. 1.

Через 3 мес терапии во всех группах отмечена однонаправленная положительная динамика состояния в виде улучшения клинической картины. Наиболее выраженная динамика в группе ДДАХ/ДДБА по уровню одышки — с 3 до 2 баллов ($Z = 3,92$;

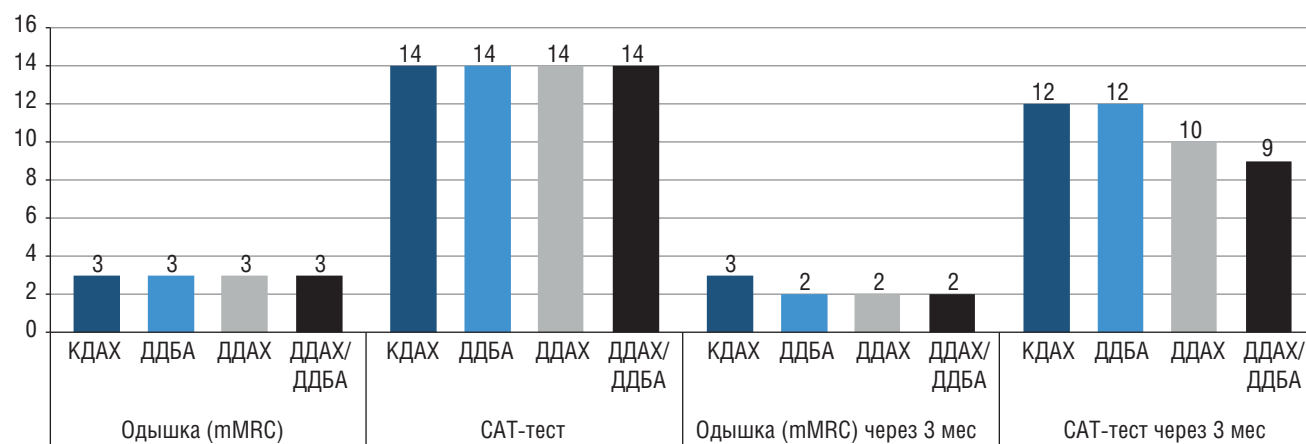


Рис. 1. Клиническая характеристика пациентов ТБ+ХОБЛ по уровню одышки и CAT-теста исходно и через 3 мес

$p=0,000$) и уменьшению САТ-теста — с 14 до 9 баллов ($Z=4,168$; $p=0,000$). Негативация мазка мокроты за 6 мес наблюдения достигнута у 93,5% в группе ДДАХ/ДДБА в сравнении с ДДБА 87,1% ($Z=2,06$; $p=0,039$) и ДДАХ 87,1% ($Z=3,10$; $p=0,002$). Закрытие полостей распада в группе ДДАХ/ДДБА наблюдалось чаще — 64,5% против 58,1% КДАХ ($Z=2,32$; $p=0,002$).

Пациенты 2-й группы (ТБ ЛЧ+ХОБЛ) были разделены на две подгруппы, одна из которых в интенсивную фазу лечения ТБ получала в качестве бронходилатирующей терапии КДАХ (ипратропия бромид), вторая — ИГКС/ДДБА — будесонид/формотерол. В группе пациентов ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам+ХОБЛ клиническая оценка состояния проводилась по выраженности одышки, кашля, САТ-теста и общему состоянию по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) исходно и через 3 мес терапии, с последующим определением эффективности терапии ТБ (рис. 2).

Через 3 мес наблюдения пациентов с ТБ ЛЧ+ХОБЛ отмечалась положительная динамика в обеих группах по всем критериям. Лучший эффект по критериям одышки, кашля и динамике САТ-теста отмечался в группе ИГКС/ДДБА (см. рис. 2).

Подтверждение преимуществ безопасности и клинической эффективности комбинированной терапии ИГКС/ДДБА с включением ингаляционного глюкокортикостероида получено при оценке через 6 мес: частота негативации мазка в группе ИГКС/ДДБА 100% против 83,3% в группе КДАХ ($Z=-3,72$; $p=0,000$), прекращения бактериовыделения 95,5% против 79,2%, соответственно ($Z=-2,22$; $p=0,026$), закрытие полостей распада в группе ИГКС/ДДБА наблюдалось у 95,5% пациентов, в группе КДАХ — у 79,2% ($Z=-2,53$; $p=0,011$).

Пациенты 3-й группы (ТБ МЛУ+ХОБЛ) в зависимости от характера бронходилатирующей терапии были

разделены на две подгруппы, одна из которых получала КДАХ, другая ИГКС/ДДБА в интенсивную фазу течения ТБ (180 доз), эффективность терапии для ХОБЛ оценивалась через 3 мес, по конечным точкам лечения ТБ через 9 мес наблюдения (рис. 3).

Дополнение к химиотерапии ТБ бронходилатирующих препаратов по поводу лечения ХОБЛ сопровождалось выраженной клинической эффективностью, проявляющейся уменьшением выраженности кашля, одышки, САТ-теста и улучшением общего состояния в обеих группах, более выраженную динамику отмечали пациенты на фоне комбинированной терапии ИГКС/ДДБА. Негативация мазка через 9 мес наблюдения отмечена у 100,0% пациентов в группе ИГКС/ДДБА и 90,9% КДАХ ($Z=-3,66$; $p=0,000$), прекращение бактериовыделения — у 100,0% и 63,6% соответственно ($Z=-2,36$; $p=0,018$).

Обсуждение результатов

Преимущественным по бронходилатирующему эффекту у пациентов ТБ+ХОБЛ оказался комбинированный препарат ДДАХ/ДДБА. По-видимому, за счет одновременного действия на два механизма бронхообструктивного синдрома (блокада М-холинорецепторов и активация β_2 -адренорецепторов) при дополнительном уменьшении количества мокроты, что также может способствовать минимизации бронхообструкции. Длительное 24-часовое действие препарата реализовалось в однократном приеме всей суточной дозы, что исключало неадекватность дозировки, нарушение режима приема, пропуски приема, колебания концентрации препарата к крови.

Использование ИГКС в дополнение к ДДБА для коррекции бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ сопровождалось положительной клинической

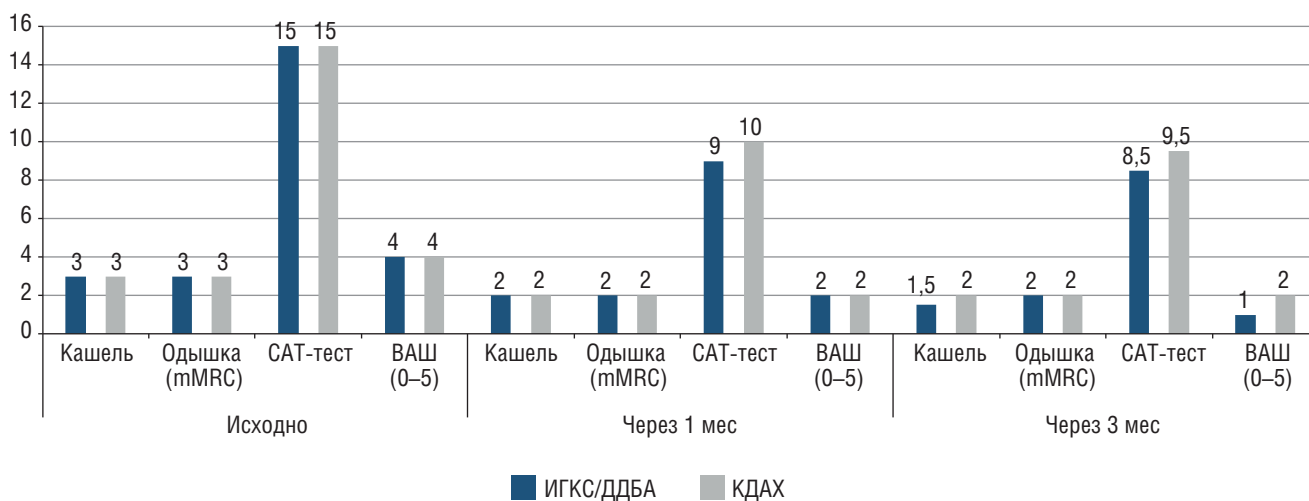


Рис. 2. Показатели клинической эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких в группе ТБ ЛЧ+ХОБЛ

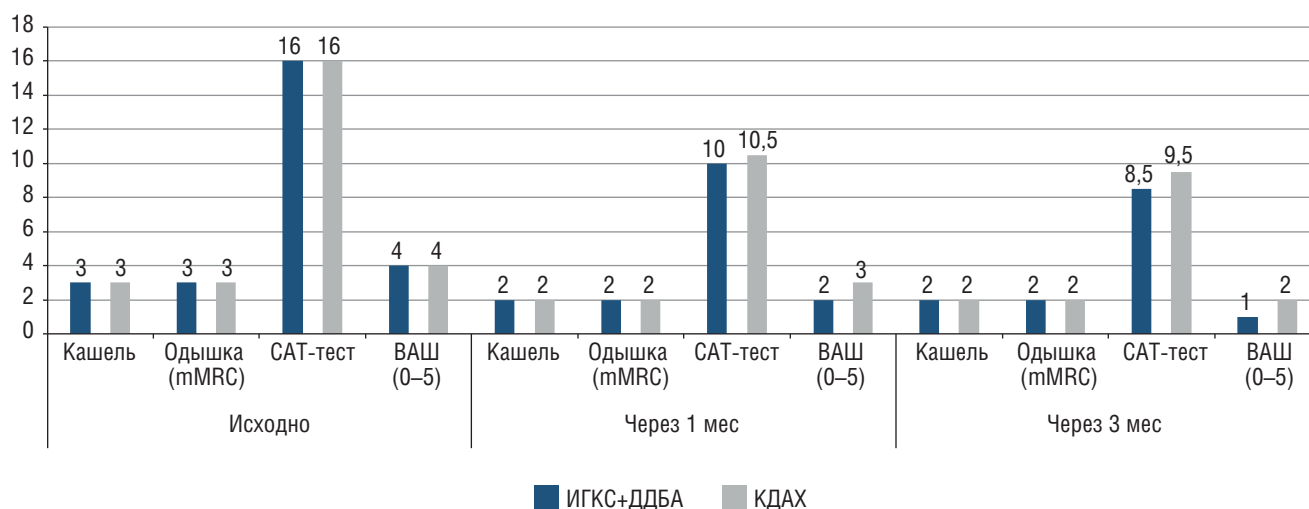


Рис. 3. Показатели эффективности различных вариантов терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов ТБ МЛУ+ХОБЛ

динамикой в виде минимизации одышки, кашля и улучшения общего самочувствия, оцениваемые по САТ-тесту и ВАШ, при одновременном увеличении количества лиц, достигших негативации мазка за период наблюдения в сравнении с пациентами, принимавшими только КДАК. За счет основного противовоспалительного и дополнительных эффектов ИГКС удалось достичь повышения эффективности лечения основного заболевания ТБ, что позволяет рассматривать возможность назначения данной группы препаратов у пациентов ТБ+ХОБЛ в интенсивную фазу лечения ТБ. Побочных эффектов, которые требовали бы отмены препаратов, от приема ИГКС пациентами в группе исследования не отмечено.

Заключение

Применение индивидуализированной фармако-терапевтической тактики для коррекции бронхообструктивного синдрома у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и ХОБЛ с использованием ИГКС в интенсивную фазу течения ТБ позволило не только улучшить соматическое состояние пациентов за счет уменьшения одышки, кашля, САТ-теста (как комплексного показателя субъективной оценки состояния пациента), но и увеличить эффективность терапии ТБ за 6–9 мес наблюдения без усиления противотуберкулезной терапии, при отсутствии случаев прогрессирования туберкулезного процесса и развития побочных эффектов за период лечения.

Список литературы

1. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., Яушев М.Ф., Визель И.Ю. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы. Практическая пульмонология 2018; (1): 33–42 [Vizel' A.A., Alekseev A.P., Shmelev E.I., Yaushev M.F., Vizel' I. Yu. Broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis: an analytical review of the literature. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (1): 33–42 (In Russ.)].
2. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины 2017; 6 (10): 60–70 [Hanin A.L., Kravec S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an urgent problem in real practice (literature review). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2017; 6 (10): 60–70 (In Russ.)].
3. Шувалова Л.С., Шувалов С.Д., Булудова М.В., Мехтиев Т.Т., Эфендиева Э.С. Негативное влияние ХОБЛ на течение туберкулеза. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2020; 5 (10): 174. [Shuvalova L.S., Shuvalov S.D., Buludova M.V., Mekhtiev T.T., Efendieva E.S. The negative impact of COPD on the course of tuberculosis. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij* 2020; 5 (10): 174 (In Russ.)].
4. Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 1.1 (14): 135–140 [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and Tuberculosis: Is There a Link? *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2019; 1.1 (14): 135–140 (In Russ.)].
5. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багешева Н.В., Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Мордык Д.И., Моисеева М.В. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2020; (2): 74–81 [Nebesnaya E. Yu., Bahshieva L.I., Bagisheva N.V., Dubrovskaya I.I., Zenkova L.A., Mordyk D.I., Moiseeva M.V. The results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonology department of a general somatic hospital. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza* 2020; (2): 74–81 (In Russ.)].
6. Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2020; 30 (3): 305–311. [Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Yu., Bahshieva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-

- acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya* 2020; 30 (3): 305–311 (In Russ.).
7. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015: 240 [Ftiziatriya. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 240 p. (In Russ.)].
 8. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>.
 9. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2021. 94 с. [Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih: Klinicheskie rekomendacii. Russian Respiratory Society. Moscow: 2018. Dostupno na: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2019/08/Hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih.pdf>. [Data obrashcheniya: 18.11.20 (In Russ.)].
 10. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (S59): RA4524.
 11. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога. *Сибирский Консилиум* 2002; (2): 18–22 [Kononov A.V., Livzan M.A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. *Sibirskij Konsilium* 2002; (2): 18–22 (In Russ.)].
 12. Драккина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018; 13 (1-2): 259–271 [Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Moiseev S.V., Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. The first Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2018; 13 (1-2): 259–271 (In Russ.)].
 13. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD* 2014; (12): 963–974.
 14. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. (<http://www.ginasthma.com>).
 15. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D., Maltais F., Bourbeau J., Goldstein R. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; (146): 545–555. (<http://www.ginasthma.com>).
 16. Welte T., Miravittles M., Hernandez P., Eriksson G., Peterson S., Polanowski T. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; (180): 741–750 (<http://www.ginasthma.com>).
 17. Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., Алтынова Е.И., Пугачев А.Н., Иванова О.Г., Моисеева М.В., Мороз Я.А., Жуева Л.А. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы. *Медицинский альманах* 2018; 53 (2): 33–37 [Bagisheva N.V., Nesterova K.I., Mordyk A.V., Altynova E.I., Pugachev A.N., Ivanova O.G., Moiseeva M.V., Moroz Ya.A., Zhueva L.A. The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system. *Medicinskij al'manah* 2018; 53 (2): 33–37 (In Russ.)].
 18. Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., Алтынова Е.И., Пугачев А.Н., Иванова О.Г., Моисеева М.В., Трухан Д.И., Мороз Я.А., Жуева Л.А. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких: результаты открытого проспективного исследования. *Фарматека* 2018; 356 (3): 60–64 [Bagisheva N.V., Nesterova K.I., Mordyk A.V., Altynova E.I., Pugachev A.N., Ivanova O.G., Moiseeva M.V., Truhan D.I., Moroz Ya.A., Zhueva L.A. Functional and cytological disorders in patients with tuberculosis and a combination with chronic obstructive pulmonary disease: results of an open prospective study. *Farmateka* 2018; 356 (3): 60–64 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 18.04.2022 г.

Сведения об авторах:

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

Багешева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ppi100@mail.ru; ORCID 0000-0003-3668-1023;

Викторова Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID 0000-0003-3458-9346;

Ситникова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8а; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru; ORCID 0000-0001-5071-8887;

Ароян Анна Робертовна — ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: anna.arojan@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3719-2240;

Батищева Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера; 644050, Омск, Целинная ул., д. 2; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru; ORCID 0000-0001-5071-8887.