

Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопиррония бромидом пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких

М.Ф. Яушев^{1*}, А.П. Алексеев²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Несмотря на существенные успехи в борьбе с туберкулёзом, количество его новых случаев в мире остаётся относительно стабильным и составляет более 10 млн ежегодно. Хроническая обструктивная болезнь лёгких негативно влияет на качество жизни больных туберкулёзом лёгких и снижает эффективность химиотерапии. Коррекция бронхообструктивного синдрома при туберкулёзе лёгких остаётся актуальной задачей.

Цель. Оценить острую пробу с гликопиррония бромидом, динамику показателей внешнего дыхания в течение 24 ч после ингаляции, а также влияние 2–3-месячного курса лечения гликопиррония бромидом на параметры внешнего дыхания и качество жизни больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование 38 больных активным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких на фоне противотуберкулёзной химиотерапии. Выполнена оценка параметров внешнего дыхания до ингаляции, через 15, 30, 120 мин, 23 ч 45 мин после однократной ингаляции гликопиррония бромида, а также после 1, 2 и 3 мес лечения. Качество жизни оценивали по вопросам CAT (от англ. COPD Assessment Test — тест для оценки хронической обструктивной болезни лёгких), SF-36 (от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire — краткая форма опросника для оценки качества жизни), SGRQ (от англ. St. Georges Respiratory questionnaire — вопросник госпиталя Святого Георгия).

Результаты. Однократная ингаляция 50 мкг гликопиррония бромида привела к достоверному приросту объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду на +15,2%, +18,3%, +22,8% и +11,2% соответственно через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин. Динамика объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду после 1, 2 и 3 мес лечения составила соответственно +13,1%, +9,3% и +11,7%. Общий балл CAT через 3 мес снизился на 7. Интегральный показатель психического здоровья SF-36 увеличился на 9,2 балла. Выявлено снижение параметров SGRQ: симптомов — на 21,7 балла, физической активности — на 14,8 балла, влияния — на 18,2 балла.

Вывод. Гликопиррония бромид в виде ингаляции 50 мкг 1 раз в день можно рекомендовать для лечения больных активным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Ключевые слова: туберкулёз, ХОБЛ, гликопиррония бромид, ОФВ₁, SF-36, SGRQ.

Для цитирования: Яушев М.Ф., Алексеев А.П. Оценка острой пробы и эффективности курсового лечения гликопиррония бромидом пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с туберкулёзом лёгких. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):143–152. DOI: 10.17816/KMJ2022-143.

*Для переписки: umukgmu@rambler.ru
Поступила 25.09.2021; принята в печать 29.10.2021;
опубликована 15.02.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: umukgmu@rambler.ru
Submitted 25.09.2021; accepted 29.10.2021;
published 15.02.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-143

Assessment of the acute bronchodilator test and the efficacy of the course of treatment with Glycopyrronium bromide in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary diseaseM.F. Yaushev^{1*}, A.P. Alexeev²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Republic Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Kazan, Russia**Abstract**

Background. Despite significant progress in the fight against tuberculosis, the number of new cases in the world remains relatively stable, and amounts are more than 10 million annually. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) negatively affects the quality of life in patients with pulmonary tuberculosis and reduces the effectiveness of chemotherapy. Correction of bronchial obstruction in pulmonary tuberculosis remains an actual problem.

Aim. To assess the acute bronchodilator test with glycopyrronium bromide, pulmonary function test parameters changing within 24 hours after inhalation, as well as the effect of a 2–3-month course of treatment with glycopyrronium bromide on the same parameters and the quality of life in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. A prospective cohort study of 38 patients with active pulmonary tuberculosis associated with the chronic obstructive pulmonary disease treated with anti-tuberculosis chemotherapy was carried out. The pulmonary function test parameters were assessed before inhalation, 15, 30, 120 min, 23 h 45 min after a single inhalation of glycopyrronium bromide, as well as after 1, 2 and 3 months of treatment. Quality of life was assessed by using CAT (COPD Assessment Test), SF-36 (Short Form-36 Health Survey Questionnaire), SGRQ (St. Georges Respiratory questionnaire).

Results. A single inhalation of 50 µg glycopyrronium bromide led to a significant increase in forced expiratory volume in 1 second by +15.2%, +18.3%, +22.8% and +11.2% after 15, 30, 120 minutes and 23 h 45 min, respectively. The change in forced expiratory volume in 1 second after 1, 2 and 3 months of treatment was +13.1%, +9.3% and +11.7%, respectively. The overall CAT score after 3 months decreased by 7. The mental health index SF-36 increased by 9.2 points. A decrease in SGRQ parameters was revealed: symptoms — by 21.7 points, physical activity — by 14.8 points, impact — by 18.2 points.

Conclusion. Inhaled glycopyrronium bromide 50 µg once daily can be recommended for the treatment of patients with active pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: tuberculosis, COPD, glycopyrronium bromide, FEV1, SF-36, SGRQ.

For citation: Yaushev MF, Alexeev AP. Assessment of the acute bronchodilator test and the efficacy of the course of treatment with Glycopyrronium bromide in patients with pulmonary tuberculosis associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):143–152. DOI: 10.17816/KMJ2022-143.

Актуальность

Несмотря на существенные успехи в борьбе с туберкулёзом (ТБ) в последние десятилетия, количество новых случаев ТБ в мире остаётся относительно стабильным и составляет более 10 млн ежегодно [1]. Наряду с проблемой ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, ТБ у больных ВИЧ-инфекцией¹, в последнее время всё больше внимания уделяют проблеме коморбидности при ТБ [2, 3].

Бронхообструктивный синдром (БОС) при ТБ лёгких (ТБЛ) в зависимости от клинической формы, по данным публикаций, диагностируют с частотой от 52,7 до 88,2% [4, 5]. Причиной развития БОС при ТБ бывает как собственно ТБЛ, так и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [5]. Опубликованные данные

свидетельствуют о том, что ХОБЛ негативно влияет на качество жизни больных ТБЛ, снижает эффективность химиотерапии [6, 7]. Коррекция БОС при ТБЛ остаётся актуальной задачей.

Бронхолитическая терапия больных ТБЛ с БОС приводит к клиническому улучшению — снижению тяжести одышки, повышению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике показателей внешнего дыхания, улучшению качества жизни больных [4]. Опубликованы данные о положительном влиянии длительной терапии бронхолитиками на эффективность противотуберкулёзной химиотерапии [8, 9]. Ранее были предложены схемы бронхолитической терапии при ТБЛ с БОС [10].

За последнее десятилетие в арсенале средств бронхолитической терапии появилось много новых лекарственных препаратов [11]. Гликопиррония бромид (ГБ) относится к препара-

¹ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

там базисной терапии больных ХОБЛ, группе длительно действующих антихолинэргиков с сохранением эффекта в течение 24 ч после однократной ингаляции [12].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, длительно действующие антихолинэргики можно использовать при лечении ХОБЛ в виде как монотерапии, так и фиксированной комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами и/или длительно-действующими β -агонистами. Длительно действующим антихолинэргикам отдают предпочтение в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений [13].

Цель

Цель исследования: оценить острую пробу с ГБ (однократная ингаляция 50 мкг «Сибри бризхалер»), динамику показателей внешнего дыхания в течение 24 ч после ингаляции, а также влияние 2-месячного курса лечения ГБ в виде ингаляции 50 мкг 1 раз в день на параметры внешнего дыхания и качество жизни больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование 38 больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ, находившихся на стационарном этапе лечения в Республиканском клиническом противотуберкулёзном диспансере Минздрава Республики Татарстан в 2017–2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- подтверждённый диагноз ТБЛ;
- наличие ХОБЛ по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) [объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) <70%] после острой пробы с бронхолитиком в сочетании с длительным стажем курения сигарет;

- удовлетворительное общее состояние;
- согласие с необходимостью длительного приёма бронхолитика;

- способность правильно выполнять дыхательные манёвры при исследовании ФВД.

Критерии исключения:

- бронхиальная астма;
- тяжёлое состояние;
- кровохарканье и/или лёгочное кровотечение;
- острая фаза инфаркта миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность;
- одышка в покое;
- проведённые торакальные операции;
- экссудативный туберкулёзный плеврит;

- тяжёлые побочные действия ГБ;
- отказ от курсового приёма ГБ;
- внелёгочный ТБ.

Получено информированное согласие пациентов на проведение необходимого обследования и лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулёза (протокол №4/2 от 30.12.2019).

В план обследования, помимо рекомендованных согласно стандарту обследования больных ТБЛ клинического, рентгенологического (включая компьютерную томографию высокого разрешения), микробиологического, лабораторного, инструментального, входили проведение острой пробы с ГБ (однократно 50 мкг в виде ингаляции порошка), оценка ФВД до ингаляции, через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин (на следующий день) после ингаляции ГБ. Оценка ФВД включала проведение спирометрии, петли поток-объём форсированного выдоха, бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности лёгких по методу одиночного вдоха (Medical Graphics Elite, США).

Исследование ФВД через 23 ч после ингаляции ГБ повторяли в динамике через 30, 60 и 90 дней после начала курсового лечения ГБ. Контроль приёма пациентом бронхолитика осуществлял средний медперсонал, включая еженедельный контроль над выдачей капсул для ингаляции. Клиническое обследование пациентов включало исходное и ежемесячное заполнение анкеты для проведения теста оценки ХОБЛ (CAT — от англ. COPD Assessment Test), оценку по шкале тяжести одышки (mMRC — от англ. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), оценку по краткой форме опросника для оценки качества жизни (SF-36 — от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire) и вопросу госпитализации Святого Георгия (SGRQ — от англ. St. Georges Respiratory questionnaire).

Статистический анализ проведён с использованием пакета Statistica 6,0 с расчётом средних величин и стандартного отклонения (SD), применением дисперсионного и корреляционного анализа, парного критерия Стьюдента при уровне достоверности $p < 0,05$.

Средний возраст по группе в целом был $51,3 \pm 11,6$ года, преобладали мужчины (92,1%, 35 больных), что характерно для больных ХОБЛ. Чаще диагностировали новый случай ТБЛ (47,4%, 18 человек), реже, но в равной степени выявляли рецидив ТБЛ (26,3%, 10 больных) и хронический ТБЛ (23,7%, 9 пациентов). Таким образом, приблизительно поровну ХОБЛ диагностировали у больных вновь выявленным

ТБЛ, с одной стороны, и рецидивом или хроническим случаем ТБЛ — с другой.

В структуре диспансерного учёта преобладали больные активным ТБЛ — группы IА и IБ, соответственно 50,0% (19 больных) и 23,7% (9 пациентов). Больных хроническим ТБЛ (группа диспансерного учёта IIА) было 9 (23,7%). У 1 больного был диагностирован неактивный ТБЛ в виде метатуберкулёзного пневмосклероза.

Среди впервые выявленных больных и в целом по группе преобладал инфильтративный ТБЛ (60,5%, 23 человека), реже диагностировали фиброзно-кавернозный ТБЛ (26,3%, 10 пациентов), что вместе с кавернозным ТБЛ (2,63%, 1 больной) составило около 1/3 всех больных. Остальные клинические формы ТБЛ встречались реже — диссеминированный ТБЛ (5,3%, 2 пациента), казеозная пневмония (2,63%, 1 человек). Больные деструктивным ТБЛ составили 68,4% (26 пациентов). Бактериовыделение (всеми методами) выявлено у 27 (71,1%) больных. ТБ с множественной лекарственной устойчивостью был установлен у 10 (52,6%) больных, с широкой лекарственной устойчивостью — у 2 (5,3%) человек. О наличии исходно выраженной интоксикации свидетельствовала высокая скорость оседания эритроцитов (34,2±19,5 мм/ч).

Результаты

На основе результатов спирометрии, включая острую пробу с ГБ, клинической оценки состояния больных по САТ-тесту, оценки выраженности одышки по шкале mMRC проведена стратификация по тяжести ХОБЛ.

В соответствии со спирометрической классификацией в группе преобладали больные среднетяжёлой ХОБЛ (68,4%), тяжёлая (15,8%) и очень тяжёлая (2,6%) ХОБЛ встречалась реже.

Согласно классификации ХОБЛ больных с типами А (26,3%, 10 человек) и В (52,6%, 20 пациентов) с низкой частотой обострений было больше, чем типами С (7,9%, 3 человек) и D (13,2%, 5 пациентов) с высокой частотой обострений и плохим прогнозом. Больных редко госпитализировали в связи с тяжёлым обострением ХОБЛ в течение последнего года.

Среднее значение по группе общего результата САТ-теста составило более 10 (13,3±7,6) баллов. Преобладали больные с незначительным (36,8%, 14 человек) и умеренным (44,7%, 17 пациентов) негативным влиянием ХОБЛ на состояние здоровья. Сильное (21–30 баллов) и очень сильное (более 30 баллов) негативное влияние ХОБЛ отмечено соответственно у 6 (15,8%) и 1 (2,63%) пациента.

Таблица 1. Параметры спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности лёгких больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких на момент включения пациентов в исследование

Параметр	Абс. (n=38), M±SD	% д.в. (n=38) M±SD
ФЖЕЛ, л	3,1±0,68	71,2±15,86
ОФВ ₁ , л	1,79±0,49	52,3±13,84
ОФВ ₁ (после бронхолитика), л	2,08±0,52	61,02±14,71
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	57,2±10,59	—
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (после бронхолитика), %	58,7±12,78	—
ПОС, л/с	4,0±1,14	46,1±13,95
МОС ₂₅ , л/с	2,3±1,0	35,8±14,8
МОС ₅₀ , л/с	1,16±,57	27,1±11,84
МОС ₇₅ , л/с	0,5±,27	35,1±18,10
Raw tot, кПа/л/с	0,25±0,15	176,0±110,7
ОЕЛ, л	6,29±1,08	100,0±16,06
ООЛ, л	2,71±0,88	142,5±44,93
ООЛ/ОЕЛ, %	41,99±12,38	141,86±36,46
DLCO (SB), мМ/мин/кПа	4,95±2,05	52,3±19,16
DLCO/Va, мМ/мин/кПа/л	1,01±0,33	67,64±20,60

Примечание: д.в. — должная величина; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС — пиковая объёмная скорость; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальные объёмные скорости на уровне ФЖЕЛ 25, 50 и 75% соответственно; Raw tot — общее сопротивление дыхательных путей; ОЕЛ — общая ёмкость лёгких; ООЛ — остаточный объём лёгких; DLCO — диффузионная способность лёгких по CO; DLCO/Va — удельная DLCO.

Проведена оценка выраженности дыхательной недостаточности по шкале mMRC. У большинства больных одышка была лёгкой (60,5%, 24 человека — MRC1) или средней (21,1%, 8 пациентов — MRC2) степени тяжести и только в 5,3% (2) и 10,5% (4) случаев соответствовала тяжёлой (MRC3) и крайне тяжёлой (MRC4). Одышка возникала только при значительной физической нагрузке у 1 (2,6%) больного (MRC0).

Подавляющее большинство больных было «злостными» курильщиками, индекс курильщика в среднем по группе составил 30,9±17,5, что свидетельствует о высоком риске развития не только ХОБЛ, но и онкологических заболеваний.

Проведено исследование ФВД, включая спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности лёгких по методу одиночного выдоха до включения в исследование (табл. 1), а также в динамике.

В целом по группе были выявлены обструктивные нарушения средней тяжести, отноше-

ние $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (%) до и после острой пробы с бронхолитиком было значительно ниже 70%, что является необходимым условием для постановки диагноза ХОБЛ. Наряду с этим отмечено увеличенное в сравнении с нормой (120% д.в.) общее сопротивление дыхательных путей.

Значение общей ёмкости лёгких в среднем по группе находилось в рамках условной нормы. Нормальная величина общей ёмкости лёгких в сочетании с высоким значением остаточного объёма лёгких как проявлением «воздушной ловушки» и увеличением соотношения «остаточный объём лёгких/общая ёмкость лёгких» свидетельствует в пользу преобладания смешанного обструктивно-рестриктивного типа вентиляционных нарушений у больных. Рестриктивные нарушения обусловлены наличием у ~1/3 больных хронического и/или распространённого ТБЛ. Эти нарушения ФВД следует рассматривать как специфические для ТБЛ в сочетании с ХОБЛ.

Низкое исходное значение диффузионной способности лёгких по $СО$ ($52,3 \pm 19,16\%$ д.в.) по группе в целом в сочетании с низким значением удельной диффузионной способности лёгких по $СО$ ($67,64 \pm 20,60\%$ д.в.) свидетельствовала о наличии истинных диффузионных нарушений, что может быть связано как с наличием эмфиземы лёгких, так и с инфильтративными и/или фиброзными изменениями лёгочной ткани в связи с ТБЛ.

По данным компьютерной томографии высокого разрешения эмфизема была выявлена у 65,8% больных, причём эмфизематозные буллы имели диффузное расположение (во всех долях) у 43,7%, а мультифокальное (в нескольких долях) — у 28,1% больных.

Проведён анализ взаимосвязи особенностей ТБЛ (по классификации случая) и вентиляционных параметров, отражающих тяжесть обструктивных нарушений. Величина $ОФВ_1$ была снижена во всех группах и составила в группе с новым случаем, рецидивом и хроническим ТБЛ соответственно $54,1 \pm 11,35$; $55,5 \pm 14,69$ и $44,9 \pm 16,9\%$ д.в. (различие между группами недостоверно; $F=1,18$, $p=0,33$). Величина остаточного объёма лёгких была умеренно увеличена в этих группах и составила соответственно $137,4 \pm 36,60$; $148,9 \pm 28,85$ и $144,1 \pm 73,56\%$ д.в., но различия между группами не выявлены ($F=0,17$, $p=0,91$). Величина общей ёмкости лёгких была в пределах условной нормы во всех группах и составила соответственно $99,4 \pm 13,79$; $106,6 \pm 15,79$ и $91,7 \pm 18,02\%$ д.в. ($F=2,05$, $p=0,12$).

Во всех подгруппах преобладали больные со среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ (соглас-

но спирометрической классификации): в группе новых случаев ТБЛ — соответственно 72,2 и 16,7%, при рецидивах — 90,0 и 0,0%, при хроническом ТБ — 33,3 и 33,3% ($\chi^2=10,03$, $p=0,347$). Таким образом, различие между группами по тяжести ХОБЛ не выявлено.

Проведены оценка острой пробы с ГБ (до и через 15 мин после ингаляции) и исследование динамики параметров вентиляции через 30, 120 мин и 23 ч 45 мин (результаты статистического анализа отражены в табл. 2).

Однократная ингаляция 50 мкг ГБ приводила к улучшению в течение дня большинства вентиляционных показателей и показателей бронхиальной проходимости (см. табл. 2). Было отмечено клинически значимое (более 12% исходного) увеличение $ОФВ_1$ уже через 15 мин. Через 30 мин положительная динамика $ОФВ_1$ нарастала и достигала своего максимума через 120 мин. Прирост $ОФВ_1$ сохранялся и на следующий день через 23 ч 45 мин с момента ингаляции.

Аналогичные изменения были выявлены для ПОС и $МОС_{50}$ (см. табл. 2). Динамика ПОС нарастала с 15 до 120 мин с +9,2 до +22,1% и оставалась положительной на следующий день (+10,9%). Динамика $МОС_{50}$ в течение дня была более 15% исходного значения и через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин составила соответственно +42,0; +23,3; +37,1 и +21,0%.

Положительная динамика ФЖЕЛ в течение дня составила через 15, 30, 120 мин и 23 ч 45 мин +17,5; +17,3; +20,5 и +6,36% соответственно, что может быть обусловлено нормализацией структуры общей ёмкости лёгких за счёт снижения остаточного объёма лёгких (уменьшение выраженности «воздушной ловушки») (см. табл. 2).

Что касается эффекта ГБ при курсовом лечении (1–3 мес), то и здесь отмечена положительная динамика как параметров, связанных с бронхиальной проходимостью ($ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$), так и ФЖЕЛ (см. табл. 2). После 1, 2 и 3 мес лечения ГБ динамика составила для $ОФВ_1$ +13,1; +9,3 и +11,7% соответственно; для ПОС — +16,5, +14,1 и +20,8%; для $МОС_{50}$ — +12,8; +16,16 и +21,8%; для ФЖЕЛ — +12,78; +5,77 и +6,12% соответственно.

Таким образом, как на протяжении 1-го дня после ингаляции ГБ, так и после 2–3 мес курсового лечения зарегистрирована клинически значимая положительная динамика вентиляционных показателей.

Проведена оценка динамики параметров бодиплетизмографии (табл. 3). Отмечено снижение общего сопротивления дыхательных путей

Таблица 2. Исходные значения и динамика показателей спирометрии после ингаляции 50 мкг гликопиррония бромидом у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (критерий Стьюдента, парное сравнение)

Показатель	ФЖЕЛ, л, М±SD	ОФВ ₁ , л, М±SD	ПОС, л/с, М±SD	МОС ₅₀ , л/с, М±SD
Исходно, до гликопиррония бромида (n=38)	3,13±0,68	1,79±0,49	4,00±1,13	1,16±0,57
Через 15 мин (n=38)	3,66±1,042*	2,04±0,98*	4,28±1,28	1,60±0,75*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+17,53±30,1	+15,2±13,93	+9,21±23,18	+42,04±35,29
t, p	t=3,87, p=0,0004	t=7,48, p=0,0001	t=2,29, p=0,027	t=7,51, p=0,00001
Через 30 мин (n=38)	3,66±1,02*	2,08±0,52*	4,43±1,24	1,41±0,71*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+17,36±0,28	+18,35±16,82	+13,15±21,2	+23,29±35,29
t, p	t=4,09, p=0,0002	t=7,37, p=0,0001	t=4,02, p=0,003	t=3,34, p=0,002
Через 120 мин (n=38)	3,76±1,04	2,16±0,55*	4,78±1,23	1,55±,79*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+20,54±29,79	+22,8±17,7	+22,08±21,89	+37,07±39,18
t, p	t=4,73, p=0,0001	t=9,04, p=0,0001	t=7,69, p=0,0001	t=5,154, p=0,00001
Через 23 ч 45 мин (n=38)	3,31±0,74*	1,96±0,47*	4,39±1,28	1,35±0,54*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+6,36±12,71	+11,24±10,94	+10,95±15,99	+21,0±26,17
t, p	t=2,99, p=0,005	t=6,5, p=0,0001	t=4,02, p=0,0003	t=4,47, p=0,0001
Исходно	3,10±0,69	1,73±0,45	3,94±1,09	1,07±0,40
Через 1 мес (n=27)	3,50±0,93*	1,93±0,49*	4,46±1,17	1,16±0,49
Динамика по отношению к исходному значению, %	+12,78±19,24	+13,1±19,17	+16,48±28,35	+12,85±34,23
t, p	t=3,56, p=0,0014	t=3,73, p=0,0009	t=3,31, p=0,003	t=1,32, p=0,19
Исходно	3,19±0,73	1,82±0,39	4,13±1,02	1,14±0,39
Через 2 мес (n=21)	3,39±,89*	1,99±0,45*	4,67±1,19	1,32±0,52*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+5,77±9,49	+9,3±6,62	+14,08±15,51	+16,16±21,79
t, p	t=3,05, p=0,006	t=5,95, p=0,0001	t=3,80, p=0,001	t=3,25, p=0,004
Исходно	3,26±0,69	1,84±0,37	4,17±1,01	1,12±0,36
Через 3 мес (n=19)	3,47±,87*	2,05±0,50*	4,95±1,30	1,35±0,57*
Динамика по отношению к исходному значению, %	+6,12±9,91	+11,68±14,79	+20,76±25,05	+21,8±29,0
t, p	t=2,54, p=0,02	t=3,14, p=0,006	t=3,30, p=0,004	t=2,94, p=0,009

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1-ую секунду; ПОС — пиковая объёмная скорость; МОС₅₀ — максимальная объёмная скорость на уровне ФЖЕЛ 50%.

через 23 ч 45 мин после 1-й ингаляции ГБ на следующий день (–18,5%), через 1 мес (–15,1%) и 3 мес (–16,5%) курсового лечения. Снижение остаточного объёма лёгких как следствие уменьшения «воздушной ловушки» зарегистрировано через 23 ч 45 мин после ингаляции

ГБ, на 30-й день (–16,8%) и 90-й день (–11,2%). Изменение общего сопротивления дыхательных путей и остаточного объёма лёгких связано с бронхолитическим эффектом ГБ.

Изменения общей ёмкости лёгких через сутки, 30, 60 и 90 дней курсового лечения были

Таблица 3. Исходные значения и динамика показателей бодиплетизмографии после 23 ч 45 мин, 30, 60 и 90 дней ингаляции 50 мкг 1 раз в день гликопиррония бромидом у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (критерий Стьюдента, парное сравнение)

Параметр ФВД	Raw tot, кПа/л/с	ОЕЛ, л	ООЛ, л
Исходно	0,236±0,129	6,25±1,06	2,65±0,08
Через 23 ч 45 мин (n=37)	0,184±0,115	6,24±1,10	2,72±0,80
Динамика по отношению к исходному значению, %	-18,53±24,88	+0,51±0,12	-0,16±29,76
t, p	t=6,4, p=0,0001	p=0,95	p=0,65
Исходно	0,272±0,170	6,35±1,14	2,87±0,90
Через 1 мес (n=27)	0,221±0,146	6,23±1,17	2,41±1,12
Динамика по отношению к исходному значению, %	-15,17±25,56	-1,56±9,05	-16,84±28,19
t, p	t=3,01, p=0,006	p=0,34	t=3,51, p=0,002
Исходно	0,231±0,111	6,23±1,13	2,73±0,65
Через 2 мес (n=21)	0,196±0,074	6,37±1,15	2,52±0,90
Динамика по отношению к исходному значению, %	-10,0±29,02	+3,04±13,8	-3,5±42,31
t, p	t=1,96, p=0,06	p=0,44	p=0,36
Исходно	0,231±0,067	6,35±1,12	2,78±0,65
Через 3 мес (n=19)	0,164±0,060	6,31±1,14	2,46±0,73
Динамика по отношению к исходному значению, %	-16,55±36,68	-0,41±8,21	-11,2±18,27
t, p	t=3,08, p=0,006	p=0,74	t=2,59, p=0,018

Примечание: ФВД — функция внешнего дыхания; Raw tot — общее сопротивление дыхательных путей; ОЕЛ — общая ёмкость лёгких; ООЛ — остаточный объём лёгких.

недостовверными (см. табл. 3), что может быть обусловлено разнонаправленным характером влияния на этот параметр как ГБ, так и морфологических изменений лёгочной ткани в процессе химиотерапии.

Проведён статистический анализ корреляционной связи вентиляционных показателей в разных точках исследования. Выявлена достоверная положительная корреляция динамики ОФВ₁ через 15 мин после однократной ингаляции ГБ в 1-й день с динамикой ОФВ₁ через 30 мин ($r=+0,912$; $p=0,0001$), через 120 мин ($r=+0,913$; $p=0,0001$), через 23 ч 45 мин на 2-й день ($r=+0,578$; $p=0,009$) и через 1 мес лечения ГБ ($r=0,688$; $p=0,001$).

Проведено исследование качества жизни больных по САТ, SF-36, SGRQ исходно и после 3 мес курсового лечения ГБ.

Исходное (до лечения ГБ) значение доменов качества жизни по SF-36 по группе в целом отличалось от популяционных по России [14]: физическое функционирование — $63,9\pm26,3$ балла (по России 77,0); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, — $48,6\pm42,5$ (по России 53,8); ин-

тенсивность боли — $75,5\pm28,4$ (по России 61,3); общее состояние здоровья — $53,0\pm19,1$ (по России 56,5); жизненная активность — $61,5\pm21,1$ (по России 55,1); социальное функционирование — $75,7\pm29,5$ (по России 69,7); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, — $43,2\pm45,7$ (по России 57,2); психическое здоровье — $68,7\pm17,0$ (по России 58,8); физический компонент здоровья — $48,9\pm5,9$; компонент психического компонента здоровья — $53,2\pm9,6$ балла.

Компоненты качества жизни по SGRQ по группе в целом были ниже нормы и составили: симптомы — $51,5\pm19,65$ (норма 9–15); активность (физическая) — $50,6\pm21,44$ (норма 7–12), влияние (негативное влияние на эмоциональное состояние) — $36,1\pm23,85$ (норма 5–7).

В процессе лечения ГБ качество жизни больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ по большинству параметров улучшилось. Общий балл вопроса САТ через 3 мес лечения ГБ снизился на 7,0 баллов с $12,15\pm6,62$ (исходно) до $5,15\pm4,63$ ($t=-5,35$, $p=0,0001$) и стал ниже значимого порога в 10 баллов. Интегральный показатель психического здоровья анкеты SF-36 через 3 мес

лечения ГБ увеличился на 9,2 балла с $46,97 \pm 9,92$ (исходно; $n=19$) до $56,13 \pm 5,61$ (после 3 мес лечения; $t=3,91$, $p=0,001$). В то же время положительная динамика интегрального показателя физического здоровья анкеты SF-36 через 3 мес была незначительной [$+3,5$; соответственно $46,5 \pm 8,4$ ($n=19$) и $49,9 \pm 7,76$ балла ($t=1,69$, $p=1,67$)].

Через 3 мес лечения ГБ отмечено улучшение качества жизни по всем компонентам специфического вопросника SGRQ. Выраженность симптомов снизилась на 21,7 балла: $49,2 \pm 20,95$ ($n=17$) исходно и $27,4 \pm 13,42$ через 3 мес ($t=-5,9$, $p=0,0001$). Показатель снижения физической активности уменьшился на 14,8 балла: $46,6 \pm 18,99$ ($n=17$) исходно и $31,7 \pm 14,57$ через 3 мес ($t=-6,5$, $p=0,0001$). Показатель негативного влияния на эмоциональное состояние снизился на 18,2 балла: $34,4 \pm 21,67$ ($n=17$) исходно и $16,2 \pm 21,19$ через 3 мес ($t=-3,49$, $p=0,003$).

Обсуждение

Проблема коморбидности при ТБЛ очень актуальна. Наряду с ВИЧ-инфекцией, хроническими вирусными гепатитами, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом ХОБЛ относится к наиболее часто выявляемым сопутствующим заболеваниям [3]. У больных ТБЛ наличие ХОБЛ не только усугубляет имеющуюся симптоматику (кашель, общую слабость), но и приводит к развитию дыхательной недостаточности и снижению переносимости физической нагрузки [5].

Специфика БОС при ТБЛ в сочетании с ХОБЛ состоит в том, что сам ТБЛ при хроническом течении, рецидиве приводит к развитию бронхиальной обструкции, тем самым усугубляя обструктивные нарушения, обусловленные ХОБЛ [5]. Клиническая структура исследованной группы полностью отражает эту зависимость — больные вновь выявленным ТБЛ (47,4%), у которых БОС был вызван преимущественно ХОБЛ, были представлены в равной мере хроническим ТБЛ (23,7%) и рецидивом (26,3%), которые стали фактором развития БОС.

Анализ показал, что диагноз ХОБЛ был обоснован, поскольку параметр $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком был менее 70%, индекс курильщика в среднем по группе был более 30 (30,9), что свидетельствовало о высоком риске не только ХОБЛ, но и онкологических заболеваний у больных. Средний возраст больных по группе был старше 50 лет (51,3 года), что также характерно для ХОБЛ [13]. Преобладали больные со среднетяжёлой ХОБЛ (68,4%), типом В. По данным компьютерной томографии

высокого разрешения у ~78% была выявлена эмфизема, что наряду с фиброзными и инфильтративными изменениями в лёгких приводило к снижению диффузионной способности лёгких (52,3% д.в.).

В качестве средства бронхолитической терапии нами был использован ГБ, так как ранние исследования показали его эффективность у больных ХОБЛ [12], а возможность назначения длительно действующих антихолинергиков в виде монотерапии отражена в клинических рекомендациях Российского респираторного общества [13].

Исследование динамики параметров ФВД показало, что ГБ у больных ТБЛ в сочетании с ХОБЛ оказывал сходный эффект на состояние бронхиальной проходимости, что и у больных ХОБЛ без ТБЛ [12]. ГБ был эффективен в острой пробе, прирост $ОФВ_1$ через 15 мин ($+15,2\%$) и 30 мин ($+18,3\%$) был выше 12% исходного. Этот эффект достигал пика через 120 мин (22,8%) и держался на клинически значимом уровне через 23 ч 45 мин ($+11,24\%$). Эффект длительного приёма ГБ был также нами выявлен и составил $+9,3\%$ и $+11,7\%$ после 2 и 3 мес лечения соответственно. Результаты нашего исследования подтверждают ранее опубликованные данные об эффективности и характере действия ГБ у больных ХОБЛ [11].

Значимые для диагностики бронхиальной обструкции параметры бодиплетизмографии также положительно отреагировали на лечение ГБ. Так, через 1 и 3 мес произошло достоверное снижение как общего сопротивления дыхательных путей ($-15,17$ и $-16,55\%$ соответственно), так и остаточного объёма лёгких — выраженности «воздушной ловушки» ($-16,84$ и $-11,2\%$).

Положительный эффект ГБ был доказан путём анализа его влияния не только на показатели ФВД, но и на параметры качества жизни и теста САТ, что также согласуется с ранее опубликованными данными [11]. После 3 мес лечения ГБ было отмечено клинически значимое изменение выраженности симптомов ХОБЛ в виде снижения общего балла САТ ($-7,0$ баллов) ниже порога 10 баллов (негативное влияние ХОБЛ на здоровье больных), произошло улучшение качества жизни по SGRQ — снижение симптомов ХОБЛ ($-21,7$), физической активности ($-14,8$), негативного влияния ХОБЛ на эмоциональное состояние ($-18,2$).

Выводы

1. Однократная ингаляция 50 мкг гликопиррония бромида у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной

болезнью лёгких оказывала положительное влияние в течение дня на параметры внешнего дыхания.

2. Курсовое лечение гликопиррония бромидом ежедневно 50 мкг 1 раз в день в течение 1–3 мес у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких приводило к улучшению показателей бронхиальной проходимости.

3. Лечение гликопиррония бромидом приводило к улучшению параметров бодиплетизмографии.

4. По результатам использованных нами опросников, гликопиррония бромид оказывал положительное влияние на качество жизни больных туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

5. Гликопиррония бромид можно рекомендовать для курсового лечения больным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Участие авторов. М.Ф.Я. и А.П.А. — концепция, дизайн исследования, набор материала, анализ данных, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (access date: 19.09.2021).
2. Сковцова Е.С., Бородулина Е.А., Осадчук А.М. Инфильтративный туберкулёз лёгких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016;94(12):62–66. [Skvortsova ES, Borodulina EA, Osadchuk AM. Infiltrate pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and hiv infection (comorbidity and multimorbidity). *Tuberculosis and lung diseases*. 2016; 94(12):62–66. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66.
3. Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулёз и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):329–331. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Ivanova OG, Batishcheva TL. Tuberculosis and COPD: the problem of comorbidity. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014;9(4):329–331. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2014.09092.
4. Шмелёв Е.И., Куклина Г.М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Пульмонология*. 2005;(5):39–45. [Shmelev EI, Kuklina GM. Treatment of bronchial obstruction in patients with lung tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2005;(5):39–45. (In Russ.)]
5. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической меди-*

цины. 2017;10(6):60–70. [Khanin AL, Kravets CL. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice (review). *The Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2017;10(6):60–70. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.

6. Чушкин М.И., Мандрыкин Ю.В., Ярцев С.С., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Качество жизни у лиц, излеченных от туберкулёза лёгких. *Пульмонология*. 2010;(2):88–90. [Chushkin MI, Mandrykin YuV, Yartsev SS, Belevsky AS, Meshcheryakova NN. Quality of life of patients recovered from pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2010;(2):88–90. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2010-2-88-90.

7. Багешева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л., Безукладова А.С. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз как взаимоотягощающие заболевания. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2015;(6):21–22. [Bagisheva NV, Neganova YuA, Neganova NA, Mordyk AV, Ivanova OG, Batishcheva TL, Bezukladova AS. Chronic obstructive lung disease and tuberculosis as concurrent conditions. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(6):21–22. (In Russ.)]

8. Багешева Н.В., Мордык А.В., Нестерова К.И., Невесная Е.Ю., Ароян А.Р., Батищева Т.Л. Ингаляционные глюкокортикостероиды в комплексной терапии больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Лечебное дело*. 2020;(3):68–74. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Nesterova KI, Nebesnaya EYu, Aroyan AR, Batishcheva TL. Inhaled glucocorticosteroids for complex therapy of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Lechebnoe delo*. 2020;(3):68–74. (In Russ.)]

9. Шмелёв Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Международный медицинский журнал*. 2006;(4):54–58. [Shmelev EI. Treatment of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2006;(4):54–58. (In Russ.)]

10. Шмелёв Е.И., Куклина Г.М. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулёзом лёгких. *Проблемы туберкулёза*. 2001;7:36–40. [Shmelev EI, Kuklina GM. Modern principles of treatment of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza*. 2001;7:36–40. (In Russ.)]

11. Титова О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни лёгких стабильного течения. *РМЖ*. 2017;(11):808–814. [Titova ON. Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;(11):808–814. (In Russ.)]

12. Miravittles M, Beeh K-M, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clinical Investigation (London)*. 2014;4(12):1095–1111.

13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелёв Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.

14. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1):36–48.

[Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Rheumatology science and practice*. 2008;(1):36–48. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Яушев Марат Фаридович, докт. мед. наук, проф., каф. фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; umukgmu@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6485-3166>

Алексеев Алексей Петрович, глав. врач, ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер» МЗ РТ; guz.rkpd@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5334-2133>

Author details

Marat F. Yaushev, MD, D.Sc. (Med.), Prof., Depart. of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Russia; umukgmu@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6485-3166>

Alexey P. Alexeev, Chief Physician, Tatarstan Republican Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary; guz.rkpd@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5334-2133>