Сведения об авторах:

Цомартова Дибхан Асланбековна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии;
тел.: 89859982772, 84956297643; e-mail: dtsomartova@mail.ru

Черешнева Елизавета Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: 89852155570, 84956297643; e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Иванова Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: 89162452077, 84956297643; e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

Пашин Сергей Сергеевич, старший преподаватель кафедры; тел.: 89104326892, 84956297643; e-mail: pashinss@yandex.ru

Кузнецов Сергей Львович, кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 89037724037, 8495629764; e-mail: vakmedbiol@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.24-036.2-0025007(048.8)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>

ISSN – 2073-8137

ХОБЛ И ТУБЕРКУЛЕЗ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?

Н. В. Багишева¹, А. В. Мордык¹, Д. И. Мордык²

¹ Омский государственный медицинский университет, Россия

² Главное бюро медико-социальной экспертизы по Омской области, Россия

COPD AND TUBERCULOSIS: IS ANY COMMUNICATION?

Bagisheva N. V.¹, Mordyk A. V.¹, Mordyk D. I.²

¹ Omsk State Medical University, Russia

² Chief Bureau of Medical and Social Expertise in the Omsk Region, Russia

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез (ТБ) широко распространены, в связи с чем сочетание этих заболеваний встречается достаточно часто. ХОБЛ и ТБ имеют общие факторы риска: воздействие курения, биотоплива на дыхательные пути, низкий нутритивный статус, гиповитаминоз D. Нарушение местного иммунитета в бронхиальном дереве при ХОБЛ облегчает присоединение микобактерий туберкулеза, а распространенные туберкулезные процессы, захватывающие большой объем легочной ткани, и деструктивные формы способствуют усугублению бронхообструктивного синдрома. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении ХОБЛ у некоторых категорий пациентов может иметь неблагоприятные последствия в случаях с предшествующей историей ТБ. Понимание патогенетических процессов взаимовлияния заболеваний позволит разработать новые подходы к ведению данной категории пациентов, повлиять на инвалидизацию и смертность.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, факторы риска, механизмы развития, взаимовлияние

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and tuberculosis (TB) are widespread in groups of infectious and noncommunicable diseases, and therefore, the combination of these diseases in patients is often enough. COPD and TB have common risk factors: the effects of smoking, biofuel on the respiratory tract, low nutritional status, hypovitaminosis D. The violation of local immunity in the bronchial tree in COPD facilitates the attachment of mycobacterium tuberculosis, and the prevalent tuberculosis processes that capture large amounts of pulmonary tissue and destructive forms, contribute to aggravation of bronchial obstructive syndrome. The use of inhaled glucocorticosteroids in COPD treatment in some categories of patients may also have adverse effects in patients with a previous history of TB. Understanding the pathogenetic processes of disease interdependence will allow to develop new approaches to the management of this category of patients that will allow several progression of the disease and affect disability and mortality.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, risk factors, mechanisms of development, mutual influence

Для цитирования: Багишева Н. В., Мордык А. В., Мордык Д. И. ХОБЛ И ТУБЕРКУЛЕЗ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ? Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1.1):135-140. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>

For citation: Bagisheva N. V., Mordyk A. V., Mordyk D. I. COPD AND TUBERCULOSIS: IS ANY RELATIONSHIP? Medical News of North Caucasus. 2019;14(1.1):135-140. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070> (In Russ.)

БА – бронхиальная астма
БОС – бронхообструктивный синдром
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ОР – относительный риск

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ – отношение шансов
СГКС – системные глюкокортикостероиды
ТБ – туберкулез
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
IL – интерлейкины
TNF α – фактор некроза опухоли α

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится третьей по значимости причиной смертности населения 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]. При этом по отдельным странам она выглядит следующим образом: 8,2 % в Китае, 10,9 % в Японии, 19,6 % в США, 23,8 % в Южной Африке, до 26,1 % в Австралии. Смертность от ХОБЛ с 1990 года увеличилась на 12 % [1, 2, 3].

Тема хронической бронхолегочной патологии является актуальной еще по причине сохранения достаточно большого резервуара туберкулезной инфекции [4]. Туберкулез (ТБ) остается главной глобальной проблемой здравоохранения и затрагивает 8,8 млн человек ежегодно. Кроме того, постоянно растет число случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5, 6]. В 2015 году 6,1 млн новых случаев ТБ были выявлены и зарегистрированы. ТБ увеличился с 2013 по 2015 год, в основном из-за увеличения на 34 % в Индии [7, 8]. Именно ТБ является ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний, особенно в неразвитых и развивающихся странах [7, 8].

Несмотря на то что ТБ может возникнуть в любом органе или ткани [9], легочные формы встречаются наиболее часто [8]. Без лечения ТБ принимает хроническое течение, при этом пятилетняя выживаемость составляет 50 % [7]. Стандарт лечения туберкулеза является весьма эффективным, сопровождается быстрым купированием симптоматики и низкой частотой рецидивов, однако при его несоблюдении существенно снижается качество лечения [10, 11]. Несмотря на продолжительную медикаментозную терапию примерно две трети пациентов имеют в последующем различные нарушения легочной функции, самым частым из которых является бронхиальная обструкция.

Одновременно растет число пациентов с сочетанной патологией, в частности ХОБЛ и ТБ. Увеличение бремени ХОБЛ в ближайшие десятилетия, как это предсказывает ВОЗ, вызывает озабоченность в отношении борьбы, в том числе с туберкулезной инфекцией. Следовательно, дальнейшее изучение взаимодействия между этими двумя заболеваниями имеет важное значение для разработки дополнительных профилактических и контрольных стратегий и снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности населения как от ХОБЛ, так и от ТБ соответственно.

Варианты сочетания ХОБЛ и ТБ

Признаются общие факторы риска для обоих заболеваний: курение, ухудшение состояния иммунной системы. Кортикостероидная терапия у пациентов с ХОБЛ может увеличить риск развития ТБ. Напротив, ТБ легких может повысить вероятность последующего развития ХОБЛ даже после завершения эффективного лечения ТБ. Наблюдается двунаправленная взаимосвязь между этими заболеваниями легких, где каждое может выступать в качестве независимо-

го фактора риска для другого, что имеет важные последствия для соответствующего долгосрочного лечения ТБ и ХОБЛ [12].

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 формированию бронхообструктивного синдрома (БОС). БОС различной степени тяжести встречается практически при всех формах ТБ легких, часто его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 52,7 %, при инфильтративном – в 56,6 %, фиброзно-кавернозном – в 76,9 %, при диссеминированном – в 88,2 % случаев. Распространенность БОС среди лиц с посттуберкулезными изменениями в легких отмечается в 2–3 раза чаще, чем среди остального населения, составляет от 59,5 до 83,9 % и является одной из основных причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и смерти [4, 13, 14].

Различают 3 формы сочетания БОС с туберкулезом легких [15, 16, 17]: паратуберкулезный БОС (предшествующий туберкулезу легких) вследствие ХОБЛ или других причин; метатуберкулезный БОС, возникающий при длительно текущем активном ТБ легких; посттуберкулезный БОС, развивающийся после излечения активного ТБ на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких [18, 19, 20].

Бронхиальная обструкция, которая предшествует туберкулезу легких, чаще является проявлением ХОБЛ и диагностируется от 21 до 30 % случаев [18].

Метатуберкулезный БОС развивается при длительном течении туберкулеза в 75,8 % случаев [18]. Степень выраженности бронхиальной обструкции зависит от распространенности специфического процесса в легких. У больных с ограниченными процессами нарушения бронхиальной проходимости выявляются в 40,1 % случаев, а при распространенных изменениях – в 83,3 % случаев [18]. Посттуберкулезный БОС развивается, в том числе, при хирургическом лечении ТБ (кавернозного, фиброзно-кавернозного, цирротического, диссеминированного), когда в результате оперативного вмешательства нарушается архитектоника структурных элементов легочной ткани, происходит деформация бронхов [18, 21].

В настоящее время глобальная эпидемия ХОБЛ сталкивается с эпидемией ТБ во многих странах, в том числе со средним и низким уровнем заболеваемости ТБ. Имеется определенное количество исследований, доказывающих более высокую вероятность развития ТБ на фоне ХОБЛ, что предполагает наличие общих факторов риска, патогенетических механизмов, способствующих развитию обоих заболеваний. В Судане в течение полугода наблюдали группу пациентов с ТБ в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту. Средний возраст пациентов с предшествующим ТБ и в контрольной группе

составил соответственно $44,0 \pm 8,5$ и $44,5 \pm 8,6$ года, 27,2 % женщин в обеих группах. Хронические респираторные симптомы, такие как хронический кашель (ОШ 6,67; 95 % ДИ 2,98–14,90, $P < 0,001$) и наличие хронической обструкции дыхательных путей (ОШ 12,4; 95 % ДИ 1,56–98,40, $P = 0,02$) были тесно связаны у них с ТБ, что подтверждает развитие БОС на фоне ТБ, а также высокую вероятность формирования ХОБЛ в более молодом возрасте у лиц, перенесших ТБ [22, 23].

Таким образом, 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. Следовательно, при сочетанной патологии следует рассматривать комплексный подход к улучшению контроля и управления над общими условиями и факторами риска, влияющими на развитие обоих заболеваний [22, 23] для улучшения качества ведения пациентов и прогноза.

Единые факторы риска для туберкулеза и ХОБЛ

Тесное сочетание ХОБЛ и ТБ сопряжено с возможными общими факторами риска развития обоих заболеваний: курение, вдыхание дыма, промышленные аэрополлютанты, низкий социально-экономический статус.

В Швеции завершено исследование, в ходе которого в течение 16 лет наблюдали более 115 тысяч пациентов. Выявлено, что относительный риск развития активного ТБ был в 3 раза выше у пациентов с ХОБЛ, чем в контроле (ОШ 3,0; 95 % ДИ 2,4–4,0, $P < 0,005$) [24, 25]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ+ТБ в 2 раза увеличился риск смерти от всех причин в течение первого года после диагностики ТБ по сравнению с другими больными туберкулезом (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,2–4,1, $P < 0,005$). И наоборот, в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом наблюдается ассоциация между ранее перенесенным туберкулезом и развитием ХОБЛ в молодом возрасте до 40 лет (ОШ 3,05; 95 % ДИ 2,42–3,85, $P < 0,005$) [26]. Полученные данные усугубляют тревожную перспективу растущего бремени ХОБЛ в рамках увеличения заболеваемости ТБ, а ТБ, в свою очередь, может провоцировать прогрессирование ХОБЛ. От ХОБЛ во всем мире ежегодно умирает более 3 миллионов человек, в соответствии с данными ВОЗ [25], с последующим увеличением смертности в ближайшие десятилетия [27].

Курение табака – хорошо известный причинный фактор ХОБЛ [28]. Смертность при ХОБЛ, обусловленная курением, составляет 54 % для мужчин в возрасте от 30 до 69 лет и 52 % для мужчин старше 70 лет [29]. Курение также увеличивает риск возникновения ТБ. Представлены данные о том, что курение является значимым фактором риска присоединения микобактерий туберкулеза. Относительный риск заболеть туберкулезом у курящих выше, чем в группе некурящих – 1,73 [95 % ДИ 1,46–2,04] и 2,33 [95 % ДИ 2,15–3,28] соответственно [5]. Ассоциация курения с туберкулезной инфекцией и ХОБЛ подтверждены различными метаанализами [30].

Следующим по значимости фактором риска ХОБЛ после курения можно считать загрязнение воздуха в помещениях, вызванное дымом от сжигания биотоплива [31, 32]. Около 3 миллиардов человек в мире подвергаются воздействию дыма от сгорания биомассы, особенно это касается стран с низким уровнем жизни, где приготовление пищи происходит на открытом огне с использованием биотоплива. В этих

странах обращает на себя внимание высокая заболеваемость ХОБЛ среди женщин в сравнении с мужчинами [32]. В исследованиях, проведенных в Индии и Бразилии, дым от сгорания биомассы зарегистрирован как независимый фактор риска туберкулеза [25, 33].

Низкий нутритивный статус выделяют как еще один потенциальный фактор риска развития ХОБЛ, это оказывает влияние на состояние иммунной системы, развитие легких и дыхательной мускулатуры [31]. В других источниках показано, что недостаточное питание увеличивает риск возникновения ТБ, что связано также с недостатками иммунной системы.

Долгосрочные исследования в промышленно развитых странах и странах с низкими доходами указывают на более высокий риск смерти у больных туберкулезом по сравнению с населением в целом. Вероятным объяснением является развитие ХОБЛ, связанной с туберкулезом. Исследование, проведенное в Южной Африке в 2013 году, показало, что лишь 86 % пациентов с впервые диагностированным ТБ успешно завершили лечение и были выписаны из стационара. Поэтому в странах с низким уровнем жизни можно предположить наличие большего количества людей с низким нутритивным статусом, что увеличивает риск смерти от ТБ, особенно на фоне ХОБЛ. В странах с низким уровнем жизни для предупреждения распространения ТБ и ХОБЛ возможно введение социальных, политических, государственных программ для улучшения качества жизни, что само по себе приведет к снижению распространенности таких социально значимых заболеваний, как ХОБЛ и ТБ [25, 34].

Низкий нутритивный статус может рассматриваться не только как недостаток массы тела, но и как состояние, связанное с гиповитаминозом. В литературе имеются указания на положительную связь между содержанием витамина D в сыворотке крови и функцией легких (ОФВ₁) [31]. Недостаток витамина D также ассоциировался с нарушением развития легких, что в последующем вело к развитию ХОБЛ в более раннем возрасте [35, 36]. С другой стороны, витамин D играет важную роль в формировании иммунного ответа, в том числе на *M. Tuberculosis*. Формирование собственного барьера в организме от туберкулезной инфекции может зависеть от достаточности витамина D. Добавление витамина D к противотуберкулезной терапии позволяет ускорить негативацию мазка [35]. Данные предположения требуют дальнейшего изучения, возможно, и другие питательные вещества будут оказывать влияние на формирование легочной ткани, иммунной системы, противоинфекционной защиты.

Таким образом, наличие общих факторов риска развития ХОБЛ и ТБ не вызывает сомнений. К ним отнесено курение, вдыхание дыма при сгорании биотоплива, низкий нутритивный и социально-экономический статус. Причем предполагается потенциальное этиологическое перекрытие между двумя заболеваниями. Ряд общих факторов риска могут случайно или закономерно способствовать взаимоотягочению обоих заболеваний. Следовательно, в комплексном ведении пациентов нужно учитывать как механические изменения в легочной ткани, так и нарушения в иммунной системе, возникающие под влиянием общих факторов риска. Минимизация воздействия факторов риска для данной категории пациентов на любом из этапов лечения будет оказывать положительное влияние на прогноз и исход коморбидной патологии.

Иммунопатогенетические механизмы взаимосвязи ХОБЛ и ТБ

При ХОБЛ, вероятно, имеет место как врожденное, так и приобретенное нарушение иммунной системы, что способствует присоединению и развитию туберкулезной инфекции, тогда как при первоначально возникшем туберкулезном процессе, особенно распространенных его формах, происходит необратимое снижение легочных объемов, обструктивные нарушения, что влечет за собой развитие ХОБЛ как посттуберкулезного варианта БОС.

Определенное внимание следует уделить патогенетическим изменениям при ХОБЛ и ТБ, которые способны усугублять течение коморбидной патологии или способствовать возникновению одного заболевания на фоне другого.

ХОБЛ представляет собой многокомпонентное заболевание. Мукоцилиарная дисфункция, воспаление дыхательных путей, структурные изменения в легких, которые имеют место при ХОБЛ, нарушают функцию легких (защита, самоочищение), что повышает риск присоединения инфекции, в том числе туберкулеза. В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что заболеваемость туберкулезом обратно коррелирует со значением ОФВ₁ [37].

Повреждение врожденной защиты легких (мукоцилиарного клиренса) при ХОБЛ способствует развитию бактериальной инфекции нижних дыхательных путей [38]. Альвеолярные макрофаги пациентов с ХОБЛ проявляют значительно меньшую фагоцитарную активность в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenza* и *Streptococcus pneumoniae* по сравнению с пациентами без ХОБЛ [39].

Очевидно, что дисрегуляция фагоцитоза, развивающегося, в том числе, и под влиянием табачного дыма, может у пациентов с ХОБЛ способствовать увеличению восприимчивости нижних дыхательных путей к бактериальным инфекциям, в частности *M. tuberculosis*. S. Shang с соавт. показали, что экспозиция сигаретного дыма на мышей, инфицированных МБТ, приводила к утолщению альвеолярных перегородок и формированию диффузного инфильтрата макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, а не дискретного очага воспаления. Сигаретный дым подавляет защитный иммунный ответ организма на микобактерии туберкулеза [40]. Под действием табачного дыма снижается активность альвеолярных макрофагов, выработка IL и TNF α , что нарушает иммунный ответ на *M. tuberculosis* из-за курения и ХОБЛ [40].

С другой стороны, рассматриваются отдельные аспекты патогенеза ТБ, приводящие к большей частоте развития ХОБЛ. Течение туберкулезного процесса может стать причиной нарушения структуры и функции легких и бронхов, что проявляется в виде фиброза, склероза, бронхоэктазов, стеноза бронхов или разрушения альвеолярной ткани легких [27, 16]. В исследовании, проведенном в Южной Африке, обструкция дыхательных путей по данным спирометрии присутствовала у 68 % пациентов, которые ранее лечились от ТБ. Причем одни авторы говорят о том, что терапия ТБ является причиной формирования хронической обструкции, другие придерживаются мнения, что антимикробная химиотерапия может улучшить функцию легких у пациентов с туберкулезом [41, 42]. Тем не менее у большей части пациентов после перенесенного специфического воспалительного процесса сохраняются обструктивные (28 %) или рестриктивные (24 %) изменения, в том числе и с вовлечением малых дыхательных путей [43]. E. Hnizdo с соавт. [44] установили, что частота встречаемости

хронического ограничения воздушного потока связана с числом эпизодов ТБ, она отмечена у 18,4 % пациентов с одним эпизодом ТБ, у 27,1 % пациентов с двумя и у 35,2 % с тремя или более эпизодами ТБ.

Таким образом, с одной стороны, снижение местного иммунного ответа в бронхиальном дереве при ХОБЛ облегчает присоединение туберкулезной инфекции, с другой стороны, перенесенный ТБ ведет к структурным повреждениям в легких, что является важным фактором в развитии ХОБЛ. ТБ и ХОБЛ оказывают двустороннее влияние на течение патологических процессов, взаимоотягощая течение каждого.

Влияние компонентов базисной терапии ХОБЛ на риски ТБ

Известно, что глюкокортикостероиды (ГКС), как ингаляционные (ИГКС), так и системные (СГКС), используются в лечении ХОБЛ [1]. В случаях, когда речь идет о сочетании ХОБЛ и БА, наличии эозинофилии крови и мокроты, у пациентов с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при неэффективности предшествующей комбинированной бронхолитической терапии ИГКС назначаются. Однако вопрос влияния ИГКС на вероятность присоединения ТБ остается открытым. Известно, что ГКС обладают иммуносупрессивным действием, но это в большей степени касается оральных ГКС, относительно использования ИГКС единого мнения нет. Существуют доказательства иммунологических механизмов ХОБЛ, лежащих в основе увеличения риска инфицирования МБТ, но только иммуносупрессорного эффекта кортикостероидов недостаточно для объяснения более высокой частоты развития ТБ у пациентов с ХОБЛ [45].

Использование ИГКС доказанно ведет к повышенному риску пневмонии у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее риски других респираторных инфекций, таких как ТБ и грипп, остаются неясными. На основании обзора результатов рандомизированных исследований по применению ИГКС при ХОБЛ выделены 25 исследований (22 898 субъектов) по ТБ и 26 (23 616 субъектов) по гриппу. По сравнению с не-ИГКС лечение ИГКС было связано со значительно более высоким риском туберкулеза (ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,04–5,03), чем гриппа (ОШ 1,24; 95 % ДИ 0,94–1,63). Кроме того, число пациентов, которые получали ИГКС, чтобы вызвать один дополнительный случай ТБ, было более низким для пациентов с ХОБЛ, получавших ИГКС в эндемичных областях, чем для пациентов в неэндемичных областях (909 против 1,667 соответственно). Полученные результаты повышают обеспокоенность безопасностью использования ИГКС у пациентов с ХОБЛ относительно риска ТБ и гриппа, что требует дальнейшего изучения [46].

В исследовании, проведенном в Южной Корее, оценивался риск легочного туберкулеза среди пользователей ИГКС, исходя из наличия рентгенологических признаков легочного туберкулеза. Проведено ретроспективное когортное исследование, в котором под наблюдением в течение 5 лет находилось более 600 человек с ХОБЛ, часть которых получала ИГКС. В общей сложности у 20 пациентов развился легочный туберкулез. Анализ Каплана – Мейера показал повышенный риск легочного туберкулеза среди пользователей ИГКС, у которых были рентгенологические признаки предшествующего легочного ТБ ($p < 0,001$). Многомерная регрессия Кокса показала, что использование ИГКС было независимым фактором риска возникновения легочного ТБ у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки (коэффициент риска 9,079; 95 % ДИ 1,012–81,431, $P = 0,049$) и у па-

циентов с рентгенологическими признаками предшествующего легочного туберкулеза (коэффициент риска 24,946; 95 % ДИ 3,090–201,365, $p=0,003$). Следовательно, использование ИГКС увеличивает риск легочного туберкулеза у пациентов с ХОБЛ, риск возрастает у пациентов с рентгенологическими признаками предшествующего легочного туберкулеза [17].

В последнее время внимание уделяется развитию не только туберкулеза, но и других микобактериальных инфекций, в связи с чем интересен вопрос о том, что пациенты с ХОБЛ, получающие ИГКС, имеют более высокий риск развития микобактериозов. Количество исследований, посвященное данной теме, растет. Доступные сведения из баз данных позволяют говорить, что ИГКС увеличивают риск развития респираторных инфекций на фоне ХОБЛ. В ходе метаанализа объединено пять исследований с участием 4851 случая и 28 477 контролей. Выявлена достоверная связь между ИГКС и риском ТБ у всех пациентов с хроническими респираторными заболеваниями (коэффициент риска (ОР)=1,81; 95 % ДИ 1,23–2,68; $P=0,003$). Среди пациентов с ХОБЛ значимо выше соотношение между ИГКС и риском ТБ (ОШ=1,42; 95 % ДИ 1,18–1,72, $P=0,0003$) в случаях предшествующего легочного ТБ (ОШ=1,61; 95 % CI 1,35–1,92, $p<0,00001$). Риск развития микобактериоза также оказался выше у больных ХОБЛ с высокой дозой ИГКС (ОШ=1,60; 95 % ДИ 1,28–1,99; $P<0,0001$), что показывает достоверную связь между ИГКС и риском других микобактериозов [47].

Таким образом, показана взаимосвязь между использованием ИГКС и риском развития ТБ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Использование ИГКС увеличивает риск ТБ и микобактериоза у пациентов с ХОБЛ или у пациентов с предшествующим легочным ТБ [47]. Следовательно, в районах с высокой заболеваемостью ТБ и ХОБЛ следует с особым вниманием подходить к вопросу о назначении ИГКС при лечении данной категории пациентов.

Заключение

Вопросы ведения пациентов с сочетанной патологией привлекают внимание врачей различных специальностей. Сочетание ХОБЛ и ТБ не является исключением. Выявленное наличие общих факторов риска для обоих заболеваний, иммунных, патогенетических механизмов развития воспаления и, в последующем – бронхообструктивного синдрома, взаимотягущего течение воспалительного процесса и повышающего риск его рецидивов, делает проблему взаимосвязи ХОБЛ и туберкулеза особенно актуальной. Реализация стратегии ВОЗ «End TB» может оказаться сложно выполнимой по причине высокой распространенности ХОБЛ среди населения. Представляется целесообразным привлечение к решению проблем легочного здоровья государственных ресурсов, призванных уменьшить бремя курения в обществе, следовательно, снизить частоту формирования ХОБЛ и присоединения туберкулеза у этих больных.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. <http://goldcopd.org>
2. Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-750.
3. 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.
4. Багисева Н. В., Мордык А. В., Иванова О. Г., Батищева Т. Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(4):329-331. [Bagisheva N. V., Mordyk A. V., Ivanova O. G., Batishcheva T. L. Tuberculosis in KhOBL: problems of comorbidity. *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(4):329-331. (In Russ.).]
5. Bates M. N., Khalakdina A., Pai M., Chang L. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007;(167):335-342.
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>
7. 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. [Sagalbayeva G. Zh., Mordyk A. V., Kortusova L. N., Yevdokimenko S. I. Prichiny formirovaniya i struktura klinicheskikh form tuberkuleza rannikh i pozdnykh retsidivov zabolovaniya. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(5):163-164. (In Russ.).]
8. Скорняков С. Н., Шульгина М. В., Журавлев В. Ю. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва, 2015. [Skornyakov S. N., Shulgina M. V., Zhuravlev V. Yu. Ftiyazriya. Natsionalnye klinicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2015. (In Russ.).]
9. Мордык А. В., Яковлева А. А., Николаева И. Н., Леонтьев В. В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;3(61):19-21. [Mordyk A. V., Yakovleva A. A., Nikolayeva I. N., Leontyev V. V. Aktualnost problemy vnelegochnogo tuberkuleza v sovremennykh epidemiologicheskikh usloviyakh. *Tikhookeansky meditsinsky zhurnal*. 2015;3(61):19-21. (In Russ.).]
10. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Батищева Т. Л. Факторы, определяющие исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально-сохраняемых пациентов. *Земский врач*. 2015;2(26):31-35. [Mordyk A. V., Puzyreva L. V., Batishcheva T. L. Faktory, opredelyayushchiye iskhod pervyye vyavlennoogo infiltrativnogo tuberkuleza u sotsialno sokhrannykh patsiyentov. *Zemsky vrach*. – *Zemstvo doctor*. 2015;2(26):31-35. (In Russ.).]
11. Mhimira F., Jerry H., Maroa T., Kisandu S. Therapy of Tuberculosis Treatment under Programmatic Conditions in Urban Tanzania. *PLoS One*. 2016;11(8):122-134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161171>
12. Визель А. А., Визель И. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. *Лечащий врач*. 2016;(4):78. [Vizel A. A., Vizel I. Yu. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh: sostoyaniye problemy 2016. *Lechashchy vrach*. – *Therapist*. 2016;4:78. (In Russ.).]
13. Yablonskii P. K., Galkin V. B., Shulgina 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.
14. 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). <https://doi.org/e0159012>
15. Jung J., Choi J., Shin J., Kim J. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS One*. 2015;10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141230>
16. Jordan T. S., Spencer E. M., Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15:623-628.
17. Kim J. H., Park J. S., Kim K. H., Jeong H. C. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest*. 2013;143(4):1018-1024.
18. Шмелев Е. И., Куклина Г. М. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом

- легких. *Медицинский совет*. 2013;3:20-24. [Shmelev Ye. I., Kuklina G. M. Korrektsiya bronkhoobstruktivnogo sindroma u bolnykh tuberkulezom legkikh. *Meditsinsky sovet*. – *Medical advice*. 2013;3:20-24. (In Russ.)].
19. Кравец С. Л., Ханин А. Л. Бронхообструктивный синдром ХОБЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Медицина XXI века: сб. материалов VII научно-практической конференции молодых ученых*. Красноярск, 2017:62-65. [Kravets S. L., Khanin A. L. Bronkhoobstruktivny sindrom KhOBL u vpervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom legkikh. *Meditsina XXI veka: sb. materialov VII nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh*. Krasnoyarsk; 2017:62-65. (In Russ.)].
 20. Степанян И. Э. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2013;91(4):6-11. [Stepanyan I. E. Narusheniye bronkhialnoy prokhodimosti u bolnykh tuberkulyozom lyogkikh. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh*. – *Tuberculosis and lung diseases*. 2013;91(4):6-11. (In Russ.)].
 21. Яушев М. Ф. Влияние клинико-рентгенологических проявлений и течения заболевания на механику дыхания у впервые выявленных больных туберкулезом легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2004. [Yaushev M. F. Vliyaniye kliniko-rentgenologicheskikh proyavleniy i techeniya zabolevaniya na mekhaniku dykhaniya u vpervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom legkikh: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2004. (In Russ.)].
 22. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD*. 2015;10:95-109.
 23. Hung G., 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.
 24. Inghammar M., Ekblom A., Engstrom G., Ljungberg B. COPD and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2010;5:101-138.
 25. Osman R. K., Mortimer K., Bjune G., Sony A. I. Chronic respiratory disease in adults treated for tuberculosis in Khartoum, Sudan. *Public Health Action*. 2016;6(3):199-204.
 26. Byrne A. L., Marais B. J., Mitnick C. D., Lecca L. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis*. 2015;32:138-146.
 27. Fitzpatrick M., Brooks J. T., Kaplan J. E. Epidemiology of HIV-Associated Lung Disease in the United States. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2016;37(2):181-198.
 28. Lokke A., Lange P., Scharling H., Fabricius P., Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-959.
 29. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:442.
 30. Slama K., Chiang C. Y., Enarson D. A., Hassmiller K. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2007;11:1049-1061.
 31. Eisner M. D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;182:693-718.
 32. Salvi S. S., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-743.
 33. Narasimhan P., Wood J., Macintyre C. R., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm. Med*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/828939>. 2013:828939
 34. Harries A. D., Ade S., Burney P. Successfully treated but not fit for purpose: paying attention to chronic lung impairment after TB treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2016;20(8):1010-1014.
 35. Turnbull E. R., Drobniowski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis. *Expert Rev. Respir. Med*. 2015;1:7.
 36. Zosky G. R., Berry L. J., Elliot J. G., James A. L. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:1336-1343.
 37. Inghammar M., Lofdahl C. G., Winqvist N., Ljungberg B. Impaired pulmonary function and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J*. 2011;37:1285-1287.
 38. Мордык А. В., Иванова О. Г., Багешева Н. В. Туберкулез и ХОБЛ: оптимизация сочетанной терапии. *Медицинский альянс*. 2015;1:103-104. [Mordyk A. V., Ivanova O. G., Bagisheva N. V. Tuberkulez i KhOBL: optimizatsiya sochetannoy terapii. *Meditsinsky alyans*. – *Medical Alliance*. 2015;1:103-104. (In Russ.)].
 39. Taylor A. E., Finney-Hayward T. K., Quint J. K., Thomas C. M. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur. Respir. J*. 2010;35:1039-1047.
 40. Shang S., Ordway D., Henao-Tamayo M., Bai X. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis: evidence from in vivo and in vitro models. *J. Infect. Dis*. 2011;203:1240-1248.
 41. Kuo M. C., Lin S. H., Lin C. H. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2013;8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078924>
 42. Lee C. H., Lee M. C., Shu C. C. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect. Dis*. 2013;13:194.
 43. Gothi D., Shah D. V., Joshi J. M. Clinical profile of diseases causing chronic airflow limitation in a tertiary care centre in India. *J. Assoc. Physicians India*. 2007;55:551-555.
 44. Hnizdo E., Singh T., Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55:32-38.
 45. Gonzalez A. V., Coulombe J., Ernst P., Suissa S. Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest*. 2017;369(17):31243-31246. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.002>
 46. Dong Y. H., Chang C. H., Wu F. L. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145(6):1286-1297.
 47. Wu M. F., Jian Z. H., Huang J. Y. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer*. 2016;16(1):778.

Сведения об авторах:

Багешева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии; тел.: 89236720020; e-mail: ppi100@mail.ru

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии; тел.: 89136492119, (3812)957874; e-mail: amordik@mail.ru

Мордык Дмитрий Иванович, врач-эксперт; тел.: 89136265367; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru