

А.В. Катичева<sup>1</sup>, Н.А. Браженко<sup>1</sup>, О.Н. Браженко<sup>1</sup>,  
А.Г. Чуйкова<sup>1</sup>, С.Г. Железняк<sup>2</sup>, Н.В. Цыган<sup>2</sup>, А.В. Николау<sup>3</sup>

## Оценка риска преждевременной смерти у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

**Резюме.** *Оценивается риск развития сердечно-сосудистой патологии и преждевременной смерти от нее у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Установлено, что более 80% больных туберкулезом легких являются постоянными потребителями табака. Хроническая табачная интоксикация ведет к формированию хронической обструктивной болезни легких, влияющей на течение туберкулезного процесса. У больных туберкулезом на фоне табакокурения и хронической обструктивной болезни легких определяются выраженные клинические проявления заболевания, которые сопровождаются распространенным туберкулезным процессом, распадом в легочной ткани и бактериовыделением. У больных, страдающих коморбидной патологией, выявлены глубокие нарушения гомеостатического равновесия организма и изменения реактивности организма. Определены изменения в протеинограмме с преобладанием  $\gamma$ - и  $\alpha$ -2 фракций, повышением С-реактивного белка и фибриногена, что подтверждает выраженный системный воспалительный ответ. Патологическое состояние гомеостатического равновесия организма сопровождается развитием гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и дислипидемии. У трети больных изменения липидного профиля определяются на фоне дефицита массы тела, что является неблагоприятным прогностическим признаком в течении хронической обструктивной болезни легких. Подобные явления способствуют развитию мультифокального атеросклероза, системной артериальной гипертензии, ремоделированию сердца и быстрому развитию сердечно-сосудистой патологии. У больных, страдающих коморбидностью, изменения на электрокардиограмме характеризуются ремоделированием миокарда, изменением положения электрической оси сердца, перегрузкой правых отделов сердца, гипертрофии левых отделов сердца. Для этих больных характерно снижение толерантности к физической нагрузке, а также умеренный и высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти от них. Выявленные изменения являются предикторами ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных туберкулезом, способствуют снижению качества и продолжительности жизни больных.*

**Ключевые слова:** *туберкулез легких, табакокурение, хроническая обструктивная болезнь легких, гомеостатическое равновесие организма, лекарственная устойчивость, коморбидная патология, риск сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемия, качество жизни, модифицированный опросник.*

**Введение.** Широкое распространение туберкулезной инфекции до настоящего времени остается одной из актуальных проблем. В соответствии со стратегией развития системы здравоохранения одной из приоритетных задач является снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Для улучшения эпидемиологической ситуации по данной патологии необходимо снизить эти показатели в течение ближайших десяти лет в два раза. В настоящее время известны факторы, которые влияют на улучшение ситуации по туберкулезу. К ним относятся снижение широкой распространенности туберкулезной инфекции в группах риска, снижение доли больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, повышение эффективности лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией, снижение экзогенных интоксикаций [2, 7, 12].

Анализ социальной структуры впервые выявленных больных туберкулезом показал, что чаще болеют мужчины трудоспособного возраста с неудовлетворительными условиями проживания, принадлежащие к социально-незащищенным группам населения, лица, потребляющие табачные изделия и алкоголь.

Доказано, что хроническая табачная интоксикация является одним из наиболее агрессивных факторов формирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6, 14].

Системные проявления ХОБЛ характеризуются развитием оксидативного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, выраженными изменениями в системе протеиназ-антипротеиназ, белкового и липидного обмена, в системе свертывания крови, изменениями форменных элементов белой крови [4, 11, 13].

Метаболические изменения в организме оказывают серьезное влияние на состояние гомеостатического равновесия организма (ГРО), способствуют развитию кардиоваскулярной патологии и преждевременной смерти. В современных условиях ХОБЛ входит в число основных причин в структуре смертности населения в возрасте старше 45 лет и занимает 4–5-е место [5, 10].

ХОБЛ у впервые выявленных больных туберкулезом легких встречается в 17,6–32,5% случаев. Сочетание ее с туберкулезом легких способствует усилению

специфического воспаления. Клинически это проявляется распространенным туберкулезным процессом с поражением более чем двух сегментов, распадом легочной ткани и увеличением частоты лекарственной устойчивости вплоть до множественной и широкой. Состояние ГРО, изменения липидного обмена, развитие сердечно-сосудистой патологии и риск развития преждевременной смерти у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ освещены недостаточно [8, 9].

**Цель исследования.** Определение риска преждевременной смерти у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

#### Задачи исследования:

1. Определить клиническую характеристику туберкулезного процесса на фоне ХОБЛ.
2. Изучить состояние ГРО на основании типов адаптационных реакций (АР) и типов реактивности организма (РО).
3. Изучить состояние липидного обмена.
4. Изучить функциональное состояние кардиоваскулярной системы.
5. Определить влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и преждевременной смерти от них.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 106 больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ). В зависимости от наличия табакокурения (ТК) и ХОБЛ в анамнезе все больные были разделены на две группы: группу сравнения (ГС) и группу наблюдения (ГН). В ГС вошли 54 больных туберкулезом легких без ТК и ХОБЛ в анамнезе, а в ГН – 52 больных ТЛ в сочетании с хронической табачной интоксикацией (ХТИ) и ХОБЛ 1–3-й степени. Распределение больных по полу в группах произошло следующим образом: в ГС находилось 30 (55,7%) женщин и 24 (44,3%) мужчины. По возрасту в ГС было 32 (59,3%) человека, в ГН – 25 (48,1%) человек младше 40 лет. В возрасте старше 40 лет в ГС было 17 (31,5%) человек, а в ГН – 27 (51,9%) человек. Среди клинических форм ТЛ в ГС преобладали больные, страдающие ИТЛ (43 (79,6%) человека). В ГН ИТЛ и ДТЛ диагностированы у 28 (53,8%) и 24 (46,2%) человек соответственно. Наличие распада в легочной ткани и бактериовыделение в ГС определены у 27 (50,0%) и 23 (42,6%) человек, в ГН – у 41 (78,8%) и 30 (57,7%) больных.

Критериями исключения из исследования являлись следующие: наличие в анамнезе у пациентов инфицирования вирусом иммунодефицита человека, наличие внелегочной патологии в стадии обострения, сахарного диабета, экзогенных интоксикаций, выраженной дыхательной недостаточности и реконструктивных изменений в интерстиции легких, перенесенный ранее острый инфаркт миокарда. При обследовании больных использовались общеклинические и рентгенологические методы, компьютерная томография легких. Кроме того, изучены липидограммы, белковые фракции,

выполнены электрокардиограммы (ЭКГ), рассчитаны индексы курящего человека (ИКЧ) [3] и индексы массы тела (ИМТ). Проведена оценка суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет. Состояние ГРО оценивалось по методике Н.А. Браженко и О.Н. Браженко [1] на основании определения типов АР по форменным элементам белой крови (ФЭБК), РО и оценке лейкоцито-лимфоцитарного индекса (ЛЛИ). Учитывались результаты оценочного теста (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Assessment Test – CAT) и модифицированного вопроса Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council – mMRC). Для статистической обработки использована программа SAS 9.4.

**Результаты и их обсуждение.** У всех больных ГН выявлены распространенные туберкулезные изменения в легких с поражением более трех сегментов, распадом легочной ткани, диффузным пневмофиброзом, обеднение сосудистого русла в верхних отделах легких, фиброзирование мелких сосудов и विकарная эмфизема легких ( $p < 0,05$ ). У 35 (67,3%) больных определялся умеренный и выраженный интоксикационный синдром. Туберкулезный процесс у них сопровождался выделением микобактерий, в том числе с выделением лекарственно-устойчивых штаммов в 23,1% случаев. ИКЧ (пачка/лет) у 48% больных составил более 20.

Гармоничные типы АР в ГС определялись у 12 (22,2%) больных и были представлены реакциями тренировки и активации. В ГН таких АР не выявлено (табл.).

Напряженные типы АР определены у 42 (77,8%) больных ГС и у всех больных ГН ( $p < 0,05$ ). При этом в ГС крайние типы напряженных АР (реакция -стресс и реакция переактивации) выявлены у 9 (16,7%) человек, а в ГН – у 12 (23,1%). У больных ГН при ИКЧ менее 10 пачка/лет напряженные типы АР были представлены напряженной реакцией активации (РАН) и напряженной реакцией тренировки (РТН), а крайние типы напряженных АР выявлены только у 3х больных. При ИКЧ более 10 пачка/лет крайние типы напряженных АР выявлены у 10 человек, в том числе у 50% больных с ИКЧ более 20 пачка/лет.

Динамический контроль за типами АР позволил определить типы РО. В ГС адекватный тип выявлен у 7 (12,9%) человек, в ГН – ни у одного больного. Патологические типы реактивности организма в ГН были представлены преимущественно парадоксальным и гипореактивным типами.

Показатель ЛЛИ в «зоне нормы» был определен у 48 (88,9%) больных в ГС и у 44 (84,6%) человек в ГН. У 12 (22,2%) больных ГС значение ГРО находилось в «зоне нормы», у 23 (42,6%) – выявлена незначительная степень нарушения (рис.).

Нарушения ГРО в ГН определялись в 100% и характеризовались как выраженные и глубокие у 13 (25%) больных ( $p < 0,01$ ). В ГН у больных ХОБЛ 1-й стадии незначительная степень нарушения ГРО преобладала и определялась у 19 (63,3%) человек, выраженная и глубокая степени нарушения – у 20% обследованных. У

Распределение больных по типам АР, абс. (%)

Тип АР	Группа			
	ГС		ГН	
	м	ж	м	ж
РТ	1 (4,2)	2(6,7)	–	–
РА	5 (20,8)	4 (13,3)	–	–
РТН	2 (8,3)	8 (26,7)	17 (45,9)	4 (26,7)
РАН	13 (54,2)	10 (33,3)	16 (43,3)	5 (33,3)
РП	1 (4,2)	2 (6,7)	3 (8,1)	4 (26,7)
РС	2 (8,3)	4 (13,3)	1 (2,7)	2 (13,3)

**Примечание:** м – мужчины; ж – женщины; РТ – реакция тренировки; РА – реакция активации; РТН – реакция тренировки на напряженную; РАН – реакция активации напряженная; РП – реакция переактивации; РС – реакция-стресс.

больных ТЛ и ХОБЛ 2-й стадии глубокие и выраженные нарушения ГРО выявлены в 36,8% случаев.

Нарушения липидного обмена с повышением уровня общего холестерина, изменением соотношения триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов определены у 11 (22,0%) человек в ГС и у 24 (46,2%) – в ГН. При этом у 8 (33,3%) человек ГН на фоне дислипидемии диагностирован дефицит массы тела, что является неблагоприятным прогностическим признаком в течении ХОБЛ.

Выявлено, что в ГС 36 (66,7%) человек отмечали появление одышки только при значительной физической нагрузке, 13 (24,1%) больных – при ходьбе по ровной местности или подъеме по пологому холму и 5 (9,24%) человек – при медленной ходьбе по ровной местности. В ГН у 40,4% больных одышка появилась при значительной физической нагрузке. При этом одышка 1-й степени выявлена у 44,2%, 3–4-й степени – у 7,7% больных.

По результатам САТ-теста и mMRC-вопросника определено, что у 36 (66,7%) больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ определялось умеренное и выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни.

По результатам проведенных ЭКГ-исследований в ГС патологические изменения в сердце выявлены у 20 (37,1%) человек. Они сопровождались нарушениями проводимости функционального характера (неполная блокада правой ножки пучка Гиса, метаболические нарушения миокарда). В ГН у 38 больных изменения

на ЭКГ выражались в ремоделировании миокарда, изменении положения электрической оси сердца, в перегрузке правых отделов сердца, гипертрофии левых отделов сердца ( $p < 0,001$ ). В ГС низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений определен у 37 (68,5 %) человек, умеренный и высокий риск – у 12 (22,2%) и 5 (9,3%) соответственно. Такие больные преимущественно находились в возрастной группе старше 40 лет (14 (82,3%) человек). В ГН умеренный риск развития ССО определялся у 33(63,5%) человек. При этом преобладали больные в возрасте до 40 лет с ИКЧ менее 20 пачка/лет (22 (66,7%) человека). Высокий риск развития ССО и преждевременной смерти в ближайшие десять лет выявлен у 19 (36,5%) человек ГН. Это были больные в возрасте 41 года и старше, преимущественно мужчины (9 (47,3%) человек). У 73,4% больных ГН с высоким риском ССО ИКЧ составил более 20 пачка/лет. Риск смерти от ССЗ у них составил  $>0,001$ ). Выраженные воспалительные изменения (изменение альбумин-глобулинового коэффициента, белковые фракции крови с преобладанием  $\gamma$ - и  $\alpha$ -2 фракций, увеличение количества С-реактивного белка и фибриногена) характеризуют более выраженный системный воспалительный ответ у больных ГН.

**Заключение.** Установлено, что сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ вызывает более глубокое нарушение ГРО. У таких больных достоверно чаще встречаются

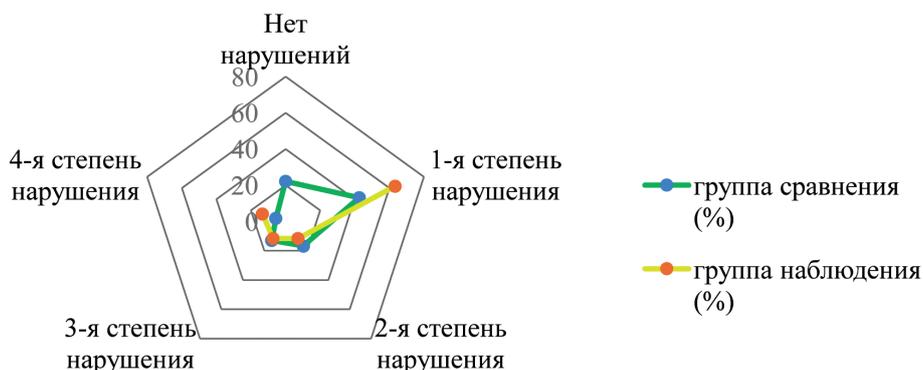


Рис. Распределение больных обеих групп по степеням нарушения ГРО

распространенные среднетяжелые и тяжелые формы заболевания с распадом в легочной ткани и бактерио-выделением. У больных, страдающих коморбидной патологией, чаще определяются напряженные типы АР с преобладанием их крайних типов (РП, РС). Характер изменений АР зависит от интенсивности и длительности ТК и стадии ХОБЛ. У больных туберкулезом легких с ХОБЛ выявлены выраженные и глубокие степени нарушения ГРО с нарушением адаптивно-приспособительных механизмов и реактивности защитных сил. Исследование белковых фракций у больных с коморбидной патологией позволяет выявить выраженность системного воспаления. Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ сопровождается выраженной дислипидемией, изменениями системы кровообращения, высоким и очень высоким риском развития ССО, которые являются прогностически неблагоприятными для жизни больных.

Полученные данные имеют клиническое значение для прогноза течения туберкулезного процесса на фоне ХТИ и ХОБЛ, требуют дальнейшего изучения проблемы коморбидного состояния и оптимизации подходов к ведению и лечению больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

#### Литература

1. Браженко, Н.А. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – СПб.: Спец Лит, 2017. – 415 с.
2. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9–21.
3. Вострикова, Е.А. Особенности табакокурения работающего контингента индустриального центра / Е.А. Вострикова, А.Г. Осипов // Медицина в Кузбассе. – 2006. – № 3. – С. 16–20.
4. Глушко, М.А. Адаптационные реакции организма и их коррекция у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: дис. ... канд. мед. наук / М.А. Глушко. – Владивосток, 2004. – 132 с.
5. Каминская, Г.О. Туберкулез и обмен липидов / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – М., 2016. – № 94–6. – С. 53–63.
6. Корещкая, Н.М. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных / Н.М. Корещкая [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. 51–55.
7. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
8. Черников, А.Ю. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Ю. Черников, Л.Г. Землянский // Вестн. ЦНИИТ. – 2018. – № 4. – С. 24–30.
9. Шпырков, А.С. Хроническая табачная интоксикация как фактор, снижающий концентрацию антибиотиков при лечении туберкулеза легких и внебольничной пневмонии / А.С. Шпырков, Д.А. Сутягина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 70–71.
10. Brassington, K. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington [et al.] // Clin-Sci (Lond). – 2019. – № 133 (7). – P. 885–904.
11. Guidem, E. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD / E. Guidem [et al.] // BMC Res Notes. – 2018. – Vol. 27, № 11. – P. 192–196.
12. Liu, Y. Tuberculosis – associated mortality and its risk factors in a district of Shanghai, China: retrospective cohort study / Y. Liu [et al.] // J. Tuberc. Lung. Dis. – 2018 – Vol. 22, № 6. – P. 6556–60.
13. Ternushchak, T.M. Dyslipidemia as risk factor of atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.M. Ternushchak, M.I. Tovt-Korshynska // WiadLek. – 2019. – № 72 (4). – P. 617–621.
14. Whitehouse, E.R. Cardiovascular risk prevalence in South Africans with drug-resistant: a cross-sectional study / E.R. Whitehouse [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 587–593.

A.V. Katicheva, N.A. Brazhenko, O.N. Brazhenko, A.G. Chuikova, S.G. Zheleznyak, N.V. Tsygan, A.V. Nikolau

#### Assesment of premarure death in patients with pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease

**Abstract.** *The risk of developing cardiovascular pathology and premature death from it in patients with pulmonary tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease is assessed. It has been established that more than 80% of patients with pulmonary tuberculosis are regular tobacco users. Chronic tobacco intoxication leads to the formation of chronic obstructive pulmonary disease, affecting the course of the tuberculosis process. In patients with tuberculosis on the background of smoking and chronic obstructive pulmonary disease, pronounced clinical manifestations of the disease are determined, which are accompanied by a common tuberculosis process, decomposition in the lung tissue and bacterial excretion. Patients suffering from comorbid pathology revealed deep disturbances in the homeostatic balance of the body and changes in the reactivity of the body. Changes in the proteinogram were determined, with the predominance of  $\gamma$ - $\alpha$ -2 fractions, an increase in C-reactive protein and fibrinogen, which confirms a pronounced systemic inflammatory response. The pathological state of homeostatic equilibrium of the body is accompanied by the development of hypoxemia, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction and dyslipidemia. In a third of patients, changes in the lipid profile are determined against the background of a lack of body weight, which is an unfavorable prognostic sign during chronic obstructive pulmonary disease. Such phenomena contribute to the development of multifocal atherogenesis, systemic arterial hypertension, cardiac remodeling and the rapid development of cardiovascular pathology. In patients with comorbidity, changes in the electrocardiogram are characterized by remodeling of the myocardium, a change in the position of the electrical axis of the heart, overload of the right heart, hypertrophy of the left heart. These patients are characterized by a decrease in exercise tolerance, a moderate and high risk of developing cardiovascular complications and premature death from them. Identified changes are predictors of early disability and premature death of patients with tuberculosis, contribute to a decrease in the quality and life expectancy of patients.*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, homeostatic equilibrium of the body, drug resistance, comorbid pathology, risk of cardiovascular complications, dyslipidemia, quality of life, modified questionnaire.*

Контактный телефон: +7-921-899-80-37; e-mail: an.kati4eva@mail.ru