

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.03:[616.12-008.331.1+ 616.12-008.46]:616-002.5

Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза

Н. В. Багишева¹, И. А. Викторова¹, А. В. Мордык¹,
М. В. Моисеева¹, В. В. Голошубина¹, Г. В. Филипенко²,
А. Р. Ароян¹, Е. А. Стативка³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», Омск, Россия

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 4», Омск, Россия

Контактная информация:

Багишева Наталья Викторовна,
ФГБОУ ВО Омский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 12, Омск,
Россия, 644099.
E-mail: ppi100@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.09.22 и принята к печати 10.10.22.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ухудшают прогноз излечения впервые выявленного туберкулеза (ТБ) легких, в том числе за счет нарастания негативной симптоматики и ухудшения качества жизни пациентов в интенсивную фазу лечения ТБ. Это требует алгоритма диагностических действий врача для последующего назначения рациональной фармакотерапии с доказанным наилучшим исходом лечения ТБ. **Цель исследования** — разработка алгоритма диагностики и выбора рациональной фармакотерапии у пациентов с АГ, ХСН и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ. **Материалы и методы.** В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 135 пациентов, поступивших для лечения впервые выявленного ТБ в противотуберкулезный диспансер. В зависимости от сопутствующей кардиальной патологии пациенты разделены на 2 группы: 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ; 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН. У пациентов на фоне интенсивной химиотерапии впервые выявленного ТБ впервые выявлялись или усиливались такие симптомы, как одышка, тахикардия, повышение артериального давления (АД). Подбор схем лечения проводился с оценкой наилучшей переносимости и эффективности. Продолжительность наблюдения 6 месяцев с оценкой исходов лечения ТБ в сравнении с ретроспективным контролем (аналогичная группа по критериям включения и исключения, пролеченных в 2018 году). **Результаты.** При интенсивной химиотерапии впервые выявленного ТБ оценены и проанализированы нарастающие симптомы, свидетельствующие о появлении или обострении коморбидной патологии: АГ, ХСН и ХОБЛ. По результатам исследования разработан алгоритм действий врача для дифференциальной диагностики сердечно-сосудистой (АГ и ХСН) и бронхолегочной (ХОБЛ) патологии с рекомендациями по назначению рациональной комбинации лекарственных препаратов. У пациентов

с ТБ, АГ и ХОБЛ получен наилучший эффект по снижению среднесуточного систолического и диастолического АД на фоне терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновым антагонистом кальция при удовлетворительной переносимости. Для пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН оптимальное влияние на выраженность симптомов ХСН показали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов и титрацией бета-блокатора при добавлении к вышеуказанной терапии миокардиального цитопротектора. Указанные схемы лечения в течение 3 месяцев привели к достижению целевых показателей по АД, частоте сердечных сокращений, переносимости физических нагрузок в тесте с 6-минутной ходьбой, улучшению эхокардиографических показателей. Продолжение лечения до 6 месяцев показало достоверное улучшение исходов химиотерапии ТБ, выраженное в увеличении количества лиц, достигших прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, без усиления антибактериальной терапии. **Заключение.** Алгоритмирование диагностических действий врача и назначение рациональной фармакотерапии АГ, ХСН и ХОБЛ у пациентов с впервые выявленным ТБ легких приводит не только к улучшению переносимости терапии ТБ, но и исходов излечения впервые выявленного ТБ без усиления антибактериальной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, алгоритм диагностики, коморбидность, фармакотерапия

Для цитирования: Багисева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Моисеева М. В., Голошубина В. В., Филипенко Г. В., Ароян А. Р., Стативка Е. А. Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):689–698. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-689-698

Algorithm for the diagnosis and pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease in the intensive phase of tuberculosis chemotherapy

N. V. Bagisheva¹, I. A. Viktorova¹, A. V. Mordyk¹,
M. V. Moiseeva¹, V. V. Goloshubina¹, G. V. Filipenko²,
A. R. Aroyan¹, E. A. Stativka³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russia

³ City Polyclinic № 4, Omsk, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Bagisheva,
Omsk State Medical University,
12 Lenina str., Omsk, 644099 Russia.
E-mail: ppi100@mail.ru

Received 14 September 2022;
accepted 10 October 2022.

Abstract

Chronic heart failure (CHF), arterial hypertension (AH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) worsen the prognosis for the cure of newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB), including due to an increase in negative symptoms and a deterioration in the quality of life of patients in the intensive phase of TB treatment. This requires the algorithmic diagnostic actions of a doctor for the subsequent appointment of rational pharmacotherapy with a proven best outcome in the treatment of TB. **Objective.** To develop an algorithm for the diagnosis and

pharmacotherapy of patients with hypertension, CHF and COPD in the intensive phase of chemotherapy for newly diagnosed TB in terms of the best outcome of TB cure. **Design and methods.** An open, prospective, randomized comparative study included 135 patients who were admitted to a tuberculosis dispensary for the treatment of newly diagnosed TB. Depending on concomitant cardiac pathology, patients were divided into 2 groups: 76 patients with TB, COPD and AH; 59 patients with TB, COPD and CHF. In patients on the background of intensive chemotherapy for newly diagnosed TB, symptoms such as shortness of breath, tachycardia, and increased blood pressure (BP) were first detected or intensified. The selection of treatment regimens was carried out with an assessment of the best tolerability and effectiveness. Duration of follow-up was 6 months with an assessment of the outcomes of TB treatment in comparison with retrospective control (a similar group according to the inclusion and exclusion criteria treated in 2018). **Results.** During intensive chemotherapy of newly diagnosed TB, increasing symptoms were assessed and analyzed, indicating the appearance or exacerbation of comorbid pathology: AH, CHF and COPD. Based on the results of the study, an algorithm of doctor's actions was developed for the differential diagnosis of cardiovascular (AH and CHF) and bronchopulmonary (COPD) pathologies with recommendations for prescribing a rational combination of drugs. In patients with TB, hypertension and COPD, the best effect was obtained in reducing the average daily systolic and diastolic BP during therapy with an angiotensin II receptor antagonist and a dihydropyridine calcium antagonist with satisfactory tolerability. For patients with TB, COPD and CHF, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (if intolerant, an angiotensin II receptor antagonist) in combination with a mineralocorticoid receptor antagonist and titration of a beta-blocker with the addition of a myocardial cytoprotector to the above therapy showed an optimal effect on the severity of CHF symptoms. These treatment regimens for 3 months led to the achievement of target indicators for BP, heart rate, exercise tolerance in the test with a 6-minute walk, and improvement in echocardiography. Continuation of treatment up to 6 months showed a significant improvement in the outcomes of TB chemotherapy, expressed in an increase in the number of people who achieved cessation of bacterial excretion and closure of decay cavities, without increasing antibiotic therapy. **Conclusions.** Algorithm of doctor's diagnostic actions and prescription of rational pharmacotherapy of AH, CHF and COPD in patients with newly diagnosed pulmonary TB leads not only to improved tolerability of TB therapy, but also to the outcomes of curing newly diagnosed TB without intensifying antibiotic therapy.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, diagnostic algorithm, comorbidity, pharmacotherapy

For citation: Bagisheva NV, Viktorova IA, Mordyk AV, Moiseeva MV, Goloshubina VV, Filipenko GV, Aroyan AR, Stativka EA. Algorithm for the diagnosis and pharmacotherapy of arterial hypertension, chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease in the intensive phase of tuberculosis chemotherapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):689–698. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-689-698

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), согласно клиническим рекомендациям 2020 [1], является синдромом, наблюдающимся при заболеваниях различного генеза, из которых одной из ведущих кардиальных причин является артериальная гипертензия (АГ), а из внекардиальных причин — бронхолегочная патология и, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Наличие сердечно-сосудистой патологии у пациента с ХОБЛ увеличивает вероятность присоединения туберкулеза (ТБ) за счет общих этиопатогенетических факторов [2, 3]. Сосуществование нескольких заболеваний кардиореспираторной системы у одного пациента резко ухудшает условия ее работы, препятствуя излечению от ТБ легких вне зависимости от антибиотикорезистентности микобактерий ТБ [4–6]. Смертность таких больных обусловлена прогрессированием как дыхательной, так и сердечной недостаточности [2, 3].

Знание совокупного вклада показателей кардиогемодинамики, нарушений вентиляционной способности легких, гипоксии и их эффективная коррекция важны для постановки правильного диагноза и последующей рациональной лекарственной терапии [7]. Однако исследования, касающиеся диагностики и возможностей фармакотерапии АГ и ХСН у пациентов с ХОБЛ и впервые выявленным ТБ в интенсивную фазу лечения ТБ, отсутствуют, что и позволило организовать проспективное сравнительное исследование.

Цель исследования — разработка алгоритма диагностики и выбора рациональной фармакотерапии у пациентов с АГ, ХСН и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ.

Материалы и методы

Открытое когортное проспективное рандомизированное сравнительное исследование прово-

дилось на базе БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер». Критериями включения являлись наличие впервые выявленного ТБ легких у пациентов с ХОБЛ, ХСН или АГ; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: внелегочные локализации ТБ; наличие ВИЧ-инфекции; гепатита; нежелание пациентов участвовать в исследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации [8]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 135 пациентов. В зависимости от сопутствующей кардиальной патологии разделены на 2 группы: 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ; 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН. Преобладающей формой был инфильтративный ТБ легких ($n = 119$), на втором месте — очаговый ТБ ($n = 10$), на третьем — диссеминированный ($n = 4$), далее — фиброзно-кавернозный ТБ ($n = 2$).

Пациенты по поводу лечения ТБ получали терапию по I и III режиму химиотерапии [7]. Пациенты с легкой ($n = 29$) и средней степенью тяжести ХОБЛ ($n = 91$) согласно GOLD в качестве бронходилатирующей терапии получали монотерапию антихолинергическими препаратами длительного действия (ДДАХ). Пациенты с тяжелой степенью ХОБЛ ($n = 15$) получали комбинированные бронходилатирующие препараты, в составе которых — длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и ДДАХ препараты (ДДАХ + ДДБА) [4]. Диагнозы ХОБЛ, АГ и ХСН

подтверждались на основании жалоб, данных объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лечение пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по АГ и ХСН [1, 9]. В связи с отсутствием в рекомендациях указаний по приоритетам выбора препаратов у пациентов с ХОБЛ и ТБ и включая цель обеспечения эффективного лечения ТБ, пациенты были разделены на группы лечения с помощью рандомизации методом конвертов. В первую группу исследования было включено 76 пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ, из них 41 мужчина (53,9%) и 35 женщин (46,1%) ($\chi^2 = 0,43$, $p = 0,514$), медиана возраста (Ме (25; 75)) 58,00 (56,50; 60,00) лет. Все пациенты имели АГ 2-й степени, II стадии. Распределение пациентов после рандомизации на подгруппы лечения в зависимости от вариантов фармакотерапии представлено в таблице 1.

Вторая группа включала 59 пациентов с ТБ, ХОБЛ и ХСН с сохраненной фракцией выброса, из них мужчин 53 (89,8%), женщин 6 (10,2%). Медиана возраста 61,0 год (58; 64,5). ХСН I функционального класса (ФК) имели 8 пациентов (13,6 $\pm$ 3,9%), ФК II — 28 обследованных (47,5 $\pm$ 5,6%), ФК III 23 человек — (38,9 $\pm$ 5,4%) [11]. Для верификации диагноза ХСН исходно было проведено исследование натрийуретического пептида, показатели которого составляли NT-proBNP Ме (25; 75) 25,0 (19,8; 27,5), что выше референсного интервала (NT-proBNP < 12,98 pmol/L). Результаты NT-proBNP лабораторией предоставлены в системе измерения pmol/L, что соответствует Ме (25; 75) 218,2 (167,4; 232,6) пг/мл, согласно клиническим рекомендациям по ХСН [1].

Таблица 1

ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Группа \ Терапия	Варианты терапии после рандомизации			
ТБ + ХОБЛ + АГ	ИАПФ + Д ¹ ($n = 19$)	АРА + Д ² ($n = 19$)	ИАПФ + ДАК ³ ($n = 19$)	АРА + ДАК ⁴ ($n = 19$)
ТБ + ХОБЛ + ХСН	ИРААС + БАБ + АМР ⁵ ($n = 29$)		ИРААС + БАБ + АМР + Т ⁶ ($n = 30$)	

Примечание: ТБ — туберкулез; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИАПФ + Д¹ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл или рамиприл) + диуретик (гидрохлортиазид); АРА + Д² — антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан) + диуретик (гидрохлортиазид); ИАПФ + ДАК³ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл или рамиприл) + дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин); АРА + ДАК⁴ — антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан или валсартан) + дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин); ИРААС + БАБ + АМР⁵ — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) + бета-адреноблокатор (титрация дозы от 1,25 мг/сут до 10 мг/сут в зависимости от переносимости) + антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон); ИРААС + БАБ + АМР + Т⁶ — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, при непереносимости — антагонист рецепторов ангиотензина II) + антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) + бета-адреноблокатор (бисопролол) (титрация дозы от 1,25 мг/сут до 10 мг/сут в зависимости от переносимости) + триметазидин.

Варианты терапии по подгруппам представлены в таблице 1. Преобладание мужчин во всех группах связано с большей частотой встречаемости как ТБ, так и ХОБЛ среди мужчин.

Всем пациентам с коморбидной АГ проводилось суточное мониторирование АД в начале терапии и через 3 месяца регулярного приема антигипертензивных препаратов. Для анализа были взяты показатели среднесуточного систолического АД (САД) 24 мм рт. ст. и среднесуточного диастолического АД (ДАД) 24 мм рт. ст. [10, 11, 12]. В качестве объективного критерия оценки эффективности терапии ХСН использован тест с 6-минутной ходьбой и показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС) по результатам электрокардиограммы, эхокардиографии (транспульмональный градиент, среднее давление в легочной артерии).

Пациенты получали терапию в условиях стационара, поэтому контроль за выполнением всех рекомендаций осуществлялся средним медицинским персоналом. Продолжительность исследования составила 6 месяцев с оценкой исходов лечения ТБ. Через 6 месяцев лечения по указанным схемам проводилась оценка эффективности лечения ТБ по критериям прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада. Сравнение проводилось с группой пациентов ($n = 70$), которые получали лечение в противотуберкулезном диспансере в 2018 году. При ретроспективном отборе пациентов в сравнении ($n = 70$) применялись те же критерии включения и исключения, что и в проспективном исследовании в группе наблюдения. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и характеру сопутствующей патологии. Среди них с впервые выявленным ТБ, ХОБЛ и АГ было отобрано 54 пациента, а также с впервые выявленным ТБ, ХОБЛ и ХСН — 16 пациентов. Все они получали терапию сопровождения по поводу коморбидной патологии без контроля достижения целевых показателей (АД, ЧСС, переносимость физической нагрузки), в основном — по требованию. Оценивались следующие показатели: закрытие полостей распада по рентгенограмме и прекращение бактериовыделения спустя 6 месяцев лечения.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0. Выборка не подчинялась законам нормального распределения, в силу этого использовались непараметрические методы статистической обработки. Рассчитывались показатели описательной статистики: количественные данные представлены в виде медианы Me (P_{25} ; P_{75}), качественные данные представлены в виде абсолютных чисел, процентов и ошибки доли ($\% \pm m$), внутригрупповые различия определялись с помощью критерия Уилкоксона,

межгрупповые — критерия Вальфа–Вольфовица, Манна–Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

В доступных к анализу литературных источниках отсутствует алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии (АГ, ХСН) у пациентов с ТБ и ХОБЛ. В соответствии с клиническими рекомендациями [1, 9] были выделены ведущие клинические признаки и приоритетные методы инструментальной диагностики, которые позволили дифференцировать нозологическую принадлежность данного клинического симптома с последующим назначением необходимой фармакотерапии.

На момент включения в исследование у пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ достоверной разницы в уровне АД в сравниваемых группах не было. Медиана САД 24 для всех групп в начале терапии 138 (131,5; 140,0), ДАД 24 84,5 (82,0; 86,0) мм рт. ст.

Минимальный уровень снижения САД 24 после трех месяцев терапии отмечен в группе ИАПФ + Д (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + диуретик) (снижение отмечалось на 5 мм рт. ст.), ДАД 24 на 3 мм рт. ст. Несколько лучше показатель снижения АД в группе ИАПФ + ДАК (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + дигидропиридиновый антагонист кальция) (САД 24 на 6 мм рт. ст., ДАД 24 на 4 мм рт. ст.), далее АРА + Д (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик) (САД 24 на 7 мм рт. ст., ДАД 24 на 4 мм рт. ст.), максимальная положительная динамика получена в группе АРА + ДАК (антагонист рецепторов ангиотензина II + дигидропиридиновый антагонист кальция) (САД 24 на 8 мм рт. ст., ДАД 24 на 6 мм рт. ст.) (табл. 2).

При сравнении групп ИАПФ + Д и АРА + Д получены различия по показателям среднего САД 24 ($Z = 2,97$; $p = 0,003$), ДАД 24 ($Z = 3,24$; $p = 0,01$) в пользу АРА. В комбинации с ДАК (ИАПФ + ДАК и АРА + ДАК) также получены статистически значимые различия в пользу АРА + ДАК по анализируемым показателям (САД 24 ($Z = 2,18$; $p = 0,03$) и ДАД 24 ($Z = 2,23$; $p = 0,02$)), следовательно, у пациентов с ТБ + ХОБЛ + АГ предпочтение желательно отдавать комбинации АРА + ДАК (антагонист рецепторов ангиотензина II + дигидропиридиновый антагонист кальция), как комбинации, которая имеет достаточную эффективность при хорошей переносимости (табл. 3).

У пациентов с ТБ + ХОБЛ + ХСН ЧСС одышка и переносимость физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой были использованы в качестве

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ, ММ РТ. СТ.**

Группа	Параметр	Исходно	Через 3 месяца	Критерий Уилкоксона	p*
Группа (ИАПФ + Д) (n = 19)	САД 24	139	134	2,797	0,005
	ДАД 24	84	81	3,527	0,000
Группа (АРА + Д) (n = 19)	САД 24	138	131	3,621	0,000
	ДАД 24	84	80	3,724	0,000
Группа (ИАПФ + ДАК) (n = 19)	САД 24	139	133	3,006	0,002
	ДАД 24	84	80	3,637	0,000
Группа (АРА + ДАК) (n = 19)	САД 24	138	130	3,724	0,000
	ДАД 24	85	79	3,724	0,000

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; Д — диуретик; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II; ДАК — дигидропиридиновый антагонист кальция; * — уровень достоверности ($p < 0,05$).

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ**

Группа	Параметр	Критерий Манна–Уитни	p*
Группа (ИАПФ + Д) и группа (АРА + Д)	САД 24	2,978	0,003**
	ДАД 24	3,241	0,001**
Группа (ИАПФ + ДАК) и группа (АРА + ДАК)	САД 24	2,175	0,029**
	ДАД 24	2,292	0,022**

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; Д — диуретик; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II; ДАК — дигидропиридиновый антагонист кальция; * — уровень достоверности; ** — $p < 0,05$.

Таблица 4

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА**

Параметр	Группа (ИРААС + БАБ + АМР) (n = 29)		Группа (ИРААС + БАБ + АМР + Т) (n = 30)	
	Исходно (абс. число)	Через 3 месяца те- рапии (абс. число)	Исходно (абс. число)	Через 3 месяца те- рапии (абс. число)
Тест с 6-минутной ходьбой, м:				
200–300	9	5	9	3
300–400	11	8	14	8
> 400	9	16	7	19**
ЧСС	86,0	69,1**	87,0	67,0**
Транспульмональный градиент	3,55	3,4	4,9	4,5**
Среднее давление в легочной артерии	33,15	29,14**	33,15	30,95**

Примечание: ИРААС — ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; БАБ — бета-адреноблокатор; АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов; Т — триметазидин; ЧСС — частота сердечных сокращений.

клинических критериев с последующим включением в разрабатываемый алгоритм. Были рассмотрены 2 варианта комбинированной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН 2020 года [1]. Медиана ЧСС средняя до лечения — 86,0 (71,0; 96,0) в минуту. При поступлении в стационар пациенты получали стандартную терапию по I, III режимам химиотерапии ТБ. По поводу ХСН группе I была назначена стандартная комбинированная терапия ХСН (ИРААС + БАБ + АМР (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + бета-адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов)). Учитывая потенциальный кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов, второй подгруппе пациентов с ХСН дополнительно к тройной терапии был назначен миокардиальный цитопротектор (триметазидин) (ИРААС + БАБ + АМР + Т (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + бета-адреноблокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов + триметазидин)) в качестве терапии сопровождения. Через 3 месяца наблюдалось увеличение количества пациентов, способных преодолеть более 400 метров за 6 минут и уменьшение тех, которые могли пройти менее 300 метров, особенно на фоне ИРААС + АМР + БАБ + Т (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист минералокортикоидных рецепторов + бета-адреноблокатор + триметазидин). Это свидетельствует о том, что дополнение миокардиального цитопротектора к комплексной терапии основными препаратами (ИАПФ или АРА, БАБ и АМР) оказывает положительное влияние на способность пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса переносить физические нагрузки.

На фоне лечения пациентов с коморбидной ХСН в течение 3 месяцев получено статистически значимое снижение ЧСС внутри подгрупп на фоне терапии БАБ. Улучшение переносимости физических нагрузок (тест с 6-минутной ходьбой), уменьшение ЧСС за 3 месяца отмечалось и у пациентов, получающих комбинацию ИРААС + БАБ + АМР (табл. 4). Дополнение к комбинированной терапии тримета-

зида позволило достичь лучших результатов по переносимости физических нагрузок (более 400 метров), что в комбинации с уменьшением ЧСС (на 20 уд/мин) позволяет рассматривать его в качестве варианта дополнительной терапии у пациентов с ТБ легких. Можно считать, что триметазидин оказывает дополнительное цитопротективное действие, защищая миокард не только от ишемического повреждения, но и кардиодепрессивного действия противотуберкулезных препаратов.

Лучшие результаты лечения были получены в группе ИРААС + БАБ + АМР + Т по сравнению с группой ИРААС + БАБ + АМР по влиянию на ФК ХСН на фоне квадротерапии, у статистически значимо большего числа пациентов наблюдалось снижение ФК ХСН, пациентов с ФК I стало больше ($Z = 4,201$; $p = 0,000$), а пациентов с ФК III — меньше ($Z = 4,464$; $p = 0,000$). Несмотря на то, что применение триметазидина в клинических рекомендациях у пациентов с синдромом ХСН относится к дополнительным средствам терапии, по нашим данным, использование его у пациентов с ТБ + ХОБЛ + ХСН дает положительную клинико-функциональную картину, что позволяет рекомендовать его в дополнение к комбинированной терапии синдрома ХСН у данной категории пациентов.

Следовательно, триметазидин может быть использован как дополнение к стандартной терапии ХСН у пациентов с коморбидной кардиальной патологией в сочетании с ТБ легких и ХОБЛ, как эффективное и безопасное средство при ХСН [12, 13].

Спустя шесть месяцев противотуберкулезной терапии и продолжения терапии сопровождения в рандомизированных группах были получены следующие результаты по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада (табл. 5). При ретроспективном сравнении наши данные убедительно подтверждают, что эффективная терапия коморбидной сердечно-сосудистой патологии (АГ и ХСН) у пациентов из группы наблюдения с впервые выявленным ТБ и ХОБЛ в интенсивную фазу лечения ТБ с достижением целевых показателей (АД, ЧСС, ФК

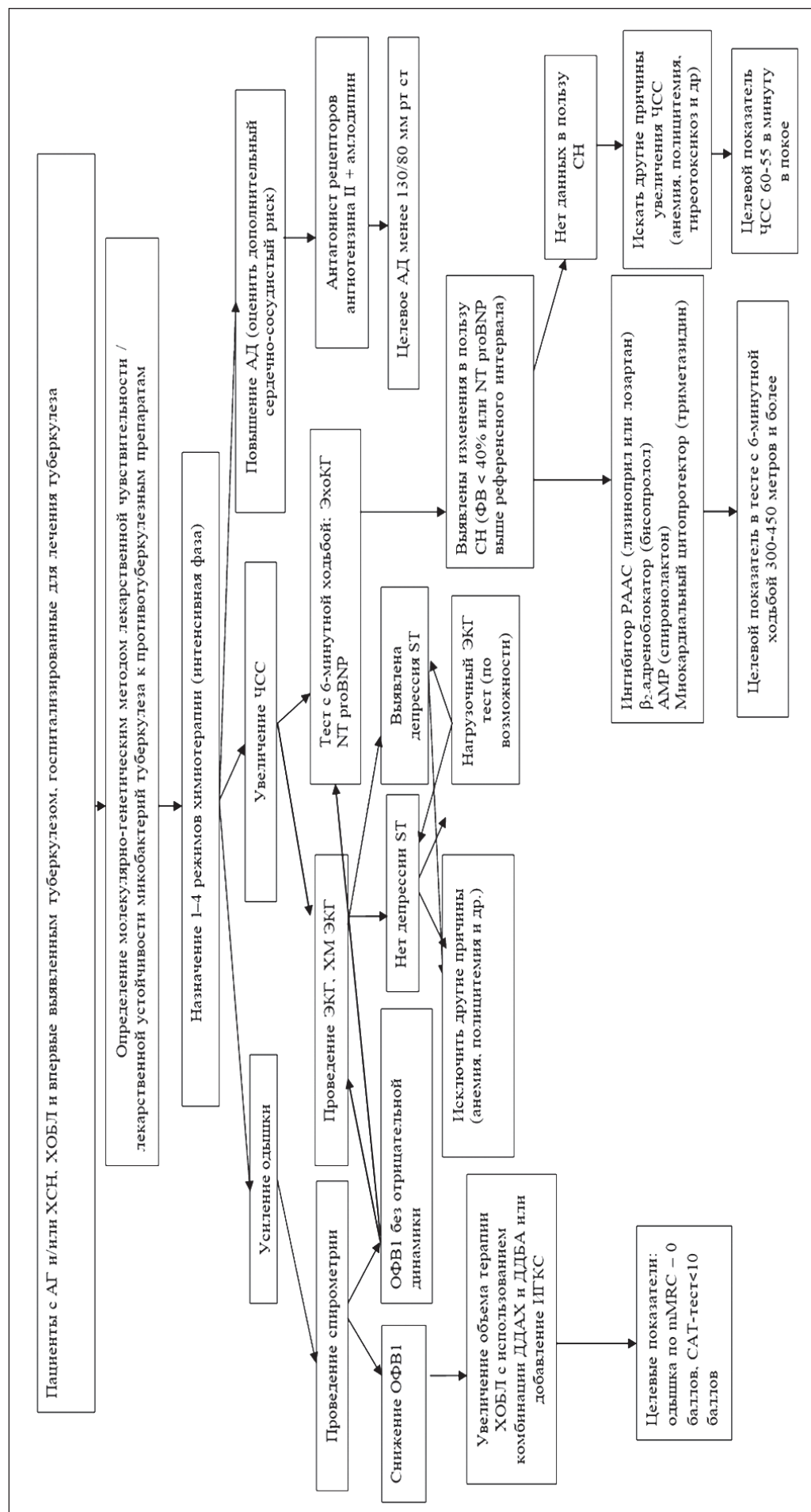
Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ (2018), АБС. ЧИСЛО, %

Параметр \ Группа	Группа наблюдения (АГ + ХСН) (n = 135)	Группа ретроспективного сравнения (n = 70)	Z; p**
Закрытие полостей распада	91 (67,4)	30 (42,9)	5,015; 0,000**
Прекращение бактериовыделения	111 (82,2)	47 (67,1)	5,014; 0,000**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; Z — критерий Вальда-Вольфовица; p — уровень достоверности; ** — $p < 0,05$.

Рисунок. Алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и коморбидной патологией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ЭКГ — электрокардиограмма; ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы; ЭхоКГ — эхокардиография; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ДДАХ — антихолинергические препараты длительного действия; ДДБА — длительно действующие β2-агонисты; ИПКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; СН — сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов.

ХСН) позволяет большему количеству пациентов за указанный срок достичь прекращения бактериовыделения (на 15,1 % ($Z = 5,014$; $p = 0,000$) и закрытия полостей распада (на 25,1 % ($Z = 5,015$; $p = 0,000$), чем в группе сравнения (терапия «по требованию»). Достижение целевых показателей лечения ХОБЛ, АГ и ХСН в группе наблюдения с улучшением функционирования кардиореспираторной системы можно связать с лучшим проникновением противотуберкулезных препаратов в очаги туберкулезного процесса, что сопровождается более быстрым прекращением бактериовыделения и закрытием полостей, а, следовательно, излечением от ТБ.

Таким образом, использование рациональных комбинаций лекарственных препаратов в терапии коморбидных состояний у пациентов с ТБ легких за счет стабилизации гемодинамики при нормализации АД, ЧСС и уменьшении клинических признаков ХСН способствует улучшению проникновения противотуберкулезных препаратов и повышению их концентрации в очаге специфического воспаления. В сочетании с уменьшением выраженности фиброза и степени отграничения очага это позволяет сократить сроки прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Обсуждение

На основании проведенного исследования по результатам лечения в группах наблюдения с АГ и ХСН предложен алгоритм диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии (АГ, ХСН) у пациентов с ТБ и ХОБЛ (рис.). Процесс выбора приоритетных диагностических инструментов основывался на поэтапном анализе жалоб с последующим включением инструментальных методов обследования. В диагностический блок алгоритма вошли типичные симптомы (одышка, увеличение ЧСС, повышение АД), инструментальные исследования для уточнения генеза симптомов. В терапевтический блок вошли рациональные комбинации лекарственных препаратов для коррекции ХОБЛ, АГ и ХСН для нивелирования или снижения выраженности симптомов и достижения целевых показателей (АД, ЧСС, тест с 6-минутной ходьбой). При использовании рациональных комбинаций препаратов в фармакотерапии коморбидных состояний у пациентов с ТБ легких в период их лечения в стационаре наблюдалась стабилизация работы кардиореспираторной системы, что может рассматриваться как прогностически благоприятный фактор в отношении повышения комплаенса пациентов для сокращения сроков лечения ТБ. Алгоритмирование диагностических и терапевтических действий врача в период интенсивной фазы лечения впервые выяв-

ленного ТБ у пациентов с ХОБЛ, АГ или ХСН приводит не только к улучшению переносимости терапии ТБ, достижению целевых показателей АГ, ХСН и ХОБЛ, но и исходов излечения впервые выявленного ТБ без усиления антибактериальной терапии.

Выводы

1. Использование алгоритма диагностики и рациональной фармакотерапии пациентов с впервые выявленным ТБ легких и коморбидной патологией позволяет определить генез симптомов, приоритетные методы диагностики для последующего назначения рациональных комбинаций лекарственных препаратов.

2. У пациентов с ТБ, ХОБЛ и АГ лучший антигипертензивный эффект в сочетании с хорошей переносимостью получен при использовании АРА + ДАК. У пациентов с ХОБЛ, ТБ и ХСН с сохраненной фракцией выброса следует остановить выбор на комбинации препаратов: ИРААС + АМР + БАБ + Т для предупреждения декомпенсации состояния.

3. Включение миокардиального цитопротектора (триметазидина) в стандартную схему лечения ХСН (ИРААС + БАБ + АМР) у пациентов с ТБ и ХОБЛ в условиях прогрессирующей гипоксии может рассматриваться в качестве средства, позволяющего ограничить кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов, а, следовательно, дальнейшую гибель сократимого миокарда, что снижает вероятность как манифестации, так и прогрессирования ХСН в период лечения ТБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Москва; 2020. 165 с. [Chronic heart failure. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 165 p. In Russian].
2. Багисева Н. В., Мордык А. В., Мордык Д. И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;1.1(14):135–140 [Bagisheva NV, Mordyk AV, Mordyk DI. COPD tuberculosis: is there a connection? Med Bull North Caucasus. 2019;1.1(14):135–140. In Russian].
3. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Томск: STT; 2004. 606 с. [Karpov RS, Dudko VA, Klashchev SM. Heart-light: pathogenesis, clinic, functional diagnosis and treatment of combined forms of ischemic heart disease and chronic obstructive lung disease. Tomsk: STT; 2004. 606 p. In Russian].
4. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Москва; 2021. 94 с. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Moscow; 2021. 94 p. In Russian].
5. Чазова И. Е., Невзорова В. А., Амбатьелло Л. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ар-

териальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020;17(3):7–34. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200294 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambathello LG. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Syst Hypertens. 2020;17(3):7–34. In Russian].

6. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;6(16):5–56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. Cardiovasc Ther Prev. 2017;6(16):5–56. In Russian].

7. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. [Phthisiology. National clinical guidelines. Ed. PK Yablonsky. M.: GEOTAR-Media, 2015. 240 p. In Russian].

8. Драпкина О. М., Ливзан М. А., Мартынов А. И., Моисеев С. В., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. от имени рабочей группы и комитета экспертов-соавторов. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1–2):259–271. doi:10.14300/mnnc.2018.13039 [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP on behalf of the working group and committee of experts co-authors. First Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. Med Bull North Caucasus. 2018;13(1–2):259–271. doi:10.14300/mnnc.2018.13039. In Russian].

9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2020. 162 с. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 162 p. In Russian].

10. Багешева Н. В., Мордык А. В., Викторова И. А., Трухан Д. И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2021;14:142–148 [Bagisheva NV, Mordyk AV, Viktorova IA, Trukhan DI. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. Med Adv. 2021;14:142–148. In Russian].

11. Викторова И. А., Багешева Н. В., Моисеева М. В., Мордык А. В., Ароян А. Р., Филипенко Г. В. и др. Оптимизация гипотензивной терапии у коморбидных пациентов с туберкулезом легких, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Сибирское медицинское обозрение. 2020;122(2):36–44 [Viktorova IA, Bagisheva NV, Moiseeva MV, Mordyk AV, Aroyan AR, Filipenko GV et al. Optimization of antihypertensive therapy in comorbid patients with pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Sibe Med Rev. 2020;122(2):36–44. In Russian].

12. Багешева Н. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Моисеева М. В., Голошубина В. В., Филипенко Г. В. и др. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом легких на фоне хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Новости кардиологии. 2021;3:29–34 [Bagisheva NV, Viktorova IA, Mordyk AV, Moiseeva MV, Goloshubina VV, Filipenko GV et al. Features of pharmacotherapy of arterial hypertension and coronary heart disease in patients with pulmonary tuberculosis against the background of chronic obstructive pulmonary disease. Atmosphere. News Cardiol. 2021;3:29–34. In Russian].

13. Marzilli M, Vineanu D, Lopaschuk G, Chen Yu, Dalal JJ, Danchin N et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. Int J Cardiol. 2019;293:39–44.

Информация об авторах

Багешева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3668-1023, e-mail: ppi100@mail.ru;

Викторова Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6196-7256, e-mail: amordik@mail.ru;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3458-9346, e-mail: lisnyak80@mail.ru;

Голошубина Виктория Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1481-8842, e-mail: vikulka03@mail.ru;

Филипенко Галина Викторовна — врач функциональной диагностики БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», ORCID: 0000-0002-3725-9724, e-mail: g.v.filipenko@mail.ru;

Ароян Анна Робертовна — врач-фтизиатр, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3719-2240, e-mail: anna.aroyan@yandex.ru;

Стативка Елена Анатольевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ ОО «Городская поликлиника № 4», ORCID: 0000-0003-1953-1357, e-mail: stativka11@mail.ru.

Author information

Natalia V. Bagisheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-3668-1023, e-mail: ppi100@mail.ru;

Inna A. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru;

Anna V. Mordyk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0001-6196-7256, e-mail: amordik@mail.ru;

Marina V. Moiseeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-3458-9346, e-mail: lisnyak80@mail.ru;

Victoria V. Goloshubina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1481-8842, e-mail: vikulka03@mail.ru;

Galina V. Filipenko, Doctor of Functional Diagnostics of the Clinical Tuberculosis Dispensary, ORCID: 0000-0002-3725-9724, e-mail: g.v.filipenko@mail.ru;

Anna R. Aroyan, Phthisiologist, Assistant of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Omsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-3719-2240, e-mail: anna.aroyan@yandex.ru;

Elena A. Stativka, Head of the department of functional diagnostics of the City Polyclinic № 4, ORCID: 0000-0003-1953-1357, e-mail: stativka11@mail.ru.