

ТУБЕРКУЛЬОЗ І ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – СПІЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ЇХ ПЕРЕБІГ

С. О. Черенько

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Резюме. В огляді літератури представлено спільні механізми розвитку туберкульозу та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а також вплив вітаміну D на перебіг обох захворювань. Показано, що поєднання цих захворювань впливає на вибір терапії ХОЗЛ, а дефіцит вітаміну D обтяжує прогноз виліковування туберкульозу, сприяє прогресуванню ХОЗЛ і не завжди корегується замісною терапією вітаміном D.

Ключові слова: туберкульоз, хронічне обструктивне захворювання легень, вітамін D.

ТУБЕРКУЛЕЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ – ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ИХ ТЕЧЕНИЕ

С. А. Черенько

Резюме. В обзоре литературы представлен общий механизм развития туберкулеза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также влияние витамина D на течение обоих заболеваний. Показано, что сочетание этих заболеваний влияет на выбор лечения ХОЗЛ, а дефицит витамина D утяжеляет прогноз излечения туберкулеза, способствует прогрессированию ХОБЛ и не всегда корректируется заместительной терапией витамином D.

Ключевые слова: туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, витамин D.

TUBERCULOSIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - COMMON MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND EFFECT OF VITAMIN D ON THEIR COURSE

S. A. Cherenko

Summary. The review of literature presented a joint mechanism of tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the effect of vitamin D in the course of both diseases. It is shown that the combination of these diseases affect the choice of treatment of COPD, and vitamin D deficiency aggravates prognosis cure TB, promotes the progression of COPD and is always adjusted by substitution therapy with vitamin D.

Key words: tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, vitamin D.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна

д-р мед. наук, професор

завідувачка відділення фізіотерії НІФП НАМН

03680, Київ, вул. Амосова, 10

Захворюваність і поширеність ХОЗЛ та туберкульозу неухильно збільшуються в усьому світі, включаючи розвинені країни, і це вказує на зв'язок цих захворювань та взаємний вплив у їх виникненні [1 – 4]. За даними літератури поширеність ХОЗЛ серед чоловіків становить 9,34 випадку на 1000 осіб, серед жінок — 7,33. Переважають особи старше 40 років [5]. Понад третини населення планети інфіковані мікобактеріями туберкульозу, щорічно хворіє на туберкульоз 9 270 000 осіб та 1 770 000 помирає від цієї недуги [6].

Супутній ХОЗЛ мають від 30 до 80 % хворих на туберкульоз та осіб з посттуберкульозними змінами залежно від тяжкості захворювання та поширеності залишкових змін. Бронхообструктивний синдром різного ступеня тяжкості зустрічається при всіх формах туберкульозу легень, частота його виявлення залежить від тривалості плинущи специфічного процесу й від виразності залишкових змін у легенях. При вогнищевому туберкульозі бронхіальна обструкція зустрічається у 52,7 % хворих, при інфільтративному — у 56,6 %, при фіброзно-кавернозному — у 76,9 %, при дисемінованому — у 88,2 %. Поши-

реність ХОЗЛ серед осіб із хронічними посттуберкульозними змінами в легенях становить від 59,5 до 83,9 % — в 2 – 3 рази більша, чим серед іншого населення. ХОЗЛ є однією з основних причин тимчасової втрати працездатності, інвалідизації й передчасної смерті хворих на туберкульоз та осіб, що хворіли на туберкульоз [8, 9].

Результати досліджень останніх років, які проводились в розвинених країнах світу, свідчать про те, що на туберкульоз частіше хворіють пацієнти з ХОЗЛ. Так шведськими вченими у великому проспективному дослідженні із 7-річним терміном спостереження, в якому приймали участь 231 734 людей, у тому числі 115 867 хворих на ХОЗЛ, доведено, що ХОЗЛ значно збільшує ймовірність розвитку активного туберкульозу. Захворюваність на туберкульоз склала в групах відповідно 3,0 випадку на 10 000 людино-років спостереження (95 % ДІ 2,6 – 3,4) в групі хворих на ХОЗЛ і 0,9 випадку на 10 000 людино-років спостереження (95 % ДІ 0,7 – 1,1) в контрольній групі. З 291 хворого на туберкульоз протягом першого року після постановки діагнозу померли 122 особи, у тому числі 93 із 201 (46,3 %) хворих на

ХОЗЛ та 29 із 90 (32,2 %) людей із групи контролю. Таким чином, ризик смерті був значно вище у хворих із ХОЗЛ: відношення ризиків смерті склало 2,2 (95 % ДІ 1,3 – 3,9) [1].

На сьогодні встановлені спільні фактори ризику розвитку цих захворювань, такі як паління, низький соціо-економічний статус, порушення імунного захисту організму, низький індекс маси тіла, порушення мукоциліарного кліренсу, лікування кортикостероїдами [9, 10]. Виявлені спільні біомаркери цих захворювань, такі як зменшення кількості Д-протеїну сурфактанту, зниження концентрації вітаміну D в крові, підвищення рівня С-реактивного білку, які обумовлюють спільний патогенез цих захворювань [11].

На сьогодні визначено 3 варіанти поєднання туберкульозу та ХОЗЛ. При першому, найпоширенішому варіанті, — ці захворювання розвиваються одночасно за спільним патогенетичним механізмом. При цьому є 2 сценарії перебігу поєднання захворювань: туберкульоз виліковується, ХОЗЛ прогресує, призводить до інвалідації і передчасної смерті або ж туберкульоз не виліковується, набуває хронічного перебігу та призводить до летального наслідку. Другий варіант розвитку такого поєднання — туберкульоз виникає у хворих на ХОЗЛ внаслідок порушення імунного захисту організму, наявності бронхообструкції, а також включення спільних патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань, про що буде наведено нижче. Третій варіант поєднання туберкульозу та ХОЗЛ пов'язаний з розвитком ХОЗЛ після вилікування туберкульозу внаслідок великих залишкових змін в легенях та хронічної персистенції в них мікобактерій туберкульозу.

Патогенез одночасного розвитку поєднання ХОЗЛ та туберкульозу має спільні механізми виникнення за рахунок імунологічних реакцій у відповідь на інфекційний агент — мікобактерію туберкульозу — та подальший розвиток оксидативного стресу. Активація імунних реакцій у відповідь на розмноження мікобактерій туберкульозу в макрофагах легень супроводжується «респіраторним вибухом» і стимуляцією посилення вільнорадикального окислення ліпідів. Одночасно з імунологічною реакцією уповільненого типу під дією мікобактеріальної інфекції та великої кількості хімічних сполук, які утворюються під час гострої та хронічної фази туберкульозного запалення, відбуваються накопичення вільних радикалів кисню, які призводять до ініціації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та розвитку оксидативного стресу та гіпоксії [12, 13].

Перебіг процесів оксидантно-антиоксидантної системи має особливе значення для функціонування бронхолегеневої системи, яка являє собою велетенську біологічну мембрану, що має постійний контакт з атмосферним повітрям, компоненти якого (кисень, озон, двоокис азоту) являються сильними активаторами вільнорадикаль-

ного окислення [14, 15]. Ініційовані вільними радикалами процеси ПОЛ розвиваються за механізмом ланцюгових розгалужених реакцій. Володіючи високою електрофільністю, вільні радикали викликають окислювальну модифікацію білків, нуклеїнових кислот, жирів, вуглеводів і тим самим чинять пошкоджуючу дію на клітину. Результатом окислення молекул біологічно активних речовин може бути деградація структурних білків і ліпідів клітинних мембран, модифікація нуклеїнових кислот, інгібіція ферментів, зміна структур та властивостей гормонів [16].

У результаті взаємодії перекисних радикалів з фосфоліпідами, утворюються жирокислотні радикали і перекиси ліпідів. Реакція перекисного радикалу з молекулою ненасичених жирних кислот призводить до утворення гідроперекисів ліпідів і нового жирокислотного радикалу. При подальшій окислювальній деградації продуктів ПОЛ у клітині утворюється велика кількість високотоксичних вторинних продуктів цього процесу. При цьому спостерігають порушення метаболізму фосфоліпідів, підвищення активності фосфоліпази А₂, яка індукує вивільнення лізофосфатиділхолінів та неестерифікованих жирних кислот поліенового ряду, з яких домінує арахідонова кислота, що призводить до гострого запалення. Високі концентрації неестерифікованих жирних кислот та продуктів їх окислення призводять до вивільнення окремих фракцій білка з мембран еритроцитів, які викликають оксидативний стрес та знижують резистентність еритроцитів до гемолізу [17].

Одним з кінцевих продуктів ПОЛ є малоновий діальдегід, та дієнові кон'югати, які сприяють підвищенню проникності біомембран і розвитку набряку. Згідно сучасним уявленням, значна роль у виникненні гіпоксії відводиться мембранодеструктивним процесам, в основі яких лежить вільнорадикальне окислення ліпідів клітинних мембран [15]. Активація ПОЛ супроводжується зниженням β-адренореактивності та збільшенням α-адренореактивності легень. Такий адренорецепторний дисбаланс призводить до гіперсекреції тучними клітинами гістаміну, лейкотриєнів, та хемотаксичних регуляторів, які ведуть до порушення бронхіальної прохідності та посилення гіпоксії. У результаті прогресування гіпоксії, альвеолярні макрофаги виділяють фактор активації тромбоцитів, внаслідок чого посилюється агрегація тромбоцитів, порушується мікроциркуляція, що замикає хибне коло гіпоксії. Відбувається подальша міграція нейтрофілів у легені, їх деградація, розвивається бронхоспазм [18]. Виявлена залежність процесів ліпопероксидації від стану бронхіальної прохідності. При експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено посилення процесів ПОЛ та пригнічення антиоксидантного захисту при туберкульозі легень [18].

Подальший перебіг та тяжкість бронхообструктивного синдрому значною мірою залежить від

подальшої імунної відповіді та результатів лікування. Встановлено, що у хворих на туберкульоз легень вираженість вільнорадикального окислення ліпідів залежить від форми процесу, його активності, обсягу ураження, ступеня інтоксикації та тривалості захворювання, темпів досягнення позитивної відповіді на лікування. В останні роки з'ясовано, що, окрім активації процесів ПОЛ та пов'язаним з цим збільшенням α -адренореактивності легень, спільним патогенетичним механізмом розвитку ХОЗЛ та туберкульозу є дефіцит вітаміну D, що обумовлений уродженим поліморфізмом генів, які відповідають за кількість рецепторів до активного вітаміну D та синтез протейну, що зв'язує вітамін D. В останні роки результатами численних досліджень доведено, що низький рівень вітаміну D притаманний для легневих захворювань, які супроводжуються зниженою функцією легень та порушеннями клітинної ланки імунітету [19]. Ще в середині XIX сторіччя британський лікар С. J. В. Williams запропонував використовувати масло печінки тріски для лікування хворих на туберкульоз і в контрольованих дослідженнях довів його терапевтичну дію. З того часу було відкрито багато функцій вітаміну D, у тому числі його імуномодуючий вплив на клітинну ланку імунітету. Вітамін D модулює активність моноцитів, макрофагів, лімфоцитів та епітеліальних клітин легень. Низька концентрація вітаміну D в крові корелює зі зниженням фагоцитарної активності макрофагів [20 – 22].

Вітамін D, який фотосинтезується в шкірі або доставляється з їжею із кишечника, метаболізується двічі. В результаті першого метаболізму в печінці шляхом гідроксилування мітохондріальною 25-гідроксилазою (за синтез якої відповідальний ген CYP27A1 та CYP2R1) утворюється неактивний метаболіт 12-(ОН)-вітамін D3 (25-(ОН)D3), який метаболізується мітохондріальним ферментом 25-гідроксивітамін-D-1 α ,25-гідроксилазою (відповідальний за її синтез ген CYP27B1) і трансформується в біоактивний 1 α ,25-дигідроксивітамін D (1,25-(ОН)2D3). Цей етап метаболізму відбувається в тубулярному відділі нирок, проте, може відбуватися в епітеліоїдних клітинах легень. Концентрація в крові неактивного 25-(ОН)D3 віддзеркалює доставку вітаміну D в організм людини (шляхом фотосинтезу або з їжею). Вітамін D та неактивний метаболіт 25-(ОН)D3 в крові на 99 % зв'язується з протейном DBP (D binding protein). Різна концентрація цього пептиду в крові і активного вітаміну D обумовлена поліморфізмом генів, відповідальних за синтез DBP (Gc-фенотип). Крім того, рівень активного 1,25-(ОН)2D3 регулюється паратгормоном, кальцитоніном, рівнем кальцію та фосфатів у крові, естрогенами, пролактином та гормоном росту. Кальцитонін, кортизол, концентрація фосфатів та 25-(ОН)D3 пригнічують синтез активного 1,25-(ОН)2D3. Крім того, висока концент-

рація 1,25-(ОН)2D3 в крові працює як зворотний регулятор власного синтезу шляхом індукції експресії 24-гідроксилази, що призводить до підвищення рівня неактивного 25-(ОН)D3, який, в свою чергу пригнічує синтез активного 1,25-(ОН)2D3. Рівень 1,25-(ОН)2D3 знижується за допомогою паратгормону, концентрація якого в крові регулюється зниженням рівня кальцію в крові за допомогою рецепторів кальцію, що знаходяться в парашитовидній залозі. Паратгормон забезпечує реабсорбцію кальцію в каналцях нирок та синтез активного 1,25-(ОН)2D3 в нирках [23 – 26].

Антигени мікобактерій туберкульозу підвищують експресію рецепторів, що зв'язують вітамін D та ген CYP27B1, відповідальний за синтез 25-гідроксивітамін-D-1 α ,25-гідроксилази, що метаболізує неактивний 25-(ОН)D3 в активний 1,25-(ОН)2D3 та підвищує його синтез. Активний вітамін D стимулює фагоцитарну активність макрофагів, забезпечує гомеостаз В-лімфоцитів шляхом пригнічення їх проліферації та індукції апоптозу в активованих В-лімфоцитах, пригнічує диференціацію В-лімфоцитів в плазматичні клітини [27 – 28].

1,25-(ОН)2D3 має імуномодуючу дію на Т-лімфоцити шляхом пригнічення їх проліферації та диференціації в хелпери Th2. Напрямок диференціювання CD4 лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Так, у присутності інтерлейкіну-12 і INF- γ CD4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини, починають секретувати IL-2, INF- γ , TNF і визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді, відповідальною за протитуберкульозний захист [30 – 33]. Присутність IL-12 забезпечується його продукцією макрофагами, а INF- γ — природними кілерами, активованими в ранню фазу на внутрішньоклітинно розташовані бактерії та віруси.

CD4-лімфоцити диференціюються в хелпери Th2, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6 і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл імуноглобулінів. Між цими двома субпопуляціями CD4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 і продукцію INF- γ , а INF- γ інгібує проліферацію Th-2, продукцію IL-4 і його активність [33].

Динамічна рівновага функцій Th1 і Th2 забезпечує велику гнучкість і пластичність імунної відповіді, що підтверджується численними даними літератури і клінічних спостережень. Показано, що тривалий контроль над мікобактеріальною інфекцією пов'язаний не тільки з підвищенням реакції Th1, але також і з інгібіцією реакцій Th2. Так наприклад, INF- γ інгібує проліферацію Th2, а IL-10 пригнічує синтез цитокінів хелперами 1-го типу. З іншого боку, одночасне включення функцій Th1 і Th2 гальмує розвиток будь-якої

форми імунної відповіді і призводить до зовнішніх ознак імунної недостатності. Імунітет типів 1 та 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, тому що Th1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а Th2 активно пригнічують фагоцитоз. Отже активний вітамін D забезпечує фізіологічний баланс Th1/Th2 імунної відповіді і адекватний протитуберкульозний захист [30 – 33].

Встановлено, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з неефективним лікуванням на початку 5 місяця хіміотерапії при збереженій чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів визначається дисбаланс цитокінів, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами. Дисбаланс полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів у хворих з неефективним лікуванням порівняно з хворими на початку лікування та пацієнтами з ефективним лікуванням: відсутність або низький рівень IFN- γ , нижчий рівень IL-2 при великій кількості IL-6 та значно більшій кількості IL-4. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, потребує імунокорекції з призначенням препаратів IFN, або IL-2 для забезпечення повноцінного протитуберкульозного імунного захисту [34]. Отже, в умовах повноцінного вітамін-D-статусу організму людини відзначають сприятливий перебіг туберкульозу. При дефіциті вітаміну D, який насамперед пов'язаний з генетичними поліморфізмами, перебіг туберкульозу буде несприятливий.

Як було вказано раніше, активний вітамін D синтезується із неактивного шляхом його метаболізму не тільки в тубулярному відділі нирок, а й епітеліальними клітинами легень. 1,25-(OH)2D3 експресує кателіцидін (CD14) клітинами уродженої імунної системи. Оскільки епітеліальні клітини є першою мішенню для респіраторних патогенів, у тому числі мікобактерій туберкульозу і вірусів, кателіцидін має антибактеріальну та протівірусну активність. Сезонне зниження вітаміну D-залежного епітеліального захисту призводить до збільшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів, у тому числі загострень ХОЗЛ [28].

На сьогодні доведено, що генетичний поліморфізм рецепторів вітаміну D і протеїну, що зв'язує вітамін D (DBP), визначає чутливість до захворювання на туберкульоз. Результати метааналізу свідчать, що особи із низьким рівнем 25-(OH)D3 мають підвищений ризик захворювання на туберкульоз і ХОЗЛ [35].

Взаємозв'язку між концентрацією вітаміну D в крові та ХОЗЛ в останні роки приділяється багато уваги. У великому перехресному дослідженні встановлений зв'язок між дефіцитом вітаміну D і зниженням функції легень та системними ефектами ХОЗЛ [11, 36]. Зниження функції легень за умов дефіциту вітаміну D залежить від кальцимічного ефекту останнього, що проявляється

слабкістю м'язів дихальної мускулатури, остеопорозом, змінами форми грудної клітки, викривленням хребта, компресійними переломами хребців. В умовах хронічного дефіциту вітаміну D збільшується синтез паратгормону та відбувається гіперплазія паращитовидних залоз. Тривалий гіперпаратиреодизм спричиняє тубулярний ацидоз та згодом ниркову недостатність. Дефіцит вітаміну D призводить також до зниження захисної функції легень, що проявляється частими бактеріальними інфекціями та частими загостреннями ХОЗЛ [37 – 39].

Комплекс патологічних змін, які виявляють при поєднанні туберкульозу та ХОЗЛ, негативно впливає на результати лікування обох захворювань. В. Ю. Мішин та співавтори встановили, що у 55 % хворих на туберкульоз із супутнім ХОЗЛ виявляють мультирезистентну форму захворювання, що вірогідно обумовлено несприятливим перебігом туберкульозу та неефективним лікуванням нових випадків захворювання. За даними багатьох дослідників ефективність лікування хворих із новими випадками туберкульозу легень за показниками «Припинення бактеріовиділення» та «Загоєння каверн» нижче відповідно на 20 – 25 та 30 – 40 % [40].

Спазм гладкої мускулатури, набряк слизової оболонки бронхів та гіперсекреція слизу перешкоджають ефективному дренажу каверн та їх загоєнню. При II та III стадії ХОЗЛ, коли визначають незворотний компонент хвороби — емфізему та перибронхіальний фіброз, чиниться редукція судинної мережі в ділянках легеневої тканини, в яких не відбувається газообмін. У результаті цього кровотік перерозподіляється в збережених ділянках легеневої тканини, виникають виражені вентиляційно-перфузійні порушення. Хронічна гіпоксія веде до компенсаторного еритроцитозу — вторинної поліцитемії з відповідним підвищенням в'язкості крові й порушеннями мікроциркуляції, які збільшують вентиляційно-перфузійні невідповідності. Порушення мікроциркуляції призводять до зниження концентрації протитуберкульозних препаратів в легеневій тканині, що знижує ефективність лікування за показником «Припинення бактеріовиділення» та призводить до формування резистентного туберкульозу [41].

Лікування ХОЗЛ, в свою чергу, ускладнюється у зв'язку з необхідністю призначенням високих доз інгаляційних глюкокортикоїдів, які можуть сприяти прогресуванню туберкульозу. Результатами досліджень доведено, що при застосуванні високих доз інгаляційних глюкокортикоїдів або пероральних глюкокортикоїдів у дозі еквівалентній 10 мг та більше преднізолону, розвивається активний туберкульоз, виникає його рецидив або прогресування захворювання. Тому лікування поєднання туберкульозу та ХОЗЛ має особливості із урахуванням можливого небажаного впливу лікарських препаратів на перебіг обох захворювань та сумарії побічних реакцій [42].

Лікування хворих на ХОЗЛ спрямоване на лікування загострень, ліквідацію гострих симптомів і проведення тривалої базисної терапії для гальмування прогресування захворювання та формування незворотних змін і включає наступні компоненти [43 – 46]:

- Відмова від паління (що має також важливе значення при лікуванні туберкульозу легень).
- Бронхолітична терапія.
- Протизапальна терапія.
- Антибактеріальна терапія для лікування загострень та зниження бактеріального навантаження в дихальних шляхах із метою запобігання прогресування ХОЗЛ.
- Корекція дихальної недостатності для попередження гіпоксемії — киснева терапія.
- Мукорегуляторна терапія для зниження в'язкості трахеобронхіального секрету, покращання мукоціліарного кліренсу, розрідження мокротиння.

Призначення адекватної терапії на ранніх стадіях захворювання дозволяє модифікувати його перебіг шляхом впливу на активність патологічного процесу й частоту загострень ХОЗЛ та усунення явищ гіперінфляції, попередити захворювання на туберкульоз або забезпечити його ефективне лікування. Провідне місце в комплексній терапії ХОЗЛ займають бронхолітики. Вони є основою симптоматичного лікування (рівень доказовості А). Цей клас препаратів представляють такі групи:

- β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол);
- пролонговані β_2 -агоністи (сальметерол, формотерол);
- холинолітики короткої дії (іпратропія бромід);
- пролонговані холинолітики (тіотропія бромід);
- комбіновані бронхолітики (фенотерол + іпратропія бромід, сальбутамол + іпратропія бромід);
- метилксантини (теофілін).

При виборі стратегії бронхолітичної терапії пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і туберкульозу (особливо за умов наявності інших супутніх захворювань) слід враховувати, що багато із цих лікарських засобів мають побічні ефекти, що проявляються негативним впливом на серцево-судинну й центральну нервову системи, органи шлунково-кишкового тракту. Це вносить певні обмеження припустимого спектра показань до застосування ряду бронхолітиків у хворих на ХОЗЛ і туберкульоз. Зокрема, при призначенні β_2 -агоністів нерідко виникає ішемія міокарда, тахікардія, порушення ритму серця, зниження діастолічного артеріального тиску, тремор, що може посилюватись на фоні прийому ізоніазиду, фторхінолонів, аміноглікозидів за рахунок сумарності побічних ефектів. Особливо це стосується β_2 -агоністів короткої дії, частий прийом яких збільшує ризик їх передозування. Оптимальними засобами бронхолітичної терапії хворих на ХОЗЛ і туберкульоз є антихолінергічні препарати, у пер-

шу чергу пролонгованої дії. У хворих ХОЗЛ II і III стадії до препаратів базисної терапії першої лінії віднесений насамперед холинолітик пролонгованої дії тіотропія бромід, який має 12-годинну бронхолітичну дію. Нещодавно з'явився новий препарат із цієї групи — індекатерол із добовою тривалістю дії. Тривале лікування тіотропія бромідом забезпечує зниження загальної смертності від ХОЗЛ, додаткове зменшення частоти загострень захворювання, уповільнює темпи зниження рівня ОФВ₁. При недостатній ефективності бронхолітиків різних класів в режимі монотерапії, рекомендується застосовувати їх в комбінації, що дозволяє підвищити ефективність, знизити ризик побічних ефектів у порівнянні із підвищенням дози будь-якого одного препарату, включаючи також інгаляційні кортикостероїди.

Серед протизапальних препаратів провідне місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ займають інгаляційні глюкокортикостероїди (ІКС) особливо в комбінації з пролонгованими β_2 -агоністами, що дозволяє суттєво підвищити ефективність глюкокортикостероїдів при їх застосуванні в середніх дозах для проведення базисної терапії. Використовують наступні фіксовані комбінації глюкокортикостероїдів з пролонгованими β_2 -агоністами: будесонід/формотерол, флутиказон/сальметерол. В клінічних дослідженнях доведено більш високу ефективність комбінації будесонід/формотерол за визначенням ранкової активності пацієнтів. Приєднання тіотропія до комбінації будесонід/формотерол значно підвищує ефективність лікування за симптомами захворювання та функцією легень. Однак у хворих на туберкульоз базисна терапія із застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів підвищує ризик прогресування або загострення туберкульозу, що значно обмежує їх використання у цього контингенту хворих.

Оскільки на даний час доведено, що регулярне застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів не впливає на довготривале зниження рівня ОФВ₁, а лише зменшує кількість загострень захворювання, слід ретельно визначати тактику призначення препаратів цієї групи для базисної терапії у хворих на туберкульоз, враховуючи ризики загострення або прогресування туберкульозу. Перевагу слід надавати комбінації інших лікарських засобів, які також забезпечують зниження частоти загострень та поліпшення якості життя — це насамперед пролонговані холинолітики або їх комбінації з іншими бронхолітиками (пролонгованими β_2 -агоністами та пролонгованими теофілінами в низьких дозах при загостреннях ХОЗЛ). Інгаляційні глюкокортикостероїди (фіксовані комбінації з пролонгованими β_2 -агоністами) бажано використовувати лише під час загострення ХОЗЛ, доповнюючи їх пролонгованими холинолітиками для підвищення ефективності комбінації без додаткового збільшення дози

ІКС. Не бажано використовувати системні глюкокортикостероїди через низьке співвідношення користь/ризиків [48].

Серед нестероїдних протизапальних препаратів для лікування ХОЗЛ широко застосовують інгібітори фосфоліпази А₂. Блокада ферменту фосфоліпази А₂ перешкоджає транспорту іону кальцію в клітину, що призводить до гальмування каскаду метаболізму арахідонової кислоти та зменшенню синтезу простагландинів та лейкотриєнів. Препарати цієї групи блокують Н₁-рецептори гістаміну і реалізують за цим механізмом протинабрякову та антигістамінну дію. За рахунок інгібіції β₁-адренорецепторів попереджають секрецію в'язкого слизу. Проте, препарати цієї групи мають обмеження щодо застосування у хворих на туберкульоз, оскільки пригнічують синтез фактору некрозу пухлин, який є основним інтерлейкіном протитуберкульозного захисту.

На сьогодні немає узгодженої думки вчених щодо застосування вітаміну D в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз та ХОЗЛ. В декількох рандомізованих подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях доведено підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз, у тому числі при його поєднанні з ХОЗЛ [49 – 50]. Проте, інші дослідження не відтворювали отриманий позитивний результат [51]. Розбіжність в ефективності лікування хворих на туберкульоз із застосуванням вітаміну D за даними різних авторів можна пояснити механізмами його дефіциту. При екзогенному дефіциті вітаміну D можна очікувати додатковий ефект за рахунок його імуномодуючої дії. Проте, при станах, які супроводжуються зниженням чутливості рецепторів до вітаміну D або зниженням концентрації DBP, що генетично детерміновано, замісна терапія вітаміном D не призведе до його додаткової дії.

Підсумовуючи вище наведене, можна заключити, що спільні патогенетичні механізми виникнення обох захворювань, значний взаємний негативний вплив на перебіг одного захворювання на інше, низька ефективність лікування та висока смертність при поєднанні цих захворювань диктують необхідність своєчасної діагностики ХОЗЛ у хворих на туберкульоз і обов'язкового призначення адекватного лікування для забезпечення високих результатів протитуберкульозної хіміотерапії, запобігання подальших рецидивів туберкульозу та формування медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. COPD and the Risk of Tuberculosis – A Population-Based Cohort Study [Text] / M. Inghammar [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – V. 5, ? 4. – P. 1013–1018.
2. Jordan, T.S. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction [Text] / T.S. Jordan, E.M. Spencer, P. Davies // *Respirology*. – 2010. – V. 15, – 4. – P. 623–628.
3. The considerable, often neglected, impact of pulmonary tuberculosis on the prevalence of COPD [Text] / K.H. Jung, S.J. Kim, C. Shin, J.H. Kim // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2008. – V. 178, – № 4. – P. 432–433.
4. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting [Text] // A.C. Pettit [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2011. – V. 15, – № 7. – P. 906–911.
5. Chronic airflow limitation in developing countries: burden and priorities [Text] / N. Ant-Khaled [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2007. – V. 2, № 2. – P. 141–150.
6. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development [Electronic recourse] / K. Lonnroth [et al.] // www.who.int/tb
7. Chakrabarti, B. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. Chakrabarti, P.M. Calverley, P.D. Davies // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2007. – V. 2, № 3. – P. 263–272.
8. П'ятночка, І.Т. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень в залежності від стану бронхіального дерева [Текст] / І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2009. – № 1. – С. 17–21.
8. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study [Text] / H-H Lin [et al.] // *The Lancet*. – 2008. – V. 9648, № 372. – P. 1473–1483.
9. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis [Text] / S.S. Jick, E.S. Lieberman, M.U. Rahman, H.K. Choi // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2006. – V. 55, № 1. – P. 19–26.
10. The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics [Text] / R.N. van Zyl-Smit, L. Brunet, M. Pai, W.W. Yew // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2010. – V. 24, № 3. – P. 693–703.
11. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer [Text] / C. Herr [et al.] // *Respiratory Research*. – 2011. – V. 12. – P. 112–118.
12. Сливка, В.І. Характеристика змін ліпопероксидації у хворих на туберкульоз легень за різних типів дихальної недостатності [Текст] / В.І. Сливка, В.П. Шаповалов, В.С. Самараш // *Укр. журн. екстрем. мед.* – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 78–82.
13. Karageuzyan, K.G. Oxidative Stress in the Molecular Mechanism of Pathogenesis at Different Diseased States of Organism in Clinics and Experiment [Text] / K.G. Karageuzyan // *Inflammation & Allergy*. – 2005. – V. 4, ? 1. – P. 85–98.
14. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients [Text] / T. Madebo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – V. 78, № 1. – P. 117–122.
15. Halliwell, B. Oxygen radical is arid tissue damage [Text] / B. Halliwell // *J. Cell. Cardiol.* – 1991. – V. 13, № 1. – P. 36–37.
16. A study on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in patients with tuberculous pleurisy [Text] / W. Liu [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2003. – V. 26, № 12. – P. 781–784.
17. Laushev, M.F. Altered parameters of respiration mechanisms as compared with clinical and X-ray changes in new cases of pulmonary tuberculosis [Text] / M.F. Laushev, L.V. Khabibullina // *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.* – 2004. – № 9. – P. 34–38.
18. Zhong, X.N. An experimental study on airway inflammation and remodelling in a rat model of emphysema [Text] / X.N. Zhong, J. Bai, H.Z. Shi // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2003. – V. 26, № 12. – P. 750–755.
19. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [Text] / P.T. Liu [et al.] // *Science*. – 2006. – V. 311. – P. 1770–1773.
20. Stenger, S. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors [Text] / S. Stenger, R.L. Modlin // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – V. 14. – P. 452–457.

21. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation [Text] / S. Chen [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – V. 179. – P.1634–1647.
22. Vitamin D in defense of the human immune response [Text] / J.S. Adams [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007/ – V. 1117. – P.94–105.
23. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1 [Text] / N. Kawada, T. Sakaki, M. Ohta, K. Inouye // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – V. 273. – P. 977–984.
24. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase [Text] / J.B. Cheng [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P.7711–7715.
25. Negri, A.L: Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex [Text] / A.L. Negri // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – V. 11. – P. 510–515.
26. St-Arnaud, R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis [Text] / R. St-Arnaud // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – V. 473. – P. 225–230.
27. Penna, G.L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation [Text] / G.L. Penna // *J. Immunol.* – 2000. – V. 164. – P. 2405–2411.
28. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense [Text] / S. Hansdottir // *J. Immunol.* – 2008. – V. 181. – P.7090–7099.
29. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) [Text] / S. Yim S. [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2007. – V. 6. – P. 403–410.
30. Macrophage deactivating factor and transforming growth factor beta 1, 2 and 3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN-gamma [Text] / A. Ding [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – V. 145. – P. 990–995.
31. Kaufmann, S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages [Text] / S. H. Kaufmann // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – V. 61. – Suppl. 2. – P. 54–58.
32. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection [Text] / M. Jacobs [et al.] // *Microbes Infect.* – 2007. – Vol. 9. – ? 5. – P. 623–628.
33. Spellberg, B. Type 1/type 2 immunity in infectious diseases [Text] / B. Spellberg, J. Edwards // *Clin. Infect. Diseases.* – 2001. – Vol. 32. – ? 1. – P. 76–102.
34. Vidyarani, M Interferon Gamma (IFNgamma) & Interleukin-4 (IL-4) Gene Variants & Cytokine Levels in Pulmonary Tuberculosis [Text] / M. Vidyarani, P. Selvaraj, A. Prabhu // *Ind. J. Med. Res.* – 2006. – V. 124. – N. 4. – P. 403–410.
35. Nnoaham, K.E. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / K.E. Nnoaham, A. Clarke // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – V. 37. – P. 113–119.
36. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act [Text] / W. Janssens [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – V. 179. – P. 630–636.
37. Black, P.N. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey [Text] / P. N. Black, R. Scragg // *Chest.* – 2005. – V. 128. – P. 3792–3798.
38. Wright, R.J: Make no bones about it: increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD [Text] / R.J. Wright // *Chest.* – 2005. – V. 128. – P. 3781–3783.
39. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease [Text] / L. Forli [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2004. – V. 256. – P.56–62.
40. Мишин, В.Ю. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением [Текст] / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, С.В. Вылежанин // *Пробл. туберкулеза.* – 2001. – № 7. – С. 13–18.
41. Benfield, T. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease [Text] / T. Benfield, P. Lange, J. Vestbo // *Chest.* – 2008. – V. 134, № 1. – P. 46–53.
42. Use of high-dose inhaled corticosteroids is associated with pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C.C. Shu [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – V. 101. – P. 177–185.
43. Фещенко, Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного бронхита [Текст] / Ю.И. Фещенко // *Укр. пульмонол. журн.* – 2010. – № 1. – С. 6–10.
44. Яшина, Л.А. Базисная терапия больных ХОЗЛ [Текст] / Л.А. Яшина // *Укр. пульмонол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 7–8.
45. Дзюблик, А.Я. Обострение ХОЗЛ: современные принципы лечения [Текст] / А.Я. Дзюблик // *Укр. пульмонол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 10–12.
46. Гаврисюк В.К. Принципы терапии больных с осложнениями ХОЗЛ [Текст] / В.К. Гаврисюк // *Укр. пульмонол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 8–9.
47. Перцева, Т.А. результаты исследования UPLIFT. Субанализ результатов у больных ХОЗЛ, которые ранее лечились [Текст] / Т.А. Перцева // *Укр. пульмонол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 12–13.
48. Островский, М.М. Бронхообструктивный синдром: актуальні питання діагностики та лікування [Текст] / М.М. Островський // *Укр. пульмонол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 14–16.
49. Nursyam, E.W. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion [Text] / E.W. Nursyam, Z. Amin, C.M. Rumende // *Acta Med. Indones.* – 2006. – V. 38. – P. 3–5.
50. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria [Text] / A.R. Martineau [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – V. 176. – P. 208–213.
51. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis – A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial [Text] / C. Wejse [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – V. 179. – P. 843–850.