

М. Н. Гришин, О. Б. Тимченко, Е. А. Охота, Н. А. Шibaева,
Н. Н. Аухадиев, Э. М. Джемилева, М. М. Гришин
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ
СИНДРОМЕ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского

Туберкулез легких часто сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) [4, 5, 12]. При этом частота БОС зависит от формы, длительности течения специфического процесса и выраженности остаточных изменений в легких. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 52,7 %, инфилтративном — 56,6 %, фиброзно-кавернозном — 76,9 %, диссеминированном — 88,2% [5].

БОС у больных туберкулезом легких имеет клинические проявления, сходные с симптомами бронхиальной обструкцией при ХОЗЛ, но при этом отмечаются определенные отличительные признаки [12]. Авторами выявлено, что снижение объемных показателей функции легких и показателей сопротивления воздушному потоку при туберкулезном процессе происходит быстрее и они более интенсивны, чем при ХОЗЛ, за счет повреждения паренхимы и фиброзных процессов в легких [7, 12, 14]. Доказано положение о том, что БОС у больных туберкулезом легких связан с туберкулиновой аллергией и рассматривается как параспецифическая реакция слизистой оболочки дыхательных путей, обусловленная рефлекторным влиянием туберкулезной интоксикации и активацией биологически активных веществ [8, 10, 11, 15]. В ходе многочисленных исследований установлено, что выраженность патологических изменений в нижних дыхательных путях нарастает соответственно интенсивности экссудативной фазы туберкулезного процесса и угасает по мере ее затихания [13]. При распространенном туберкулезном поражении наблюдаются дистрофические изменения слизистой оболочки бронхов с присутствием элементов неспецифического воспаления, которые в процессе заживления специфического процесса способствуют перестройке стенки бронха и формированию изменений, приводящих в 50 % случаев к развитию бронхоэктазов [1]. У впервые выявленных больных туберкулезом легких БОС наблюдается от 57,4 до 63,8 %, а при длительности заболевания более 4 лет БОС диагностируется в среднем у 80 % пациентов [5].

В последние годы терапия антибактериальными препаратами больных туберкулезом легких значительно усложнилась. Основными причинами возникшей ситуации являются отсутствие новых эффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП), эволюция возбудителя туберкулеза в штаммы, резистентные к ПТП, сочетание туберкулеза и СПИДа [9]. Данные обстоятельства привели к резкому снижению эффективности этиотропного лечения, особенно у больных с деструктивными формами туберкулеза.

Наличие БОС у больных туберкулезом легких еще в большей мере способствует снижению эффективности

лечения больных. Это частично связано с региональным ограничением легочного кровотока (гипоксическая вазоконстрикция в ответ на гиповентиляцию), что снижает фармакодинамические эффекты противотуберкулезных препаратов. Кроме того, БОС способствует нарушениям дренажной функции бронхов и пролонгирует персистенцию возбудителя туберкулеза в тканях легких [3, 14].

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение влияния бронходилатирующей терапии на результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом.

В качестве бронходилататора использован холинолитик длительного действия тиотропия бромид (Спирива® производства компании Берингер Ингельхайм, Германия), который уже нашел широкое применение при лечении ХОЗЛ [2, 6].

Объект исследования. Обследовано 65 впервые выявленных и госпитализированных в Крымский республиканский противотуберкулезный диспансер (РПТД) больных с деструктивными формами туберкулеза легких, у которых был диагностирован БОС (ОФВ₁ < 80 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %).

У 46 пациентов (основная группа) в комплекс стандартной противотуберкулезной терапии был включен препарат Спирива® по 18 мкг в сутки с использованием ингалятора HandiHaler®. Терапию тиотропия бромидом начинали с момента поступления больных в стационар и проводили до ликвидации острых клинических проявлений заболевания (в среднем от 30 до 60 дней).

У 19 пациентов с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и БОС (контрольная группа) тиотропия бромид в комплексном лечении больных не применяли.

Основная и контрольная группы были однородными по клинико-рентгенологическим формам туберкулезного процесса, составу противотуберкулезной терапии, полу, возрасту, частоте и характеру сопутствующей патологии.

У всех пациентов основной и контрольной групп туберкулез легких был диагностирован впервые. Полости деструкции легочной ткани определялась в 100 % случаев, как в основной, так и в контрольной группах.

В основной группе мужчин было 35 (76,1 %), женщин — 11 (23,9 %), в контрольной — 13 (68,4 %) и 6 (31,6 %), соответственно.

Большинство больных находились в работоспособном возрасте — от 20 до 49 лет. В основной группе таких пациентов было (78,1%), в контрольной — 84,2 %.

Нозологические формы туберкулеза легких представлены в табл. 1.

У всех исследуемых пациентов диагностировали инфилтративную и диссеминированную формы туберкулеза легких, причем диссеминированная форма у больных основной группы несколько преобладала, что свидетельствовало о более тяжелом контингенте наблюдаемых.

© Гришин М. Н., Тимченко О. Б., Охота Е. А., Шibaева Н. А., Аухадиев Н. Н., Джемилева Э. М., Гришин М. М., 2009

Бактериовыделение наблюдалось у 45 (97,8 %) больных основной и у всех 19 (100,0%) больных контрольной группы. В основной группе МБТ только микроскопически выявлялись у 2 (4,4 %) наблюдаемых, только культуральным методом — у 4 (8,7 %), обоими способами — у 39 (84,8 %). В контрольной группе у 2 (10,5 %) наблюдаемых бактериовыделение выявлялось только культуральным методом, у 17 (89,5 %) обоими методами.

Чувствительность МБТ ко всем ПТП среди бактериовыделителей основной группы (43 больных, у которых МБТ была определена культуральным методом) была сохранена у 18 (41,9 %) больных. Устойчивость не определялась у 7 (16,3 %). В остальных 18 (41,9 %) случаях была выявлена устойчивость к одному и более препаратам. При этом, устойчивость к стрептомицину наблюдалась у 17 (94,4 %) больных, изониазиду — у 16 (88,9 %), рифампицину — у 13 (72,2 %), этамбутолу — у 12 (66,7 %), и пиперазидомиду — у 8 (44,4%).

Характеристика резистентности МБТ к ПТП у пациентов обеих групп представлена в табл. 2.

При анализе данных табл. 2 обращает на себя внимание большой удельный вес впервые выявленных больных с резистентностью МБТ к ПТП.

У 6 пациентов основной группы отмечались осложнения основного заболевания: у 3 (6,5 %) диагностирован туберкулезный эндобронхит, у 3 (6,5 %) — кровохарканье. 1 больной был ВИЧ-инфицирован.

Результаты исследования. При анализе клинических проявлений заболевания в динамике мы анализировали два синдрома: легочный и интоксикационный. Легочный синдром характеризовался наличием кашля, выделением мокроты и ее характером, одышкой, кровохарканьем. Критериями интоксикационного синдрома

были повышенная температура тела, потливость, утомляемость и др.

При поступлении в РПТД легочный синдром был выражен у всех больных основной и контрольной групп. Одышка и кашель, преимущественно с выделением слизисто-гноющей мокроты, беспокоил всех пациентов основной и контрольной групп. Интоксикационный синдром при поступлении отмечался в среднем у 90 % обследованных, и характеризовался, в основном, повышением температуры тела.

Таким образом, при анализе клинической картины в момент поступления в РПТД у всех больных отмечались явления острого воспалительного процесса. Это подтверждалось и характерными изменениями со стороны общего анализа крови. Патологическая структура лейкоцитарной формулы (комплекс — сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных нейтрофилов, лимфопения, моноцитоз, а также повышение СОЭ) был выявлен в 100 % случаев.

Определенные особенности имела рентгенологическая картина, которая характеризовалась наличием полостей деструкции легочной ткани у всех наблюдаемых. Размеры полостей распада представлены в табл. 3.

При анализе данных табл. 3 отмечается, что у большинства больных основной и контрольной групп диагностировались полостные образования малого и среднего размера.

В связи с тем, что тиотропия бромид применялся в течение первых одного-двух месяцев после поступления в РПТД, наиболее информативными, на наш взгляд, являлись непосредственные результаты его воздействия, поэтому основной мониторинг осуществлялся в период до 4 месяцев после начала лечения. Для сравнительной характеристики, такие показатели, как бактериовыделение и закрытие полостей деструкции в ткани легкого прослежены и в более поздние сроки.

Уже через 1 месяц после начала лечения были отмечены определенные изменения в самочувствии больных.

К концу 1 месяца температура тела нормализовалась у 34 (73,9 %) пациентов основной группы и у 13 (68,4 %) контрольной, но легочные жалобы (в основном в виде кашля) продолжали предъявлять соответственно 37 (80,4 %) и 7 (36,8 %) наблюдаемых. При этом выделение мокроты

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам туберкулеза легких

Нозологическая форма	Инфильтративная		Диссеминированная	
	абс.	%	абс.	%
Основная группа	27	58,7	19	41,3
Контрольная группа	14	73,7	5	26,3

Таблица 2

Характеристика резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам

Чувствительность МБТ сохранена	Устойчивость МБТ											
			к 1-му ПТП		к 2-м ПТП		к 3-м ПТП		к 4-м ПТП		к 5-ти более	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	18	50,0	3	8,3	4	11,1	5	13,9	2	5,6	4	11,1
2	8	42,1	3	15,9	3	15,9	2	10,5	1	5,1	2	10,5

Примечание: 1 — основная группа, 2 — контрольная группа.

Таблица 3

Размер полостей деструкции (диаметр, мм)

Размер полостей деструкции	До 20		20—40		40—60		Более 60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	16	34,7	19	41,3	9	19,6	2	4,4
Контрольная группа	7	36,8	9	47,4	1	5,3	2	10,5

Таблиця 4

Динамика конверсии мазка мокроты (помесечно)

Конверсия мазка	до 1		до 2		До 3		до 4		более 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная гр. (41 больной)	26	63,4	6	14,6	4	9,8	1	2,4	4	9,8
Контрольная гр. (17 больных)	11	64,7	4	23,5	0	0	0	0	2	11,8

ты отмечено у 28 (60,9 %) больных основной группы и у 11 (57,8 %) — контрольной.

К концу 2-го месяца интоксикационный синдром в основной группе нормализовался у 40 (86,9 %) пациентов, в контрольной — у 15 (78,9 %). Легочный синдром в виде продуктивного кашля с отделением мокроты продолжал беспокоить 14 (30,4 %) больных основной группы и 7 (36,8 %) контрольной.

Таким образом, в течение первых двух месяцев у пациентов обеих групп произошли положительные изменения общего состояния без достоверной временной разницы.

Учитывая современные требования к диагностике бактериовыделения на основе микроскопического исследования мокроты, нами проведен анализ динамики конверсии мазка мокроты у наблюдаемого контингента больных. Микроскопически кислотоустойчивые бактерии определялись у 41 (89,1 %) пациентов основной группы и у 17 (89,5 %) контрольной (табл. 4).

При анализе результатов отмечается, что конверсия мазка мокроты у больных контрольной группы произошла в течение первых двух месяцев, что подтверждает эффективность стандартных схем лечения впервые выявленного туберкулеза легких. У пациентов же основной группы конверсия мазка имела более пролонгированный характер, что, на наш взгляд, было связано с влиянием Спиривы® на дренажную функцию бронхов.

При анализе данных таблицы 5 отмечается, что темпы прекращения бактериовыделения при исследовании мокроты культуральным методом у больных основной группы были выше, чем у больных контрольной. Это, на наш взгляд, объясняется более эффективным дренажом бронхов и очищением полостей деструкции, а также улучшением вентиляции и перфузии в пораженных участках легкого.

Нами исследована рентгенологическая картина легких наблюдаемых пациентов. Основным критерием являлась динамика закрытия деструктивных полостей в ткани легкого. Характеристика закрытия полостей распада в течение первых 4-х месяцев представлена табл. 6.

Результаты свидетельствуют, что темпы закрытия полостей распада у больных основной группы были значительно выше.

При анализе динамики закрытия деструктивных изменений согласно нозологическим формам у больных основной группы было отмечено, что облитерация полостей в первые два месяца наблюдения диагностирована у 6 (13,0 %) больных, страдающих только инфильтративной формой туберкулеза. В течение вторых двух месяцев облитерация полостей определялась у 9 (19,6 %) пациентов инфильтративной формой и у 4 (8,7 %) диссеминированной. То есть процесс закрытия деструктивных изменений в легочной ткани у больных диссеминированной формой туберкулеза наступал значительно позже.

За этот период отмечена динамика уменьшения размеров полостей. В основной группе они уменьшились у

Таблиця 5

Динамика бактериовыделения при исследовании мокроты культуральным методом (помесечно)

Преращение бактериовыделения	до 2		до 4		более 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная гр. (43 больных)	35	81,4	4	9,3	4	9,3
Контрольная гр. (19 больных)	11	57,9	5	26,3	3	15,8

Таблиця 6

Динамика закрытия полостей деструкции легкого

Закрытие полостей	До 2 мес		До 4 мес		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	6	13,0	13	28,3	19	41,3
Контрольная группа	1	5,3	2	10,5	3	15,8

10 (21,7 %) больных, а в контрольной группе — у 5 (26,3 %). Таким образом, у 29 (63,0 %) пациентов основной группы и у 8 (42,1 %) — контрольной в течение 4 месяцев терапии отмечалась положительная рентгенологическая динамика.

При наблюдении более 4 месяцев полости деструкции продолжали уменьшаться у 3 (6,5 %) больных основной группы (у 1 больного — ВИЧ инфицированного — полость распада уменьшилась с 6 до 4 см в диаметре). В контрольной группе уменьшение отмечено у 6 (31,5 %). То есть темпы облитерации полостей распада в контрольной группе превысили таковые по сравнению с основной группой только после 4 месяцев лечения.

У 13 (28,3 %) больных основной группы в течение всего курса терапии особой рентгенологической динамики не наблюдалось, а у 1 (2,1 %) из них она была отрицательной.

При анализе причин неэффективности противотуберкулезной терапии в основной группе пациентов было отмечено, что у 11 из них определялась резистентность к основным противотуберкулезным препаратам, у 5 причина была связана с нарушениями режима лечения. Тем не менее, у 13 пациентов из этой группы прекратилось бактериовыделение.

В контрольной группе после 4 месяцев лечения положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у 4 (21,1 %) больных: полости распада облитерировались у 2 (10,5 %) наблюдаемых, у 2 (21,1 %) — уменьшились, у 6 (31,6 %) — динамика отсутствовала, у 2 (10,5 %) — полости деструкции увеличились в размерах.

Таким образом, применение тиотропия бромиды в схеме противотуберкулезной терапии впервые выявлен-

ных больных деструктивным туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом оказало положительное влияние на результаты лечения. Использование препарата пролонгировало продуктивный кашель с выделением мокроты, что на наш взгляд было связано с бронхорасширяющим эффектом. Это обстоятельство способствовало массивности бактериовыделения в более ранние сроки терапии, тем самым осуществлялся более качественный процесс дренирования и очищения туберкулезных полостей распада в легочной ткани.

Результатом улучшения дренирующей способности бронхов и вентиляционно-перфузионного баланса в участках воспалительного процесса явились более короткие сроки облитерации полостей деструкции, а также положительная динамика в плане уменьшения их размеров. У 41,3 % больных основной группы полости распада в легочной ткани закрылись в течение 4 месяцев лечения. Применение препарата оказалась эффективным и у больных с устойчивостью МБТ к ПТП.

Выводы

1. Применение тиотропия бромида в комплексе лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких в сочетании с бронхообструктивным синдромом способствует сокращению сроков облитерации полостей деструкции в легких.

2. Применение тиотропия бромида в период основного курса противотуберкулезной терапии позволяет сократить сроки стационарного лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с бронхообструктивным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильдерман А. М. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез. — Кишинев, 1988.
2. Комлев А. Д., Кузьяев А. И., Кузенкова В. Е., Ласкин Г. М., Соболева Л. Г., Колосова М. В. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С. 107–112.
3. Нореико С. Б. Бронхообструктивный синдром при туберкулезе легких // Укр. пульмонолог. журнал. — 2003. — № 2. — С. 280.
4. Нореико С. Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких. Функциональный аспект // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 130–138.
5. Шмелев Е. И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 4.
6. Шмелев Е. И., Хмелькова М. А. Опыт практического применения М-холинолитика длительного действия тиотропия бромида (Спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 5. — С. 53–55.
7. Ashour M., Pandya L., Mezraqji A. Unilateral post-tuberculous lung destruction; the left bronchus syndrome // Thorax. — 1990 / — Vol. 45 — P. 210–212.
8. Behling C. A., Perez R. L., Kidd M. R., Staton G. W. Jr., Hunter R. L. Induction of pulmonary granulomas, macrophage procoagulant activity, and tumor necrosis factor-alpha by trehalose glycolipids // Ann. Clin. Lab. Sci. — 1993. — Vol. 23. — P. 256–266.
9. Bobrowitz D., Rodescu D., Marcus H., Abeles H. The destroyed tuberculous lung // Scand. J. Respir. Dis. — 1974. — Vol. 55 — P. 82–88.
10. Ernst J. D. Macrophage receptors for Mycobacterium tuberculosis // Infect. Immun. — 1998. — Vol. 66. — P. 1277–1281.
11. Heldwein K. A., Fenton M. J. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection // Microbes Infect. — 2002. — Vol. 4. — P. 937–944.
12. Lee J. H., Chang J. H. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung // Resp. Med. — 2003. — Vol. 97, № 11. — P. 1237–1242.
13. Lopez-Majano. Ventilation and transfer of gases in pulmonary tuberculosis // Respiration. — 1973. — Vol. 30, № 1. — P. 48–63.
14. Snider G. L., Doctor L., Demas T. A., Shaw A. R. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. — 1971. — Vol. 103, P. 625–640.
15. Ulrichs T., Kosmiadi G. A., Trusov V. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung // J. Pathol. — 2004. — Vol. 204. — P. 217–228.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М. Н. Гришин, О. Б. Тимченко, Е. А. Охота,
Н. А. Шибяева, Н. Н. Аухадиев,
Э. М. Джемилева, М. М. Гришин

Резюме

Цель исследования — изучение влияния бронходилатирующей терапии на результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом. У 46 пациентов (основная группа) в комплекс стандартной противотуберкулезной терапии был включен препарат Спирива® по 18 мкг в сутки с использованием ингалятора HandiHaler®. Терапию тиотропием бромида начинали с момента поступления больных в стационар и проводили до ликвидации острых клинических проявлений заболевания (в среднем от 30 до 60 дней). У 19 пациентов с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и БОС (контрольная группа) тиотропия бромида в комплексном лечении больных не применяли. В результате установлено, что применение тиотропия бромида в комплексе лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких в сочетании с бронхообструктивным синдромом способствует сокращению сроков облитерации полостей деструкции в легких. Применение тиотропия бромида в период основного курса противотуберкулезной терапии позволяет сократить сроки стационарного лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в сочетании с бронхообструктивным синдромом.

EXPERIENCE OF TIOTROPIUM BROMIDE USE IN BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS

М. Н. Gryshyn, O. B. Tymchenko, E. A. Ohota,
N. A. Shybayeva, N. N. Auhadiev,
E. M. Dzhemileva, M. M. Gryshyn

Summary

The aim was to study the influence of bronchodilator therapy on the results of treatment of patients with destructive lung tuberculosis associated with bronchoobstructive syndrome. The patients of main group (46 subjects) received Spiriva® 18 mcg daily delivered by HandiHaler® in combination with standard anti-tuberculosis therapy. Tiotropium therapy was initiated at the moment of admission to the hospital and it was conducted until resolution of acute manifestations of disease (in average from 30 to 60 days). In 19 patients with newly diagnosed destructive lung tuberculosis and bronchoobstructive syndrome (control group) tiotropium was not prescribed in complex therapy. We have observed the shortening of terms of destructive cavity closure in patients with newly diagnosed destructive lung tuberculosis associated with bronchoobstructive syndrome. Use of tiotropium bromide during main course of anti-tuberculosis chemotherapy allowed to decrease hospital stay of patients with newly diagnosed lung tuberculosis with associated bronchoobstructive syndrome.