

**М.Ф. ЯУШЕВ**

Казанский государственный медицинский университет

## Возможности коррекции бронхиальной обструкции больных туберкулезом легких с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов

**Яушев Марат Фаридович**

доктор медицинских наук,

профессор кафедры фтизиопульмонологии

420000, г. Казань, ул. Татарстан, д. 52, кв. 26

С целью оптимизации коррекции бронхообструктивных нарушений проведено сравнительное исследование влияния курса ингаляционного глюкокортикостероида «Ингакорта» (флунизолида) у 36 вновь выявленных больных туберкулезом легких на фоне базисной противотуберкулезной химиотерапии. В качестве группы сравнения использовали 33 больных вновь выявленным туберкулезом легких, подобранных по типу парных случаев, принимавших только базисную химиотерапию. Повторное динамическое обследование больных после 3 месяцев химиотерапии продемонстрировало улучшение состояния бронхиальной проходимости, причем в группе с лечением «Ингакортом» улучшение бронхиальной проходимости было достоверно выше, чем у больных, принимавших только химиопрепараты.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, бронхиальная обструкция, лечение, «Ингакорт».

**M.F. YAUSHEV**

## Opportunities of correction of bronchial obstruction of lungs for patients with tuberculosis by use inhalation of glucocorticosteroids

With the purpose of optimization correction of bronchial obstruction it is carried out comparative research of influence of rate inhalation glucocorticosteroid «Ingacort» (flunisolide) at 36 patients on a background of basic antitubercular chemotherapy. As group of comparison used 33 patients with tuberculosis of lungs which have been picked up as pair cases, accepted only basic chemotherapy. Evaluation of patients after 3 mo of chemotherapy shown improvement of bronchial permeability, moreover for patients received «Ingacort» this improvement was greater.

**Keywords:** tuberculosis of lungs, bronchial obstruction, treatment, «Ingacort».

Среди сопутствующих проявлений туберкулезного процесса в легких одним из наиболее частых, требующих коррекции являются нарушения внешнего дыхания обструктивного типа. По данным исследования функции внешнего дыхания, обструктивные нарушения больных туберкулезом органов дыхания вы-

являются с частотой 39-76% [1, 2]. Среди факторов, влияющих на частоту формирования бронхиальной обструкции, выделяют следующие — форму туберкулеза, длительность и характер туберкулезного процесса, объем поражения, выраженность интоксикации, наличие туберкулезных изменений бронхов, на-

Таблица 1

Сравнение исходных (до лечения) показателей вентиляции больных из группы лечения «Ингакорт» и только базисной химиотерапии (% д.в., M ± Sd)

Показатель (% д.в.)	группа Ингакорт + ХТ	n	группа ХТ	n	p
ОЕЛ	103,9 ± 18,2	36	99,2 ± 17,7	33	0,27
ООЛ	134,0 ± 32,9	36	125,8 ± 34,3	33	0,31
ЖЕЛ	96,4 ± 19,2	36	91,7 ± 21,5	33	0,34
ОФВ1	81,7 ± 14,1	36	83,7 ± 21,7	33	0,64
ОФВ1/ФЖЕЛ	71,1 ± 8,4	36	76,5 ± 10,5	33	0,02*
ПОС	73,1 ± 16,6	36	73,9 ± 19,9	33	0,85
МОС <sub>25</sub>	65,5 ± 17,2	36	70,0 ± 23,4	33	0,36
МОС <sub>50</sub>	54,8 ± 18,3	36	65,2 ± 61,0	30	0,08
МОС <sub>75</sub>	43,3 ± 14,7	36	61,0 ± 30,4	30	0,003*
Rtot(кПа/л/сек)	0,281 ± 0,086	36	0,291 ± 0,088	30	0,64

\* - статистически достоверно

Таблица 2

Частота различных вариантов выраженности деструктивного процесса (%) в группах

Группы по лечению	Выраженность деструктивного процесса в легких				
	Огранич. деструктив.	Распростр. деструктив.	Огр. без деструкции	Распростр. (косв.призн.)	Всего
«Ингакорт» + ХТ	58,3% (21)	25,0% (9)	13,9% (5)	2,8% (1)	100% (36)
ХТ	60,6% (20)	27,3% (9)	6,1% (2)	6,1% (2)	100% (33)
Итого:	41	18	7	3	69

Хи-квадрат=1,56 p=0,66

личие сопутствующей ХОБЛ, специфической гиперреактивности бронхов, нарушения процессов апоптоза лимфоцитов и др. [3, 4].

Функциональный характер обструктивных нарушений по данным разных авторов при туберкулезе встречается с частотой 44-88% [1, 5]. В связи с этим представляется весьма актуальным изучить возможности коррекции этих нарушений.

Для лечения бронхообструктивного синдрома при туберкулезе легких наряду с лекарственной терапией — лечением холинолитиками, β<sub>2</sub>-агонистами [6], препаратами теофиллина, гипосенсибилизацией подкожным введением туберкулина, используют плазмаферез, экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови, наружное лазерное облучение [7]. Наряду с этим предложены современные схемы дифференцированного ступенчатого лечения бронхообструктивного синдрома туберкулезных больных с использованием схем аналогичных лечению ХОБЛ и БА [7].

В связи с этим нами проведено исследование влияния на клинические проявления и параметры внешнего дыхания ингаляционного глюкокортикостероида «Ингакорта» (флунизолид, Boehringer Ingelheim International GmbH)

#### Материалы и методы исследования

Для проведения курса лечения «Ингакорт» были взяты 36 больных различными клиническими формами туберкулеза легких. Критериями включения исследуемых в эту группу являлось наличие легких нарушений бронхиальной проходимости (снижение показателей воздушного потока петли — поток — объем

форсированного выдоха в интервале 60-90% должных величин). Исключались больные с сопутствующей ХОБЛ и бронхиальной астмой. На период лечения «Ингакорт» больные не принимали какие-либо иные бронхолитические средства.

«Ингакорт» (флунизолид, Boehringer Ingelheim International GmbH) назначали в форме дозированного аэрозоля в суточной дозе 1000,0 мкг (0,25 мг 4 раза в день) курсом 30 дней. В качестве средства доставки использовался спейсер. «Ингакорт» назначался больным с верифицированным и/или достоверно установленным диагнозом туберкулеза легких при условии назначения базисной противотуберкулезной химиотерапии.

Группа сравнения формировалась из 33 больных туберкулезом, получавших в течение первых 3 месяцев стационарного лечения только базисную химиотерапию. Отбирались так называемые «парные случаи», то есть каждому больному, прошедшему курс лечения «Ингакорт», был индивидуально подобран больной, прошедший 3 месячный курс химиотерапии, имеющий сходные рентгенологические изменения, а также тот же уровень исходных вентиляционных нарушений

Проведено комплексное исследование внешнего дыхания (спирометрия, петля-поток-объем, боди-плетизмография) до лечения «Ингакорт», через 1 месяц курса «Ингакорта» и после 3 месяцев химиотерапии. Для оценки субъективного изменения состояния больного после 1 месяца курса «Ингакорта» использовали шкалу визуального аналога одышки (BAO).

Результаты сравнения исходных (до лечения «Ингакорт») показателей внешнего дыхания больных обеих групп показаны в таблице 1.



**Таблица 3**  
Сравнение показателей вентиляции до и после 1 месяца курса лечения «Ингакортом» (M ± Sd)

Показатель (%д.в.)	До лечения «Ингакортом»	После лечения «Ингакортом»	Динамика (1-2/1(%))	n	p
ОЕЛ	104,3 ± 15,8	102,96 ± 14,5	-1,3%	31	0,51
ООЛ	134,6 ± 29,7	125,8 ± 25,1	-6,5%	31	0,18
ЖЕЛ	96,98 ± 17,9	98,4 ± 18,5	+1,4%	31	0,45
ОФВ1	83,2 ± 12,8	85,7 ± 15,7	+2,9%	31	0,24
ПОС	73,8 ± 16,4	79,2 ± 20,3	+7,3%	31	0,089
МОС <sub>25</sub>	68,1 ± 16,5	72,6 ± 21,1	+6,8%	31	0,16
МОС <sub>50</sub>	56,8 ± 18,0	59,4 ± 20,9	+4,6%	31	0,34
МОС <sub>75</sub>	44,2 ± 15,5	53,7 ± 20,9	+21,5%	31	0,005*
Rtot(кПа/л/сек)	0,276 ± 0,085	0,244 ± 0,074	-9,5%	31	0,007*

Выявлены минимальные отличия между группами по вентиляционным показателям. Отличие между группами по большинству статических и динамических показателей вентиляции — Rtot, ОЕЛ, ОО, ЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> либо статистически недостоверно, либо клинически малозначимо (Индекс Тиффно). Несколько более выраженное отличие по МОС<sub>75</sub> в плане оценки динамики в процессе лечения не имеет практического значения, поскольку при оценке динамики показателей вентиляции, прежде всего, ориентируются на другие показатели — ОФВ1, ПОС, ЖЕЛ, ОЕЛ.

В обеих группах вентиляционную способность легких можно охарактеризовать как умеренные обструктивные нарушения вентиляции.

Анализ не выявил отличий между группами по характеру морфологических изменений в легких (табл. 2). Различные варианты деструктивного процесса встречались приблизительно с равной частотой в обеих группах. В обеих группах преобладали больные с ограниченным (58,3-60,6%) и распространенным (25,0-27,3%) деструктивным туберкулезом. Это тем более важно, что морфологические особенности туберкулеза оказывают существенное влияние на обратимость бронхиальной обструкции.

Результаты исследования динамики показателей внешнего дыхания через 1 месяц после начала лечения «Ингакортом» отражены в таблице 3.

Видно, что наиболее обратимыми после 1 месяца курса «Ингакорта» на фоне химиотерапии являются показатели бронхиальной проходимости. В значительно меньшей степе-

ни меняются статические показатели вентиляции. Имеется достаточно выраженная тенденция к увеличению скорости воздушного потока на всех уровнях бронхов с максимальным проявлением на уровне мелких бронхов (МОС75). А величина общего бронхиального сопротивления снизилась на 10,5% (p=0,037).

Таким образом, несмотря на незначительную величину, тем не менее, имеет место улучшение бронхиальной проходимости после курса лечения «Ингакортом» на фоне базисной химиотерапии. Вместе с тем видно, что полного восстановления показателей петли поток — объем форсированного выдоха не произошло, что говорит о сохранении некоторого уровня бронхиальной обструкции.

В отличие от бронхиальной астмы мы не видим тенденции к значительному восстановлению бронхиальной проходимости в процессе глюкокортикостероидной терапии. Однако и исходная величина бронхиальной обструкции была весьма умеренной, поскольку были исследованы больные вновь выявленным туберкулезом на ранних этапах.

Проведено повторное исследование динамики вентиляционных показателей через 3 месяца после начала лечения (табл. 4). Сравнение величины показателей вентиляции до и после 3 месяцев химиотерапии больных, получавших «Ингакорт», показало, что происходит дальнейшее улучшение бронхиальной проходимости и связанное с этим восстановление структуры общей емкости легких.

Полученные данные следует трактовать не только как результат лечения «Ингакортом», но и как следствие положи-

**Таблица 4**  
Сравнение показателей вентиляции до и после 3 месяцев химиотерапии больных, получавших «Ингакорт» (M ± Sd)

Показатель (%д.в.)	До 3 мес. химиотерапии	После 3 мес. химиотерапии	Динамика (1-2/1(%))	n	p
ОЕЛ	104,9 ± 20,1	104,4 ± 18,7	-0,4%	24	0,85
ООЛ	138,9 ± 33,3	132,8 ± 39,3	-4,5%	24	0,42
ЖЕЛ	95,7 ± 21,6	97,4 ± 21,5	+1,8%	24	0,36
ОФВ1	80,5 ± 15,9	84,0 ± 17,4	+4,3%	24	0,08
ПОС	70,9 ± 17,9	81,3 ± 18,6	+14,5%	24	0,001*
МОС <sub>25</sub>	64,2 ± 18,0	72,3 ± 20,2	+12,6%	24	0,01*
МОС <sub>50</sub>	54,5 ± 20,9	59,6 ± 24,2	+9,2%	24	0,09
МОС <sub>75</sub>	42,8 ± 15,6	47,9 ± 21,6	+12,1%	23	0,07
Rtot(кПа/л/сек)	0,289 ± 0,087	0,266 ± 0,084	-7,7%	23	0,19

Таблица 5

Сравнение динамик (% от исходного до лечения) показателей вентиляции после 3 мес. химиотерапии группы больных, получавших «Ингакорт», и группы, получавших только базисную химиотерапию (M±Sd)

Показатель (%д.в.)	Группа Ингакорт + ХТ	n	Группа ХТ	n	p
ДООЛ	+0,47 ± 11,3	24	+2,32 ± 12,7	33	0,57
ДООЛ	-1,65 ± 30,0	24	+2,7 ± 19,4	33	0,5
ДЖЕЛ	+2,4 ± 9,96	24	+1,76 ± 13,1	33	0,85
ДОФВ1	+4,9 ± 11,8	24	+3,3 ± 17,7	33	0,7
ДПОС	+17,2 ± 23,5	24	+7,2 ± 27,7	33	0,15
ΔМОС <sub>25</sub>	+15,3 ± 28,9	24	+11,6 ± 30,7	33	0,65
ΔМОС <sub>50</sub>	+10,5 ± 25,9	24	+11,8 ± 41,1	33	0,89
ΔМОС <sub>75</sub>	+13,3 ± 29,5	24	+14,2 ± 48,1	33	0,93
ΔRtot(кПа/л/сек)	-3,8 ± 25,3	24	+8,16 ± 36,1	33	0,17
ΔRex(кПа/л/сек)	-0,37 ± 52,0	24	+9,98 ± 46,5	33	0,43
ΔRin (кПа/л/сек)	+6,3 ± 35,7	24	+11,9 ± 46,2	33	0,62

тельного влияния на состояние бронхиальной проходимости химиотерапии.

Учитывая это, для выявления эффекта «Ингакорта» этот анализ следует дополнить сравнением динамик показателей вентиляции обеих групп — как получавших «Ингакорт», так и получавших только противотуберкулезную химиотерапию (табл. 5). Формирование группы сравнения по принципу подбора парных случаев позволяет с определенной степенью достоверности судить об эффекте «Ингакорта».

Видно, что в группе лечения «Ингакортом» отмечается более выраженное улучшение бронхиальной проходимости, чем в группе с химиотерапией. Лечение «Ингакортом» на фоне химиотерапии вызывает более существенный прирост ПОС и МОС<sub>25</sub>, а также снижение общего бронхиального сопротивления (Rtot). Однако и у больных, получавших только химиопрепараты, также отмечается улучшение бронхиальной проходимости, что, вероятно, приводит к отсутствию статистической достоверности отличия между группами.

Таким образом, с определенной степенью достоверности можно говорить о том, что «Ингакорт» усиливает эффект улучшения бронхиальной проходимости, обусловленный химиотерапией.

Анализ результатов использования визуальной аналоговой шкалы субъективной оценки переносимости физической нагрузки показал, что подавляющее количество больных, получавших «Ингакорт», стало отмечать улучшение переносимости физической нагрузки уже через 2 недели после начала лечения. Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало потенциальную пользу от использования ингаляционных глюкокортикостероидов коротким курсом при лечении бронхиальной обструкции на фоне базисной химиотерапии, даже при наличии исходно умеренной степени выраженности нарушений бронхиальной проходимости.

#### Выводы

Одномесечный курс лечения «Ингакортом» в дозе 1000 мкг на фоне базисной химиотерапии больных вновь выявленным

туберкулезом с умеренной выраженностью бронхиальной обструкции приводит к существенному улучшению состояния бронхиальной проходимости.

Короткий курс лечения «Ингакортом» больных туберкулезом легких с умеренной обструкцией вероятно потенцирует бронхолитический эффект базисной химиотерапии.

Клинический эффект от лечения «Ингакортом» у большинства больных туберкулезом с бронхиальной обструкцией проявляется уже на сроках 2 недель.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А. Функциональная диагностика во фтизиопульмонологии. Пробл. туб. 1995; 1: 46–48.
2. Евфимьевский В.П. Обструктивные нарушения вентиляции при туберкулезе легких. Пробл. туб. 1993; 1: 14–18.
3. Вильдерман А.М. Туберкулез и хронические неспецифические заболевания легких. Пробл. туб. 1991; 2: 74–76.
4. Бойчук С. В., Яушев М. Ф., Мустафин И. Г. Изучение механизмов апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1993; 6: 36–39.
5. Нефедов В.Б., Соколова Т.П. Значение бронхоспазма в развитии бронхиальной обструкции при туберкулезе легких. Пробл. туб. 1999; 1: 36–38.
6. Шмелев Е.И. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пульмонология 2001; 1: 23–27.
7. Хоменко А.Г., Омаров Т.О., Каминская Г.О. и др. Эффективность применения наружного лазерного облучения в комплексном лечении больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом. Пробл. туб. 1991; 7: 32–35.
8. Шмелев Е.И., Куклина Г.М., Калинина Е.Е. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пробл. туб. 2004; 8: 57–60.