



М.М. Кужко, Л.М. Процик, Н.М. Гульчук, О.В. Аврамчук

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії з інгаляціями препаратів у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень

Мета роботи — встановити ефективність застосування ізоніазиду і рифампіцину інгаляційно через небулайзер у інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень із супутнім туберкульозом трахеї і бронхів.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 48 хворих на туберкульоз органів дихання, яких було розподілено на дві групи. 21 пацієнт основної групи отримував стандартну протитуберкульозну хіміотерапію та додатково — ізоніазид і рифампіцин інгаляційно через небулайзер і сальметерол й флютиказону пропіонат протягом інтенсивної фази лікування. 27 пацієнтам контрольної групи призначили тільки стандартну протитуберкульозну терапію.

Результати та обговорення. Після завершення інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної групи на 29,7 % швидше припинилося бактеріовиділення, на 28,1 % зменшилися великі залишкові зміни в легенях, на 38,7 % — рубцеві стенози бронхів II—III ступеня порівняно із контролем ($p < 0,05$), скоротилися терміни припинення бактеріовиділення до $(1,4 \pm 0,3)$ міс, зменшилася загальна тривалість стаціонарного лікування до $(2,4 \pm 0,4)$ міс ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на туберкульоз легень із супутнім туберкульозом трахеї і бронхів застосування ізоніазиду та рифампіцину інгаляційно через небулайзер і сальметеролу й флютиказону пропіонату додатково до стандартної протитуберкульозної хіміотерапії дає змогу вірогідно підвищити частоту припинення бактеріовиділення, зменшити частоту рубцевих стенозів у бронхах, супроводжується значним зменшенням загальної тривалості стаціонарного лікування.

Ключові слова

Туберкульоз, легені, бронхи, небулайзер, хіміотерапія.

Найвидатніші досягнення фтизіатрії пов'язані з розвитком антимікобактеріальної терапії [6]. На сьогодні для лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз використовують стандартний режим хіміотерапії, що складається з комбінації основних протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду (H), рифампіцину (R), піразинаміду (Z) і етамбутолу (E) [3]. Згідно з офіційними статистичними даними, ефективність лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз в Україні за стандартним режимом

хіміотерапії протягом останніх років залишається практично на одному рівні і не має тенденції до збільшення [2].

Завдання щодо подальшого підвищення ефективності лікування хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень полягають не тільки у підвищенні частоти закриття порожнин розпаду і припинення мікобактеріовиділення, а й досягненні високих результатів терапії у коротші терміни, без формування великих залишкових змін у легенях [4].

Однією із основних причин неефективного лікування хворих на туберкульоз є специфічне ураження трахеї і бронхів. Туберкульозний про-

цес у бронхах впливає на перебіг захворювання загалом, що зумовлено його здатністю порушувати бронхіальну прохідність за рахунок набряку слизової оболонки та рубцювання бронхів. Наслідком таких змін є грубі рубцеві стенози, дистальніше від яких гине легенева паренхіма, що веде до розвитку пневмосклерозу різного ступеня (аж до цирозу), і виникає потреба в оперативному втручанні в майбутньому [7]. Тому в разі діагностування такої патології, крім традиційного лікування, до протитуберкульозної терапії повинні обов'язково включатися методи лікування, спрямовані на оздоровлення ураженої слизової оболонки бронхів. Коли місцеве лікування не проводять або розпочинають зі значним запізненням, на слизовій оболонці бронхів розвиваються необоротні рубцеві зміни, що призводять до ателектазу легеневої тканини і стають вирішальним чинником неефективного лікування пацієнтів [1].

Туберкульоз бронхів та спричинені ним стенози і бронхообструкції сприяють регіональному погіршенню газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкапнії, а прогресування вентиляційних порушень відбувається так швидко, що зумовлює розвиток легеневої недостатності й хронічного легеневого серця та призводить до інвалідизації хворих і погіршення якості життя вже на ранніх етапах захворювання [5].

Тому досить актуальним залишається пошук методів лікування туберкульозу органів дихання, які були б доступні у кожному протитуберкульозному закладі, відрізнялися високою ефективністю і не мали серйозних побічних реакцій.

Мета роботи — встановити ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії у хворих на туберкульоз легень із супутнім туберкульозом трахеї і бронхів із додаванням ізоніазиду і рифампіцину інгаляційно через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонат.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 48 хворих на туберкульоз органів дихання, яких було розподілено на дві групи — основну (21 пацієнт) та контрольну (27 пацієнтів).

Пацієнти основної групи отримували щоденно протитуберкульозні препарати H + R + Z + E у середніх добових дозах перорально, додатково H по 0,15 г і R по 0,15 г інгаляційно через небулайзер, бронхолітик сальметерол по 50 мкг + флютиказону пропіонат по 250 мкг по два вдихи двічі на добу щоденно протягом 2 міс інтенсивної фази лікування.

Хворі контрольної групи одержували стандартну протитуберкульозну терапію (H + R + Z + E

в середніх добових дозах перорально) згідно з інтенсивною фазою для 1-ї категорії.

У всіх пацієнтів специфічний процес у легенях характеризувався наявністю порожнин розпаду і супроводжувався бактеріовиділенням. Хворих на мультирезистентний туберкульоз у дослідження не брали.

Серед хворих основної групи переважали чоловіки — 13 (61,9 %), середній вік — $(36,0 \pm 2,7)$ року. У 15 (71,4 %) із них діагностовано інфільтративний, у 6 (28,6 %) — дисемінований туберкульоз легень. У 16 (76,2 %) пацієнтів під час фібробронхоскопії (ФБС) діагностовано інфільтративний та у 5 (23,8 %) — інфільтративно-виразковий туберкульоз трахеї й бронхів.

У контрольній групі також переважали чоловіки — 16 (59,3 %), середній вік — $(39,7 \pm 3,1)$ року. У 18 (66,7 %) із них діагностовано інфільтративний, у 9 (33,3 %) — дисемінований туберкульоз легень. У 20 (74,1 %) хворих під час ФБС виявлено інфільтративний та у 7 (25,9 %) — інфільтративно-виразковий туберкульоз трахеї та бронхів.

Під час первинного обстеження хворих встановлено, що за клініко-лабораторними, рентгенологічними та ендоскопічними показниками їхній стан відповідав клінічній формі туберкульозу легень та ступеню ураження трахеї і бронхів.

Порівняльний аналіз проводили в динаміці: у момент госпіталізації, через кожний місяць та після четвертого й шостого місяців лікування.

Результати дослідження обробляли з використанням t-критерію Стьюдента. Оцінювали середньоарифметичне значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m). За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами $p < 0,05$.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Результати та обговорення

У пацієнтів основної групи швидше припинилося бактеріовиділення порівняно із хворими контрольної (табл. 1).

Таким чином, небулайзерна аерозольна терапія ізоніазидом і рифампіцином у поєднанні з бронхолітиком (сальметерол і флютиказону пропіонат) уже через 1 міс лікування супроводжувалася вірогідно швидшим припиненням бактеріовиділення порівняно з контролем: відповідно у 14 (66,7 %) і 10 (37,0 %) хворих ($p < 0,05$).

По завершенні інтенсивної фази терапії у 19 (90,5 %) пацієнтів основної групи припинилося бактеріовиділення, що зумовлено особливостями інгаляційної терапії: створено високі концентрації ізоніазиду і рифампіцину безпосередньо в

Таблиця 1. Динаміка припинення бактеріовиділення, %

Термін лікування, міс	Група			
	Основна (n = 21)		Контрольна (n = 27)	
	Абс.	M ± m	Абс.	M ± m
1	14	66,7 ± 10,3*	10	37,0 ± 9,3
2	19	90,5 ± 6,4	21	77,8 ± 8,0
3	21	100	24	88,9 ± 6,1
4	21	100	26	96,3 ± 3,6

Примітка. * Показники між групами вірогідно відрізняються (p < 0,05).

Таблиця 2. Динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях, %

Термін лікування, міс	Група			
	Основна (n = 21)		Контрольна (n = 27)	
	Абс.	M ± m	Абс.	M ± m
2	7	33,3 ± 10,3	9	37,0 ± 9,3
4	16	76,2 ± 9,3*	14	51,9 ± 9,6
6	18	85,7 ± 7,6	19	70,4 ± 8,8

Примітка. * Показники між групами вірогідно відрізняються (p < 0,05).

Таблиця 3. Терміни зникнення клінічної симптоматики, міс

Показник	Група	
	Основна (n = 21)	Контрольна (n = 27)
	M ± m	M ± m
Припинення бактеріовиділення	1,4 ± 0,3*	2,5 ± 0,4
Розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях	4,4 ± 0,4*	5,6 ± 0,5
Загоєння порожнин розпаду в легенях	4,2 ± 0,5	5,2 ± 0,6
Тривалість стаціонарного лікування	2,4 ± 0,4*	3,9 ± 0,4

Примітка. * Показники між групами вірогідно відрізняються (p < 0,05).

Таблиця 4. Залишкові зміни у легенях після завершення лікування, %

Група	Залишкові зміни в легенях			
	Великі		Малі	
	Абс.	M ± m	Абс.	M ± m
Основна	5	23,8 ± 9,3*	16	76,2 ± 9,3*
Контрольна	14	51,9 ± 9,6	13	48,1 ± 9,6

Примітка. * Показники між групами вірогідно відрізняються (p < 0,05).

осередку ураження, збільшилася активна поверхня їхньої дії.

Через 2 міс лікування загоїлися порожнини розпаду у 13 ((61,9 ± 10,6) %) хворих основної

групи і у 12 ((44,4 ± 9,6) %) контрольної (p > 0,05). Після завершення основного курсу специфічної хіміотерапії деструкцій у легенях не діагностували у 20 ((95,2 ± 4,6) %) пацієнтів основної групи і 24 ((88,9 ± 6,0) %) контрольної (p > 0,05).

Позитивний вплив інгаляційної терапії підтверджувався також динамікою розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях (табл. 2).

Отже, через 2 міс лікування розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях настало у третини пацієнтів обох груп – 7 (33,3 %) і 9 (37,0) відповідно (p > 0,05). Через 4 міс розсмокталися та ущільнилися вогнища дисемінації у легенях у 16 (76,2 %) пацієнтів основної групи і лише у 14 (51,9 %) хворих контрольної (p < 0,05), що підтверджує позитивний вплив інгаляційної терапії на репаративні процеси в легенях.

Потребу в повноцінній комплексній місцевій терапії підтверджують і терміни зникнення клінічної симптоматики (табл. 3).

У хворих на туберкульоз органів дихання застосування додатково до стандартної хіміотерапії ізоніазиду та рифампіцину в інгаляціях через небулайзер у поєднанні із сальметеролом та флютиказону пропіонатом протягом 2 міс інтенсивної фази лікування сприяє скороченню термінів припинення бактеріовиділення на понад 1 міс (1,1 міс ± 0,3 міс).

Ефективна терапія туберкульозу бронхів позитивно впливала на перебіг туберкульозу легень, що в кінцевому підсумку сприяло й скороченню термінів стаціонарного лікування на (1,5 ± 0,4) міс (p < 0,05).

Великі залишкові зміни у легенях після завершення лікування призводять до збільшення кількості рецидивів у подальшому, погіршуючи епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

Таким чином, великі залишкові зміни у легенях (туберкульоми, великі ущільнені осередки, масивні ділянки фіброзу тощо) хворих основної групи діагностували втричі рідше – у 5 (23,8 %) хворих, ніж у пацієнтів контрольної – у 8 (51,9 %) осіб (p < 0,05). Це зумовлено здатністю інгаляційної терапії зменшувати набряк слизової оболонки бронхів, відновлювати бронхіальну прохідність та запобігати розвитку рубців і стенозів (табл. 4).

Найбільшим ускладненням після завершення лікування туберкульозу є рубцеві стенози, які призводять до ателектазу легеневої тканини, пневмосклерозу, а в деяких випадках і цирозу легені (табл. 5).

Безпосередній вплив ефективних протитуберкульозних препаратів ізоніазиду й рифампі-

Таблиця 5. Залишкові зміни у трахеї і бронхах після завершення лікування, %

Група	Немає стенозу або рубцевий стеноз бронхів I ступеня		Рубцевий стеноз бронхів II—III ступеня	
	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m
Основна	17	81,0 ± 8,6*	3	14,3 ± 7,6*
Контрольна	10	37,0 ± 9,35	17	63,0 ± 9,3

Примітка. * Показники вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

цину на специфічне ураження слизової оболонки бронхів, а також виразна протизапальна і протиалергійна дії флютиказону пропіонату, його спроможність пригнічувати синтез колагену і сполучної тканини сприяли значному зменшенню рубцевих стенозів. Тільки у 3 (14,3 %) пацієнтів основної групи після завершення терапії діагностовано рубцеві стенози II—III ступеня.

Застосування стандартної протитуберкульозної терапії без місцевого введення антимікобактеріальних препаратів і протизапальних засобів у більшості хворих супроводжується розвитком необоротних рубцевих стенозів, що підтверджується

результатами лікування пацієнтів контрольної групи: у 17 (63,0 %) випадках у бронхах виявлено рубцеві стенози II—III ступеня ($p < 0,05$).

Висновки

Долучення до стандартного режиму протитуберкульозної хіміотерапії ізоніазиду і рифампіцину інгаляційно через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату протягом 2 міс інтенсивної фази лікування сприяє:

- підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на 29,7 % за 1-й місяць лікування ($p < 0,05$);
- розсмоктуванню та ущільненню вогнищеві-інфільтративних змін у легенях на 14,3 % ($p < 0,05$);
- зменшенню великих залишкових змін у легенях на 28,1 %, рубцевих стенозів бронхів II—III ступеня — на 38,7 % ($p < 0,05$);
- скороченню термінів припинення бактеріовиділення до ($1,4 \pm 0,3$) міс, зменшенню загальної тривалості стаціонарного лікування до ($2,4 \pm 0,4$) міс порівняно зі стандартною хіміотерапією: ($2,5 \pm 0,4$) міс і ($3,9 \pm 0,4$) міс відповідно ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Багіров М.М., Лузан Л.В. К вопросу туберкулеза трахеобронхиального дерева и резистентности микобактерий туберкулеза // Сучасні інфекції. — 2009. — № 2. — С. 72–75.
2. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2003–2013 роки. — К.: МОЗ України, 2013. — 98 с.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». — К.: МОЗ України, 2012. — 171 с.
4. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. та ін. Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 4. — С. 5–7.
5. Шимко Е.П., Скрип В.В., Мойсюк В.В., Сарваш Й.Ф. Діагностика та лікування деструктивного туберкульозу легень, ускладненого ендобронхіальною патологією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1 (12). — С. 63–67.
6. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis. — 2010. — Vol. 90. — P. 162–167.
7. Ikeda M., Sonobe M., Date H. Resection of bronchial stricture and destroyed lung after pulmonary tuberculosis // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2012. — Vol. 14. — P. 652–654.

М.М. Кужко, Л.М. Процик, Н.М. Гульчук, О.В. Аврамчук

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Эффективность интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии с ингаляциями препаратов у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких

Цель работы — установить эффективность применения изониазида и рифампицина ингаляционно через небулайзер в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующим туберкулезом трахеи и бронхов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 48 больных туберкулезом органов дыхания, которые были разделены на две группы. 21 пациент основной группы получал стандартную противотуберкулезную химиотерапию и дополнительно — изониазид и рифампицин ингаляционно через небулайзер и сальметерол и флутиказона пропионат в течение интенсивной фазы лечения. 27 пациентов контрольной группы получали только стандартную противотуберкулезную терапию.

Результаты и обсуждение. После завершения интенсивной фазы химиотерапии у больных основной группы на 29,7 % быстрее прекратилось бактериовыделение, на 28,1 % уменьшились большие остаточные изменения в легких, на 38,7 % – рубцовые стенозы бронхов II–III степени по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), сократились сроки прекращения бактериовыделения до ($1,4 \pm 0,3$) мес, уменьшилась общая продолжительность стационарного лечения до ($2,4 \pm 0,4$) мес ($p < 0,05$).

Выводы. У больных туберкулезом легких с сопутствующим туберкулезом трахеи и бронхов применение изониазида и рифампицина ингаляционно через небулайзер и сальметерола и флутиказона пропионата дополнительно к стандартной противотуберкулезной химиотерапии позволяет достоверно повысить частоту прекращения бактериовыделения, уменьшить частоту рубцовых стенозов у бронхах, приводит к значительному уменьшению общей продолжительности стационарного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, бронхи, небулайзер, химиотерапия.

M.M. Kuzhko, L.M. Protsyk, N.M. Gulchuk, O.V. Avramchuk

SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The effectiveness of the intensive phase of antituberculosis chemotherapy using inhalation drugs in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis

Objective – to determine the effectiveness of isoniazid and rifampicin nebulized inhalation in the intensive phase of antituberculosis chemotherapy in patients with concomitant pulmonary tuberculosis with tuberculosis trachea and bronchi.

Materials and methods. The study involved 48 patients with respiratory tuberculosis who were divided into two groups: primary, in which 21 patients received standard antituberculous chemotherapy and additional isoniazid and rifampicin inhaled nebulized and salmeterol and fluticasone propionate during the intensive phase of treatment, and control, in which 27 patients received only standard antituberculous therapy.

Results and discussion. After completion of the intensive phase of chemotherapy in patients of the observed increase in the frequency of cessation bacterial excretion by 29.7 %, reducing large residual changes in lungs by 28.1 %, stenosis of the bronchi scar II–III stage by 38.7 % in comparison with the control group ($p < 0.05$), reducing the time to cessation of bacterial excretion (1.4 ± 0.3) months. reduce the overall length of hospital treatment to (2.4 ± 0.4) months ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with pulmonary tuberculosis with concomitant with tuberculosis trachea and bronchi use of isoniazid and rifampicin inhaled nebulized and salmeterol and fluticasone propionate additionally to standard antituberculosis chemotherapy, can significantly increase the frequency of the cessation bacterial excretion, reduce the incidence of scar stenosis of the bronchi, leads to a significant reduction in the total duration of hospital treatment.

Key words: tuberculosis, lungs, bronchi, nebulizer, chemotherapy.

Контактна інформація:

Кужко Михайло Михайлович, д. мед. н., проф., пров. наук. співр. відділення хіміорезистентного туберкульозу
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел. (044) 270-28-67
E-mail: kuzhko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2015 р.