

ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ДИНАМИКА КВАНТИФИЦИРОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭМОКСИПИНА

П. Н. Новоселов¹

Проведено проспективное, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование оценки влияния аскорбиновой кислоты и эмоксипина на изменения рентгенологической и клинической картины в сопоставлении с темпами эрадикации микобактерий туберкулеза при стандартной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения аскорбиновой кислоты и эмоксипина в схему стандартной химиотерапии. Применение этих средств в течение первых 10 дней курса терапии позволяет рассчитывать на ускоренное рассасывание туберкулезного инфильтрата и увеличение темпа закрытия полостей распада. Использование эмоксипина ускоряет эрадикацию *M.tuberculosis*.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, эмоксипин, лечение туберкулеза легких

ВВЕДЕНИЕ

Всплеск туберкулезной инфекции и ее широкое распространение в мире сопровождается высокой смертностью, значительными затратами на лечение и недостаточной эффективностью современных схем химиотерапии [7].

В связи с этим повышение эффективности терапии больных туберкулезом приобретает особенно большое значение. Прежде всего, это касается инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ), развитие которого связано с высоким риском исхода в хронические деструктивные формы заболевания, нередко требующие оперативного лечения.

Вместе с тем патогенетический подход к коррекции экссудативного процесса, преобладающего в легочной ткани у больных ИТЛ, путем применения медикаментов, нормализующих микроциркуляцию в очаге воспаления и оказывающих антигипоксическое действие, показывает значимые результаты [3]. К числу таких лекарственных средств относятся аскорбиновая кислота и отечественное производное 3-оксипиридина — эмоксипин, которые характеризуются не только высокой эффективностью и безопасностью применения, но и ценовой доступностью на фармацевтическом рынке России. Применение данных лекарственных средств при стандартной химиотерапии оказало позитивное влияние на скорость закрытия полостей распада, умень-

шило потребность в хирургическом лечении и ускорило абациллирование больных [3].

Представленная статья посвящена оценке влияния аскорбиновой кислоты и эмоксипина на динамические изменения рентгенологической и клинической картины ИТЛ в сопоставлении с темпами эрадикации микобактерий туберкулеза при стандартной комплексной химиотерапии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния аскорбиновой кислоты и эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) на динамику рентгенологических и клинических проявлений деструктивного ИТЛ в сопоставлении с частотой выявления *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте.

Организация исследования осуществлялась в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002 г.). От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследованиях. В исследование включили больных с выявленным впервые ИТЛ в фазе распада (А15. и А16. по МКБ-10).

Перед началом лечения у больных проводили стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки и сбор клинических проявлений ИТЛ, что явилось материалом для заполнения ординальных шкал квантифицированных показателей рентгенологи-

¹ Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — П. Н. Новоселов) ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск, 454092, ул. Воровского 64.

ческой и клинической симптоматики И. А. Волчегорского и соавт. [2]. Данный подход позволил оценивать числовым (балльным) выражением градацию качественных признаков ИТЛ. Дополнительно определяли у данных пациентов наличие *M. tuberculosis* методом бактериоскопии мокроты и ее посева. Лечение больных проводили в соответствии с действующим федеральным стандартом [6]. В качестве базисной противотуберкулезной химиотерапии применяли изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид, этамбутол. В отдельных случаях больным дополнительно назначали канамицин, рифабутин, офлоксацин, протионамид и пара-аминосалициловую кислоту (табл. 1).

С помощью процедуры динамической рандомизации [4] больные, включенные в исследование, были распределены на 3 равновеликие группы, сопоставимые по рентгенологическим параметрам, частоте бактериовыделения, характеру базисной противотуберкулезной терапии, возрасту и половому составу (табл. 1).

Больным I группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл 5 % раствора глюкозы. Данное воздействие рассматривали как “активную плацебо-терапию” [1]. Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 500 мг аскорбиновой кислоты (ОАО “Новосиб-

химфарм”), разведенной в 200 мл 5 % раствора глюкозы. Больным III группы тем же путем ежедневно вводили 150 мг эмоксипина (ФГУП “Московский эндокринный завод”) в 200 мл 5 % раствора глюкозы. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 10 дней. В дальнейшем больные продолжали получать базисную противотуберкулезную терапию.

Эффективность изученных лекарственных средств оценивали через 2 и 4 месяца от начала терапии.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-14. Порядковые (ординальные) данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп по ординальным параметрам применяли критерий множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Анализ динамики соответствующих показателей в отдельных группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности количественных межгрупповых различий на заключительных этапах исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Различия по частоте бактериовыделения оценива-

Таблица 1. Анализ сопоставимости групп больных ИТЛ, включенных в исследование

Показатель	Активная плацебо-терапия, $n = 26$	Аскорбиновая кислота, $n = 26$	Эмоксипин, $n = 28$	Статистическая значимость, p
<i>Гендерные и клинические характеристики больных, включенных в исследование</i>				
Возраст	31,81 ± 2,27	31,65 ± 2,12	31,86 ± 2,77	0,229
Пол (м/ж)	20/6	12/14	17/11	0,075
Односторонняя / двусторонняя локализация туберкулезного инфильтрата	22/4	21/5	25/3	0,908
Локализация инфильтрата в 1 – 2 сегментах	19	19	22	0,248
Локализация инфильтрата в 6 сегментах	3	4	1	0,326
Туберкулез долевых бронхов	1	2	2	0,761
<i>Базисная противотуберкулезная терапия</i>				
Изониазид	26	24	28	0,119
Рифампицин	24	23	27	0,539
Стрептомицин	20	22	25	0,464
Канамицин	6	4	2	0,261
Рифабутин	2	2	1	0,768
Пиразинамид	26	25	28	0,349
Этамбутол	19	19	19	0,886
Офлоксацин	1	4	2	0,316
Протионамид	1	1	0	0,576
ПАСК	2	2	0	0,322
<i>Наличие Mycobacterium tuberculosis в мокроте</i>				
Бактериовыделение	20	16	19	0,835

Примечания:

1. Показатели возраста больных представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); межгрупповые сопоставления возраста проведены с использованием критерия Краскелла — Уоллиса.
2. Остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона.

лись по точному критерию Фишера. Для исключения статистических ошибок I-го рода [4] результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении достоверных различий с исходным уровнем в группах с применением изучаемых препаратов и с конечными показателями в группе “активная плацебо-терапия”. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались наличием в легочной ткани туберкулезных инфильтратов средней интенсивности с размытыми контурами. У всех больных был выявлен распад в инфильтрате. Кроме того, регистрировали очаги отсева, а также вовлечение плевры в туберкулезный процесс (табл. 2).

Наиболее часто наблюдали односторонние туберкулезные поражения (68 больных), несколько реже рентгенологические признаки заболевания обнаруживали в обоих легких (12 пациентов). Наряду с рентгеноло-

гическими признаками ИТЛ у большей части больных (55 человек) было выявлено выделение *M. tuberculosis*. В большинстве случаев пациенты предъявляли жалобы неспецифического характера, связанные с такими симптомами как кашель, кровь в мокроте, одышка, боль в грудной клетке, снижение массы тела в течение последних трех месяцев, потливость, слабость.

Анализ изучаемых групп показал исходную сопоставимость по возрасту, полу, клиническим, микробиологическим и большинству рентгенологических показателей. Исключение составили начальные значения показателя “количества деструкций” в группах аскорбиновой кислоты и эмоксипина, а также показателя “связи с корнем” в группе эмоксипина, которые оказались достоверно выше соответствующих величин в группе “активная плацебо-терапия” (табл. 2). Исходные различия подобного рода допускаются в контролируемых испытаниях лекарств при условии стандартизации групп по основным клиническим параметрам [4], которые в данном случае представлены суммарны-

Таблица 2. Влияние аскорбиновой кислоты и эмоксипина на квантифицированные показатели рентгенологической картины инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ) и выделение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте

Показатель	Активная плацебо-терапия, n = 26			Аскорбиновая кислота, n = 26			Эмоксипин, n = 28		
	до лечения	через 2 мес	через 4 мес	до лечения	через 2 мес	через 4 мес	до лечения	через 2 мес	через 4 мес
<i>Рентгенологические проявления ИТЛ[#]</i>									
Число инфильтратов	1,31 ± 0,09	1,31 ± 0,09	1,12 ± 0,08*	1,85 ± 0,28	1,77 ± 0,29	1,16 ± 0,28	1,68 ± 0,15	1,25 ± 0,16	0,82 ± 0,17**
Размеры инфильтрата	2,35 ± 0,15	2,03 ± 0,09*	1,69 ± 0,17*	2,73 ± 0,26	1,92 ± 0,28	1,23 ± 0,27**	2,64 ± 0,21	1,86 ± 0,25	1,04 ± 0,23**
Контурсы инфильтрата	2,19 ± 0,13	1,92 ± 0,16*	1,65 ± 0,14*	2,39 ± 0,16	2,04 ± 0,2	1,19 ± 0,21**	2,25 ± 0,14	1,57 ± 0,2	0,93 ± 0,19**
Интенсивность инфильтрата	2,15 ± 0,14	2,19 ± 0,11	2,19 ± 0,18	2,35 ± 0,17	2,23 ± 0,2	1,81 ± 0,32	2,29 ± 0,14	1,79 ± 0,21	1,36 ± 0,29**
Связь с корнем ^о	0,5 ± 0,1	0,42 ± 0,1	0,35 ± 0,1*	0,65 ± 0,12	0,54 ± 0,13	0,5 ± 0,13	0,89 ± 0,09	0,64 ± 0,12	0,36 ± 0,11
Распад в инфильтрате	1,35 ± 0,11	1,31 ± 0,14	1,08 ± 0,12	1,73 ± 0,22	1,31 ± 0,22	0,92 ± 0,23	1,5 ± 0,14	1 ± 0,19	0,68 ± 0,2**
Размер распада	1,61 ± 0,11	1,62 ± 0,16	1,31 ± 0,16	2,15 ± 0,29	1,46 ± 0,26	0,81 ± 0,21**	1,93 ± 0,15	1,11 ± 0,21 **	0,64 ± 0,19**
Количество деструкций ^о	1,3 ± 0,11	1,23 ± 0,12	1,04 ± 0,13*	2,15 ± 0,29	1,54 ± 0,3	0,92 ± 0,3**	1,86 ± 0,16	1,14 ± 0,22	0,64 ± 0,19**
Очаги отсева	1,62 ± 0,24	1,31 ± 0,24*	1 ± 0,13*	2,31 ± 0,25	1,19 ± 0,2	0,92 ± 0,13	1,86 ± 0,2	1,46 ± 0,2	0,89 ± 0,14
Интенсивность очагов	2 ± 0,22	1,65 ± 0,27*	1,19 ± 0,23*	2,31 ± 0,24	1,27 ± 0,19	1,12 ± 0,19	2,43 ± 0,16	1,68 ± 0,19	1,19 ± 0,24
Поражение плевры	0,08 ± 0,05	0,08 ± 0,05	0,08 ± 0,05	0,23 ± 0,08	0,12 ± 0,06	0,08 ± 0,05	0,18 ± 0,07	0,11 ± 0,06	0,08 ± 0,05
Суммарный показатель	16,69 ± 0,93	15,07 ± 1,02*	12,69 ± 0,94*	20,23 ± 1,86	15,5 ± 1,95	10,58 ± 1,85**	19,75 ± 1,09	13,71 ± 1,52	8,61 ± 1,56**
<i>Наличие Mycobacterium tuberculosis в мокроте (n, %)</i>									
Бактериовыделение	20 (100)	14 (73,7)	9 (45,0)	16 (100)	8 (53,3)	6 (37,5)	19 (100)	9 (47,4)	0***

Примечания: 1) ^о — начальные значения показателя “количества деструкций” в группах аскорбиновой кислоты и эмоксипина превышали соответствующие величины в группе “активная плацебо-терапия” ($p = 0,033$, по критерию Краскела-Уоллиса); показатель “связи с корнем” в группе эмоксипина оказался достоверно выше соответствующих величин в группе “активная плацебо-терапия” ($p = 0,007$); в остальных случаях группы не различались по исходным показателям ($p = 0,08 - 0,075$);

2) [#] — квантифицированная оценка рентгенологических симптомов в баллах проводилась по ординальной шкале И. А. Волчегорского и соавт. [2], данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$);

3) * — различия достоверны по сравнению с исходными показателями в I группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона);

4) ** — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни);

5) *** — отличия достоверны от показателя группы “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Таблица 3. Влияние аскорбиновой кислоты и эмоксипина на квантифицированные показатели клинических симптомов инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ)

Показатель	Активная плацебо-терапия, n = 26		Аскорбиновая кислота, n = 26		Эмоксипин, n = 28	
	до лечения	через 2 мес	до лечения	через 2 мес	до лечения	через 2 мес
<i>Клиническая симптоматика ИТЛ[#]</i>						
Кашель	1,15 ± 0,19	0,46 ± 0,15*	1,12 ± 0,18	0,27 ± 0,09	1,18 ± 0,19	0,14 ± 0,08
Кровохарканье	0,04 ± 0,04	0	0,08 ± 0,05	0,04 ± 0,04	0,07 ± 0,05	0
Боль в груди	0,3 ± 0,09	0,04 ± 0,04*	0,23 ± 0,08	0,04 ± 0,04	0,39 ± 0,13	0
Одышка	0,23 ± 0,09	0,12 ± 0,07	0,27 ± 0,11	0,04 ± 0,04	0,43 ± 0,12	0,07 ± 0,05
Снижение массы тела	0,81 ± 0,21	0,08 ± 0,05*	0,58 ± 0,21	0,08 ± 0,08	0,57 ± 0,18	0
Температура тела	0,81 ± 0,22	0,08 ± 0,05*	0,46 ± 0,13	0	0,57 ± 0,15	0
Слабость	0,77 ± 0,15	0,23 ± 0,08*	0,73 ± 0,13	0**	0,79 ± 0,14	0,04 ± 0,04**
Потливость	0,35 ± 0,1	0,15 ± 0,07*	0,35 ± 0,12	0**	0,32 ± 0,1	0**
Суммарный показатель	4,42 ± 0,71	1,15 ± 0,37*	3,85 ± 0,68	0,46 ± 0,13	4,25 ± 0,69	0,25 ± 0,16

Примечания:

1) Группы не различались по исходным показателям клинической симптоматики ($p = 0,44 - 0,98$, по критерию Краскела-Уоллиса);

2) [#] — квантифицированная оценка клинических симптомов в баллах проводилась по ординальной шкале И. А. Волчегорского и соавт. [2], данные представленные в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$);

3) * — различия достоверны по сравнению с исходными показателями в I группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона);

ми баллами квантифицированных показателей рентгенологических и клинических проявлений ИТЛ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность стандартной химиотерапии в отношении рентгенологических проявлений ИТЛ (группа “активная плацебо-терапия”). Это проявилось в снижении показателей “числа инфильтратов”, “размеров инфильтратов”, “контуров инфильтрата”, “связи с корнем”, “количества деструкций”, “очагов отсева”, “интенсивности очагов” и суммарного показателя рентгенологической симптоматики (табл. 2).

Включение аскорбиновой кислоты способствовало более значительному уменьшению суммарных баллов показателей “размеров инфильтрата”, “контуров инфильтрата”, “размеров распада”, “количества деструкций” и суммарного балла рентгенологической симптоматики к 4 месяцам лечения как по сравнению с исходными величинами, так и относительно конечных значений группы “активная плацебо-терапия”.

Наиболее выраженные и быстрые изменения рентгенологической картины определяли у пациентов, дополнительно получавших эмоксипин в дополнении к стандартной терапии. Уже через 2 месяца от начала лечения больных группы “эмоксипин” наблюдалось клинически значимое снижение “размера распада”. К 4-м месяцам лечения было зарегистрировано наличие динамики по 8-ми из 13 показателей ординальной шкалы рентгенологической оценки (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о выраженном увеличении эффективности стандартной терапии ИТЛ на фоне дополнительного применения эмоксипина в течение первых 10 дней терапии.

Динамику клинических проявлений ИТЛ оценивали в течение двух месяцев, так как при специфической терапии активные жалобы больного в большинстве случаев исчезают ко второму месяцу лечения [5]. Квантифицированные показатели клинической симптоматики достоверно снижались в течение двух месяцев терапии. Применение аскорбиновой кислоты и эмоксипина способствовало дополнительному снижению показателей “слабость” и “потливость” (табл. 3).

Особого внимания заслуживает влияние изучаемых средств на скорость эрадикации *M. tuberculosis*. В первую очередь это касается больных, получавших эмоксипин, у которых к 4-му месяцу лечение прекратилось бактериовыделение в 100 % случаев, в то время как в группе “активная плацебо-терапия” бактериовыделение сохранялось у 45 % больных.

ВЫВОДЫ

1. Дополнительное применение аскорбиновой кислоты и эмоксипина в схеме стандартной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ) в течение первых 10 дней курса терапии позволяет рассчитывать на ускорение рассасывания туберкулезного инфильтрата и увеличение темпа закрытия полостей распада в них.

2. Эмоксипин способствует ускорению эрадикации *M. tuberculosis* при стандартной химиотерапии.

3. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности исключения аскорбиновой кислоты и эмоксипина в схему стандартной химиотерапии ИТЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Аведисова, *Рос. психиатрический ж.*, № 3, 65 – 71 (2003).

2. И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова, *Проблемы туберкулеза и болезней легких*, № 9, 33 – 37 (2007).
3. И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова, *Клин. мед.*, № 12, 55 – 58 (2007).
4. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
5. В. Ю. Мишин, А. К. Стрелис, В. И. Чуканов и др., *Лекции по фтизиопульмонологии*, Медицинское информационное агентство, Москва (2006).
6. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 “О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации”, Москва (2003).
7. М. В. Шилова, Т. С. Хрулева, *Проблемы туберкулеза и органов дыхания*, № 6, 3 – 11 (2005).

Поступила 21.02.09

EFFECT OF ASCORBIC ACID AND EMOXYPINE ON THE DYNAMICS OF THE QUANTITATIVE ROENTGENOLOGICAL AND CLINICAL SEMIOLOGY PARAMETERS DURING INFILTRATIVE TUBERCULOSIS OF LUNGS

P. N. Novoselov

Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Prospective, placebo-controlled randomized investigation has been performed to evaluate the effect of ascorbic acid and emoxypine on the dynamics of changes in the roentgenological and clinical pattern during infiltrative tuberculosis of lungs in comparison to the rate of *Micobacterium tuberculosis* eradication during the standard chemotherapy. The results show that it is expedient to include these substances in the standard chemotherapy scheme. The administration of ascorbic acid and emoxypine during the first 10 days of the standard schedule ensures accelerated resolution of tubercular infiltrates and increased rate of closing of the tuberculous disintegration cavities. The use of emoxypine accelerates the eradication of *M. tuberculosis*.

Key words: Ascorbic acid, emoxypine, treatment of lung tuberculosis.