

УДК 616.24-002.5-085:615.2

Применение пентоксифиллина в лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

О.Г. Комиссарова^{1,2}, Р.Ю. Абдуллаев¹, О.О. Коняева¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

The use of pentoxifylline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus

O. Komissarova^{1,2}, R. Abdullaev¹, O. Konyayeva¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

Обследованы 83 больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом (СД), которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 46 пациентов, которые с целью коррекции нарушений метаболического статуса сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза получали пентоксифиллин. Группу сравнения составили 37 пациентов, в лечении которых не использовали пентоксифиллин. Установлено, что под влиянием пентоксифиллина повышается уровень мощного вазодилатора оксида азота с одновременным снижением уровня вазоконстриктора — эндотелина-1, снижается уровень маркера повреждения сосудистого эндотелия — фактора Виллебранда, и нормализуется гиперкоагуляционный сдвиг. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, пентоксифиллина в качестве патогенетического средства повышает эффективность лечения этой категории больных. Через 6 мес лечения негативация мокроты у пациентов, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин, наблюдалась в 76%, а в группе сравнения — в 51,3% случаев ($p < 0,01$). Такой эффект

препарата обусловлен его отчетливым позитивным влиянием, с одной стороны, на метаболический статус сосудистого эндотелия, а с другой — на систему гемостаза, что значительно улучшает доступ лекарственных препаратов к очагу поражения.

Ключевые слова: туберкулез, пентоксифиллин, оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда, система гемостаза

Summary

We studied 83 patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus, who were divided into 2 groups. The first group included 46 patients who received pentoxifylline for the correction of metabolic status of the vascular endothelium and the plasma system of hemostasis. The comparison group consisted of 37 patients, in the treatment of which pentoxifylline was not used. It was found that under the influence of pentoxifylline, the level of the potent vasodilator of nitric oxide increases with the simultaneous decrease in the level of the vasoconstrictor — endothelin 1, the level of the marker of damage to the vascular endothelium — von Willebrand factor is reduced and the hypercoagulable

changes is normalized. Inclusion in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus as a pathogenetic agent of pentoxifylline, increases the efficacy of treatment of this category of patients. After 6 months of treatment, sputum smear negative in patients who received pentoxifylline as a pathogenetic agent was observed in 76%, and in the comparison group in 51.3% of cases ($p < 0.01$). This effect

of the drug is due to its distinct positive influence on the metabolic status of the vascular endothelium on the one hand, and on the hemostatic system on the other, which greatly improves the access of medications to the lesion focus.

Keywords: tuberculosis, pentoxifylline, nitric oxide, endothelin-1, von Willebrand factor, hemostasis system

Введение

В последние годы большой интерес ученых направлен на изучение отдельных звеньев патогенеза туберкулеза у больных с сочетанным сахарным диабетом (СД). При этом особое внимание уделяется состоянию метаболической активности эндотелия сосудов. В литературе имеются данные о том, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД происходит угнетение синтеза оксида азота (NO) при избыточном росте эндотелина-1 (Э-1), что создает предпосылки к развитию периферической вазоконстрикции [1, 2]. Кроме того, усиление синтеза фактора Виллебранда (ФВ) у этой категории пациентов приводит к повышению тромбогенного потенциала крови, о чем свидетельствует наличие гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза с развитием внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [2]. Все эти изменения являются самостоятельными патогенетическими факторами, играющими важную роль в течение туберкулезного процесса, поскольку создают весомые предпосылки для нарушения микроциркуляции, затрудняя при этом доставку лекарственных препаратов к очагу поражения, и в конечном итоге снижают эффективность лечения пациентов [3].

Применение патогенетических средств лечения может нивелировать отрицательное влияние вышеуказанных изменений на организм больного и способствовать повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом [4]. Одним из таких препаратов является пентоксифиллин, который обладает сосудорасширяющим эффектом, препятствует агрегации тромбоцитов, снижает вязкость крови и в конечном итоге улучшает реологические свойства и микроциркуляцию крови [5–7]. Механизм сосудорасширяющего действия пентоксифиллина связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденозинмонофосфата в клетках гладкой мускулатуры сосудов [6, 7]. Влияние пентоксифиллина на уровень других медиаторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов (NO и Э-1), до сих пор остается неизученным. Возможное влияние пентоксифиллина на уровень NO

и Э-1 создавало бы предпосылки для улучшения микроциркуляции и тем самым позволило бы повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе научно обоснованного применения пентоксифиллина в качестве патогенетического средства.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 83 больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД. Мужчин было 45 (54,2%), женщин — 38 (45,8%). Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 46 пациентов, которые с целью коррекции нарушений метаболического статуса сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза получали пентоксифиллин. Группу сравнения составили 37 пациентов, в лечении которых не использовали пентоксифиллин. Сравнимые группы по возрастно-половому составу, по формам туберкулеза легких, по распространенности процесса, по наличию деструкции в легочной ткани, по массивности бактериовыделения и спектру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* достоверно не различались, то есть были сопоставимы. Это обстоятельство позволило объективно оценить влияние пентоксифиллина на метаболическую активность сосудистого эндотелия и систему гемостаза, а также оценить эффективность комплексной терапии в сравнительном аспекте.

Препарат назначали пациентам, у которых регрессия клинических и лабораторных показателей туберкулезного процесса, несмотря на проведение адекватной химиотерапии, была замедленной. Под замедленной регрессией процесса мы подразумевали отсутствие значительной динамики клинических проявлений синдрома туберкулезной интоксикации, незначительные сдвиги в показателях общего анализа крови, продолжающееся бактериовыделение и отсутствие изменений в показателях реактантов острой фазы.

Больные получали пентоксифиллин в дозе 100 мг в виде внутривенной инфузии в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 2 нед ежедневно.

Противопоказаниями к назначению препарата явилась индивидуальная непереносимость препарата и наличие кровохарканья. Учитывая, что пентоксифиллин может усилить сахароснижающее действие инсулина и вызывать гипогликемию, проводили соответствующую коррекцию дозы инсулина, строго контролируя состояние углеводного обмена.

Пентоксифиллин включали в комплексное лечение через 1,5–2 мес после начала химиотерапии. Его влияние на отдельные компоненты метаболической активности сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза оценивали через 3 мес комплексной терапии, а эффективность лечения больных — через 3 и 6 мес лечения.

Метаболическую активность сосудистого эндотелия оценивали по показателям стабильных метаболитов оксида азота ($\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$), эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Оценку состояния систем гемостаза и фибринолиза проводили с использованием комплекса тестов, включавшего показатели свертывающей системы крови — активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового индекса (ПИ), фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, показатели анти-свертывающей системы — антитромбина III (АIII), скорость фибринолиза — время лизиса (ВЛ) и маркеры ВСК — растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ) и Д-димер.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального

этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тяжелые формы сердечно-сосудистой патологии, онкологические заболевания, алкоголизм и наркоманию, а также беременные.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, до и через 3 мес ХТ при включении в комплексную терапию пентоксифиллина представлена в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, средние значения оксида азота до начала лечения в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с нормой. Уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда, наоборот, во всех группах до начала лечения достоверно превышали нормальные значения. При этом достоверных различий в показателях оксида азота, эндотелина-1 и фактора Виллебранда между сравниваемыми группами до начала лечения не наблюдалось.

Через 3 мес комплексного лечения у больных, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин, уровень оксида азота возрос и нахо-

Таблица 1

Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при химиотерапии с пентоксифиллином (M±m)

Показатель	Норма	Сравниваемые группы			
		химиотерапия с пентоксифиллином (n=46)		химиотерапия без пентоксифиллина (n=37)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		а	б	в	г
$\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкмоль	50,5±1,4	37,3±1,9*	48,2±1,7, $p_{a-b} < 0,01$	37,4±1,0*	41,2±1,4*, $p_{b-г} < 0,01$
Э-1, фмоль/мл	0,5±0,04	2,8±0,4*	1,4±0,2*, $p_{a-b} < 0,05$	2,7±0,3*	2,6±0,2*, $p_{b-г} < 0,02$
Фактор Виллебранда (антиген), %	100,0±5,0	152±7,7*	128±5,1*, $p_{a-b} < 0,05$	147±7,6*	142±6,5*

* Различия с нормой достоверны.

дился в пределах вариантов нормы. Средние значения эндотелина-1 значительно снизились по сравнению с предыдущими сроками, но достоверно превышали нормальные значения. У пациентов, не получавших препарат, существенных сдвигов в показателях оксида азота и эндотелина-1 не наблюдалось (см. табл. 1).

Аналогичная ситуация просматривалась и в отношении фактора Виллебранда. У больных, получивших пентоксифиллин, его уровень снизился, но все еще превышал норму. У больных сравняемой группы существенных изменений показателей фактора Виллебранда не происходило.

Динамика показателей плазменной системы гемостаза у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, через 3 мес ХТ при включении в комплексное лечение пациентов пентоксифиллина представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, во всех группах больных до начала лечения имел место гиперкоагуляционный сдвиг, что документировалось повышенными значениями фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, удлинением ВЛ и высокими концентрациями РКФМ и Д-димера при компенсаторном росте активности АТIII.

Через 3 мес комплексного лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, получавших курс лечения с пентоксифиллином, отмечались достоверное снижение и нормализация показателей протромбинового индекса, фибриногена и фибрин-

стабилизирующего фактора, то есть наблюдалось снижение тромбогенного потенциала крови. При этом одновременно уменьшалась и активность АТIII, то есть сдвиги носили сбалансированный характер. Кроме того, значение показателя ВЛ приближалось к нормальным, что свидетельствовало об адекватности фибринолитической активности крови ее коагуляционному статусу. Несмотря на все эти позитивные изменения, показатели РКФМ и Д-димера, существенно снизившись, оставались достоверно повышенными.

У больных сравняемой группы, не получивших курс лечения пентоксифиллином, к аналогичному сроку лечения показатели протромбинового индекса, фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, АТIII, ВЛ, РКФМ и Д-димера достоверно не изменились. В целом полученные данные позволили констатировать, что существенных сдвигов в состоянии плазменной системы гемостаза к исходу 3-го месяца лечения не наблюдалось.

Таким образом, полученные данные показали, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, пентоксифиллина вызывает вазодилатацию, позволяет корректировать гиперкоагуляционные сдвиги и улучшает микроциркуляцию.

Далее мы проанализировали влияние применения в качестве патогенетического средства пентоксифиллина на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанного с СД.

Таблица 2

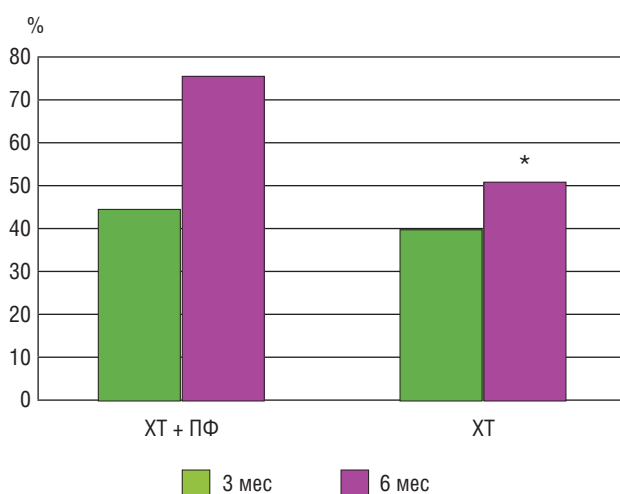
Динамика показателей состояния систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, при химиотерапии с пентоксифиллином (M±m)

Показатель	Норма	Сравниваемые группы			
		химиотерапия с пентоксифиллином		химиотерапия без пентоксифиллина	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		а	б	в	г
АПТВ, с	37,0±0,33	34,3±1,4*	34,5±1,6	35,2±1,2*	34,0±1,0*
Тромбиновое время, с	20,2±0,89	21,6±1,0	22,2±0,7	23,1±0,7	22,1±0,4
Протромбиновый индекс, %	104,0±2,7	109,4±5,5	92,8±3,2*, p _{а-б} <0,01	110,2±6,2	98,9±3,2
Фибриноген, г/л	3,15±0,13	4,3±0,2*	3,1±0,2, p _{а-б} <0,01	4,1±0,3*	3,8±0,2*, p _{б-г} <0,02
Фибринстабилизирующий фактор, %	89,0±4,5	127,2±7,0*	105,0±3,9*, p _{а-б} <0,01	126,8±6,0*	125,6±6,6*, p _{б-г} <0,01
Антитромбин III, %	100,0±0,83	114,6±2,9*	110,5±3,3*	111,4±2,5*	112,8±2,4
Время лизиса, мин	169,0±12,0	284±10,3*	225±9,6*, p _{а-б} <0,01	272±10,3*	252±10,3*
РКФМ, мг/л	36,5± 0,12	189±10,5*	105±9,6*, p _{а-б} <0,01	175±10,1*	176±15,3*, p _{б-г} <0,01
Д-димер, мг/л	≤0,5	1,14±0,2*	0,52±0,1, p _{а-б} <0,01	1,15±0,1*	0,95±0,1*, p _{б-г} <0,01

* Различия с нормой достоверны.

Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, при химиотерапии с пентоксифиллином ($M \pm m$)

Показатель		Сравниваемые группы			
		химиотерапия с пентоксифиллином (n=46)		химиотерапия без пентоксифиллина (n=37)	
		3 мес	6 мес	3 мес	6 мес
		а	б	в	г
Закрытие полостей распада	ТБ+СД	10 21,7±6,1	23 50,0±7,4, $p_{a-b} < 0,01$	7 18,9±6,4	14 37,8±7,9
Уменьшение размеров полостей	ТБ+СД	36 78,3±6,1	23 50,0±7,4, $p_{a-b} < 0,01$	30 81,1±6,4	23 62,1±7,9



* Различия между группами достоверны.

Рисунок. Прекращение бактериовыделения (по посеву мокроты) у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при сочетании химиотерапии с пентоксифиллином

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по посеву мокроты у больных сравниваемых групп представлены на рисунке.

Как видно из приведенных данных, прекращение бактериовыделения по посеву мокроты через 3 мес комплексного лечения в сравниваемых группах наблюдалось приблизительно с одинаковой частотой.

Однако через 6 мес лечения негативация мокроты чаще наблюдалась у пациентов, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин.

Сопоставление эффективности лечения в сравниваемых группах больных по динамике полостей распада в легочной ткани показало, что через 3 мес комплексного лечения достоверных различий между ними не наблюдалось (табл. 3). Через 6 мес лечения закрытие полостей распада чаще наблюдалось у пациентов, получавших патогенетическую терапию пентоксифиллином.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, в качестве патогенетического средства пентоксифиллина повышает эффективность лечения этой категории больных. Такой эффект препарата обусловлен его позитивным влиянием на микроциркуляцию. Под влиянием пентоксифиллина повышается уровень мощного вазодилатора оксида азота с одновременным снижением уровня вазоконстриктора — эндотелина-1. С другой стороны, снижается уровень маркера повреждения сосудистого эндотелия — фактора Виллебранда и нормализуется гиперкоагуляционный сдвиг. Все эти изменения создают предпосылки к улучшению микроциркуляции и повышению эффективности лечения туберкулеза у больных с сопутствующим СД.

Список литературы

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. и др. Метаболический статус сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 10. С. 58–63. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. i dr. Metabolicheskij status sosudistogo ehndoteliya u bol'nyh tuberkulezom

2. legkih s soputstvuyushchim saharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. N 10. S. 58–63.
2. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза — компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе // Врач. 2012. № 2. С. 24–28. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Sdvigi v sisteme gemostaza — komponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze // Vrach. 2012. N 2. S. 24–28.

3. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 5–10. *Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya saharonogo diabeta na techenie tuberkuleza legkih // Tuberkulez i bolezni legkih. 2014. N 3. S. 5–10.*
4. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Здоровье России: федеральный справочник. 2017. Вып. 17. С. 175–179. *Ehrgheshov A.Eh., Komissarova O.G. Podhody k lecheniyu bol'nyh tuberkulezom legkih s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудителя // Zdra-voohranenie Rossii: federal'nyj spravochnik. 2017. Vyp. 17. S. 175–179.*
5. Accetto B. Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: results of double-blind study versus vasodilator-nylidrin // *Am. Heart J.* 1982. Vol. 103. N 5. P. 864–869.
6. Stevens J.W., Simpson E., Harnan S. et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication // *Br. J. Surgery.* 2012. Vol. 99. N 12. P. 1630–1638.
7. Thomson G.J., Thomson S., Todd A.S. et al. Combined intravenous and oral pentoxifylline in the treatment of peripheral vascular disease. A clinical trial // *International Angiology.* 1990. Vol. 9. N 4. P. 266–270.

Поступила в редакцию 03.03.2018 г.

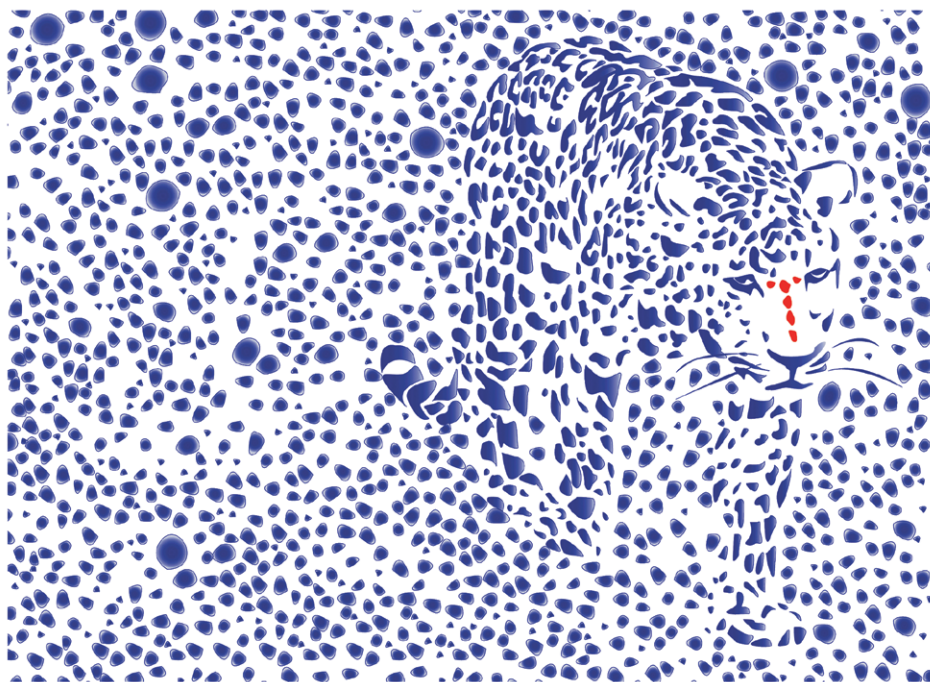
Сведения об авторах:

Комиссарова Оксана Геннадьевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: okriz@rambler.ru;

Абдуллаев Ризван Юсифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

Коняева Ольга Олеговна — врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: olgakoniayeva@gmail.com.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB