

На правах рукописи

СУТЯГИНА Дина Андреевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ:
ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Шпрыков Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии факультета повышения квалификации и первичной постдипломной специализации.

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» июня 2015 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564 Москва, ул Яузская аллея, д.2 , www.cniitramn.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2015г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Туберкулез не ликвидирован ни в одной из стран мира и продолжает оставаться серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно заболевают туберкулезом 8,8-9,4 миллиона человек, и 1,4-1,7 миллиона человек умирает от него. В Российской Федерации, несмотря на некоторое улучшение ряда эпидемиологических показателей, ситуация остается весьма сложной и напряженной (М.В.Шилова, 2010; Е.М.Богородская, и соавт., 2011). В России к 2013г. общая заболеваемость туберкулезом снизилась до 63,0, а смертность – до 11,3 на 100 000 населения, но отмечен дальнейший рост множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза с 34,2% в 2011г. до 40,0% в 2013г. среди больных бактериовыделителей (И.А.Васильева и соавт. 2014; О.Б.Нечаева, 2014). Увеличивается число пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ (З.Х.Корнилова и соавт., 2010; Т.И.Морозова и соавт., 2014; В.В.Покровский и соавт., 2014).

В структуре клинических форм туберкулеза ведущее место, по-прежнему, занимает инфильтративный туберкулез легких, отмечается утяжеление его течения (Е.А.Григорьева, 2008; И.М.Сон и соавт., 2010; В.С.Боровицкий, 2013). Как известно, основным методом лечения туберкулеза является химиотерапия (И.А.Васильева и соавт., 2013). Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть признан недостаточно эффективным: только у 57,4% впервые выявленных больных наступает излечение (Е.М.Белиловский, С.Е.Борисов и соавт., 2011). Не менее 30-40% впервые выявленных пациентов, к сожалению, становятся хроническими больными, что требует усиления хирургической помощи пациентам (О.Н.Отс и соавт., 2009; Д.Б.Гиллер и соавт., 2011).

Даже самая интенсивная химиотерапия туберкулеза не решает всех терапевтических проблем. Регенеративные процессы в очаге поражения и улучшение адаптационных возможностей являются задачами защитных механизмов самого организма (О.Г.Комиссарова, Р.Ю.Абдуллаев и соавт., 2013). Таким образом, использование патогенетических методов, влияющих на

механизмы развития туберкулезного воспаления, является особенно актуальным на сегодняшний день. Одним из таких методов является лазеротерапия, широко применяемая в комплексном лечении различных заболеваний, в т.ч. туберкулеза (В.Г.Добкин, М.А.Багиров и соавт., 2006; А.В.Картелищев и соавт., 2012).

Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в лечении больных туберкулезом в ближайшие сроки наблюдения исследована в ряде работ (Д.Р.Файзуллин, 2004; О.В.Ловачева и соавт., 2006; М.В.Левкина, 2007), но имеются только единичные сообщения о ее отдаленных результатах (А.В.Шкарин, С.С.Белоусов, А.С.Шпрыков, 2003; М.К.Винокурова, 2005). Все большую актуальность приобретает изучение цитокинового профиля при различных патологических процессах (М.В.Мезенцева, В.А.Стаханов и соавт., 2011). Цитокины, являясь медиаторами межклеточных взаимодействий, регистрируют состояние иммунного ответа при воспалении. Влияние НИЛИ на цитокиновый статус больных туберкулезом легких остается мало изученным. Непосредственные морфологические изменения у больных туберкулезом, в лечении которых применялась лазеротерапия, описаны рядом авторов (В.Г.Добкин, М.А.Багиров и соавт., 1996; Д.Р.Файзуллин, 2004). Установлено, что при использовании лазеротерапии в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания ускоряется рассасывание очагов, очищение от казеоза внутренней поверхности каверн с фиброзированием и частичной эпителизацией. Вопрос оценки влияния НИЛИ на степень активности специфического процесса остается не изученным. Практически отсутствуют сообщения о состоянии цитокинового статуса и морфологических изменениях в сопоставлении с результатами лечения.

Таким образом, необходимость повышения эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких указывает на актуальность темы; отсутствие данных о влиянии НИЛИ на активность туберкулезного процесса, динамику цитокинового статуса и особенно на отдаленные результаты лечения подтверждает важность и значимость проведенного исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с помощью применения низкоинтенсивного лазерного излучения на основании анализа ближайших и отдаленных результатов лечения.

Задачи исследования: 1. Изучить ближайшие (на стационарном этапе) и отдаленные (в сроки до 10 лет) результаты комплексного лечения с применением низкоинтенсивного лазерного излучения у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, пролеченных в 1996-2007г.г.

2. Изучить динамику цитокинов в процессе лечения с применением лазеротерапии у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, и сопоставить с ближайшими и отдаленными результатами их лечения.

3. Оценить активность специфического воспаления на основе исследования гистологического операционного материала у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, получивших комплексное лечение в течение 4-6 месяцев с применением лазеротерапии, и сопоставить ее с эффективностью лечения.

4. Разработать алгоритм включения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких.

Научная новизна. 1. Впервые проведено изучение эффективности комплексного лечения с применением лазеротерапии у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких в отдаленные сроки наблюдения (за десятилетний период).

2. Впервые на операционном материале проведена оценка степени активности туберкулезного воспаления по морфологическим данным у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, получивших комплексное лечение в течение 4-6 месяцев с применением лазеротерапии.

3. Впервые сопоставлены степень активности специфического воспаления по морфологическим данным и результаты комплексного лечения с применением НИЛИ у оперированных больных впервые выявленным инфильтративным

туберкулезом легких.

4. Впервые при изучении динамики цитокинового статуса с оценкой уровня интерферона- γ (ИНФ- γ), туморнекротизирующего фактора- α (ТНФ- α) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, получавших лечение с применением НИЛИ, установлена связь исходного уровня изученных цитокинов с результатами лечения.

Практическая значимость работы. По совокупности полученных данных предложены практические рекомендации и разработан алгоритм использования лазеротерапии у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от исходного уровня цитокинов, позволяющие повысить эффективность лечения данной категории пациентов в условиях противотуберкулезных стационаров. Применение лазеротерапии в целях повышения эффективности лечения рекомендуется в первую очередь больным инфильтративным туберкулезом легких с высоким исходным уровнем цитокинов: повышение ИНФ- γ в 7 раз и выше, ТНФ- α – в 4,5 раза и выше по сравнению со здоровыми лицами.

Положения, выносимые на защиту. 1. Применение НИЛИ в комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких позволяет повысить эффективность лечения в ближайшие сроки наблюдения на 12,6% и в отдаленные сроки (до 10 лет) на 16,6%.

2. Применение НИЛИ в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких способствует более выраженному снижению повышенного уровня цитокинов: ИНФ- γ на 14,8%, ТНФ- α на 16,3% и ИЛ-8 на 16,6% по сравнению с пациентами, в лечении которых лазеротерапию не применяли.

3. По морфологическим данным у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, получавших лазеротерапию, отмечается снижение степени активности специфического воспаления, которой соответствуют лучшие результаты лечения.

4. У пациентов основной группы с повышением исходного уровня ИНФ- γ в 7 раз и более по сравнению со здоровыми лицами как ближайшие, так и

отдаленные результаты лечения лучше, чем у больных с низким уровнем этого цитокина и пациентов группы сравнения.

5. Повышение ТНФ- α в 4,5 раза и более определяет большую госпитальную эффективность комплексного лечения с применением НИЛИ и практически не влияет на отдаленные результаты лечения.

Внедрение результатов в практику. Опубликованные материалы исследования используются в педагогическом процессе при обучении студентов, клинических интернов, ординаторов и врачей системы последипломного образования на кафедрах Нижегородской государственной медицинской академии и Военно-медицинского института ФСБ РФ (г. Н.Новгород). Полученные данные применяются врачами фтизиатрами при лечении туберкулеза легких.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IX съезде фтизиатров России (Москва, 2011г.), на II конгрессе национальной ассоциации фтизиатров России (Санкт-Петербург, 2013г.), на заседаниях Международного Медицинского форума на Нижегородской ярмарке (2010г.), на научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 2009г.), на заседаниях Нижегородского общества фтизиатров (2009г.), на заседаниях кафедры туберкулеза (2005-2013г.г.), на II Ежегодной конференции московских фтизиатров (2014г.).

Личный вклад автора. В ходе сбора материала для диссертационной работы соискателем были детально разработаны клинические данные по 249 впервые выявленным больным инфильтративным туберкулезом легких, проходивших лечение в стационаре Нижегородского областного противотуберкулезного диспансера (НОКПД) в 1996-2007г.г. Для изучения отдаленных результатов соискателем были составлены запросы в районы области и проведена обработка полученных данных. Соискатель разработала дизайн исследования, участвовала в обследовании, лечении и диспансерном наблюдении за большинством больных, в проведении иммунологических и морфологических исследований, провела математическую и статистическую обработку данных.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 206 источников (165 на русском языке и 41 на иностранных языках). Работа изложена на 191 страницах, содержит 26 таблиц, иллюстрирована 73 рисунками и 9 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Материалом для клинических исследований и обобщений послужили данные обследования 249 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, закончивших лечение в стационаре НОКПД в течение 1996-2007 гг. Основную группу составили 146 больных, в лечении которых применялась лазеротерапия, группа сравнения – 103 пациента, в лечении которых НИЛИ не использовали. Оценка результатов терапии проведена **в ближайшие сроки наблюдения** по окончании стационарного этапа лечения. **Отдаленные результаты** за десятилетний период были изучены у 169 больных: 91 пациента основной группы и 78 больных группы сравнения.

В разработку не включены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и имеющие противопоказания к назначению лазеротерапии: новообразования злокачественной и доброкачественной природы, системные заболевания кроветворной системы, сердечно-легочная, печеночная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, геморрагический синдром (т.е. кровохарканья, кровотечения на момент назначения лазеротерапии), острые лихорадочные состояния, острые инфекционные заболевания, резкое истощение, анемия, беременность, тиреотоксикоз, индивидуальная непереносимость НИЛИ.

По возрастно-половому и социальному составу, клиническим проявлениям, тяжести и распространенности туберкулезного процесса пациенты сравниваемых групп были сопоставимы. Среди пациентов преобладали мужчины: 74,0% в

основной группе и 76,7% в группе сравнения ($p>0,05$). Возраст больных основной группы колебался от 16 до 70 лет и составил в среднем $36,3 \pm 1,0$ года, в группе сравнения - от 16 до 65 лет и в среднем был $38,5 \pm 1,2$ года ($p>0,05$). В основной группе работающих было 56,9% (рабочие – 41,1% и служащие – 15,8%), не работающих – 43,1%; в группе сравнения 47,6% составили работающие (рабочие – 39,8% и служащие – 7,8%) и 52,4% пациентов не работали ($p>0,05$).

Диагноз инфильтративного туберкулеза легких устанавливали традиционно на основании клинико-рентгенологических данных и результатов лабораторно-инструментального и микробиологического исследования; формы инфильтративного туберкулеза легких в основном подбирались без выраженного интоксикационного синдрома. Клинические проявления синдрома интоксикации были выявлены у 73,3% пациентов основной группы и 69,9% больных группы сравнения ($p>0,05$), симптомы интоксикации были умеренно или слабо выражены. Бронхолегочный синдром определялся у 62,3% пациентов основной группы и 66,0% больных группы сравнения ($p>0,05$).

Бактериовыделителями являлись 136 пациентов (93,2%) основной группы и 90 (87,4%) группы сравнения, ($p>0,05$). Среди бактериовыделителей у 5 пациентов (3,7%) основной группы и 6 больных (6,7%) группы сравнения микобактерии туберкулеза (МБТ) были обнаружены только методом микроскопии, $p>0,05$. У 131 больного (96,3%) основной группы и 84 пациентов (93,3%) группы сравнения МБТ были обнаружены методом посева (при отрицательном или положительном результате микроскопии), $p>0,05$. В обеих группах преобладали пациенты с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза (63,6% основной группы и 61,8% группы сравнения), пациенты с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза составили примерно одну треть часть (36,4% в основной группе и 38,2% в группе сравнения), $p>0,05$. Монорезистентность определялась в 8,5% случаев в основной группе и 11,8% в группе сравнения ($p>0,05$), полирезистентность – в 11,6% случаев в основной группе и 14,6% в группе сравнения ($p>0,05$), МЛУ МБТ – у 16,3% пациентов основной группы и 11,8% больных группы сравнения ($p>0,05$).

На момент госпитализации объем поражения легочной ткани в среднем составлял с учетом очагов бронхогенного засева около 4 сегментов ($4,2 \pm 0,2$ сегмента в основной группе и $4,2 \pm 0,3$ сегмента в группе сравнения, $p=1,0$). В основной группе полости распада определялись у 142 пациентов (97,3%), в группе сравнения – 100 больных (97,1%), ($p>0,05$). Осложнения туберкулезного процесса выявлены у 22,6% пациентов основной группы и 23,3% больных группы сравнения, ($p>0,05$). Сопутствующую патологию имели в основной группе 52,7% пациентов, в группе сравнения – 56,3% больных ($p>0,05$).

У 59 пациентов основной группы и группы сравнения было проведено **определение концентрации цитокинов:** интерферона- γ , туморнекротизирующего фактора- α и интерлейкина-8 – в плазме крови перед началом лечения, после первого курса лазеротерапии (через 1,5 месяца лечения), после второго курса лечения (через 2,5-3 месяца лечения) и перед выпиской из стационара иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы ЗАО «Вектор Бест» г. Новосибирск (тест-системы γ -интерферон, α -фактор некроза опухоли, интерлейкин-8 ИФА-Бест) по соответствующим методическим рекомендациям в клинической лаборатории НОКПД (зав. Аникина О.А.). Нормы цитокинов были определены при обследовании здоровых людей – 38 доноров и оказались следующими ($M \pm m$): ИФН- $\gamma=7,33 \pm 0,6$ пг/мл, ТНФ- $\alpha=0,75 \pm 0,05$ пг/мл, ИЛ-8= $11,6 \pm 3,17$ пг/мл. Исходный цитокиновый статус пациентов сопоставлен с результатами лечения на стационарном этапе у 59 пациентов (34 больных основной группы и 25 группы сравнения) и в отдаленные сроки (пятилетний период) наблюдения – у 27 пациентов основной группы и 19 группы сравнения.

Для изучения **активности туберкулезного воспаления по морфологическим данным** проведено исследование послеоперационного гистологического материала у 60 больных. При выявлении заболевания у всех этих пациентов был установлен впервые инфильтративный туберкулез легких. На фоне химиотерапии в среднем в течение 4-6 месяцев произошла трансформация инфильтративной формы туберкулеза в туберкулему (70,0%) или каверну (30,0%), по поводу которых были выполнены сегментарные резекции легких (до 2-3-х

сегментов). Для микроскопического исследования из резецированной легочной ткани забиралось от 5 до 10 участков легкого, в том числе бронхи у места отсечения, бронхопульмональные лимфатические узлы, стенки каверн, туберкулезные очаги. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином, гематоксилином-пикрофуксином, окраской резорцин-фуксином, азур-2-эозином. В ряде случаев использовались специальные окраски по Зербино и некоторые другие. Микобактерии туберкулеза в операционном материале не исследовали, так как у большинства пациентов МБТ были выявлены в мокроте. Работа проводилась совместно с д.м.н. Никольским В.О., врачом-хирургом Елипашевым А.А. в НОКПД, д.м.н. Ариэлем Б.М. и к.м.н. Осташко О.М. в лаборатории патоморфологии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии.

Морфологическая оценка активности специфических изменений при туберкулезе проводилась в соответствии с классификацией, предложенной Б.М. Ариэлем (1998г.). По соотношению казеозно-некротических и фиброзных изменений и преобладанию клеток того или иного типа выделялось 5 степеней активности туберкулезного процесса: **1 степень** – затихший воспалительный процесс; **2 степень** – ограниченный активный туберкулез; **3 степень** – стабильные воспалительные изменения; **4 степень** – воспалительные изменения с начинающимся прогрессированием; **5 степень** – остро прогрессирующий туберкулез. Проведено сопоставление на гистологическом материале активности специфического процесса по морфологическим данным и результатов лечения 60 больных туберкулезом легких (30 больных основной группы и 30 группы сравнения) в ближайшие сроки и в отдаленные сроки (за пятилетний период) наблюдения – у 21 больного основной группы и 27 группы сравнения.

Все пациенты получали стандартную противотуберкулезную терапию по основному курсу в соответствии с действующими на тот период рекомендациями и приказами: приказ МЗ РФ №33 от 02.02.1998г., приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003г. (приложение №6). Больным основной группы было дополнительно проведено 1 или 2 курса лазеротерапии по стандартным методикам (Багиров М.А., 1993; Шкарин А.В., 1997) с помощью аппаратов «Мустанг» и «Мустанг-2000»,

генерирующих излучение в инфракрасном диапазоне с длиной волны 0,89 мкм. Воздействие НИЛИ осуществлялось в соответствии с проекцией изменений в легких на грудную клетку чрескожно с 2-4 точек, с частотой 50-150 Гц, мощностью 5-10 Вт, суммарное время воздействия составляло 6-9-12 минут. Курс состоял из 15 ежедневных процедур. Первый курс НИЛИ назначался с конца 2-ой недели лечения, повторный курс - через 2 недели после окончания первого курса, т.е. примерно через 1,5 месяца от начала терапии. При проведении лазеротерапии пациенту назначались антиоксиданты: аскорбиновая кислота 200-300 мг, токоферола ацетат 200-300 мг, натрия тиосульфат 30%-10мл внутривенно (в лечении пациентов группы сравнения также применялись антиоксиданты). Решение вопроса о назначении 2 курса НИЛИ принимали в зависимости от полученной динамики процесса после проведения 1 курса лазеротерапии. Две трети больных основной группы получили два курса НИЛИ, у одной трети пациентов был проведен один курс лазеротерапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики, описанных в литературе. Количественные показатели описаны в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней величины ($\pm m$), качественные – в виде долей (%). Использовали параметрические и непараметрические методы оценки. При сравнении количественных данных между 2-мя разными подгруппами использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. При оценке количественных данных внутри одной подгруппы в динамике использовали парный критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Вилкоксона при распределении, отличном от нормального. Для сравнения качественных показателей и долей использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 , критерий Фишера. Различия между показателями считались достоверными при $p \leq 0,05$. Обработка материалов исследования проводилась с использованием лицензированных зарегистрированных компьютерных программ: Primer of Biostatics 4.03; Excel-2000; Statistica v.5.5A.rar.

Результаты клинических исследований

При изучении *ближайших результатов лечения* было установлено, что *применение НИЛИ в комплексном лечении впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких позволяет достигнуть ликвидации клинических проявлений болезни в более ранние сроки*: через 1,5 месяца лечения (к концу 1 курса лазеротерапии) устранение симптомов интоксикации было достигнуто у 98 пациентов (91,6%) основной группы и только у 51 больного (70,8%) группы сравнения ($p=0,000$), устранение бронхолегочных симптомов – у 66 пациентов (72,5%) основной группы и у 35 больных (51,5%) группы сравнения ($p=0,01$). Через 3 месяца лечения (к окончанию 2 курса НИЛИ) ликвидация симптомов интоксикации была отмечена у всех больных основной группы и группы сравнения, бронхолегочных симптомов – у 85 пациентов (93,4%) основной группы и у 53 больных (77,9%) группы сравнения, ($p=0,01$).

Прекращение бактериовыделения бактериоскопическим и бактериологическим методами было достигнуто у 133 (97,8%) пациентов основной группы и 86 (95,6%) больных группы сравнения, (разница недостоверна, $p>0,05$). При обнаружении МБТ только методом микроскопии (3,7% пациентов основной группы и 6,7% больных группы сравнения) абациллирование мокроты было достигнуто у всех больных. Прекращение бактериовыделения методом посева было достигнуто среди 131 больного основной группы с положительным результатом посева мокроты на МБТ у 128 (97,7%) пациентов, в группе сравнения среди 84 пациентов – у 80 (95,2%) больных, ($p>0,05$).

Включение лазеротерапии в комплексное лечение больных инфильтративным туберкулезом позволяет достигнуть в более ранние сроки прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада и уменьшить сроки стационарного лечения пациентов. При сравнении темпов абациллирования установлено, что за первые 2 месяца лечения прекращение бактериовыделения в основной группе составило 88,5%, что достоверно больше ($p=0,000$), чем в группе сравнения – 59,5%. Средние сроки прекращения бактериовыделения (методом посева) составили в основной группе $1,5\pm 0,1$ месяца,

что достоверно меньше ($p=0,000$), чем в группе сравнения – $2,3 \pm 0,1$ месяца.

Ликвидация деструктивных изменений достигнута у 123 пациентов (86,6%) основной группы, что достоверно ($p=0,02$) больше, чем в группе сравнения – 74 больных (74,0%). При этом за первые 6 месяцев лечения ликвидация деструктивных изменений отмечена у 74,7% пациентов основной группы, что достоверно больше ($p=0,001$), чем в группе сравнения – 54,0% больных. Средние сроки закрытия полостей распада составили в основной группе $4,2 \pm 0,2$ месяца, что достоверно меньше ($p=0,003$), чем в группе сравнения – $5,1 \pm 0,2$ месяца. При этом закрытие полостей распада так называемым «консервативным» методом отмечалось недостоверно чаще ($p>0,05$) в основной группе – у 68 пациентов (47,9%), чем в группе сравнения – 42 больных (42,0%). Соответственно благодаря хирургическому лечению закрытие деструкции достигнуто у 55 пациентов (38,7%) основной группы и 32 больных (32,0%) группы сравнения, ($p>0,05$). Всего было прооперировано 68 пациентов (46,6%) основной группы и 39 больных (37,9%) группы сравнения, ($p>0,05$). Средние сроки перед оперативным вмешательством составили в основной группе $5,1 \pm 0,2$ месяца, что достоверно меньше ($p=0,000$), чем в группе сравнения – $6,4 \pm 0,3$ месяца. Средние сроки стационарного лечения в основной группе составили $5,1 \pm 0,1$ месяца, что достоверно меньше ($p=0,03$), чем в группе сравнения – $5,7 \pm 0,3$ месяца.

При изучении **отдаленных результатов лечения** за 10-летний период установлено, что *клиническое излечение достигнуто у 63 пациентов (69,2%) основной группы, что достоверно больше ($p=0,04$), чем в группе сравнения – 41 человек (52,6%). При этом малые остаточные изменения в основной группе сформировались у 43 пациентов (68,3%), что достоверно больше ($p=0,04$), чем в группе сравнения – у 19 человек (46,3%). Соответственно большие остаточные изменения формировались достоверно ($p=0,04$) чаще в группе сравнения – у 22 пациентов (53,7%), чем в основной группе – 20 человек (31,7%).*

Умерших от прогрессирования туберкулеза в основной группе было 5 человек (5,5%), что в 2 раза меньше ($p>0,05$), чем в группе сравнения – 8 больных (10,3%). Прогрессирование туберкулезного процесса отмечалось у 11 пациентов

(12,1%) основной группы и 14 больных (17,9%) группы сравнения, что в 1,5 раза чаще ($p>0,05$). Было выявлено 6 случаев рецидива туберкулеза (6,6%) в основной группе, в группе сравнения – также 6 случаев (7,7%) ($p>0,05$). Хроническое течение туберкулезного процесса определялось у 4 пациентов (4,4%) основной группы и 4 больных (5,1%) группы сравнения ($p>0,05$). За период наблюдения в обеих группах отмечалось снижение почти в 2 раза числа пациентов, имеющих **инвалидность по туберкулезу**: в основной группе с 10,3% к концу 1 года наблюдения до 5,9% к 10 году наблюдения ($p>0,05$), в группе сравнения с 18,3% до 8,9% соответственно ($p>0,05$), что выше в 1,5 раза чем в основной группе.

При изучении динамики цитокинового статуса установлено, что исходный уровень ИФН- γ в плазме крови был повышен и в среднем составил в основной группе $65,3 \pm 7,5$ пг/мл ($N=7,33 \pm 0,6$ пг/мл), в группе сравнения – $65,5 \pm 13,4$ пг/мл, ($p>0,05$). На фоне лечения отмечено снижение уровня ИФН- γ у больных обеих групп (рис.1). В основной группе достоверное ($p=0,02$) снижение среднего уровня ИФН- γ на 33,1% отмечено уже после первого курса лазеротерапии через 1,5 месяца лечения. После второго курса НИЛИ через 2,5-3 месяца лечения средний уровень ИФН- γ снизился на 65,5% ($p=0,000$ по сравнению с исходным уровнем ИФН- γ и $p=0,003$ по сравнению с уровнем ИФН- γ после первого курса лазеротерапии). В группе сравнения через 1,5 месяца лечения снижение среднего уровня ИФН- γ было менее выраженным только на 21,2% ($p>0,05$). Через 2,5-3 месяца лечения оно было более значительным – на 50,7% ($p=0,03$ по сравнению с исходным уровнем ИФН- γ и уровнем ИФН- γ через 1,5

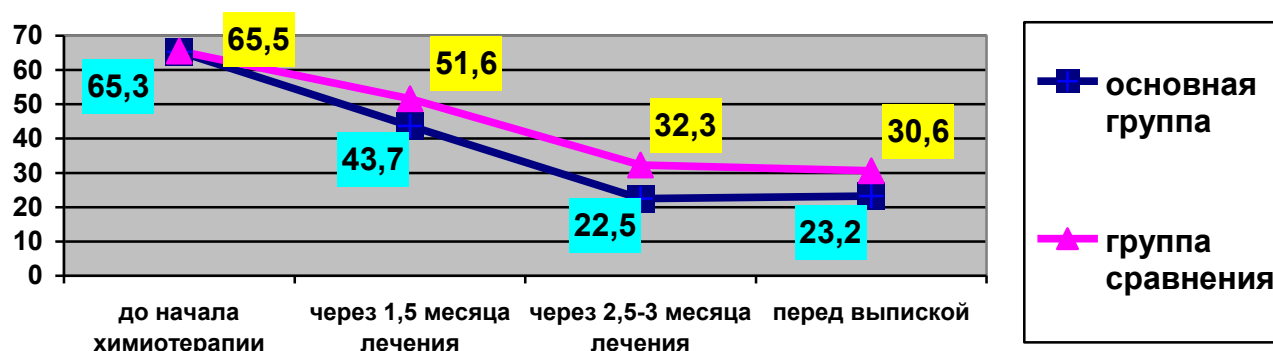


Рис. 1. Средний уровень ИФН- γ (в пг/мл) у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в динамике

месяца лечения), но оно было меньше, чем в основной группе на 14,8%. Средний уровень ИНФ- γ оставался достоверно выше ($p=0,03$), чем в основной группе.

При изучении содержания ТНФ- α в плазме крови было также отмечено, что до начала химиотерапии средние уровни ТНФ- α в обеих группах больных были повышены (рис. 2): в основной группе до $4,0 \pm 0,3$ пг/мл ($N=0,75 \pm 0,05$ пг/мл), в группе сравнения – до $3,7 \pm 0,4$ пг/мл, ($p>0,05$). При наблюдении в динамике средний уровень ТНФ- α у пациентов основной группы увеличился ($p>0,05$) до $6,9 \pm 1,5$ пг/мл после первого курса НИЛИ, в последующем после второго курса лазеротерапии снизился до $3,6 \pm 0,4$ пг/мл ($p>0,05$ по сравнению с исходным уровнем ТНФ- α и уровнем ТНФ- α после первого курса НИЛИ). К моменту выписки из стационара он составил $2,7 \pm 0,1$ пг/мл, что на 32,5% ниже, чем исходный уровень ТНФ- α , (разница достоверна, $p=0,02$). В группе сравнения отмечено последовательное снижение ($p>0,05$) среднего уровня ТНФ- α до $3,6 \pm 0,3$ пг/мл через 1,5 месяца лечения, до $3,4 \pm 0,3$ пг/мл через 2,5-3 месяца лечения. К моменту выписки он составил $3,1 \pm 0,3$ пг/мл, что на 16,2% ниже ($p>0,05$) исходного уровня. Снижение среднего уровня ТНФ- α было менее выраженным (на 16,3%), чем в основной группе.

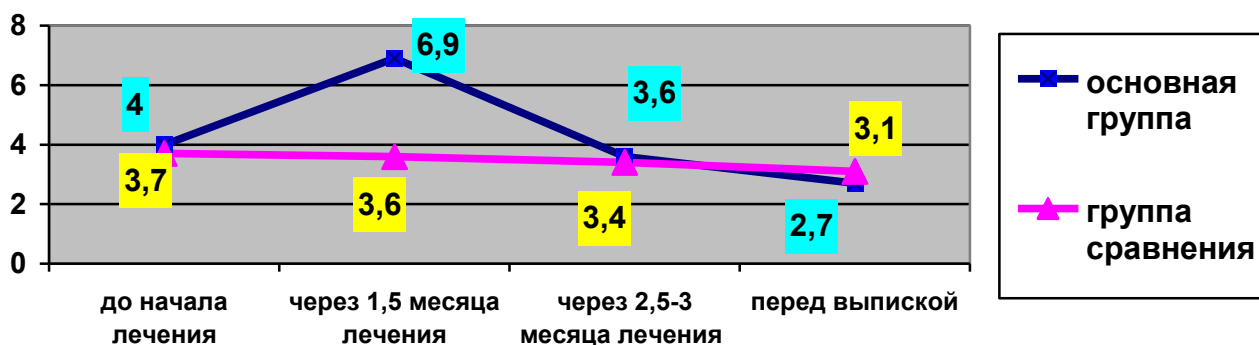


Рис. 2. Средний уровень ТНФ- α (в пг/мл) у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в динамике

При изучении уровней ИЛ-8 в плазме крови установлено, что до начала химиотерапии они были повышены до $28,9 \pm 3,3$ пг/мл ($N=11,6 \pm 3,17$ пг/мл) в основной группе и до $29,5 \pm 3,7$ пг/мл в группе сравнения, ($p>0,05$). В динамике содержание ИЛ-8 у пациентов основной группы после первого курса

лазеротерапии повысилось ($p>0,05$) до $37,7 \pm 9,1$ пг/мл, после второго курса НИЛИ отмечено достоверное снижение до $18,4 \pm 2,9$ пг/мл (на 36,3%, $p=0,04$ по сравнению с исходным уровнем ИЛ-8). В группе сравнения уровень ИЛ-8 снизился ($p>0,05$) до $23,2 \pm 2,5$ пг/мл через 1,5 месяца лечения, а в дальнейшем оставался примерно на том же уровне – $23,7 \pm 2,5$ пг/мл через 2,5-3 месяца лечения, что на 19,7% ниже исходного уровня ($p>0,05$). Снижение ИЛ-8 было менее выражено (на 16,6%), чем в основной группе (рис. 3).

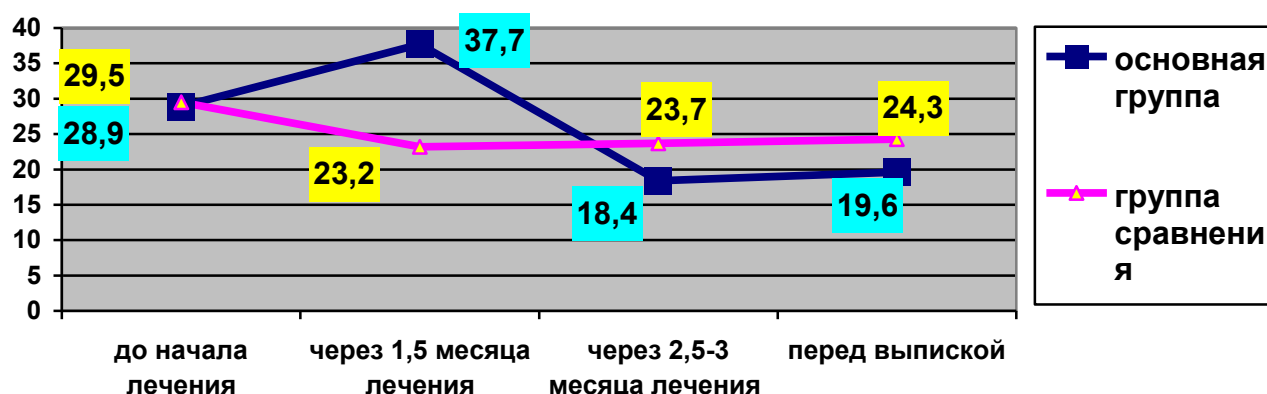


Рис. 3. Средний уровень ИЛ-8 (в пг/мл) у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в динамике

При использовании лазеротерапии в комплексном лечении туберкулеза происходит более значительное снижение повышенного уровня цитокинов: ИНФ- γ , TNF- α и ИЛ-8. Более выраженному снижению цитокинемии у пациентов, получавших лазеротерапию, соответствуют лучшие ближайшие результаты лечения у данной категории больных: в более ранние сроки достигается прекращение бактериовыделения ($1,6 \pm 0,1$ месяца и $2,4 \pm 0,3$ месяца в группе сравнения, $p=0,006$) и закрытие полостей распада ($3,9 \pm 0,3$ месяца и $5,0 \pm 0,4$ месяца в группе сравнения, $p=0,03$).

При сопоставлении результатов лечения пациентов с исходным уровнем цитокинов выявлены следующие тенденции. При уровне ИНФ- γ и ИЛ-8 в пределах и выше средних значений (соответственно повышение исходного уровня в 7 раз и 2,2 раза и более по сравнению со здоровыми лицами) отмечено, что у больных, получавших лазеротерапию, достигнуты лучшие результаты лечения. По ИНФ- γ положительный результат лечения к моменту выписки в

основной группе был получен в 94,7% случаев, что в 1,9 раза больше, чем в группе сравнения – 50,0%, ($p=0,007$), а в отдаленный период – в 93,8% и 70,0% случаев соответственно, $p>0,05$ (рис.4-5). Под положительным (хорошим) результатом лечения понимается прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада для оценки стационарного этапа лечения и для отдаленного периода наблюдения – достижение клинического излечения, отсутствие обострений и рецидивов. При сравнении результатов лечения пациентов основной группы в двух подгруппах: хорошие результаты лечения после стационарного этапа чаще фиксировались у пациентов с более высокими значениями ИНФ- γ – 94,7% против 66,7% при низких значениях этого цитокина ($p=0,05$). **По уровню ИЛ-8** эффективность лечения на стационарном этапе в основной группе была в 1,3 раза выше – 92,3% и 68,8% в группе сравнения ($p>0,05$), а в отдаленный период – в 1,4 раза больше ($p>0,05$), 100% и 72,7% соответственно (рис.6-7).

При уровне ИНФ- γ и ИЛ-8 ниже средних значений (соответственно повышение исходного уровня менее чем в 7 раз и 2,2 раза по сравнению со здоровыми лицами) результаты лечения в группе больных, получавших лазеротерапию, были лучше или сопоставимы с группой сравнения. **По уровню ИНФ- γ** результаты лечения на госпитальном этапе в сравниваемых группах были идентичны, в отдаленные сроки наблюдения – недостоверно ($p>0,05$) лучше в

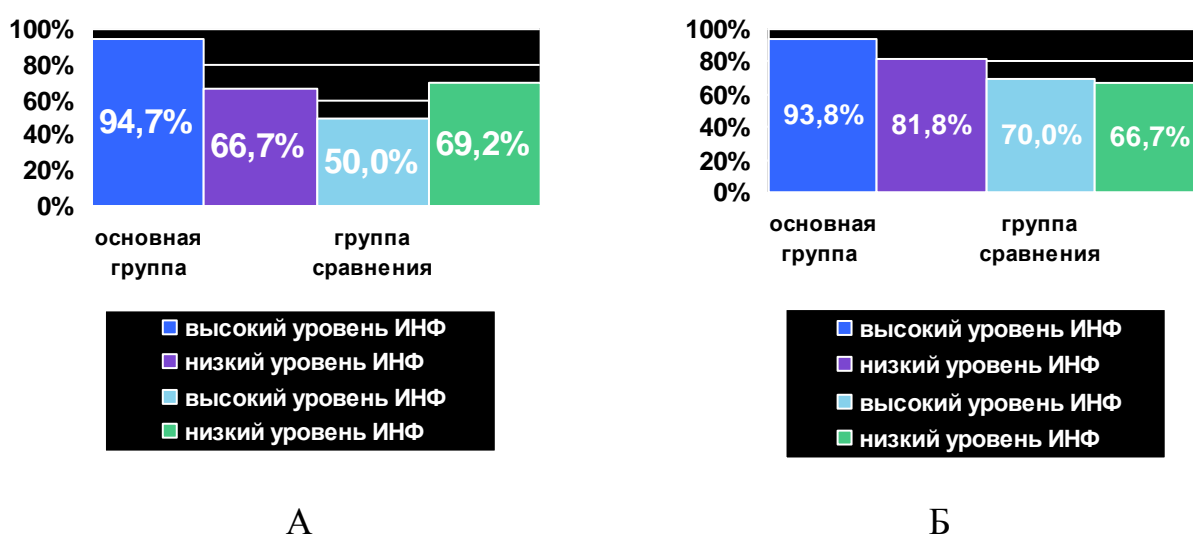


Рис.4-5. Эффективность лечения пациентов с инфильтративным туберкулезом легких при высоком и низком уровне ИНФ- γ : А – в ближайшие сроки наблюдения, Б – в отдаленный период наблюдения

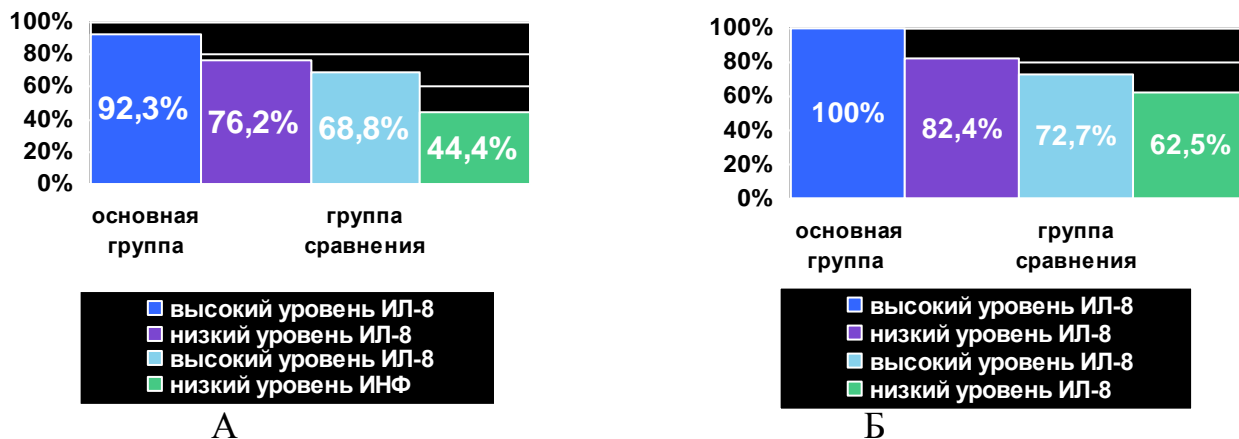


Рис.6-7. Эффективность лечения пациентов с инфильтративным туберкулезом легких при высоком и низком уровне ИЛ-8. А – в ближайшие сроки наблюдения, Б – в отдаленный период наблюдения

основной группе. По уровню ИЛ-8 эффективность лечения на госпитальном этапе в основной группе составила 76,2% и в 1,7 раза меньше в группе сравнения – в 44,4% ($p>0,05$), в отдаленные сроки наблюдения – 82,4%, что в 1,3 раза выше ($p>0,05$), чем в группе сравнения – 62,5%.

При уровне ТНФ- α выше и в пределах средней концентраций (повышение концентрации в 4,5 раза и выше по сравнению со здоровыми лицами) эффективность терапии на стационарном этапе лечения была в основной группе 1,5 раза выше – 90,5% против 58,3% в группе сравнения ($p=0,04$). При уровне ТНФ- α ниже средних значений положительный результат на стационарном этапе лечения определялся в основной группе в 69,2% случаев и недостоверно ($p>0,05$) реже в группе сравнения – в 61,5% случаев. В отдаленные сроки наблюдения значительных отличий не выявлено (рис. 8-9).

Таким образом, сопоставление цитокинового статуса пациентов и результатов их лечения позволяет, по нашему мнению, предположить, что при повышении исходного ИФН- γ , ТНФ- α и ИЛ-8 соответственно в 7, 4,5 и 2,2 раза и выше по сравнению со здоровыми лицами использование НИЛИ в комплексной терапии туберкулеза позволяет получить лучшие результаты в лечении, чем в группе больных с более низким уровнем цитокинов и пациентов группы сравнения. Данный факт может быть объяснен тем, что при курсовом воздействии НИЛИ включаются механизмы ускорения и ограничения воспалительного ответа, в т.ч.

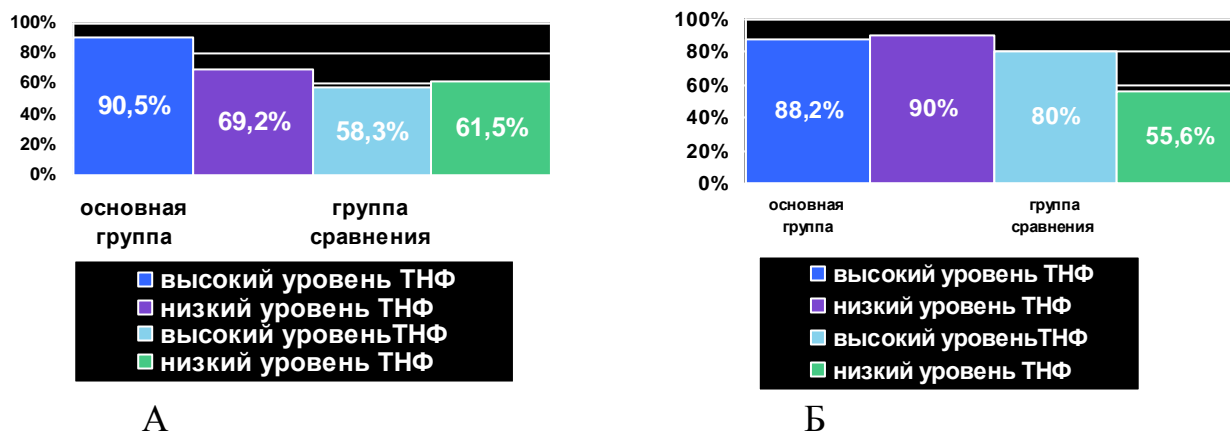


Рис.8-9. Эффективность лечения пациентов с инфильтративным туберкулезом легких при высоком и низком уровне ТНФ- α . А – в ближайшие сроки наблюдения, Б – в отдаленный период наблюдения

уменьшение образования провоспалительных цитокинов и компенсаторное увеличение противовоспалительных цитокинов (Н.М. Бурдули, А.С. Крифариди, 2008; Г.Е. Бриль, 2011).

Исходя из полученных нами данных о том, что применение НИЛИ в лечении туберкулеза наиболее эффективно при исходном повышении концентрации ИНФ- γ в 7 раз и выше и ТНФ- α в 4,5 раза и выше по сравнению с уровнем этих цитокинов у здоровых доноров, нами был предложен **алгоритм** включения чрезкожной лазеротерапии (рис.10) в комплексное лечение впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с учетом исходного цитокинового статуса пациентов.

При изучении степени активности специфического воспаления по морфологическим данным установлено, что доля пациентов с ограниченным активным туберкулезом (2 степень активности) в основной группе составляла 33,3% , превышая в 2 раза их число в группе сравнения – 16,7%. Доля больных с 4 степенью активности туберкулеза (воспалительные изменения с начинающимся прогрессированием) была в 2 раза больше ($p=0,04$) в группе сравнения, чем в основной группе: 40,0% и 16,7% соответственно (табл. 1). Если каждую из степеней активности туберкулезного воспаления представить в балльной системе, то в среднем степень морфологической активности процесса составила $2,8 \pm 0,1$ балла в основной группе и $3,2 \pm 0,1$ балла в группе сравнения, $p=0,006$.

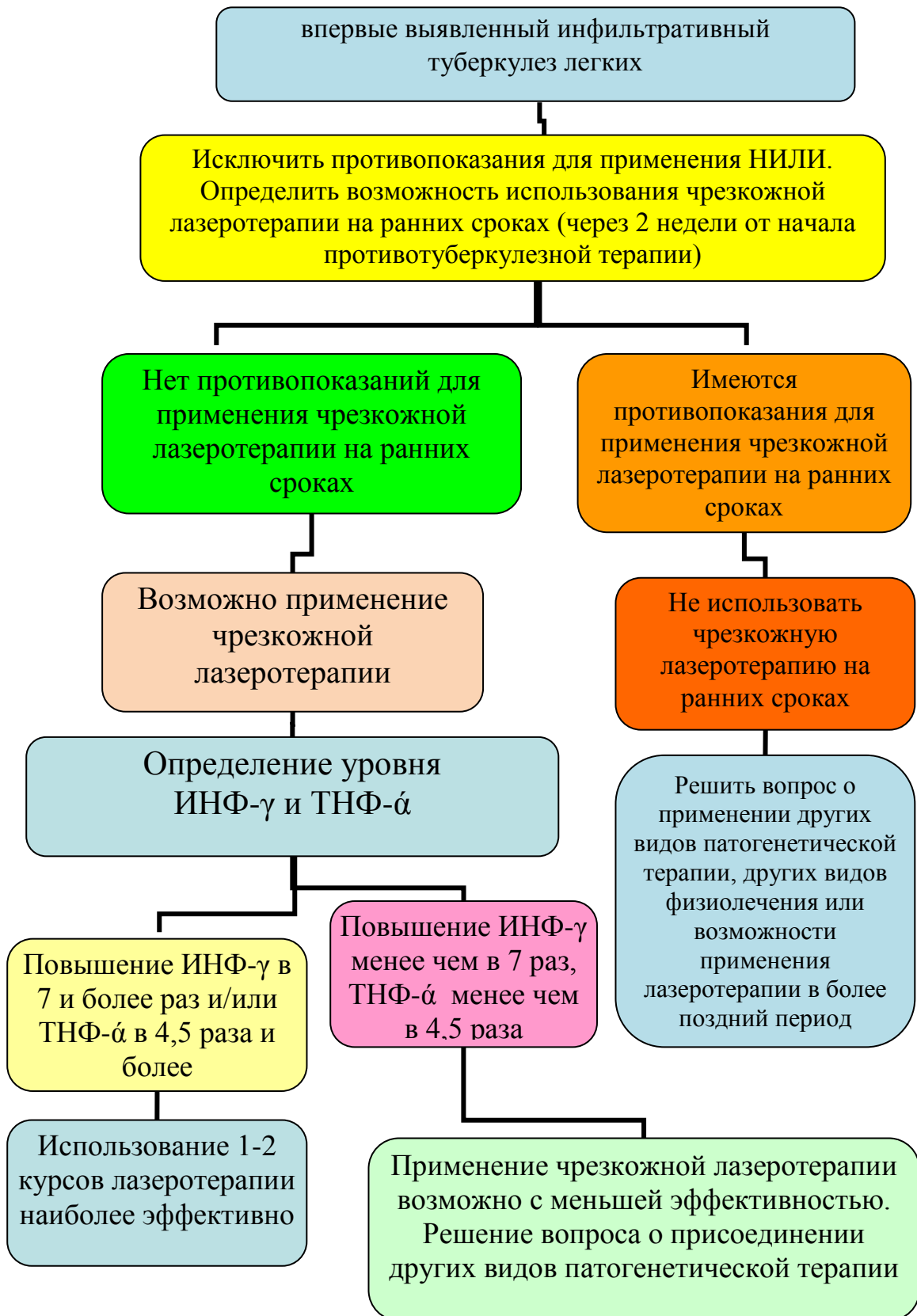


Рис.10. Алгоритм включения чрезкожной лазеротерапии в комплексное лечение впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с учетом исходного цитокинового статуса пациента

Степени морфологической активности туберкулезного процесса у пациентов основной группы и группы сравнения (абс./ %)

Группа пациентов	Степень активности туберкулезного процесса				
	1	2	3	4	5
Основная (абс.,%) n=30	-	10 (33,3%)	15 (50,0%)	5 (16,7%)	-
Сравнения (абс.,%) n=30	-	5 (16,7%)	13 (43,3%)	12 (40,0%)	-

При использовании в комплексном лечении туберкулеза легких лазеротерапии формируется менее грубый фиброз и определяется более выраженное развитие капиллярной сети, за счет этого лучше восстанавливается структура легочной ткани, что подтверждается клиническими наблюдениями. В основной группе трансформация инфильтративной формы туберкулеза в туберкулему отмечена у 21 пациента (70,0%), в кавернозную форму туберкулеза – у 9 пациентов (30,0%), в группе сравнения – у 23 пациентов (76,7%) и 4 больных (13,3%) соответственно. Фиброзно-кавернозный туберкулез сформировался только в группе сравнения у 3 пациентов (10,0%), в основной группе таких больных не было. В основной группе реже формировались конгломератные туберкулемы (3,3%) и большие остаточные изменения (12,5%), чем в группе сравнения (10,0% и 35,3% соответственно).

Включение лазеротерапии в комплексное лечение туберкулеза способствует снижению степени активности специфического процесса по морфологическим данным и позволяет улучшить результаты лечения в ближайший и отдаленный период наблюдения, что подтверждено наблюдением за данной категорией пациентов. На госпитальном этапе в основной группе достигнуто более раннее прекращение бактериовыделения ($1,4 \pm 0,1$ месяца и $2,0 \pm 0,4$ месяца в группе сравнения, $p=0,05$) и закрытие полостей распада ($4,9 \pm 0,1$ месяца и $6,1 \pm 0,3$ месяца в группе сравнения, $p=0,000$). Предоперационный период в среднем у пациентов основной группы был меньше ($p=0,000$), чем в группе сравнения: $5,2 \pm 0,2$ месяца и $6,5 \pm 0,3$ месяца соответственно. Объем резекций в среднем составил в основной группе $1,7 \pm 0,1$ сегмента, в группе сравнения – $2 \pm 0,1$ сегмента, ($p=0,04$). Развитие осложнений в послеоперационном

периоде выявлено у 2 больных (6,7%) основной группы и у 5 пациентов (16,7%) группы сравнения, что в 2,5 раза больше, ($p > 0,05$).

При 5-летнем наблюдении у пациентов основной группы клиническое излечение достигалось чаще. Среди клинически излеченных пациентов, получавших лазеротерапию, доля лиц с малыми остаточными изменениями была больше, чем в группе сравнения – 66,7% и 40,8% соответственно. Число обострений и рецидивов в основной группе почти в 2 раза было меньше (9,5%), чем в группе сравнения (18,5%), не отмечено летальных случаев от туберкулеза в отличие от группы сравнения. При анализе неблагоприятных результатов лечения в зависимости от степени активности процесса выявлено, что обострения и рецидивы туберкулеза чаще встречаются у пациентов с 3 и 4 степенью (2 человека основной группы и 4 больных группы сравнения), реже при 2 степени активности специфического воспаления (1 пациент в группе сравнения).

Таким образом, использование НИЛИ в лечении впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких позволяет в ближайшие сроки наблюдения уменьшить степень активности специфического процесса по морфологическим данным, способствует более выраженному снижению повышенного уровня цитокинов (ИНФ- γ , ТНФ- α и ИЛ-8) и улучшает показатели госпитальной эффективности лечения пациентов. В отдаленные сроки наблюдения увеличивается доля лиц с достигнутым клиническим излечением, уменьшается доля лиц с прогрессирующим течением туберкулеза. У пациентов, получавших лазеротерапию, при повышении исходного уровня цитокинов: ИНФ- γ в 7, ТНФ- α в 4,5 и ИЛ-8 в 2,2 раза и выше – результаты лечения лучше по сравнению с больными, имевшими меньший уровень цитокинов, и группой сравнения. Следовательно, данной категории лиц применение лазеротерапии в комплексном лечении впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких является наиболее показанным.

ВЫВОДЫ

1. Включение лазеротерапии в комплексное лечение впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких позволяет достоверно улучшить

показатели госпитальной эффективности лечения: добиться более раннего прекращения бактериовыделения ($1,5 \pm 0,1$ месяца против $2,3 \pm 0,1$ месяца в группе сравнения, $p=0,000$) и закрытия полостей распада ($4,2 \pm 0,2$ месяца против $5,1 \pm 0,2$ месяца в группе сравнения, $p=0,003$), повысить эффективность лечения по критерию закрытия полостей распада ($86,6\%$ против $74,0\%$ в группе сравнения, $p=0,02$), уменьшить сроки стационарного лечения ($5,1 \pm 0,1$ месяца против $5,7 \pm 0,3$ месяца, $p=0,03$).

2. Длительное наблюдение (до 10 лет) за впервые выявленными больными инфильтративным туберкулезом легких, в комплексной терапии которых применялось низкоинтенсивное лазерное излучение, выявляет достоверно более высокие результаты лечения: клиническое излечение достигается у $69,2\%$ пациентов против $52,6\%$ в группе сравнения ($p=0,04$), малые остаточные изменения формируются соответственно в $68,3\%$ случаев против $46,3\%$ ($p=0,04$).

3. Применение НИЛИ в комплексной терапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких способствует на госпитальном этапе достоверно более выраженному снижению повышенного уровня цитокинов в основной группе: интерферона- γ с $65,3 \pm 7,5$ пг/мл до $22,5 \pm 2,0$ пг/мл ($p=0,000$), туморнекротизирующего фактора- α с $4,0 \pm 0,3$ пг/мл до $2,7 \pm 0,1$ пг/мл ($p=0,02$), интерлейкина-8 с $28,9 \pm 3,3$ пг/мл до $18,4 \pm 2,9$ пг/мл ($p=0,04$).

4. При исходном значительном повышении уровня интерферона- γ в 7 раз и более (по сравнению со здоровыми лицами) положительные результаты лечения с применением лазеротерапии достигнуты в $94,7\%$ случаев, что лучше, чем у больных с более низким уровнем этого цитокина – $66,7\%$ ($p=0,05$) и пациентов группы сравнения – $50,0\%$ ($p=0,007$).

5. При исходном повышении туморнекротизирующего фактора- α в 4,5 раза и более у больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексном лечении которых применялась лазеротерапия, определяются достоверно более высокие результаты лечения – $90,5\%$, чем в группе сравнения $58,3\%$ ($p=0,04$). Через 5 лет наблюдения результаты лечения практически идентичны в основной группе и группе сравнения: $88,2\%$ и $80,0\%$ соответственно.

6. Включение лазеротерапии в комплексное лечение инфильтративного туберкулеза легких способствует значительному уменьшению доли больных с активными воспалительными изменениями и начинающимся прогрессированием туберкулеза, определяемыми на операционном материале морфологически – 16,7% в основной группе против 40,0% в группе сравнения ($p=0,04$). Неблагоприятные исходы инфильтративного туберкулеза в отдаленные сроки наблюдения отмечались чаще у пациентов с большими степенями активности туберкулезного процесса (3 и 4 степени), причем в основной группе больных в 2 раза реже – 9,5%, чем в группе сравнения – 18,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным инфильтративным туберкулезом легких перед назначением лазеротерапии рекомендуется исследовать цитокиновый статус (ИНФ- γ и ТНФ α).

2. Использование лазеротерапии в комплексном лечении впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких рекомендуется в первую очередь у пациентов с высокими значениями ИНФ- γ и ТНФ- α (соответственно повышение в 7 раз и в 4,5 раза и более по сравнению со здоровыми лицами).

3. Полученные данные о состоянии цитокинового статуса и эффективности лечения с применением лазеротерапии в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения предлагается использовать для обучения врачей системы последипломного образования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением / Д.А. Сулягина, А.С. Шпрыков, А.В. Шкарин, С.С. Белоусов // Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза и других заболеваний легких : сб. науч. ст. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА, 2009. – С. 207-210.

2. Сулягина, Д.А. Результаты химиолазеротерапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом в отдаленные сроки наблюдения / Д.А. Сулягина // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 61.

3. Сулягина, Д.А. Эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением в отдаленные сроки наблюдения / Д.А. Сулягина // Науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом : материалы. – М. :

Б.и., 2009. – С. 82-84.

4. Сутягина, Д.А. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения / Д.А. Сутягина, С.Ф. Барболина, А.В. Шкарин // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 289-291.
5. Сутягина, Д.А. Особенности динамики цитокинового статуса больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексном лечении которых использовалась низкоинтенсивная лазерная терапия / Д.А. Сутягина, А.С. Шпрыков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 180-181.
6. Сутягина, Д.А. Химиолазеротерапия больных инфильтративным туберкулезом легких: определение цитокинового статуса, ближайшие и отдаленные результаты лечения / Д.А. Сутягина, А.С. Шпрыков // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 162-164.
7. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на активность специфического воспаления у больных туберкулезом легких и ближайшие и отдаленные результаты лечения / Д.А. Сутягина, В.О. Никольский, А.А. Елипашев, Р.Ф. Мишанов, А.С. Шпрыков // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 1. – С. 113-117.
8. Активность туберкулезного процесса (по морфологическим данным) у пациентов, в комплексном лечении которых применялась низкоинтенсивная лазерная терапия / Д.А. Сутягина, А.С. Шпрыков, В.О. Никольский, А.А. Елипашев // II конгресс национальной ассоциации фтизиатров : сб. тез. (Санкт-Петербург, 28-30 ноября 2013 г.). – СПб. : Б.и., 2013. – С. 163-164.
9. Сутягина, Д.А. Результаты лечения больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексном лечении которых применялось низкоинтенсивное лазерное излучение, в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения / Д.А. Сутягина, А.С. Шпрыков // II конгресс национальной ассоциации фтизиатров : сб. тез. (Санкт-Петербург, 28-30 ноября 2013 г.). – СПб. : Б.и., 2013. – С. 164-165.

Список используемых сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ИЛ – интерлейкин

ИНФ- γ – интерферон- γ

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НОКПД – Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

ТНФ- α – опухоленекротизирующий фактор- α