

На правах рукописи

Кампос Елена Диеговна

**Особенности применения патогенетической
терапии у больных туберкулезом легких в
зависимости от клинико-лабораторных
показателей**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор мед. наук, профессор **Шовкун Людмила Анатольевна**

Официальные оппоненты: Стаханов Владимир Анатольевич

доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

Челнокова Ольга Германовна

доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, заведующая кафедрой
фтизиатрии

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И.
Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «13» июня 2018 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, г.Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г.Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Важнейшей задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных туберкулезом. Одним из решений ее является проведение комплексной патогенетической терапии, что позволяет ускорить обратное развитие воспаления, стимулировать репаративные процессы в организме, предотвратить формирование выраженных остаточных изменений, а также предупредить возникновение побочных реакций на антибактериальные препараты. Для достижения наиболее значимых результатов необходимо учитывать клинико-морфологические особенности туберкулезного процесса [Ерохин В.В., 2009; Комиссарова О.Г., 2011].

Вторичная иммунная недостаточность при туберкулезе, характеризующаяся выраженными изменениями в системе цитокинов, количественным дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов, способствует развитию экссудативного воспаления с развитым казеозным перерождением легочной ткани, что приводит к увеличению объема поражения легочной ткани, повышению частоты деструктивных форм туберкулеза и массивности бактериовыделения. С другой стороны, на течение туберкулезного процесса не менее важное влияние оказывает баланс между свободно-радикальными процессами и уровнем антиоксидантной защиты. Чрезмерная активация свободно-радикального окисления (СРО) способствует развитию аутоиммунных реакций и иммунного ответа по Th-2 типу, что усиливает гуморальный иммунный ответ и проявляется усиленным распадом легочной ткани и быстрым прогрессированием процесса. Отмечается снижение синтеза интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона- γ , что приводит к нарушениям клеточных коопераций, снижению пролиферативного ответа лимфоцитов на ИЛ-2, повышению уровня эндогенной продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО- α [Воронкова О.В. и др, 2010; Чурина Е.Г. и др., 2014, Шепелев А.П. и др, 2012].

Продуктивный тип воспаления при туберкулезе наблюдается при преобладании иммунного ответа по клеточному типу и имеет прямую взаимосвязь с пролиферацией Th-1 субпопуляций лимфоцитов, которой соответствует цитокиновый спектр ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-12, ФНО- α . Отмечается умеренная активация СРО, однако при недостаточном уровне антиоксидантной защиты (АОЗ) активные формы кислорода (АФК) могут оказывать повреждающее действие на ткани, а также приводить к усиленной активности фибробластов, что способствует развитию фиброза легочной ткани, замедлению процессов рассасывания инфильтративных изменений, ухудшению биодоступности лекарственных препаратов [Захарова М.В. и др, 2009; Зенков Н.К. и др., 2001, Соодаева С.К., 2002].

Таким образом, выбор методов патогенетического лечения должен коррелировать с характером воспаления, который зависит от особенностей клеточного иммунного ответа и цитокинового профиля, показателей СРО и АОЗ.

Степень разработанности исследования

Разнообразные исследования морфологических особенностей течения туберкулеза на современном этапе [Арчакова Л.И. и др., 2009; Ерохин В.В., 2009; Лепеха Л.Н. и др., 2003] обосновали приоритет индивидуализированного подхода к патогенетической терапии в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции, который тесно связан с состоянием иммунитета и системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты [Волчегорский И.А. и др., 2008; Чурина Е.Г. и др., 2014, Шепелев А.П. и др, 2012].

В этой связи, для патогенетического лечения туберкулеза представляют интерес препараты, обладающие многофункциональным действием, к которым относятся Тиотриазолин (морфолиний-3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат), препарат системной энзимотерапии Вобэнзим, Тубосан (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноилгидразид).

Тиотриазолин является современным высокоэффективным лекарственным препаратом, обладающим антиоксидантным, противоишемическим, мембраностабилизирующим, гепатопротекторным и иммуномодулирующим действием [Визир В.А., 2006; Волошин Н.А. и др., 2008; Козловский В.И. и др., 2007; Мазур И.А. и др, 2005].

Фармакологические эффекты Вобэнзима, представляющего собой комбинацию натуральных высокоактивных гидролитических ферментов растительного и животного происхождения, включают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторичное анальгезирующее действие [Анненкова Г.А. и др., 2004; Мазуров В.И. и др, 1999; Шовкун Л.А.,2009].

Тубосан – препарат, обладающий иммуномодулирующими свойствами [Голощапова Е.Н. и др., 2002; Кибрик Б.С. и др., 2011]. Наличие сульфоновой группы, метильной группы, а также азота в структуре пиримидина, в силу неспаренности электронов обладающего электрон-донорными свойствами, также дает основание предполагать возможность оказания влияния на систему свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты [Дюмаев К.М. и др., 1995; Ланкин В.З. и др., 2001; Меньшикова Е.Б. и др, 2006, Наумов В.З., 2000].

Таким образом, актуальность комплексного подхода к лечению больных туберкулезом создает предпосылки для изучения возможности повышения эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) с различными типами воспаления, путем включения в курс лечения Тиотриазолина и Тубосана у больных с экссудативным типом воспаления и Вобэнзима и Тубосана у больных с продуктивным типом.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких при назначении патогенетической терапии в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции, экссудативной или продуктивной, показателей иммунной системы, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинических проявлений, показателей иммунного, цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных ИТЛ с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции.
2. Оценить динамику клинических проявлений, показателей иммунного и цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования у больных ИТЛ с экссудативным и продуктивным типом воспалительной реакции при проведении стандартной противотуберкулезной терапии.
3. Оценить динамику клинических проявлений, показателей иммунного и цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты,

эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования у пациентов с ИТЛ с экссудативным типом воспаления при проведении комплексной терапии с включением в курс лечения Тиотриазолина, Тубосана, комбинации Тиотриазолина и Тубосана в сравнении со стандартной терапией.

4. Оценить динамику клинических проявлений, показателей иммунного и цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования у пациентов с ИТЛ с продуктивным типом воспаления при проведении комплексной терапии с включением в курс лечения Вобэнзима, Тубосана, комбинации Вобэнзима и Тубосана в сравнении со стандартной терапией.

5. Показать влияние стандартной и комплексной терапии на частоту развития токсических побочных реакций у больных инфильтративным туберкулезом легких с различным типом воспалительной тканевой реакции.

Научная новизна работы

Выявлены особенности клинического течения инфильтративного туберкулеза легких, иммунного, цитокинового статуса, процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при различных типах воспалительной тканевой реакции (экссудативной и продуктивной).

Впервые разработана и обоснована схема комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана или Вобэнзима и Тубосана в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции, показателей иммунного и цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что позволяет повысить эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования.

Показано влияние комплексного лечения с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана, а также Вобэнзима и Тубосана на возникновение и развитие токсических реакций у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспалительной реакции.

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработана и обоснована схема комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана, которая позволяет улучшить клинические проявления инфильтративного туберкулеза, показатели иммунного, цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что значительно повышает эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада и абациллирования.

2. Разработана и обоснована схема комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспалительной реакции с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Вобэнзима и Тубосана, которая позволяет улучшить клинические проявления инфильтративного туберкулеза, показатели иммунного, цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что значительно повышает эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада и абациллирования.

3. Доказано, что комплексное лечение с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана, Вобэнзима и Тубосана позволяет снизить частоту побочных токсических реакций на противотуберкулезные препараты у пациентов с различным типом воспалительной тканевой реакции.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных задач было обследовано 246 больных с впервые выявленным ИТЛ (129 с экссудативным типом воспаления, 117 с продуктивным). До начала исследования всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, а также исследование показателей иммунного статуса включало определение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (ИРИ), уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение активности макрофагального звена, уровня интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ . Для оценки состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты определяли интенсивность хемилюминисценции плазмы крови, активность каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы в нейтрофилах, супероксиддисмутазы в эритроцитах. Пациенты с экссудативным типом воспаления были разделены на 4 группы: группу сравнения Э-С (34 чел.), получавшую стандартную терапию и основные группы Э-1 (31 чел.), Э-2 (32 чел.), Э-3 (32 чел.), получавшие в составе комплексной терапии Тиотриазолин, Тубосан, комбинацию Тиотриазолин и Тубосан соответственно. Пациенты с продуктивным типом воспаления также были разделены на 4 группы: группу сравнения П-С (30 чел.), получавшую стандартную терапию и основные группы П-1 (30 чел.), П-2 (29 чел.), П-3 (28 чел.), получавшие в составе комплексной терапии Вобэнзим, Тубосан, комбинацию Вобэнзим и Тубосан соответственно. Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся через 4 месяца от начала исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Применение комплексной терапии с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции оказывает положительное влияние на динамику клинических проявлений, показателей иммунного и цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что повышает эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада, абациллирования по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию.

2. Применение комплексной терапии с добавлением к стандартной противотуберкулезной терапии Вобэнзима и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспаления сопровождается положительной клинико-рентгенологической динамикой, улучшением показателей иммунного, цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что повышает эффективность лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада, абациллирования по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию.

3. Применение комплексной патогенетической терапии с включением в курс лечения Тиотриазолина и Тубосана, Вобэнзима и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом легких с различным типом воспалительной тканевой реакции позволяет снизить частоту побочных токсических реакций на противотуберкулезные препараты по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 246 больных инфильтративным туберкулезом легких, использованием методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры туберкулеза и научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний внутренних органов» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (г.Ростов-на-Дону,2014); X научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2015); IV Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015г.); 3-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (г.Ростов-на-Дону, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции «Воздушно-капельные инфекции: микробиология, эпидемиология, биотехнология» (Ростов-на-Дону, 2016г.); Научно-практической конференции с международным участием: «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 «Фтизиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта научной специальности «Фтизиатрия» (медицинские науки).

Практическое использование результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику Государственного бюджетного учреждения «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области и его филиалов.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановка и реализация задач исследования, отбор больных для исследования, динамическое наблюдение за ними, обработка теоретических и клинико-лабораторных данных, научное обоснование выводов, обсуждение полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Текст диссертации и автореферата написаны автором лично.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ (из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК), а также 2 патента на изобретение.

Изобретения по теме диссертации

1. Пат. 2587332 Российская Федерация, Способ лечения больных деструктивными формами туберкулёза лёгких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова [и др.] – № 2015126339/15; заявл. 01.07.2015; опубл. 20.06.2016, бюл. №17, 14с.;

2. Пат. 2611391 Российская Федерация, Способ лечения больных туберкулёзом лёгких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова [и др.] – заявл. 08.10.2015; опубл. 21.02.2017, бюл. №6, 12с.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является частью НИР, выполняемой на кафедре туберкулеза ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в рамках научного направления «Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от иммунного статуса и показателей свободно-радикального окисления» (регистрационный номер НИОКТР АААА-А16-116113010042-4).

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, включает 92 таблицы, иллюстрирована 14 рисунками. Список литературы включает 255 источников, в том числе 208 отечественных и 47 иностранных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 246 больных с впервые выявленным ИТЛ с бактериовыделением с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, а также впервые выявленным ИТЛ без установленного бактериовыделения и риска лекарственной устойчивости в возрасте от 18 до 53 лет. Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, беременность, контакт с больными туберкулезом с подтвержденной лекарственной устойчивостью в анамнезе, установленная лекарственная устойчивость выделяемых микобактерий туберкулеза (МБТ), алкоголизм, наркомания в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология.

Все больные получали основной курс противотуберкулезной терапии согласно стандартным режимам химиотерапии (I и III режим), регламентированных приказами № 109 от 21.03.2003г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», МЗ РФ № 951 от 29.12.2014г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

До начала исследования всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее рентгенологическое исследование и спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, исследование мокроты микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим методом, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, методы иммунологической диагностики (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным - Диаскинтест). Исследование показателей иммунного статуса включало определение ИРИ (CD4/CD8), уровня ЦИК, определение активности макрофагального звена, уровня интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ . Для оценки состояния системы свободно-

радикального окисления и антиоксидантной защиты определяли интенсивность хемилюминисценции плазмы крови, активность каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы в нейтрофилах, супероксиддисмутазы в эритроцитах. Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся через 4 месяца от начала исследования (для пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста – через 6 месяцев).

Распределение вариантов патогенетического лечения осуществлялось в однородных группах больных, сформированных по признаку – «продуктивный/экссудативный характер воспалительной тканевой реакции» (характер воспаления устанавливался на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных, оцениваемых по разработанной нами балльной шкале в зависимости от степени их выраженности):

1. Группа сравнения Э-С (34 человека) - больные с впервые выявленным ИТЛ с экссудативным типом воспаления, получавшие стандартную противотуберкулезную терапию;

2. Основная группа Э-1 (31 человек) - больные с впервые выявленным ИТЛ с экссудативным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Тиотриазолина (с 1-го по 15-й день препарат вводили внутривенно капельно, 4,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно; с 16-го дня лечения Тиотриазолин назначали перорально по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день до 4 месяцев);

3. Основная группа Э-2 (32 человека) - больные с впервые выявленным ИТЛ с экссудативным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Тубосана (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды, ежедневно в течение первых 2-х месяцев, по 1 капсуле через день в течение последующих 2-х месяцев);

4. Основная группа Э-3 (32 человека) - больные с впервые выявленным ИТЛ с экссудативным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Тиотриазолина (с 1-го по 15-й день препарат вводили внутривенно капельно, 4,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно; с 16-го дня лечения Тиотриазолин назначали перорально по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день до 4 месяцев) и Тубосана (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды, ежедневно в течение первых 2-х месяцев, по 1 капсуле через день в течение последующих 2-х месяцев) – 32 человека;

5. Группа сравнения П-С (30 человек) - больные с впервые выявленным ИТЛ с продуктивным типом воспаления, получавшие стандартную терапию – 30 человек;

6. Основная группа П-1 (30 человек) - больные с впервые выявленным ИТЛ с продуктивным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Вобэнзима (по 1 таблетке 2 раза в день ежедневно, за 30 минут до еды, в течение 4-х месяцев);

7. Основная группа П-2 (29 человек) - больные с впервые выявленным ИТЛ с продуктивным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Тубосана (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды, через день, в течение 2-х месяцев);

8. Основная группа П-3 (28 человек) - больные с впервые выявленным ИТЛ с продуктивным типом воспаления, получавшие комплексную терапию с включением Вобэнзима (по 1 таблетке 2 раза в день ежедневно, за 30 минут до еды, в течение 4-х месяцев) и Тубосана (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды, через день, в течение 2-х месяцев).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 129 больных с впервые выявленным ИТЛ с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции и 117 больных с продуктивным типом.

Для больных с экссудативным типом воспаления была установлена значительная выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдромов. Частота клинических симптомов у пациентов с экссудативным типом воспаления превышала таковую у пациентов с продуктивным: общей слабости - в 1,5 раза, лихорадки - в 2,1 раза, кашля – в 1,6 раза, выделения мокроты – в 2,1 раза, одышки – в 8,9 раз, болей в грудной клетке – в 2,5 раза.

У больных с экссудативным типом воспаления рентгенологически преобладал распространенный процесс с поражением более двух сегментов легкого (70,5% [95% ДИ:61,9-78,2]), часто двусторонний (57,4% [95% ДИ:48,4-66,0]). Признаки деструкции наблюдались у 100% [95% ДИ:97,2-100,0] больных, формирование крупных полостей распада более 1 см отмечалось у 51,2% [95% ДИ:42,2-60,1]. У пациентов с продуктивным типом воспаления при рентгенологическом исследовании выявлялся преимущественно односторонний ограниченный процесс (88,0% [95% ДИ:80,7-93,3]), мелкая деструкция легочной ткани (31,6% [95% ДИ:23,3-40,9]).

Бактериовыделение у пациентов с экссудативным типом воспаления, выявляемое всеми методами, отмечалось в 3,4 раза чаще, чем у больных с продуктивным типом (93,8% [95% ДИ:88,2-97,3] и 27,4% [95% ДИ:19,5-36,4] соответственно).

Иммунный статус у больных ИТЛ с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции характеризовался выраженными иммунопатологическими изменениями: низкой активностью клеточного звена (ИРИ 1,2 [95% ДИ:1,0-1,4]) и высокой – гуморального (уровень ЦИК 175,5 [95% ДИ:164,3-186,6] у.е.), резко сниженной фагоцитарной активностью (коэффициент стимуляции фагоцитоза 1,2 [95% ДИ:1,0-1,4]), значительными нарушениями в цитокиновом профиле в виде повышения уровня ИЛ-4 (27,4 [95% ДИ:23,1-30,7] пг/мл), ИЛ-6 (78,9 [95% ДИ:65,6-92,2] пг/мл), ФНО-а (26,6 [95% ДИ:20,1-32,0] пг/мл) при одновременном снижении уровня ИЛ-2 (1,2 [95% ДИ:1,1-1,3] пг/мл) и ИФН- γ (1,0 [95% ДИ:0,8-1,3] пг/мл).

У больных ИТЛ с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции наблюдались менее выраженные иммунопатологические изменения: ИРИ - 1,7 [95% ДИ:1,5-1,9], уровень ЦИК - 127,6 [95% ДИ:120,3-134,9] у.е., коэффициент стимуляции фагоцитоза - 1,7 [95% ДИ:1,5-1,9], уровень ИЛ-4 - 14,3 [95% ДИ:11,2-17,5] пг/мл, ИЛ-6 – 20,2 [95% ДИ:16,6-23,8] пг/мл, ФНО-а – 11,3 [95% ДИ:8,2-14,4] пг/мл, ИЛ-2 – 4,3 [95% ДИ:3,0-5,6] пг/мл, ИФН- γ – 5,3 [95% ДИ:3,0-7,6] пг/мл, что способствовало более частому сохранению адекватного адаптивного иммунного ответа и проявлялось менее частыми

явлениями гиперэкссудации и, соответственно, деструкции легочной ткани и бактериовыделения, чем у пациентов с экссудативным типом воспаления.

Состояние системы СРО и АОЗ у больных ИТЛ с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции характеризовалось более высоким уровнем прооксидации, что подтверждается высокой интенсивностью хемилюминесценции плазмы крови (4536,5 [95% ДИ:4334,4-4738,6] имп./6 сек.) и активностью миелопероксидазы нейтрофилов (2,4 [95% ДИ:2,2-2,6] у.е./мг/мин.), и низким уровнем антиоксидантной защиты, о которой свидетельствует низкий уровень супероксиддисмутазы (3,4[95% ДИ:1,3-5,6] у.е./мгНв) и каталазы в эритроцитах (65,8 [95% ДИ: 62,9-69,5] мкмоль H_2O_2 /мин. х л). Преобладание процессов прооксидации и высокая интенсивность воспаления, на фоне пониженной активности ферментов, нейтрализующих супероксиданион-радикал и перекись водорода, способствовало повреждению клеточных мембран и усилению экссудации.

У больных ИТЛ с продуктивным типом воспаления отмечались умеренные изменения в состоянии системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты: интенсивность хемилюминесценции плазмы крови - 3794,3 [95% ДИ:3679,1-3909,6] имп./6 сек., активность миелопероксидазы – 1,7 [95% ДИ:1,4-1,9] у.е./мг/мин., уровень супероксиддисмутазы – 7,1[95% ДИ:5,1-9,2] у.е./мгНв), каталазы в эритроцитах – 104,5[95% ДИ:95,7-113,2] мкмоль H_2O_2 /мин. х л, что способствовало менее выраженному повреждающему действию на ткани и клинически проявлялось в более низкой частоте деструкции, чем у пациентов с экссудативным типом.

Таким образом, выявленные различия в состоянии иммунитета и системы СРО и АОЗ отражают морфологические особенности течения ИТЛ и создают предпосылки для индивидуализированного подхода к патогенетическому лечению, в связи с чем возникает необходимость разработки комплексных методов лечения, учитывающих указанные различия, оказывающие влияние на характер воспалительной тканевой реакции.

Сравнительный анализ особенностей клинического течения, иммунного и цитокинового статуса, состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции при проведении стандартной противотуберкулезной и комплексной терапии

Динамика частоты и выраженности клинических симптомов различалась в зависимости от проводимого лечения (см. рис.1).

На фоне лечения в группе Э-С, получавшей стандартную противотуберкулезную терапию, установлено незначительное уменьшение частоты общей слабости – в 1,3 раза, гипертермического синдрома в 1,7 раз. Бронхолегочная симптоматика характеризовалась умеренной динамикой: частота кашля в группе снизилась в 1,4 раза, выделения мокроты – в 1,9 раза, одышки – в 1,7 раза, болей в грудной клетке – в 1,8 раза, кровохарканья – в 5,0 раз.

В группе Э-1 на фоне проведенного комплексного лечения с включением Тиотриазолина отмечено значительное уменьшение частоты общей слабости и лихорадки - в 10,3 раза. Бронхолегочная симптоматика также характеризовалась выраженной положительной динамикой: частота кашля с мокротой снизилась в 6,3 раза, одышки и боли в грудной клетке – в 6,6 и 7,8 раз, кровохарканье не выявлялось ни у одного пациента.

В группе Э-2, получавшей комплексную противотуберкулезную терапию с включением в курс лечения Тубосана установлено снижение частоты общей слабости в 8,0 раз, гипертермического синдрома - в 9,0 раз. Частота кашля в группе снизилась в 6,4 раз, одышки – в 7,0 раз, боли в грудной клетке – в 7,9 раз. Кровохарканье прекратилось у всех пациентов.

Наилучшие результаты наблюдались у пациентов группы Э-3 на фоне комплексного лечения, включавшего как Тиотриазолин, так и Тубосан. Было установлено полное исчезновение общей слабости и лихорадки у всех пациентов. Частота кашля снизилась в 10,6 раза, выделение мокроты прекратилось полностью. Одышки, боли в грудной клетке, кровохарканья не отмечалось ни у одного пациента.

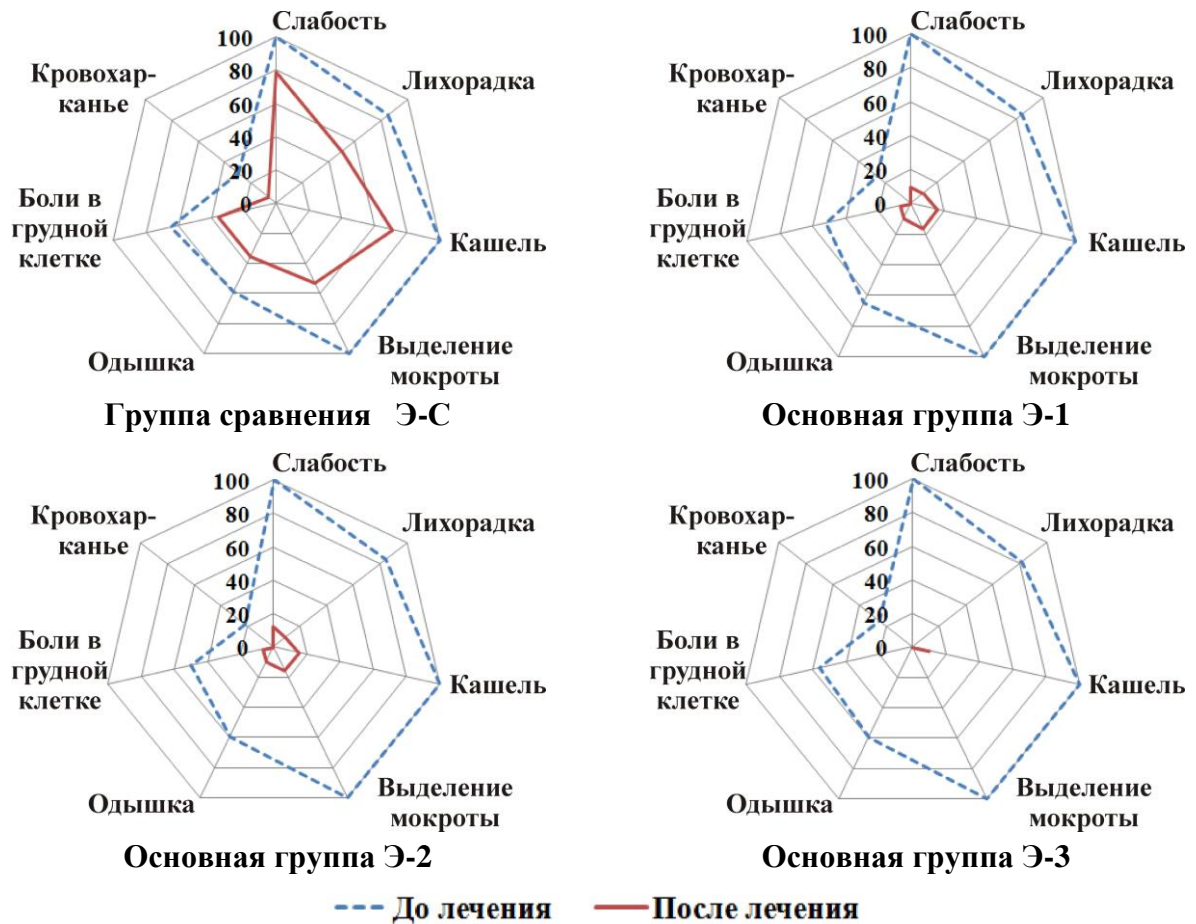


Рис. 1 - Динамика клинических симптомов у больных ИТЛ с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии.

Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса, показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты представлена в таблице 1.

В группе Э-С на фоне проводимого стандартного противотуберкулезного лечения ИРИ оставался значительно сниженным, низкой сохранялась и активность фагоцитарной системы, что подтверждалось пониженным коэффициентом стимуляции фагоцитоза. Уровень ЦИК сохранялся повышенным, что свидетельствовало о выраженной активности гуморального звена иммунитета и аутоиммунных реакций. Уровень ИЛ-2 и ИФН- γ на фоне лечения достоверно не менялся и оставался резко сниженным по сравнению с

аналогичными показателями у здоровых доноров, что способствовало сохраняющимся нарушениям клеточных коопераций и недостаточности Т-клеточного звена. В свою очередь, уровень ИЛ-4, ИЛ-6 несколько снизился, но оставался повышенным относительно показателей здоровых доноров. Уровень ФНО-а существенно не изменился за время лечения, оставаясь повышенным. Высокий уровень провоспалительных цитокинов на фоне низкого уровня ИЛ-2 и ИФН- γ способствовал сохранению активности экссудативного компонента воспаления, что клинически проявлялось в медленном рассасывании инфильтрации и закрытии деструкции. Состояние системы СРО и АОЗ достоверно не изменялось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы и уровень миелопероксидазы оставались значительно повышенными, что свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности прооксидации. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах оставалась сниженной, что говорит о низком уровне антиоксидантной защиты. Превалирование процессов прооксидации над антиоксидантными способствовало не только сохранению гиперэкссудации, но также возникновению гепатотоксических реакций, что приводило к необходимости прерывания лечения и неблагоприятно сказывалось на его эффективности.

В группе Э-1 на фоне проводимой комплексной терапии ИРИ менялся незначительно и оставался сниженным по сравнению с показателем здоровых доноров. С другой стороны, отмечалось значительное снижение уровня ЦИК, что может быть следствием как уменьшения активности воспаления, так и усиления их выведения, вследствие повышения активности фагоцитоза, что подтверждалось повышением коэффициента стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.). Уровень ИЛ-2 и ИФН- γ на фоне комплексного лечения несколько повысился, но остался сниженным по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров. В свою очередь, уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 снизился значительно, но тем не менее сохранялся умеренно повышенным относительно уровня у здоровых доноров. Показатель ФНО-а в динамике существенно не изменился. Снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-6 на фоне некоторого повышения уровня ИЛ-2 и ИФН- γ способствовало уменьшению активности экссудативных процессов, что способствовало рассасыванию инфильтрации и уменьшению частоты деструкции. Улучшение показателей иммунитета может быть связано с оптимизацией процессов СРО и АОЗ, уменьшением повреждающего воздействия АФК, способных нарушать пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток. Интенсивность хемилюминесценции плазмы, интегрального показателя, характеризующего активность воспаления, снизилась, лишь незначительно превышая аналогичный показатель у здоровых доноров. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах повысилась до уровня здоровых доноров, а каталазы плазмы, в свою очередь, снизилась, что говорит об уменьшении повреждения клеточных мембран, так как каталаза плазмы имеет клеточное происхождение. Стабилизация мембран эритроцитов является показателем снижения интенсивности радикальных процессов и усиления антиоксидантной защиты, восстановление которой наравне с уменьшением активности прооксидации способствовало уменьшению повреждения легочной ткани, а также снижению частоты возникновения и выраженности гепатотоксических реакций. Снижение активности миелопероксидазы, фермента нейтрофилов, также связано с повышением активности внутриклеточной каталазы, так как последняя инактивирует перекись водорода, являющейся субстратом для синтеза

Таблица 1 - Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса, системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты на фоне стандартной противотуберкулезной и комплексной терапии у больных ИТЛ с экссудативным типом воспаления (M[95%ДИ])

| № | | Э-С (n=34) | | Э-1 (n=31) | | Э-2 (n=32) | | Э-3 (n=32) | | Здоровые доноры (n=20) |
|---|---|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | |
| 1 | Иммунорегуляторный индекс | 1,4 [1,3-1,5] ³ | 1,6 [1,5-1,7] ^{2,3} | 1,3 [1,1-1,4] ^{1,3} | 1,6 [1,5-1,7] ^{1,3} | 1,3 [1,2-1,4] ^{1,3} | 2,3 [2,1-2,5] ^{1,2} | 1,3 [1,2-1,4] ^{1,3} | 2,3 [2,1-2,5] ^{1,2} | 2,1 [2,0-2,3] ³ |
| 2 | Коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) | 1,3 [1,2-1,4] ^{1,3} | 1,6 [1,5-1,7] ^{1,2,3} | 1,2 [1,0-1,4] ^{1,3} | 1,8 [1,7-1,9] ^{1,3} | 1,3 [1,2-1,5] ^{1,3} | 2,3 [2,2-2,4] ^{1,2} | 1,2 [1,1-1,4] ^{1,3} | 2,2 [2,1-2,4] ^{1,2} | 2,1 [2,0-2,2] ³ |
| 3 | Циркулирующие иммунные комплексы, у.е. | 178,3 [169,8-186,99] ^{1,3} | 136,8 [126,7-147,0] ^{1,2,3} | 176,0 [168,3-183,5] ^{1,3} | 85,4 [78,1-92,8] ^{1,2} | 182,3 [173,1-189,6] ^{1,3} | 84,8 [76,4-89,1] ^{1,2} | 180,5 [170,3-190,8] ^{1,3} | 85,7 [76,4-95,1] ^{1,2} | 82,6 [77,2-87,9] ³ |
| 4 | Интерлейкин-2 (пг/мл) | 1,2 [1,2-1,3] ³ | 1,3 [1,2-1,4] ^{2,3} | 1,2 [1,2-1,3] ³ | 2,1 [1,8-2,4] ^{1,2,3} | 1,3 [1,1-1,4] ^{1,3} | 8,6 [7,4-9,7] ^{1,2} | 1,3 [1,1-1,3] ^{1,3} | 9,2 [7,6-10,8] ^{1,2} | 8,4 [7,3-9,6] ³ |
| 5 | Интерлейкин-4 (пг/мл) | 27,1 [21,7-32,5] ^{1,3} | 16,4 [13,3-19,5] ^{1,2,3} | 27,1 [21,7-32,5] ^{1,3} | 14,5 [11,4-17,6] ^{1,3} | 24,5 [20,4-28,5] ^{1,3} | 7,1 [6,7-8,4] ^{1,2} | 28,0 [22,6-33,4] ^{1,3} | 7,3 [6,0-8,5] ^{1,2} | 2,8 [2,1-3,5] ³ |
| 6 | Интерлейкин-6 (пг/мл) | 78,6 [64,3-92,8] ^{1,3} | 24,7 [19,3-30,0] ^{1,2,3} | 78,6 [64,3-92,8] ^{1,3} | 22,7 [18,3-27,1] ^{1,3} | 73,2 [62,2-74,3] ^{1,3} | 18,3 [16,0-20,5] ^{1,3} | 80,3 [65,0-95,6] ^{1,3} | 14,9 [12,7-16,8] ^{1,2,3} | 4,8 [3,4-6,0] ³ |

| | | | | | | | | | | |
|----|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 7 | Интерферон- γ (пг/мл) | 1,2 [0,7-1,7] ³ | 3,3 [1,2-5,5] ^{2,3} | 1,2 [0,7-1,8] ^{1,3} | 5,3 [3,2-7,5] ^{1,2,3} | 1,7 [1,2-2,1] ^{1,3} | 12,8 [9,4-16,2] ^{1,2} | 1,5 [1,1-1,9] ^{1,3} | 13,2 [11,6-15,8] ^{1,2} | 13,2 [11,5-15,0] ³ |
| 8 | Фактор некроза опухоли- α (пг/мл) | 27,1 [19,7-34,6] ³ | 21,4 [18,3-24,7] ^{2,3} | 27,1 [19,7-34,6] ³ | 19,4 [16,3-22,7] ³ | 26,1 [18,7-34,5] ^{1,3} | 9,4 [7,2-11,7] ^{1,2,3} | 29,2 [22,1-36,4] ^{1,3} | 10,0 [7,8-12,2] ^{1,2,3} | 4,6 [2,9-6,3] ³ |
| 9 | Хемилюминесценция плазмы крови (имп./6 сек.) | 4501,3 [4333,2-4669,5] ³ | 4512,2 [4305,9-4718,5] ^{2,3} | 4516,3 [4349,2-4675,5] ^{1,3} | 3622,6 [3412,2-3833,0] ^{1,2,3} | 4486,3 [4234,2-4538,5] ^{1,3} | 3758,6 [3525,3-3791,9] ^{1,2,3} | 4536,4 [4303,1-4769,7] ^{1,3} | 3609,3 [3408,2-3810,4] ^{1,2,3} | 3214,6 [3058,4-3370,7] ³ |
| 10 | Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг/мин.) | 2,4 [2,2-2,6] ³ | 2,6 [2,4-2,8] ^{2,3} | 2,3 [2,2-2,4] ^{1,3} | 1,6 [1,4-1,8] ^{1,2,3} | 2,6 [2,4-2,8] ^{1,3} | 1,9 [1,7-2,1] ^{1,2,3} | 2,5 [2,3-2,7] ^{1,3} | 1,6 [1,4-1,8] ^{1,2,3} | 1,2 [1,0-1,4] ³ |
| 11 | Каталаза плазмы(мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х л) | 45,2 [42,1-48,3] ³ | 43,0 [40,0-46,0] ^{2,3} | 46,9 [43,5-50,4] ^{1,3} | 30,2 [27,0-33,3] ^{1,2,3} | 45,2 [42,1-45,3] ^{1,3} | 37,3 [35,6-39,5] ^{1,2,3} | 46,5 [43,3-49,8] ^{1,3} | 31,2 [27,1-34,4] ^{1,2,3} | 31,8 [29,3-34,3] ³ |
| 12 | Каталаза эритроцитов (мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х мгНв) | 64,4 [60,1-68,7] ³ | 72,5 [68,2-76,7] ^{2,3} | 63,8 [59,2-68,3] ^{1,3} | 129,5 [125,17-133,8] ^{1,2} | 67,2 [60,0-74,3] ^{1,3} | 110,2 [96,2-122,3] ^{1,2,3} | 62,9 [58,5-67,3] ^{1,3} | 133,1[122,6-143,6] ^{1,2} | 138,6 [124,4-152,7] ³ |
| 13 | Супероксиддисмутаза (у.е./мгНв) | 3,4 [1,6-5,2] ³ | 6,1 [4,3-7,9] ^{2,3} | 3,6 [1,8-5,3] ^{1,3} | 13,0 [11,5-14,5] ^{1,2} | 4,6 [2,4-6,7] ^{1,3} | 10,0 [7,5-11,5] ^{1,2} | 4,2 [2,3-6,1] ^{1,3} | 13,1[11,5-14,7] ^{1,2} | 12,3 [11,1-13,6] ³ |

¹ – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения – $p < 0,05$.

² – уровень статистической значимости различий показателей между основными группами и группой сравнения – $p < 0,05$.

³ – уровень статистической значимости различий показателей у больных и здоровых доноров – $p < 0,05$.

гипохлорит-иона, повреждающего, вследствие окисления и хлорирования, белковые структуры клеточных мембран.

У пациентов группы Э-2 и Э-3 отмечалась нормализация ИРИ, что говорит о восстановлении клеточного иммунного ответа и баланса субпопуляций лимфоцитов. Исследование кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ ст./сп.) также подтвердило восстановление нормального функционирования фагоцитарной системы в обеих группах. Уровень ЦИК в обеих группах также не отличался от уровня здоровых доноров. Уровень ИЛ-2 и ИФН- γ достиг уровня у здоровых доноров, что способствовало улучшению клеточного взаимодействия и активации Т-клеточного звена иммунитета. Показатели ИЛ-4, ИЛ-6 снизились, лишь незначительно превышая уровень у здоровых доноров. Также установлено выраженное снижение уровня ФНО- α . Значительное улучшение показателей цитокинов способствовало восстановлению Th-1 иммунного ответа и восстановлению адекватного межклеточного взаимодействия, что способствовало уменьшению активности воспаления и экссудативных явлений, что клинически проявлялось повышением эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытию деструкции и абациллирования. Выраженная положительная динамика показателей иммунного и цитокинового статуса в группах Э-2 и Э-3 (увеличение ИРИ вкупе с повышением уровня ИЛ-2 и ИФН- γ , а также снижение уровня ЦИК и провоспалительных цитокинов) может быть связана с иммуномодулирующим действием Тубосана, входящего в состав комплексных методов лечения, что в свою очередь приводило к уменьшению активности воспаления и подавлению экссудативной тканевой реакции.

В группе Э-2, получавшей Тубосан, в динамике показатели СРО и АОЗ улучшились умеренно. Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови снизилась, что свидетельствовало об уменьшении активности воспаления. Отмечалось снижение активности миелопероксидазы, что может быть связано со снижением активности гуморального звена иммунитета и неспецифического компонента воспаления, так как миелопероксидаза является ферментом нейтрофилов. Активность каталазы в эритроцитах повысилась, а супероксиддисмутаза - достигла уровня здоровых доноров, способствуя улучшению антиоксидантной защиты клеток. Содержание каталазы плазмы крови уменьшилось, что может быть проявлением уменьшения повреждающего действия АФК и стабилизации мембран эритроцитов.

Наилучшие результаты отмечались в группе Э-3, получавшей в составе комплексного лечения оба препарата. На фоне проводимой комплексной терапии интенсивность хемилюминесценции плазмы значительно снизилась, что свидетельствует об уменьшении активности воспалительных явлений. Активность каталазы и супероксиддисмутаза в эритроцитах повысилась до уровня здоровых доноров. Уровень каталазы плазмы крови также не отличался от уровня здоровых доноров. Значительная положительная динамика показателей системы СРО и АОЗ связана не только с антиоксидантным действием Тиотразолина, но и с иммуномодулирующим действием Тубосана, способствующего активации клеточного иммунного ответа и уменьшению активности неспецифического нейтрофильного воспаления.

Эффективность лечения больных основной группы Э-1 по показателю рассасывания инфильтрации была выше в 1,3 раза, группы Э-2 – в 1,3 раза, группы Э-3 – в 1,4 раза по сравнению с группой сравнения Э-С. Эффективность лечения больных

основной группы Э-1 по показателю частоты закрытия полостей была выше в 1,8 раза, группы Э-2 – в 2,3 раза, группы Э-3 – в 5,2 раза по сравнению с группой Э-С, по показателю абациллирования – в 2,7, 2,4 и 7,0 раз соответственно (см. табл.2).

Таблица 2 - Эффективность стандартной противотуберкулезной и комплексной патогенетической терапии по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования у больных ИТЛ с экссудативным типом воспаления

| № | Группа | Выраженность инфильтрации (в баллах), М[95%ДИ] | | Деструкция легочной ткани (%), Р[95%ДИ] | | Бактериовыделение (%), Р[95%ДИ] | |
|---|---------------|--|---------------------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| 1 | Э-С (n=34) | 2,0 [1,8-2,2] | 1,7 [1,5-2,0] ² | 100,0 [89,7-100] ¹ | 64,7 [46,5-80,3] ^{1,2} | 94,1 [80,3-99,3] ¹ | 44,1 [27,2-62,1] ^{1,2} |
| 2 | Э-1 (n=31) | 2,0 [1,8-2,2] ¹ | 1,3 [1,1-1,5] ¹ | 100,0 [88,8-100] ¹ | 35,5 [19,2-54,6] ¹ | 93,6 [78,6-99,2] ¹ | 16,1 [5,5-33,7] ¹ |
| 3 | Э-2 (n=32) | 2,0 [1,8-2,2] ¹ | 1,3 [1,2-1,4] ^{1,2} | 100,0 [89,1-100] ¹ | 28,1 [13,8-46,8] ¹ | 90,6 [75,0-98,0] ¹ | 18,8 [7,2-36,4] ¹ |
| 4 | Э-3 (n=32) | 2,0 [1,8-2,2] ¹ | 1,2 [1,0-1,4] ^{1,2} | 100,0 [89,1-100] ¹ | 12,5 [3,5-29,0] ^{1,2} | 96,9 [83,8-99,9] ¹ | 6,3 [0,8-20,8] ^{1,2} |

¹ – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения – $p < 0,05$.

² – уровень статистической значимости различий показателей между основными группами и группой сравнения – $p < 0,05$.

Побочные гепатотоксические реакции на противотуберкулезные препараты наблюдались в группе Э-С у 10 пациентов (29,4% [95% ДИ:15,1-47,5]), в группе Э-1 - у 3 человек (9,7% [95% ДИ:2,0-25,8]), в группе Э-2 - у 5 человек (15,7% [95% ДИ:9,5-31,1]), в группе Э-3 - у 3 человек (9,4% [95% ДИ:2,0-25,0]). Нейротоксические реакции: в группе Э-С - у 3 пациентов (8,8% [95% ДИ:1,9-23,7]), в группе Э-1 - у 1 пациента (3,2% [95%ДИ:0,1-16,7]). Аллергические реакции: в группе Э-С - у 2 человек (5,9% [95% ДИ:0,7-19,7]). В группе Э-С выраженность побочных реакций в 6 случаях (17,7% [95% ДИ:6,8-34,5]) потребовала временной отмены противотуберкулезных препаратов. Коррекция токсических реакций в группах Э-1, Э-2, Э-3 не требовала отмены основной противотуберкулезной терапии.

Таким образом, в группах Э-1 и Э-3 наблюдалось наиболее значительное снижение частоты и выраженности побочных токсических реакций (в 3,4 и 4,7 раза соответственно), в группе Э-2 – в 2,8 раза по сравнению с группой Э-С.

Сравнительный анализ особенностей клинического течения, иммунного и цитокинового статуса, состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции при проведении стандартной противотуберкулезной и комплексной патогенетической терапии

Динамика клинических симптомов во всех наблюдаемых группах представлена на рис. 2.

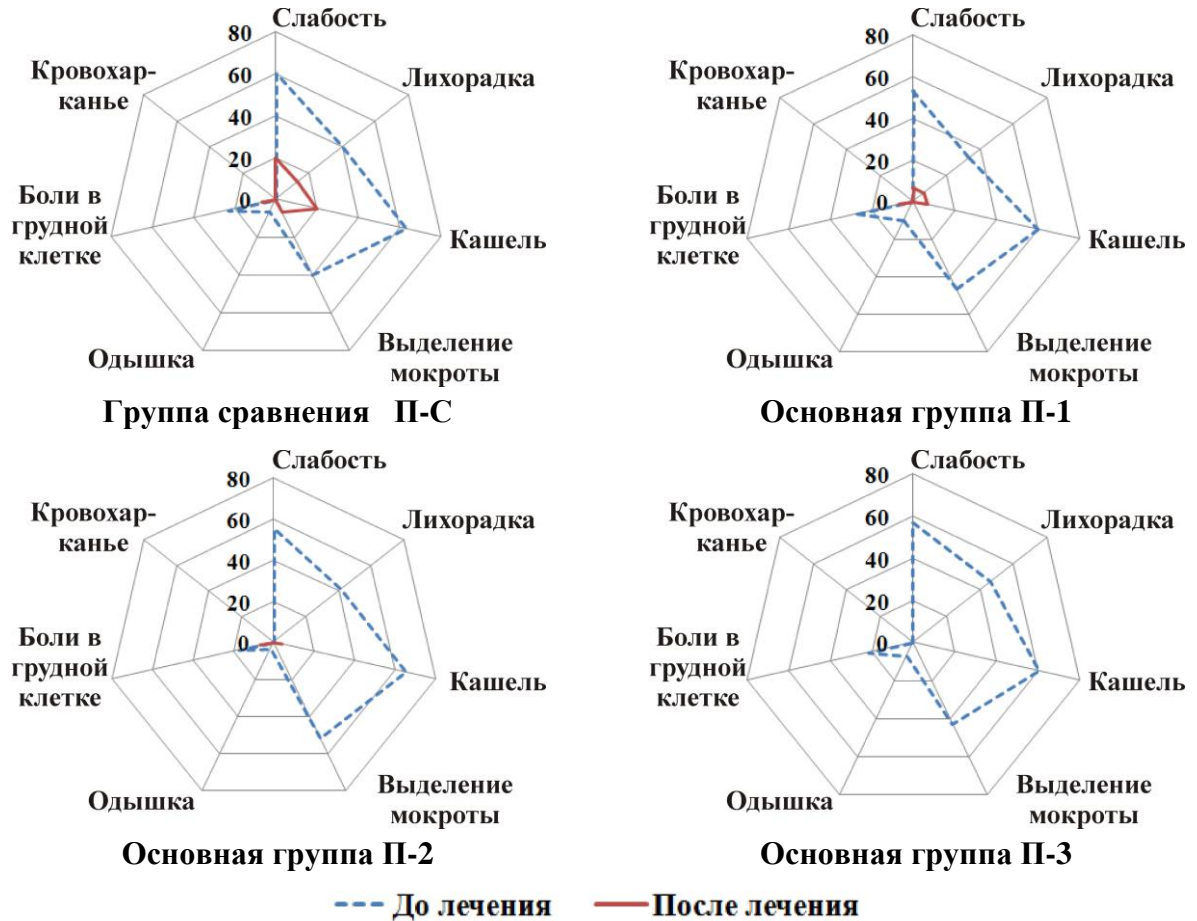


Рис. 2 - Динамика клинических симптомов у больных ИТЛ с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии.

На фоне стандартной противотуберкулезной терапии у пациентов группы П-С отмечено уменьшение в 3,0 раза частоты общей слабости, а также частоты гипертермического синдрома. Частота кашля сократилась в 3,2 раза, выделения мокроты – в 6,0 раз, болей в грудной клетке – в 3,5 раза.

У больных группы П-1, получавших комплексную терапию с включением Вобэнзима, частота общей слабости снизилась в 7,9 раз, лихорадки – в 5,0 раз. Частота кашля сократилась в 8,9 раза, болей в грудной клетке – в 4,0 раза. Отмечалось отсутствие одышки и выделения мокроты у всех пациентов группы.

В группе П-2, получавшей комплексную противотуберкулезную терапию с включением Тубосана, отмечалось полное исчезновение общей слабости, лихорадки,

одышки. Частота кашля сократилась в 18,7 раза, болей в грудной клетке – в 2,4 раза. Выделение мокроты прекратилось у всех пациентов, ранее ее выделявших.

В группе П-3, на фоне комплексной противотуберкулезной терапии с включением Вобэнзима и Тубосана установлено полное исчезновение слабости, бронхолегочной симптоматики и нормализация температуры у всех пациентов.

Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса, показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты представлена в таблице 3.

На фоне проводимого стандартного противотуберкулезного лечения показатели иммунного статуса у пациентов группы П-С существенно не менялись. ИРИ оставался пониженным, что свидетельствует о сохраняющейся недостаточности Т-клеточного иммунного ответа. Активность фагоцитарной системы незначительно усилилась, но оставалась пониженной относительно уровня здоровых доноров. Уровень ЦИК достоверно не изменялся, оставаясь умеренно повышенным, что свидетельствует о сохраняющейся активности воспалительных явлений. Уровень ИЛ-2 и ИФН- γ на фоне лечения достоверно не менялся и оставался резко сниженным по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров, что способствовало нарушениям клеточных коопераций и сохранению недостаточности Т-клеточного звена. В свою очередь, показатели провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-6, несколько снизились, оставаясь умеренно повышенными относительно показателей здоровых доноров. Уровень ФНО- α достоверно не изменился за время лечения. Низкий уровень ИЛ-2 и ИФН- γ способствовал сохранению нарушений пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, что способствовало замедлению регрессии воспалительной тканевой реакции. Показатели СРО и АОЗ также достоверно не изменялись. Недостаточность механизмов антиоксидантной защиты клеток на фоне сохраняющегося повреждающего действия АФК могла способствовать усиленному коллагенообразованию и развитию фиброзных изменений в легочной ткани, замедлению рассасывания инфильтрации и уменьшению биодоступности препаратов с одной стороны, а с другой, возникновению гепатотоксических реакций, что приводило к необходимости прерывания лечения для восстановления и неблагоприятно сказывалось на эффективности лечения.

В группе П-1 на фоне проводимого комплексного противотуберкулезного лечения ИРИ достоверно повысился, но оставался сниженным по сравнению с показателем здоровых доноров, что свидетельствует о сохраняющейся умеренной недостаточности Т-клеточного иммунного ответа. Отмечалось повышение активности фагоцитарной системы, что подтверждалось умеренным достоверным повышением коэффициента стимуляции фагоцитоза. Уровень ЦИК снизился, лишь незначительно превышая уровень здоровых доноров. Уровень ИЛ-2 на фоне лечения существенно не менялся, а ИФН- γ несколько повысился, тем не менее оставаясь сниженным по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров. В свою очередь, уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 снизился значительно, умеренно превышая таковой у здоровых доноров. Показатель ФНО- α в динамике существенно не изменился. На фоне проводимого лечения в группе П-1 интенсивность хемилюминесценции плазмы существенно не менялась, оставаясь умеренно повышенной. Отмечалось повышение эритроцитарной каталазы и незначительное снижение уровня каталазы плазмы крови, что может быть связано с противовоспалительным действием Вобэнзима. Активность супероксиддисмутазы в

Таблица 3 - Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса, системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты на фоне стандартной и комплексной терапии у больных ИТЛ с продуктивным типом воспаления (M[95%ДИ])

| № | | П-С (n=30) | | П-1 (n=30) | | П-2 (n=29) | | П-3 (n=28) | | Здоровые доноры (n=20) |
|---|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| | | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | До леч. | После леч. | |
| 1 | Иммунорегуляторный индекс | 1,6 [1,5-1,7] ³ | 1,8 [1,7-1,9] _{2,3} | 1,5 [1,4-1,6] ^{1,3} | 1,8 [1,7-1,9] ^{1,3} | 1,6 [1,5-1,7] ^{1,3} | 2,3 [2,0-2,5] ^{1,2} | 1,7 [1,5-1,9] ^{1,3} | 2,3 [2,1-2,5] ^{1,2} | 2,1 [2,0-2,3] ³ |
| 2 | Коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) | 1,5 [1,4-1,6] ^{1,3} | 1,8 [1,7-1,9] ^{1,2,3} | 1,5 [1,4-1,6] ³ | 1,7 [1,6-1,8] ³ | 1,6 [1,5-1,7] ^{1,3} | 2,2 [2,1-2,3] ^{1,2} | 1,6 [1,5-1,7] _{1,3} | 2,2 [2,1-2,3] ^{1,2} | 2,1 [2,0-2,2] ³ |
| 3 | Циркулирующие иммунные комплексы, у.е. | 122,5 [114,2-130,8] ^{1,3} | 105,3 [98,1-112,8] _{1,2,3} | 120,6 [111,2-130,0] ^{1,3} | 90,0 [81,5-98,6] ¹ | 115,2 [105,3-125,2] ^{1,3} | 84,0 [78,6-89,4] ^{1,2} | 114,0 [107,5-120,5] ¹ | 85,2 [76,0-89,3] ^{1,2} | 82,6[77,2-87,9] ³ |
| 4 | Интерлейкин-2 (пг/мл) | 4,3 [3,0-5,7] ³ | 4,6 [4,3-5,9] ^{2,3} | 3,9 [3,1-4,7] ³ | 4,9 [3,9-5,9] ³ | 4,4 [3,1-5,8] ^{1,3} | 8,2 [7,1-9,4] ^{1,2} | 4,3 [3,3-5,3] ^{1,3} | 8,4 [7,1-9,6] ^{1,2} | 8,4[7,3-9,6] ³ |
| 5 | Интерлейкин-4 (пг/мл) | 14,1 [11,6-16,6] ³ | 12,2 [9,9-14,6] ^{2,3} | 15,3 [12,7-17,8] ^{1,3} | 9,4 [7,7-11,2] ^{1,3} | 14,8 [11,9-17,7] ^{1,2} | 4,0 [3,0-5,0] ^{1,2} | 13,3 [11,1-16,3] ^{1,3} | 3,9 [2,3-5,5] ^{1,2} | 2,8[2,1-3,5] ³ |
| 6 | Интерлейкин-6 (пг/мл) | 21,1 [17,9-24,3] ³ | 14,7 [11,2-18,2] ^{2,3} | 21,3 [18,1-24,6] ^{1,3} | 11,6 [9,2-13,9] ^{1,3} | 19,6 [17,1-22,1] ^{1,3} | 7,2 [5,8-8,7] ^{1,2} | 20,4 [17,8-23,0] ^{1,3} | 6,3 [4,9-7,6] _{1,2} | 4,8[3,4-6,0] ³ |
| 7 | Интерферон-γ (пг/мл) | 5,0 [3,7-6,3] ³ | 6,2 [4,7-7,6] ^{2,3} | 4,9 [3,6-6,2] ^{1,3} | 8,2 [6,7-9,8] ^{1,3} | 5,8 [3,2-8,5] ^{1,3} | 13,1 [11,7-15,5] ^{1,2} | 5,6 [3,3-8,0] ^{1,3} | 13,5 [11,4-15,5] ^{1,2} | 13,2[11,5-15,0] ³ |

| | | | | | | | | | | |
|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 8 | Фактор некроза опухоли-а (пг/мл) | 11,3 [8,2-14,4] ³ | 10,4 [8,3-12,6] ^{2,3} | 11,9 [8,9-14,9] ³ | 8,9 [7,0-10,8] ³ | 11,1 [8,4-13,9] ^{1,3} | 6,3 [5,3-8,2] ^{1,2} | 12,7 [9,5-15,9] ^{1,3} | 6,0 [4,5-7,5] ^{1,2} | 4,6[2,9-6,3] ³ |
| 9 | Хемилюминесценция плазмы крови (имп./6 сек.) | 3836,3 [3702,1-3970,6] ³ | 3754,6 [3630,4-3828,5] ^{2,3} | 3877,2 [3714,1-4040,2] ³ | 3714,3 [3590,2-3836,4] ³ | 3814,3 [3710,2-3918,3] ^{1,3} | 3182,6 [3030,2-3335,0] ^{1,2} | 3828,9 [3700,2-3957,6] ^{1,3} | 3202,1 [3022,7-3378,6] ^{1,2} | 3214,6 [3058,4-3370,7] ³ |
| 10 | Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг/мин.) | 1,7 [1,5-1,9] ³ | 1,6 [1,5-1,7] ^{2,3} | 1,7 [1,5-1,9] ³ | 1,6 [1,5-1,7] ³ | 1,7 [1,5-1,9] ^{1,3} | 1,2 [1,0-1,4] ^{1,2} | 1,7 [1,5-1,9] ^{1,3} | 1,3 [1,2-1,4] ^{1,2} | 1,2[1,0-1,4] ³ |
| 11 | Каталаза плазмы (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х л) | 38,4 [36,0-40,6] ³ | 41,3 [39,2-44,5] ^{2,3} | 42,0 [39,4-44,7] ³ | 38,7 [36,9-40,4] ³ | 40,2 [37,1-43,4] ^{1,3} | 32,3 [29,0-35,5] ^{1,2} | 40,1 [37,7-42,5] ^{1,3} | 30,2 [28,4-32,0] ^{1,2} | 31,8[29,3-34,3] ³ |
| 12 | Каталаза эритроцитов (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х мгНв) | 101,2 [92,2-110,1] ³ | 106,8 [97,3-116,3] ^{2,3} | 99,4 [91,2-107,6] ^{1,3} | 116,7 [112,1-121,3] ^{1,3} | 102,3 [91,2-113,4] ^{1,3} | 142,0 [130,4-153,7] ^{1,2} | 107,1 [98,0-116,2] ^{1,3} | 140,4 [129,2-151,6] ^{1,2} | 138,6[124,4-152,7] ³ |
| 13 | Супероксиддисмутаза (у.е./мгНв) | 7,4[5,8-8,9] ³ | 8,0 [6,0-10,0] ^{2,3} | 7,2 [5,8-8,6] ³ | 8,3 [6,2-10,3] ³ | 7,6 [6,0-9,16] ^{1,3} | 12,7 [10,6-14,9] ^{1,2} | 7,3 [5,8-8,7] ^{1,3} | 13,1 [11,0-15,2] ^{1,2} | 12,3[11,1-13,6] ³ |

¹ – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения – $p < 0,05$.

² – уровень статистической значимости различий показателей между основными группами и группой сравнения – $p < 0,05$.

³ – уровень статистической значимости различий показателей у больных и здоровых доноров – $p < 0,05$.

эритроцитах оставалась сниженной, что говорит о сохраняющемся пониженном уровне антиоксидантной защиты.

В группе П-2 и П-3 после проведенного комплексного противотуберкулезного лечения была установлена нормализация ИРИ, что свидетельствует об восстановлении клеточного иммунного ответа. Исследование кислородзависимого метаболизма нейтрофилов подтвердило восстановление нормального функционирования фагоцитарной системы - коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) значительно повысился и не отличался от показателя здоровых доноров. Уровень ЦИК не отличался от уровня здоровых доноров в обеих группах. На фоне проводимого комплексного лечения значительно повысился уровень ИЛ-2 и ИФН- γ , достигнув уровня здоровых доноров, что способствовало улучшению клеточных коопераций и активации Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитоза. В свою очередь, показатели ИЛ-4, ИЛ-6, а также ФНО- α снизились, также существенно не отличаясь от показателей здоровых доноров. Таким образом, динамика показателей цитокинового статуса способствовала улучшению Th-1 иммунного ответа, нормализации процессов клеточной дифференцировки и восстановлению баланса субпопуляций лимфоцитов, что способствовало значительному повышению эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытию деструкции и абациллирования. На фоне проводимого лечения состояние показателей СРО и АОЗ также значительно улучшилось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы и миелопероксидазы снизилась до уровня здоровых доноров, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления и интенсивности прооксидативных процессов. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах достигла уровня здоровых доноров, что способствовало улучшению антиоксидантной защиты клеток. Содержание каталазы плазмы крови уменьшилось, что может быть проявлением уменьшения повреждающего действия АФК и стабилизации мембран эритроцитов.

За время лечения гепатотоксические побочные реакции наблюдались у 9 пациентов группы П-С (30,0% [95% ДИ:14,7-49,4]), в группе П-1 - у 3 человек (10,0% [95% ДИ:2,1-26,5]), в группе П-2 - у 3 человек (10,3% [95% ДИ:2,2-27,4]), в группе П-3 - у 2 человек (7,1% [95% ДИ:0,9-23,5]). Нейротоксические реакции: в группе П-С - у 3 человек (10,0% [95% ДИ:2,1-26,5]). Аллергические реакции: в группе П-С - у 1 человека (3,3% [95% ДИ:0,1-17,2]). Нейротоксических и аллергических реакций у пациентов групп П-1, П-2 и П-3 не отмечалось. В группе П-С в 3 случаях (10,0% [95% ДИ:2,1-26,5]) потребовалась временная отмена противотуберкулезных препаратов. Выраженность токсических реакций в группах П-1, П-2, П-3 не требовала отмены противотуберкулезной терапии.

Таким образом, на фоне комплексной патогенетической терапии по сравнению со стандартной отмечалось снижение частоты и выраженности побочных токсических реакций: в группе П-1 – в 4,3 раза, в группе П-2 – в 4,2 раза, в группе П-3 – в 6,1 раза.

Эффективность лечения больных основной группы П-1, П-2 и П-3 по показателю рассасывания инфильтрации по сравнению с группой П-С была выше в 1,4, 1,3 и 1,5 раза соответственно. По показателю частоты закрытия полостей эффективность лечения в группе П-1 была выше в 3 раза по сравнению с группой П-С, в группах П-2 и П-3 после проведенной комплексной терапии отмечалось полное закрытие деструкции. Во всех основных группах было установлено прекращение бактериовыделения (см.табл.4).

Таблица 4 - Эффективность стандартной и комплексной терапии по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей и абациллирования у больных ИТЛ с продуктивным типом воспаления

| № | Группа | Выраженность инфильтрации (в баллах) M[95%ДИ] | | Деструкция легочной ткани, % P[95%ДИ] | | Бактериовыделение, % P[95%ДИ] | |
|---|---------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| 1 | П-С (n=30) | 1,4 [1,2-1,6] | 1,2 [1,1-1,4] ² | 36,7 [19,9-56,1] | 20,0 [7,7-38,6] ² | 26,7 [12,3-45,9] | 6,7 [0,8-22,1] ² |
| 2 | П-1 (n=30) | 1,3 [1,1-1,5] ¹ | 0,9 [0,8-1,0] ^{1,2} | 26,7 [12,3-45,9] | 6,7[0,8-22,1] | 26,7 [12,3-45,9] ¹ | 0 ^{1,2} |
| 3 | П-2 (n=29) | 1,4 [1,2-1,6] ¹ | 0,9 [0,8-1,0] ^{1,2} | 34,5 [18,0-54,3] ¹ | 0 ^{1,2} | 27,6 [12,7-47,2] ¹ | 0 ^{1,2} |
| 4 | П-3 (n=28) | 1,4 [1,1-1,5] ¹ | 0,8[0,6-1,0] ^{1,2} | 28,6 [13,2-48,7] ¹ | 0 ^{1,2} | 28,6 [13,2-48,7] ¹ | 0 ^{1,2} |

¹ – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения – $p < 0,05$.

² – уровень статистической значимости различий показателей между основными группами и группой сравнения – $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. При инфильтративном туберкулезе легких установлены различия в клинико-лабораторных показателях: у больных с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции по сравнению с больными с продуктивным типом отмечается значительная выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдромов, распространенность инфильтрации (в 1,5 раза выше, чем у больных с продуктивным типом), более частые явления деструкции (в 3,2 раза), бактериовыделения (в 3,4 раза), более выраженные иммунопатологические изменения: низкая активность клеточного и высокая – гуморального звена, резко сниженная фагоцитарная активность, значительные нарушения в цитокиновом профиле в виде повышения уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α при одновременном снижении уровня ИЛ-2 и ИФН- γ , а также более высокий уровень прооксидации при снижении антиоксидантной защиты, что подтверждается высокой интенсивностью хемилюминесценции плазмы крови и активностью миелопероксидазы, и низким уровнем активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах ($p < 0,05$).

2. Стандартная противотуберкулезная терапия инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции отличается недостаточной эффективностью по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей, абациллирования, чему способствуют сохраняющиеся нарушения Т-клеточного звена иммунитета, цитокиновый дисбаланс и низкая активность антиоксидантной защиты на фоне высокого уровня прооксидативных процессов.

3. При проведении больным инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции комплексной терапии с включением в курс лечения только Тиотриазолина или Тубосана отмечается тенденция к улучшению рассасывания инфильтрации и уменьшению деструктивных явлений в легочной ткани и частоты бактериовыделения. При назначении комплексной терапии с включением обоих препаратов отмечалось наиболее значительное рассасывание инфильтрации, закрытие полостей распада в легочной ткани (в 1,4 и 5,2 раза по сравнению со стандартной терапией, $p < 0,05$), уменьшение частоты бактериовыделения (в 7,0 раз, $p < 0,05$), что связано с выраженным иммуномодулирующим действием комплексной терапии, способствующей восстановлению клеточного иммунного ответа, нормализации цитокинового профиля, улучшением состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты клеток.

4. Проведение больным инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции комплексной терапии с включением в курс лечения только Вобэнзима или Тубосана способствует улучшению рассасыванию инфильтрации и уменьшению деструктивных явлений в легочной ткани, прекращению бактериовыделения. При назначении комплексной терапии с включением обоих препаратов отмечалось наиболее значительное повышение эффективности лечения: рассасывание инфильтрации (в 1,5 раза по сравнению со стандартной терапией, $p < 0,05$), полное закрытие полостей распада в легочной ткани и прекращение бактериовыделения, что связано с противовоспалительным, рассасывающим и иммуномодулирующим действием терапии, способствующей восстановлению клеточного иммунного ответа, нормализации цитокинового профиля, а также улучшением показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты.

5. Применение комплексной патогенетической терапии с включением в курс лечения Тиотриазолина и Тубосана, Вобэнзима и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспаления позволяет снизить частоту и выраженность побочных токсических реакций (в 4,7 раза и 6,1 раз соответственно по сравнению со стандартной терапией, $p < 0,05$), что позволяет сохранять непрерывность курса лечения и способствует повышению эффективности лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции для повышения эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей, абациллирования, улучшения динамики клинических симптомов, уменьшения частоты развития побочных токсических реакций на противотуберкулезные препараты в фазу интенсивной терапии рекомендуется дополнительно к лечению в течение 4 месяцев применять Тиотриазолин (с 1-го по 15-й день препарат вводят внутривенно капельно, 4,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно, с 16-го дня лечения Тиотриазолин назначают перорально по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в день) и Тубосан (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды, ежедневно в течение первых 2-х месяцев, по 1 капсуле через день в течение последующих 2-х месяцев).

2. Больным с инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции для повышения эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей, абациллирования,

улучшения динамики клинических симптомов, уменьшения частоты развития побочных токсических реакций на противотуберкулезные препараты в фазу интенсивной терапии рекомендуется дополнительно к лечению применять Вобэнзим (по 1 таблетке 2 раза в день ежедневно, за 30 минут до еды в течение 4-х месяцев) и Тубосан (по 1 капсуле (200мг) в сутки после еды через день в течение 2-х месяцев).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шовкун, Л.А. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, Н.Э. Романцева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – №2. – С.73-79.

2. Кампос, Е.Д. Особенности гиперчувствительности замедленного типа у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции // Сборник материалов 1 Итоговой научной сессии, ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, г.Ростов-на-Дону. – 2014. – С.51.

3. Шовкун, Л.А. Клинико-лабораторная характеристика инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, Г.Г. Харсеева // Врач-аспирант. – 2014. – №6.2(67). – С.277-285.

4. Особенности реакции на пробу с Диаскинтестом у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от уровня ИФН γ / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, И.М. Франчук, А.В. Константинова, Н.А. Володько // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16, №4. – С.383.

5. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, И.М. Франчук, А.В. Константинова, Н.А. Володько // Медицинский вестник юга России. – 2016. – №1. – С.87-91.

6. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, И.М. Франчук, А.В. Константинова // Медицинский вестник юга России. – 2016. – №2. – С.79-81.

7. Кампос, Е.Д. Особенности применения патогенетической терапии у больных инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции // Сборник материалов 3 Итоговой научной сессии, Ростов-на-Дону. – 2016. – С.101-103.

8. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова, И.М. Франчук // Медицинский вестник юга России. – 2017. – №2, Т.8. – С.46-52.

9. Shovkun, L.A. The cytokine status among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the type of inflammatory reaction / L.A. Shovkun, E.D. Campos, G.G. Harseeva // Japan-Russia International Workshop, Infectious Diseases (New Aspects of Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Prevention) // Японо-Российский Международный Симпозиум 2013 «Инфекционные заболевания» (Новые аспекты эпидемиологии, патогенеза, лечения и профилактики). – 2013. – С.106-107.

10. Пат. 2587332 Российская Федерация, Способ лечения больных деструктивными формами туберкулёза лёгких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова [и др.] – № 2015126339/15; заявл. 01.07.2015; опубл. 20.06.2016, бюл. №17, 14с.

11. Пат. 2611391 Российская Федерация, Способ лечения больных туберкулёзом лёгких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова [и др.] – заявл. 08.10.2015; опубл. 21.02.2017, бюл. №6, 12с.