



004610808

*На правах рукописи*

**Голомедова  
Анастасия Викторовна**

**Лонгидаза в комплексной терапии впервые выявленных  
больных инфильтративным туберкулезом легких**

**14.01.16 – фтизиатрия**

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

21 ОКТ 2010

**Москва - 2010**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Стаханов Владимир Анатольевич**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Эргешов Атаджан Эргешович**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Григорьев Юрий Геннадьевич**

**Ведущее учреждение: НИИ фтизиопульмонологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета при ЦНИИТ РАМН по адресу: 107564 г. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН. Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010г.

**Ученый секретарь диссертационного совета, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор**

**В.А. Фирсова**

### **Актуальность работы.**

С девяностых годов XX века во всем мире наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу [Какорина Е. П., 2007; Сазыкин В.Л., 2006; Цыбикова Э.Б., Сон И.М., 2007; Шилова М.В., 2001; Raviglione М.С., 2003]. Ведущее значение для ограничения распространения туберкулеза имеет эффективное лечение больных, которое предотвращает накопление в популяции эпидемически опасных бактериовыделителей и обеспечивает обрывание цепи передачи инфекции [Борисов С.Е., 2007; Вороненко В.В., 2007; Паролина Л.Е. и др., 2007]. Несмотря на современные режимы химиотерапии, эффективность лечения впервые выявленных больных не превышает 56,8% [Шилова М.В., 2008]. По мнению ряда авторов, в настоящее время основными причинами низкой эффективности лечения больных туберкулезом легких являются распространенный и деструктивный характер специфического процесса, а также большая доля (16,7%) бактериовыделителей с лекарственной устойчивостью возбудителя [Черкасов В.А. и др., 2002.; Мишин В.Ю., 2001]. Исходами инфильтративного туберкулеза легких нередко являются фиброзно-кавернозный туберкулез и «разрушенное легкое», а при излечении формируются большие остаточные изменения [Криштафович А.А., 2007; Гаврильев С.С. и др., 2009]. По данным А.А. Криштафович пневмофиброзы различной выраженности и распространенности в результате лечения выявляются у 98,9% больных инфильтративным туберкулезом легких [Криштафович А.А., 2007].

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких и излечение его с наименьшими остаточными изменениями являются важной проблемой современной фтизиатрии. Именно поэтому, необходимым является применение препаратов, препятствующих прогрессированию специфического процесса, влияющих на репаративные процессы в легких, способствующих закрытию деструкции легочной ткани и более быстрому рассасыванию воспалительных изменений с минимальными остаточными изменениями. В клинике широко используются иммуномодуляторы,

препараты гиалуронидазного действия, гормоны, антигипоксанты, антиоксиданты, витамины [Аршинова С.С., 2002; Гергерт В.Я., 1990; Гурьева И.Г., Андреежюк Н.И., Старостенко Е.В. и др.,1988; Пинегин Б. В.,2001; Филиппова Т.П., 2009]

Тем не менее, лечение впервые выявленных больных, в том числе инфильтративным туберкулезом легких, как правило, бывает длительным и не всегда эффективным. В этой связи актуальным является изучение эффективности применения в комплексном лечении больных туберкулезом нового препарата - лонгидазы, обладающего пролонгированной ферментативной (гиалуронидазной) активностью, иммуномодулирующим, хелатирующим, антиоксидантным, противовоспалительным действием.

#### **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких за счет применения в комплексной терапии препарата гиалуронидазного действия - лонгидазу.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние лонгидазы на клинико-рентгенологические и лабораторные показатели у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.
2. Проанализировать эффективность лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от сроков включения лонгидазы в комплексную терапию.
3. Оценить влияние лонгидазы на показатели обмена коллагеновых белков (ПСО, БСО) и проанализировать их взаимосвязь с клинической эффективностью лечения больных инфильтративным туберкулезом легких.
4. Изучить влияние лонгидазы на иммунологические показатели у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

5. Определить показания для назначения лонгидазы больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

**Научная новизна:**

Впервые изучено влияние нового препарата гиалуронидазы - лонгидазы на клиничко-рентгенологические и иммунологические показатели у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и обоснована клиническая эффективность его применения в комплексной противотуберкулезной терапии.

Доказана целесообразность применения лонгидазы в различные сроки основного курса комплексной химиотерапии впервые больных инфильтративным туберкулезом легких.

Впервые изучено влияние лонгидазы на показатели обмена соединительной ткани (ПСО, БСО) у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и дана оценка их информативности. Установлено, что лонгидаза практически не влияет на процесс синтез коллагена, но стимулирует распад коллагена.

Впервые изучено влияние лонгидазы на ряд иммунологических показателей у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом.

**Практическая ценность работы:**

Включение препарата лонгидазы в комплексную противотуберкулезную терапию повышает эффективность лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, в том числе и у пациентов с наличием ЛУ МБТ.

Изучение показателей обмена коллагеновых белков позволяет оценить процесс фиброзообразования в легких у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом. Установлена обратная корреляция между соотношением БСО/ПСО и эффективностью лечения у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Показано, что назначение лонгидазы через 2 месяца от начала

противотуберкулезной терапии способствует при излечении формированию минимальных остаточных изменений в легочной ткани.

Разработаны показания для применения лонгидазы у больных инфильтративным туберкулезом легких в условиях противотуберкулезных учреждений.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Лонгидаза повышает эффективность лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких при включении препарата в сроки от 2 до 6 месяцев специфической химиотерапии, в том числе у пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ. Назначение лонгидазы больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких ускоряет сроки закрытия полостей распада в легочной ткани и способствует выраженному рассасыванию инфильтративных изменений в легких.
2. Применение лонгидазы в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких приводит к достоверному повышению уровня маркера деструкции коллагена (ПСО) и статистически значимо не влияет на маркер синтеза коллагена (БСО). Установлена обратная корреляция между соотношением БСО/ПСО у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и коэффициентом эффективности лечения.
3. Иммунологическая эффективность лонгидазы в комплексном лечении больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких выражается в нормализации большинства показателей иммунограммы, достоверном повышении фагоцитарной активности нейтрофилов и снижении уровня ЦИК.

**Внедрение в практику:**

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ПТКД №4 г. Москвы и используются в педагогическом процессе кафедры фтизиатрии ГОУ ВПО РГМУ.

### **Апробация работы:**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006г.), VIII съезде фтизиатров России (Москва, 2007г.), VIII международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации» (Москва, 2007г.), конференции молодых ученых, посвящённой Международному дню борьбы с туберкулёзом - «Дню белой ромашки» (Москва, 2008г.), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций», к 85-летию Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии (С.-Петербург, 2008г.), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009г.), XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009г.), научно-практической конференции ПТКД №4 (Москва, 2009г.).

### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 1 работа в ведущем рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК.

### **Объем и структура диссертации:**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 175 отечественных и 42 иностранных авторов. Работа изложена на 160 страницах машинописи, иллюстрирована 38 таблицами, 47 рисунками.

### **Материалы и методы исследования.**

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования комплексное обследование и лечение проведено 120 больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких за период с 2004 по 2008 гг. в условиях противотуберкулезного клинического диспансера №4 г.

Москвы (клинической базы кафедры фтизиатрии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава).

В исследование были включены больные в возрасте от 19 до 59 лет, из них 72 мужчины и 48 женщин. У большинства больных процесс локализовался в одном легком, но носил распространенный характер. Деструкция легочной ткани выявлена у 100 (83,3±3,4%) из 120 обследованных больных. МБТ в мокроте были обнаружены различными методами или их сочетанием (люминесцентная микроскопия, посев на питательные среды) у 58 (48,3±4,6%) больных.

Все пациенты получали комплексную противотуберкулезную терапию. Лечение проводилось согласно инструкции по химиотерапии больных туберкулезом, введенной в действие Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». При поступлении в стационар 100 (83,3±3,4%) больным назначен I режим химиотерапии, 8 (6,7±2,3%) больным – II режим химиотерапии, 12 (10,0±2,7%) больным – III режим химиотерапии. Режим химиотерапии менялся с учетом полученных сведений о ЛУ МБТ. Согласно режимам химиотерапии больные получали противотуберкулезные препараты: изониазид – 10мг/кг, стрептомицин - 15мг/кг, рифампицин - 10мг/кг, этамбутол - 20мг/кг, пиразинамид - 25мг/кг, канамицин - 15мг/кг, протионамид – 750мг, ломефлоксацин - 800мг, ципрофлоксацин - 1000мг, офлоксацин – 400мг. Помимо стандартных режимов химиотерапии все больные получали витамин Е в течение двух первых месяцев лечения, тиосульфат натрия 30% 10 мл внутривенно ежедневно в течение 20 дней. При обнаружении специфического процесса в бронхах 10 (8,3±2,5%) больным назначались УЗ-ингаляции с 5% раствором изониазида ежедневно в течение 20 дней, при неспецифическом эндобронхите 15 (12,5±3%) больным применяли УЗИ с фурациллином или диоксицином 1% в течение 20 дней.

В процессе лечения было выделено 2 группы больных. Больные контрольной группы (60 чел.) получали комплексную противотуберкулезную



терапию. Больные основной группы (60 чел.) помимо противотуберкулезных препаратов получали курс лонгидазы. Обе группы больных при выявлении заболевания были сопоставимы по возрастному и половому составу, тяжести и распространенности туберкулезного процесса, а также режимам химиотерапии. В соответствии с целями и задачами настоящей работы лонгидаза назначалась на различных сроках лечения, но не ранее чем через 2 месяца от начала противотуберкулезной терапии, т.к. учитывалось следующее: согласно данным литературы существует возможность обострения специфического процесса при назначении ферментных препаратов на ранних сроках лечения; длительность интенсивной фазы химиотерапии согласно приказу №109 составляет не менее двух месяцев лечения, к этому времени в большинстве случаев имеются сведения о наличии ЛУ МБТ, что позволяет подобрать адекватную специфическую терапию; процесс созревания соединительной ткани в легких завершается к третьему месяцу противотуберкулезной терапии. Лонгидаза вводилась в соответствии с инструкцией по применению: 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней общим курсом 10 инъекций.

Оценка эффективности лечения больных обеих групп проводилась на основании принятых во фтизиатрии клинических, рентгенологических, бактериологических, лабораторных и биохимических критериев. Для комплексной оценки эффективности лечения больных обеих групп был использован интегральный показатель - коэффициент эффективности лечения (КЭЛ).

Комплексная оценка клинической эффективности лечения больных основной группы проводилась перед назначением лонгидазы, непосредственно после окончания курса лонгидазы, через 2 и 4 месяца после завершения лонгидазы и через 12 месяцев от начала приема противотуберкулезных препаратов. Больные контрольной группы обследовались в аналогичные сроки.

В соответствии с задачами у 30 больных из каждой группы применялись специальные методы исследования, которые проводились в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России. Основываясь на результатах экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об увеличении в сыворотке крови уровня пептидосвязанного оксипролина (ПСО) и снижении уровня белковосвязанного оксипролина (БСО) при регрессии фиброза в легких, мы использовали эти показатели с целью оценки влияния лонгидазы на состояние обмена соединительной ткани у больных инфильтративным туберкулезом легких. Учитывая, что в состав лонгидазы входит поли-н-оксид, являющийся иммуномодулятором, применялись методы оценки иммунологической реактивности организма.

Биохимическое исследование включало определение уровня БСО и ПСО в плазме крови больных. У пациентов основной группы уровни БСО и ПСО определяли до начала курса лонгидазы, по окончании курса лонгидазы и через 2 месяца после лечения. Больным контрольной группы указанное исследование проводилось в аналогичные сроки.

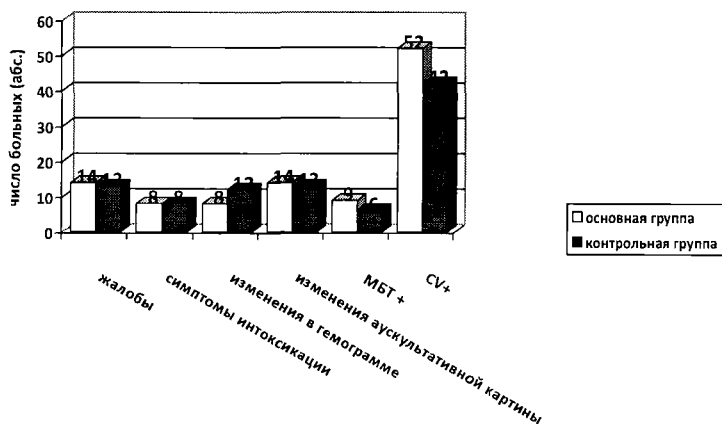
Иммунологическое исследование крови (фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов; спонтанная и индуцированная зимозаном хемилюминесценция; популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов; уровни иммуноглобулинов G, A, M, E; циркулирующие иммунные комплексы в ПЭГ 3% и ПЭГ 4%; аутоантитела к органонеспецифическим антигенам соединительной ткани – эластину и коллагену) определяли до начала курса лонгидазы и после его завершения. Больным контрольной группы исследование проводилось в аналогичные сроки.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel 2003», «БИОСТАТ», «Statistica 6.0 for Windows». Достоверность различий при парном сравнении величин определяли по

параметрическому критерию Стьюдента  $t$ , а при отсутствии признаков нормального распределения – с помощью непараметрических критериев (Вилкоксона, Манна-Уитни и Фишера). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий не более 5%). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное, а  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### Результаты собственных исследований.

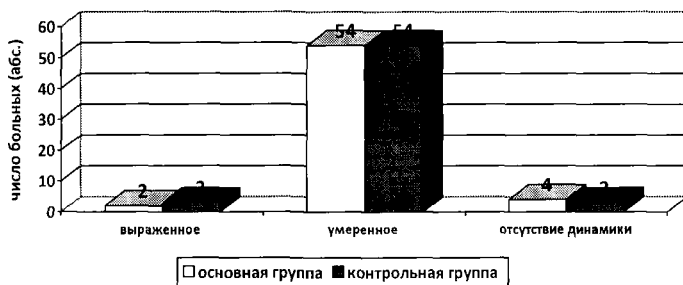
Сравнительный анализ эффективности лечения больных основной и контрольной группы перед назначением лонгидазы показал, что стандартная терапия позволяет достаточно быстро купировать жалобы и симптомы интоксикации, нормализовать аускультативную картину и гемограмму, однако у большинства больных сохранялась деструкция и значительный объем инфильтрации в легочной ткани (рисунок 1).



**Рисунок 1. Клиническая характеристика больных основной и контрольной группы до назначения лонгидазы**

Полости распада выявлялись у 52 (86,7±4,4%) больных основной группы и 42 (70±5,9%) больных контрольной группы. Выраженное

рассасывание инфильтрации определялось только у 2 ( $3,3\pm 2,3\%$ ) больных основной и 3 ( $5\pm 2,8\%$ ) больных контрольной группы (рисунок 2).



**Рисунок 2. Выраженность рассасывания инфильтрации в легочной ткани у больных основной и контрольной группы до назначения лонгидазы**

При сравнительном анализе двух групп больных после курса лонгидазы не выявлено достоверных различий в сроках исчезновения клинических симптомов заболевания. При включении лонгидазы в комплексную терапию у больных основной группы побочных реакций не наблюдалось. На протяжении всего периода наблюдения у пациентов основной группы не отмечалось клинически значимых отрицательных сдвигов гематологических и биохимических показателей крови и общего анализа мочи. Применение препарата лонгидаза 3000 МЕ в комплексе с химиотерапией у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких характеризуется удовлетворительной переносимостью и безопасно в отношении функции печени и почек.

Несмотря на небольшое число больных с бактериовыделением на момент назначения лонгидазы, после курса лечения в основной группе достоверно чаще регистрировалось прекращение бактериовыделения ( $p < 0,001$ ), в том числе и у больных с ЛУ МБТ (таблица 1).

**Таблица 1.**

**Частота бактериовыделения у больных основной и контрольной группы на различных сроках наблюдения**

Группы больных	Число больных с МБТ в мокроте (абс., %)			
	До назначения курса лонгидазы	После окончания курса лонгидазы	Через 2 месяца после окончания курса лонгидазы	Через 4 месяца после окончания курса лонгидазы
Основная	9 100	1* 11,1±10,5	-	-
Контрольная	6 100	3 50±20,4	1 16,7±15,2	1 16,7±15,2
Всего	15 100	4 26,7±11,4	1 6,7±6,5	1 6,7±6,5

\* $p > 0,05$  при сравнении с группой контроля,  $p < 0,001$  при сравнении с исходным исследованием

Комплексное рентгенологическое исследование позволило доказать положительное влияние лонгидазы на сроки закрытия полостей распада и выраженность рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани.

После курса лонгидазы выраженное рассасывание инфильтрации в легочной ткани зафиксировано у 51,7±6,5% больных основной группы и у 25±5,6% больных контрольной группы в аналогичный срок ( $p < 0,01$ ). Через 2 месяца после окончания курса лонгидазы выраженное рассасывание инфильтрации в легочной ткани отмечено у 68,3±6% больных основной группы и у 30±5,9% больных контрольной ( $p < 0,001$ ). Через 4 месяца после окончания курса лонгидазы в основной группе выраженное рассасывание инфильтрации в легочной ткани наблюдалось у 77,9±5,4% больных, в контрольной группе – у 37,3±6,3% больных ( $p < 0,001$ ).

После курса лонгидазы в основной группе полости распада закрылись у 76,9±5,8% больных, в контрольной группе в этот же срок – у 19±6,1% больных ( $p < 0,001$ ). Через 2 месяца после окончания курса лонгидазы деструкция перестала определяться у 88,5±4,4% больных основной группы, в контрольной группе – у 33±7,3% больных ( $p < 0,001$ ).

Через 4 месяца после окончания курса лонгидазы деструкция в легочной ткани не определялась у  $92,3 \pm 3,7\%$  больных основной группы и у  $66,7 \pm 7,3\%$  больных контрольной группы ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

**Таблица 2.**  
**Динамика деструктивных изменений в легких у больных основной и контрольной группы**

Группы больных	Динамика размера CV	Число больных (абс.,%)		
		После окончания курса лонгидазы	Через 2 месяца после окончания курса лонгидазы	Через 4 месяца после окончания курса лонгидазы
Основная (n=52)	сохранение размера CV(а)	-	-	-
	уменьшение размера CV(б)	12 $23,1 \pm 5,8$	6 $11,5 \pm 4,4$	4 $7,7 \pm 3,7$
	закрытие CV(в)	40 $76,9 \pm 5,8$	46 $88,5 \pm 4,4$	48 $92,3 \pm 3,7$
Контрольная (n=42)	сохранение размера CV(г)	11 $26,2 \pm 6,8$	10 $23,8 \pm 6,6$	8 $19 \pm 6,1$
	уменьшение размера CV(д)	23 $54,8 \pm 7,7$	18 $42,9 \pm 7,6$	6 $14,3 \pm 5,4$
	закрытие CV(е)	8 $19 \pm 6,1$	14 $33,3 \pm 7,3$	28 $66,7 \pm 7,3$
Достоверность (р)		$P_{б-д} < 0,01$ $P_{в-е} < 0,001$	$P_{б-д} < 0,01$ $P_{в-е} < 0,001$	$P_{б-д} < 0,01$ $P_{в-е} < 0,01$

Таким образом, после курса лонгидазы у больных основной группы достоверно чаще, чем в контрольной, зарегистрировано закрытие полостей распада в легочной ткани ( $p < 0,001$ ), что доказывает целесообразность применения препарата в лечении больных с наличием деструкции легочной ткани.

Коэффициент эффективности лечения (КЭЛ) на всех сроках наблюдения был выше у больных основной группы ( $p < 0,05$ ), что подтверждает эффективность применения лонгидазы в комплексной химиотерапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Среднее значение КЭЛ у больных основной и контрольной группы представлено в таблице 3.

Таблица 3.

**Коэффициент эффективности лечения больных обеих групп (Е%)**

Группы больных	Средние значения (M±m)		
	После окончания курса лонгидазы	Через 2 месяца после окончания курса лонгидазы	Через 4 месяца после окончания курса лонгидазы
Основная (n=60)	79,5±2,1*	87,7±2,2*	89,8±2,1
Контрольная (n=60)	44,9±3,6	54,9±3,5	58,9±3,5

\*p<0,05 при сравнении с группой контроля.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных обеих групп через 12 месяцев комплексной химиотерапии выявил более выраженную инволюцию туберкулезных изменений в легких у больных основной группы. В основной группе достоверно чаще, чем в контрольной выявлялись очаговые изменения и реже формировались туберкуломы и выраженные фиброзные изменения (p<0,05).

Сравнительный анализ эффективности лечения больных основной группы в зависимости от срока включения лонгидазы в комплексную химиотерапию показал, что назначение лонгидазы через 2 месяца химиотерапии оказывает более выраженное влияние на процессы фиброобразования в легочной ткани. Через 12 месяцев лечения фиброзные изменения в легких достоверно реже определялись в группе больных, получавших лонгидазу через 2 месяца химиотерапии, чем в группе больных, получавших лонгидазу через 4 месяца химиотерапии (p<0,05) и в группе больных, получавших лонгидазу через 6 месяцев химиотерапии (p<0,001).

Для оценки влияния лонгидазы на состояние обмена соединительной ткани у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом

легких проведено исследование уровня пептидосвязанного оксипролина (ПСО) и белковосвязанного оксипролина (БСО) в плазме крови.

До назначения лонгидазы средние значения ПСО (маркера процессов деструкции коллагена в организме) у пациентов основной и контрольной группы находились в пределах референтных значений, полученных у здоровых лиц. После окончания курса лонгидазы в основной группе отмечено повышение средних значений ПСО с  $1,13 \pm 0,09$  мкг/мл до  $1,51 \pm 0,11$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ), которое продолжалось и через 2 месяца после окончания курса до  $1,79 \pm 0,11$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе средние значения ПСО значимо не изменялись за все время наблюдения ( $p > 0,05$ ).

Средние значения БСО (маркера процессов синтеза коллагена в организме) на протяжении клинического исследования статистически значимо не менялись у пациентов в обеих группах ( $p > 0,05$ ). У больных с различным исходным уровнем БСО в плазме крови после курса лонгидазы значимых изменений не выявлено. Таким образом, нами не получено достоверных данных о влиянии лонгидазы на синтез коллагеновых белков.

Результаты оценки маркеров обмена коллагеновых белков в плазме вносят определенный вклад в формирование представлений о механизме действия лонгидазы у больных инфильтративным туберкулезом легких: препарат практически не влияет на синтез, но стимулирует распад коллагена, что обосновывает их применение у больных туберкулезом с деструкцией легочной ткани.

Сравнительный анализ внутри групп не выявил взаимосвязи между исходным уровнем ПСО и БСО и клинической эффективностью лечения больных. При сравнительном анализе между группами установлено, что эффективность лечения основной группы была выше при любых исходных значениях данных показателей.

Учитывая неоднородность показателей синтеза коллагена и его катаболизма, у больных основной и контрольной группы изучено



соотношение БСО/ПСО, как более объективный метод оценки обмена коллагеновых белков. Выявлена обратная корреляция между коэффициентом эффективности лечения и соотношением БСО/ПСО.

Таким образом, назначение лонгидазы показано больным с различным исходным уровнем ПСО и БСО, однако эффективность лечения выше у больных с исходным значением БСО/ПСО менее 3,2 ( $p < 0,05$ ).

Проведено изучение влияния лонгидазы на различные показатели иммунного статуса. При анализе средних значений исследуемых показателей отрицательной динамики после лечения у больных основной группы не выявлено. В контрольной группе отмечалось статистически значимое снижение среднего значения хемилюминесценции, индуцированной зимозаном ( $p < 0,01$ ) и повышение уровня сывороточного IgA ( $p < 0,01$ ), что по-видимому обусловлено действием противотуберкулезных препаратов.

У больных обеих групп зарегистрировано повышение средних значений фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови ( $p < 0,01$ ) и нормализация уровня ЦИК (в ПЭГ 3%) ( $p < 0,01$ ). Уровень ЦИК (в ПЭГ 4%) снижался у больных основной и контрольной группы, однако, разница была статистически значима только у больных основной группы ( $p < 0,01$ ).

Включение лонгидазы в комплексную терапию больных инфильтративным туберкулезом легких приводит к повышению фагоцитарной активности нейтрофилов у  $70 \pm 8,4\%$  больных ( $p < 0,001$ ) и снижению ЦИК (в ПЭГ 4%) у  $73,4 \pm 8,1\%$  больных ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе повышение фагоцитарной активности нейтрофилов зарегистрировано у  $53,3 \pm 9,1\%$  больных ( $p > 0,01$ ) и снижение ЦИК (в ПЭГ 4%) у  $60 \pm 8,9\%$  больных ( $p > 0,05$ ).

По данным литературы, снижение секреторной и фагоцитарной активности макрофагальных элементов относится к числу наиболее решающих факторов, способствующих персистированию микобактерий

туберкулеза и вялому течению процессов заживления с преобладанием реакции фибробластов [Прутовых Н.Н., Панасенкова Н. Ю. 2002]. ЦИК, отражающие как уровень антителопродукции, так и фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов, у больных обеих групп до лечения были повышенными, что свидетельствует об иммунном дисбалансе с преобладанием активации гуморальных реакций. По данным Филипповой Т.П., 2009г., можно полагать, что стабильно повышенный уровень ЦИК у больных обусловлен не только длительным увеличением продукции иммуноглобулина А, но и снижением фагоцитарной активности макрофагальных и моноцитарных клеток, осуществляющих элиминацию иммунных комплексов. Снижение уровня IgA в группе больных, получавших лонгидазу может свидетельствовать о преобладании процессов рассасывания туберкулезного воспаления над процессами фиброзообразования в легких [Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. 1981]. После лечения повышение спонтанной и индуцированной зимозаном хемилюминесценции у больных основной группы наблюдалось в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p > 0,01$  и  $p > 0,05$  соответственно при сравнении групп). Полученные результаты соответствуют экспериментальным данным о повышении функциональной активности макрофагов под влиянием компонентов гидролизованного коллагена [Прутовых Н.Н., Панасенкова Н. Ю. 2002].

Титры аутоантител к коллагену и эластину в крови больных обеих групп находились в пределах нормальных значений за все время наблюдения, что косвенно свидетельствует об отсутствии присоединения аутоиммунного компонента в процессе комплексного лечения.

### **Выводы**

1. Применение в качестве патогенетического средства лонгидазы приводит к повышению клинической эффективности лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, в том числе у

больных с лекарственной устойчивостью МБТ. Коэффициент эффективности лечения после курса лонгидазы на всех сроках наблюдения у больных основной группы был достоверно выше, чем у больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

2. Включение лонгидазы в комплексное лечение больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких через 2 - 6 месяцев от начала химиотерапии способствует более выраженной инволюции туберкулезных изменений в легких. После окончания курса лонгидазы закрытие деструкции легочной ткани зарегистрировано у  $76,9 \pm 5,8\%$  больных, выраженное рассасывание инфильтрации легочной ткани - у  $51,7 \pm 6,5\%$  больных (в аналогичные сроки у  $19 \pm 6,1\%$  и  $25 \pm 5,6\%$  больных контрольной группы соответственно,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ).
3. Через 12 месяцев комплексного лечения у больных основной группы в сравнении с больными контрольной группы реже формируются туберкуломы и выраженные фиброзные изменения в легких ( $p < 0,05$ ), причем более часто - при назначении лонгидазы на ранних сроках лечения (через 2 месяца от начала химиотерапии) ( $p < 0,001$ ).
4. Применение лонгидазы в комплексной терапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких приводит к достоверному повышению уровня пептидносвязанного оксипролина (маркер деструкции коллагена) с  $1,13 \pm 0,09$  мкг/мл до  $1,79 \pm 0,11$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ) и статистически значимо не влияет на уровень белковосвязанного оксипролина (маркер синтеза коллагена) ( $p > 0,05$ ), что позволяет применять препарат у больных с деструкцией легочной ткани.
5. Учитывая неоднородность уровня пептидносвязанного и белковосвязанного оксипролина у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, их соотношение (БСО/ПСО) является более объективным методом оценки процессов фиброобразования. У больных основной группы более высокий КЭЛ

зафиксирован при исходном значении БСО/ПСО < 3,2 ( $p < 0,05$ ). Между коэффициентом эффективности лечения и соотношением БСО/ПСО существует обратная корреляционная связь.

6. Включение лонгидазы в комплексную терапию больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких приводит к повышению фагоцитарной активности нейтрофилов у  $70 \pm 8,4\%$  больных ( $p < 0,001$ ), снижению ЦИК (в ПЭГ 4%) у  $73,4 \pm 8,1\%$  больных ( $p < 0,001$ ).

### **Практические рекомендации.**

1. Рекомендуется включение лонгидазы в комплексное лечение больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в сроки от 2 до 6 месяцев от начала химиотерапии по схеме: 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций с целью улучшения репаративных процессов в легочной ткани.
2. Рекомендуется определение коллагеновых белков в плазме крови (БСО, ПСО, соотношение БСО/ПСО) как критерий отбора больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких для назначения лонгидазы. Назначение лонгидазы показано больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с различным исходным уровнем ПСО, БСО, однако эффективность лечения выше при исходном значении БСО/ПСО < 3,2.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Галыгина Н.Е., Стаханов В.А., Голомедова А.В., Туркина Л.А. Клиническая эффективность лонгидазы у больных инфильтративным туберкулезом легких. // Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. – 2006. - с.100.

2. Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Козлова Н.М., Голомедова А.В. Применение лонгидазы в лечении больных туберкулезом легких. // Сборник трудов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания, С-Пб. – 2006. - с. 197.
3. Стаханов В.А., Пинегин Б.В., Аршинова С.С., Галыгина Н.Е., Костенко Е.В., Голомедова А.В. Применение полиоксидония и лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания. // Журнал «Consilium provisorum». - №4 (48). - 2007. - с.32-34.
4. Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Голомедова А.В. Новые возможности в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания. // Журнал «Consilium medicum». - №10. - 2007. - с.54-56.
5. Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Голомедова А.В., Шаркова Т.И., Козлова Н.М. Влияние лонгидазы на эффективность лечения больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров, М. – 2007 - с. 508-509.
6. Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Голомедова А.В., Туркина Л.А. Применение лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом легких с замедленной клинико-рентгенологической динамикой. // Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Казань. – 2007. - с.174.
7. Голомедова А.В., Стаханов В.А., Галыгина Н.Е. Эффективность применения лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом легких. // Научные труды VIII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации», М. - 2007. - с. 201-202.
8. Голомедова А.В., Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Солдатенко А.В. Новый препарат гиалуронидазы в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких. // Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и

- лечении туберкулеза взрослых и детей: тезисы докладов, М. – 2008. - с.52-53.
9. Голомедова А.В., Стаханов В.А., Галыгина Н.Е., Данькевич Е.Н. Совершенствование патогенетической терапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. // Вестник РУДН, серия «Медицина. – М.». – 2008. - №7. - с.209-213.
  10. Голомедова А.В., Стаханов В.А. Влияние лонгидазы на показатели иммунной системы у больных инфильтративным туберкулезом легких. // Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: тезисы докладов, М. – 2009. - с.32-33.
  11. Голомедова А.В., Галыгина Н.Е., Стаханов В.А. Влияние лонгидазы на показатели клеточного иммунитета у больных инфильтративным туберкулезом легких. // Сборник трудов XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания, М. – 2009. - с.291.
  12. Голомедова А.В. Эффективность лонгидазы у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких при различных сроках ее назначения. // Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: тезисы докладов, М. – 2010. - с.33-34.
  13. Голомедова А.В., Галыгина Н.Е., Стаханов В.А. Влияние лонгидазы на обмен коллагеновых белков у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. // Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. – 2010. - с.321-322.