



Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова, И.М. Франчук, Н.А. Володько

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЭКССУДАТИВНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ РЕАКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра туберкулеза*

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: lshovkun@mail.ru

Цель: оценка эффективности комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции.

Материалы и методы: в исследование включены 60 больных, статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6,0 в системе Windows XP.

Результаты: применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин в составе комплексного лечения инфильтративного туберкулеза способствует значительному улучшению клиническо-рентгенологических симптомов, показателей цитокинового и иммунного статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Имеются статистически значимые различия в зависимости от группы обследуемых. Доказано антиоксидантное и иммуномодулирующее действие Тубосана и Тиотриазолина.

Заключение: применение этих препаратов сопровождается выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой, нормализацией показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса и является обоснованным и целесообразным.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, патогенетическое лечение.

L.A. Shovkun, E.D. Kampos, A.V. Konstantinova, I.M. Franchuk, N.A. Volodko

EFFICIENCY PATHOGENETIC TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH EXUDATIVE TYPE INFLAMMATORY TISSUE REACTION

Rostov state medical university,

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: lshovkun@mail.ru

Purpose: evaluation of the effectiveness of the Tubosan and Thiotriazoline combined pathogenic treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with exudative type of inflammatory tissue reaction.

Materials and methods: the study included 60 patients, statistical analysis of the data was performed on a PC using the software Statistica 6.0 under Windows XP.

Results: the use of a combination of drugs Tubosan and Thiotriazoline as part of an integrated treatment of infiltrative tuberculosis contributes to a significant improvement in clinical and radiological symptoms, indicators of cytokine and immune status, free radical oxidation and antioxidant protection. There are statistically significant differences depending on the surveyed group. The antioxidant and immunomodulatory effect of Tubosan and Thiotriazoline is proved. Summary: the use of these drugs is accompanied by a pronounced positive clinical and laboratory dynamics and normalization of free radical oxidation and antioxidant protection, immune and cytokine status and is reasonable and appropriate.

Keywords: infiltrative tuberculosis, pathogenetic treatment.



Патогенез туберкулеза в современных условиях обусловлен, с одной стороны, изменением биологических свойств возбудителя, увеличением числа штаммов микобактерий, полирезистентных к лекарственным препаратам, а с другой стороны, дисфункцией иммунной системы [1,2]. На смену продуктивному воспалению, преобладавшему в период эпидемиологического благополучия, в настоящее время чаще наблюдаются экссудативные тканевые реакции, зачастую сопровождающиеся массивным казеозным перерождением, что приводит к увеличению объема поражения, росту деструктивных форм туберкулеза и значительному бактериовыделению. Экссудативный тип тканевой реакции появляется при недостаточности клеточного иммунитета и преобладании гуморального иммунного ответа. Нарушается процесс формирования туберкулезной гранулемы, в крови резко увеличивается количество низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов G, M (IgG, IgM), активируются аутоиммунные процессы, отмечается высокий уровень неспецифического нейтрофильного иммунного ответа, повышается сосудистая проницаемость, наблюдается казеозное перерождение и деструкция ткани. Для экссудативного воспаления характерно уменьшение количества CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, индекса CD4+/CD8+, снижение концентрации ИФ-γ, что приводит к нарушению клеточных коопераций. Преобладает синтез интерлейкинов-4,5,6,8,10,13 [1,2,3,4,5,6]. Гиперэкссудации способствует также активация свободно-радикальных процессов на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты, приводящая к повреждению клеточных мембран, усилению деструктивных процессов и воспалительных изменений.

Таким образом, возникает необходимость поиска методов патогенетического лечения, способствующих уменьшению экссудативного компонента, восстановлению иммунного статуса и антиоксидантной защиты. Одним из таких способов является применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин. Химическая формула Тубосана состоит из пиримидинового производного (6-метилурацил), сульфоновой группы (SO₂) и антимиобактериальной группы в изониазиде. Иммуномодулирующее действие проявляется в воздействии на Т-клеточное звено иммунитета. При его применении увеличивается количество Т-лимфоцитов, улучшается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, повышается фагоцитарная активность мононуклеарных клеток, наблюдается повышение числа киллерных клеток, интенсифицируется антителообразование [7,8]. Наличие в структуре Тубосана пиримидиновых оснований и сульфоновой группы дает основания предполагать наличие у препарата антиоксидантных свойств. Тиотриазолин является современным высокоэффективным лекарственным препаратом, который обладает широким спектром фармакологического воздействия. Тиотриазолин быстро купирует клинические симптомы лекарственной токсической реакции, подавляет синдром цитолиза и холестаза, что подтверждается снижением уровня ферментов, нормализацией биохимических показателей, в том числе у больных туберкулезом с лекарственным поражением печени. Применение Тиотриазолина способствует восстановлению системы антиоксидантной защиты, оказывает противовоспалительное действие, что проявляется более быстрым рассасыванием инфильтрации, уменьше-

нием частоты и выраженности деструкции легочной ткани, сокращением бактериовыделения [9].

Цель исследования — оценка эффективности комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции.

Материалы и методы

Были обследованы 60 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом органов дыхания с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции, которые были разделены на основную и группу сравнения. Характер воспаления устанавливался на основании клинко-рентгенологических данных, при котором преобладали симптомы экссудативного воспаления: острое начало заболевания, выраженные проявления туберкулезной интоксикации, бактериоскопическое обнаружение микобактерий туберкулеза, деструкция легочной ткани на обзорной рентгенограмме.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было проведено клинко-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Сбор жалоб, физикальное обследование.
2. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий билирубин, мочевины, креатинин, калий, общий белок, альбумин, эффективный С-реактивный белок, глюкоза).
3. Исследование мокроты (бактериоскопия с окраской по Цилю-Нильсену, полимеразная цепная реакция (ПЦР), посев на среду Левен-штейна-Йенсена, ускоренный культуральный метод (ВАСТЕС).
4. Рентгенологическое исследование легких (выраженность рентгенологических признаков оценивалась по вербальной аналоговой шкале: 0 — признак отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — резко выражен).
5. Иммунологическое исследование сыворотки крови: определение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФ-γ методом иммуноферментного анализа (ИФА).
6. Исследование показателей свободно-радикального окисления (миелопероксидаза, хемилюминисценция), антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах).

Контроль — через 2 месяца после начала лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы MicrosoftOfficeExcel 2007 и Statistica 6,0 в системе Windows XP. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей — М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), среднее квадратичное отклонение — Q, ошибку репрезентативности для средних значений величин — mM, ошибку репрезентативности для интенсивных показателей — mP. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Люминолзависимую ХЛ плазмы крови, индуцированную перекисью водорода, определяли по методу Шестакова В. А. с соавт. Светосумму хемилюминисценции регистрировали в течение 6 секунд и выражали в имп./6 сек. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах и плазме крови определяли по методу Winterburn C. C. et al. Активность фермента выражали в усл. ед./г Hb. Актив-



ность каталазы определяли по методу Королюк М. А. с соавт. и выражали в международных единицах. Определение активности миелопероксидазы (МПО) проводили колориметрически и отражали в единицах оптической плотности в расчете на 1 мг белка в минуту.

Пациенты обеих групп получали основной курс химиотерапии в соответствии со стандартным I режимом, регламентированным Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [10]. Пациенты основной группы получали дополнительно Тубосан по 1 капсуле 2 раза в день после еды и Тиотриазолин по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно в течение 2 месяцев.

До начала лечения астено-вегетативный синдром отмечался у 100,0% пациентов основной группы слабость — у 100,0±3,1%, потливость — у 53,3±9,1%, апатия — у 73,3±8,1%, эмоциональная лабильность — у 76,7±7,7%. В группе сравнения у 90,0±5,5% больных слабость — у 90,0±5,5%, потливость — у 56,7±9,0%, апатия — у 70,0±8,3%, эмоциональная лабильность — у 73,3±8,1%. До начала исследования повышение температуры тела отмечалось у 93,3±4,5% пациентов основной группы и у 90,0±5,5% больных группы сравнения. На фоне лечения в основной группе у всех пациентов отмечена нормализация температуры. В группе сравнения повышенная температура сохранялась у 40,0±8,9% больных. На фоне лечения у пациентов основной группы отмечено значительное уменьшение частоты астено-вегетативного синдрома, жалобы предъявляли лишь 13,3±6,2% пациентов. В группе сравнения симптомы наблюдались у 73,3±8,1% больных.

Бронхолегочная симптоматика отмечалась у 100,0% пациентов обеих групп. В основной группе кашель наблюдался у 100,0% больных, одышка — у 40,0±8,9%, боли в грудной клетке — у 50,0±9,1%, у 33,3±8,6% - кровохарканье. В группе сравнения: кашель — у 100%, одышка — у 40,0±8,9%, боли в грудной клетке — у 40,0±8,9%, у 26,7±8,1% наблюдалось кровохарканье.

На фоне лечения у больных основной группы отмечалось уменьшение частоты бронхолегочных симптомов: кашель сохранялся у 33,3±8,6% больных, полностью исчезли кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке. В группе сравнения кашель сохранялся у 67,7±8,6% пациентов, у 13,3±6,2% больных - одышка и боли в грудной клетке, у 6,7±4,5% отмечалось кровохарканье.

До начала лечения уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина находились в пределах нормы в обеих группах и достоверно не различались. Через 2 месяца после начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень ферментов (АЛТ, АСТ), а у 33,3±8,6% пациентов группы сравнения наблюдались повышенные показатели трансаминаз. У 13,3±6,2% больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. В связи с этим, гепатотоксические реакции в группе сравнения потребовали прерывания курса противотуберкулезной терапии. У больных основной группы данный показатель достоверно не изменялся. Концентрация креатинина, мочевины, калия, глюкозы, общего белка до и после лечения существенно не различалась у пациентов обеих групп.

Таблица 1

Динамика рентгенологических изменений у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции на фоне лечения (средняя выраженность симптома в баллах)

№	Рентгенологический признак	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Инфильтрация легочной ткани	1,86±0,07*	1,16±0,09*	1,96±0,08*	1,56±0,07*
2	Деструкция легочной ткани	1,47±0,02*	0,72±0,01*	1,52±0,05*	1,28±0,06*

* – уровень статистической значимости различий показателей – $p < 0,05$.

До начала лечения среди пациентов основной группы распространенный процесс отмечался у 70,0±8,3% больных, у 100% были выявлены признаки деструкции легочной ткани, причем у 50,0±9,1% наблюдались крупные полости распада. На фоне лечения частота деструкции сократилась до 33,3±8,6%, выраженность инфильтрации уменьшилась в 1,6 раза, деструкции — в 2 раза.

У пациентов группы сравнения до начала лечения распространенный процесс с поражением более 2 сегментов был выявлен у 63,3±8,8% больных. Деструкция легочной ткани отмечалась у 93,3±4,5% больных, крупные полости распада — у 46,7±9,1%. Через 2 месяца лечения выраженность инфильтрации и деструкции в группе сравнения снизилась всего в 1,2 раза. Частота деструкции также оставалась высокой - 60,0±8,9%.

До начала лечения бактериовыделение было установлено у 90,0±5,5% больных основной группы, причем у 60,0±8,9% МБТ были обнаружены методом световой бактериоскопии. В группе сравнения МБТ выявлялись у 93,3±4,5% больных, методом световой микроскопии — у 63,3±8,8%. На фоне лечения у пациентов получавших Тиотриазолин и Тубосан отмечалось уменьшение частоты бактериовыделения до 33,3±8,6%, полное исчезновение бактериовыделения, выявляемое методом бактериоскопии. В группе сравнения бактериовыделение сохранялось у 60,0±8,9%, у 36,7±8,8% МБТ выявлялись в мазках. Сохранение бактериовыделения у больных группы сравнения, по нашему мнению, связано с более медленным закрытием полостей распада, наличием выраженного экссудативного компонента, а также с возникновением гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты.



Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции до и после лечения

№	Показатель	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Интерлейкин-2(пг/мл)	1,8±1,2*	**5,6±0,12*	1,4±1,1*	**0,7±0,22*
2	Интерлейкин-6 (пг/мл)	**64,2±14,8	12,7±3,3	**75,6±17,7*	23,0±4,2*
3	Интерферон-γ (пг/мл)	1,7±1,1*	**4,9±0,8*	1,2±1,4	**1,5±2,2
4	ФНО-α (пг/мл)	**27,9±3,9*	11,7±3,9*	25,2±7,6	**21,4±4,1
5	CD4/CD8	1,08±0,30*	**2,30±0,20*	1,02±0,20	**1,12±0,3
6	НСТ ст./сп.	1,32± 0,20*	**2,31± 0,16*	1,22± 0,20	**1,28± 0,30

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$.

** - уровень статистической значимости различия показателей между группами в аналогичные сроки исследования - $p < 0,05$

На фоне лечения у больных основной группы выявлено снижение уровня фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, рост уровня интерлейкина-2, интерферона-γ,

иммунорегуляторного индекса и коэффициента стимуляции фагоцитоза. В группе сравнения показатели цитокинового и иммунного статуса достоверно не изменялись.

Таблица 3

Динамика показателей свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции до и после лечения

№	Показатель	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Каталаза плазмы (мкМ H ₂ O ₂ /мин*л)	47,68 ±2,11*	**35,41 ± 2,77*	47,41 ± 2,39	**45,97 ± 2,46
2	Миелопероксидаза (у.е./мг / мин.)	2,347 ± 0,18*	**1,764 ± 0,19*	2,292 ± 0,20	**2,321 ± 0,27
3	Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	4357,62 ± 198,16*	**3802,11 ± 114,14*	4386,21 ± 189,65	**4629,17± 151,37
4	Каталаза эритроцитов (мкМ H ₂ O ₂ /мин* мгНв)	70,06 ± 1,83*	**129,63 ± 4,88*	69,96 ± 1,82	**69,98 ± 4,78
5	Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	4,63 ± 2,18*	**10,65 ± 1,71*	4,57 ± 1,75	**5,96 ± 1,74

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$.

** - уровень статистической значимости различия показателей между группами в аналогичные сроки исследования - $p < 0,05$

До начала лечения у пациентов обеих групп отмечалось повышение уровня каталазы плазмы крови, миелопероксидазы и хемилюминесценции, что свидетельствовало об активном воспалении и повреждении клеток. Снижение уровня каталазы эритроцитов и супероксиддисмутаза свидетельствовало о недостаточности антиоксидантных защитных механизмов, нейтрализующих перекись водорода и супероксидный анион-радикал.

У пациентов основной группы на фоне приема Тубосана и Тиотрозолина существенно снизилась интенсивность хемилюминесценции (в 1,2 раза) и активность каталазы

плазмы крови (в 1,3 раза). Повысился уровень каталазы эритроцитов – в 1,8 раз и супероксиддисмутаза – в 2,3 раза. Также была отмечена нормализация активности миелопероксидазы, являющейся прооксидантом. Таким образом, у больных основной группы, достигнуто усиление процессов антиоксидантной защиты и уменьшение признаков воспаления и повреждения клеток, что клинически проявлялось закрытием деструкций легочной ткани и абациллированием. У больных контрольной группы не было выявлено достоверных изменений по аналогичным показателям.



Анализ динамики клинико-лабораторных показателей больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне лечения комбинацией препаратов Тубосана и Тиотриазолина в качестве средств патогенетического воздействия, показал их высокую клиническую эффективность, что подтверждается более выраженным рассасыванием инфильтрации, закрытием деструкции, уменьшением бактериовыделения, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение. Применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин в составе комплексного лечения инфильтративного туберкулеза способствует улучшению показателей цитокинового и иммунного статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что способствует уменьшению экссудативно-пневмонических явлений в очаге поражения. Препараты хорошо переносятся больными, что сопровождается отсутствием гепатотоксических реакций на антибактериальные препараты, низким уровнем ферментемии по по-

казателям АлАТ и АсАТ, билирубина к окончанию курса лечения.

Выводы

1. Назначение комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин больным инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом тканевой реакции сопровождается выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой, что связано с иммуномодулирующим и антиоксидантным действием препаратов, проявляющимся подавлением экссудативного компонента воспаления и уменьшением частоты деструкции легочной ткани.

2. Применение Тубосана и Тиотриазолина в составе комплексного антибактериального лечения предупреждает развитие гепатотоксических реакций, что также благоприятно сказывается на эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 3–9.
2. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48–55.
3. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезенцева М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестн. РУДН. – 2009. – № 4. – С. 297–301.
4. Захарова М.В., Стаханов В.А., Семиошин В.В. и др. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких // Вестн. уральской медалакадемической науки. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 134–135.
5. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Клинико-лабораторная характеристика инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. №6.2 (67), 2014г. – с.277–285
6. Шовкун Л.А., Харсеева Г.Г., Кампос Е.Д., Сылка О.И., Володько Н.А. Механизмы формирования иммунитета при лекарственно устойчивых и лекарственно чувствительных формах туберкулеза // Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2012. – № 3. – С. 31 – 35
7. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С., Майстат Р.В. Противотуберкулезное и иммуномодулирующее действие тубосана в эксперименте и клинической практике // Сборник докладов Юбилейной научной сессии, посвященной 90-летию Центрального НИИ туберкулеза РАМН «Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом». – М., 2011, С. 58–61.
8. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Володько Н.А. Сравнительная эффективность изониазида и Тубосана при инфильтративном туберкулезе легких // Материалы Первой международной заочной научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические, клинико-диагностические, медико-социальные и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ» г. Ростов-на-Дону, 2014г. – С.390–402
9. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013, №2. С.72–78
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.- Тверь: ООО «Издательство Триада», 2014. – 56с.

ПОСТУПИЛА: 28.10.2015