

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-002.5-003.2-07:615.015

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-46-53

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

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка влияния препарата метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида на процессы свободно-радикального окисления и возможности его использования как многофункционального средства патогенетической терапии для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких. **Материалы и методы:** проведен сравнительный анализ эффективности лечения, клинико-лабораторных данных и показателей свободно-радикального окисления у 50 больных активным туберкулезом легких, получавших метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид и стандартную патогенетическую терапию. **Результаты:** показано уменьшение частоты и выраженности деструкции легочной ткани, прекращение бактериовыделения, быстрое рассасывание инфильтрации в легочной ткани, что сопровождалось нормализацией показателей системы антиоксидантной защиты под влиянием метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида. **Выводы:** использование метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида в качестве патогенетического средства у больных туберкулезом, сопровождается значительной положительной клинико-лабораторной динамикой, повышением эффективности лечения, нормализацией показателей свободно-радикального окисления, по сравнению с больными, которым проводилась стандартная патогенетическая терапия.

Ключевые слова: туберкулез, патогенетическая терапия.

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Медицинский вестник Юга России.* 2017;8(2):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-46-53

Контакты: Кампос Елена Диеговна, campos84@mail.ru.

Free-radical oxidation condition of the patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the pathogenetic treatment method

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

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the impact of the methyl-dioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide medication on the free-radical oxidation processes and the possibility of its use as a multifunctional mean of pathogenetic tuberculosis therapy. **Material and methods:** a comparative analysis of treatment efficiency, clinic-laboratory data, and free-radical oxidation indices of 50 patients with active pulmonary tuberculosis, which obtained methyl-dioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide and a standard pathogenetic therapy, was carried out. **Results:** a decrease in the frequency and severity of destruction of lung tissue, the cessation of bacterial release, rapid resolution of infiltration in the lung tissue, which was accompanied by the normalization of the parameters of the antioxidant protection system, was revealed under the influence of methyl-dioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide. **Conclusions:** the use of methyl-dioxotetrahydropyrimidine sulfonisonicotinoyl hydrazide as a pathogenetic medication for patients, who received antituberculosis treatment, results in substantial positive clinic-laboratory dynamics, increase of treatment efficiency, and normalization of free-radical oxidation indices in comparison with those, who received standard pathogenetic therapy.

Keywords: tuberculosis, pathogenetic therapy

For citation: Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. Free-radical oxidation condition of the patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the pathogenetic treatment method. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017;8(2):46-53. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-46-53

Corresponding author: Kampos Elena Diegovna, campos84@mail.ru.

Введение

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом является одной из актуальных проблем современной фтизиатрии. Применение патогенетической терапии в составе комплексного лечения больных туберкулезом позволяет снизить активность воспалительных явлений, усилить репаративные процессы в легочной ткани, уменьшить выраженность остаточных посттуберкулезных изменений [1]. Одним из перспективных патогенетических средств является метилдиоксидеогидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид (Тубосан), обладающий как антимикобактериальным, так и иммуномодулирующим действием. Химическая формула препарата состоит из пиримидинового производного (6-метилурацил), сульфоновой группы (SO₂) и антимикобактериальной группы в изониазиде [2,3]. Наличие сульфоновой группы, метильной группы а также азота в структуре пиримидина, в силу неспаренности электронов обладающего электрондонорными свойствами, дает основание предполагать возможность влияния также на процессы свободно-радикальное окисления, оказывая как антиоксидантное, так и прооксидантное действие [4,5,6].

Иммуномодулирующее действие проявляется в воздействии на Т-клеточное звено иммунитета. При его применении увеличивается количество Т-лимфоцитов, улучшается соотношение CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, повышается активность фагоцитирующих клеток, цитотоксических клеток и натуральных киллеров [3,7]. Происходит активация клеток-продуцентов интерлейкина-2 и значительное увеличение секреции ими этогоциткина, что способствует активации фагоцитоза и активации Th-1 иммунного ответа [3,7,8]. При применении метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида в составе комплексной терапии у больных туберкулезом отмечается снижение частоты и выраженности токсических реакций на противотуберкулезные препараты [8], что, предположительно, может быть связано с его потенциальным антиоксидантным действием.

Цель исследования — оценка влияния препарата метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида на процессы свободно-радикального окисления и возможности его использования как многофункционального средства патогенетической терапии для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Были обследованы 50 пациентов с впервые выявленным активным инфильтративным туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью к антибактериальным препаратам (31 мужчина и 19 женщин), которые были разделены на 2 группы (основную и группу сравнения). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб, физикальное обследование, общий анализ кро-

ви, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, калий, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, тимоловая проба, С-реактивный белок, глюкоза), исследование мокроты (бактериоскопия с окраской по Цилю-Нильсену, посев на среду Левенштейна-Йенсена, ВАСТЕСМГИТ 960, ТБ-Биочип), рентгенологическое исследование легких, исследование показателей свободно-радикального окисления (миелопероксидаза, хемилюминисценция плазмы крови), антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза эритроцитов).

Люминолзависимую хемилюминисценцию плазмы крови проводили по методу Шестакова В.А. с соавт. [9]. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах определяли по методу Winterburn С.С. [10]. Активность каталазы плазмы крови и эритроцитов определяли по методу Королюк М.А. [11]. Активность миелопероксидазы определяли спектрофотометрическим методом [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы 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. Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

По распространенности процесса, наличию деструкции, частоте бактериовыделения исследуемые группы были статистически однородны. До начала лечения распространенный процесс с поражением более 2 сегментов легкого выявлялся у 19 человек (76,0 ± 8,5%) основной группы, мелкие участки деструкции определялись у 16 человек (64,0 ± 9,6%), полости распада более 1 см — у 6 человек (24,0 ± 8,5%). В группе сравнения распространенный процесс наблюдался у 18 человек (72,0 ± 9,2%), мелкие участки деструкции — у 17 человек (68,0 ± 9,5%), крупные полости распада — у 5 человек (20,0 ± 8,0%). Бактериовыделение наблюдалось у 84,0 ± 7,3% больных основной группы, у 80,0 ± 8,0% больных группы сравнения. До начала лечения у 22 человек (88,0 ± 6,5%) в основной группе был отмечен астено-вегетативный синдром (слабость, потливость, апатия), лихорадка — у 10 человек (40,0 ± 9,8%). Кашель с мокротой отмечался у 60,0 ± 9,8% (15 человек), у 8,0 ± 5,5% (2 человека) — кровохарканье. В группе сравнения астено-вегетативный синдром имели 84,0 ± 7,3% обследованных (21 человек), лихорадку — 44,0 ± 10,1% (11 человек), кашель с мокротой отмечались у 64,0 ± 9,6% больных (16 человек), кровохарканье — у 1 человека (4,0 ± 3,9%).

Все пациенты получали основной курс химиотерапии в соответствии со стандартным I режимом, регламентированным приказами МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г.

«Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», гепатопротекторную терапию (карсил — 1 драже 3 раза в день). Дополнительно пациентам основной группы был назначен метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид (Тубосан) в качестве патогенетического средства, по 1 капсуле (200 мг) 1 раз в день ежедневно в течение первых двух месяцев, затем по 1 капсуле (200 мг) 1 раз в сутки через день в течение последующих двух месяцев. В дальнейшем пациенты получали стандартное лечение. Результаты лечения оценивали через 4 месяца по динамике клинических проявлений, закрытию полостей распада, прекращению бактериовыделения, динамике показателей свободно-радикального окисления. Для коррекции побочных гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты были назначены эссенциале Н по 5,0 мл на 200,0 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней, с шестого дня эссенциале форте Н по 1 капсуле (300 мг) 3 раза в день в течение 10 дней.

Результаты исследования

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов представлен в табл. 1.

При контрольном обследовании через 4 месяца лечения у пациентов основной группы выявлена существенная положительная динамика основных клинических симптомов. Так, слабость сохранялась всего у 3 пациентов (12,0 ± 6,5%), в то время как в группе сравнения жало-

бы на слабость предъявляли 9 пациентов (36,0 ± 9,6%). У всех пациентов основной группы нормализовалась температура, а в группе сравнения лихорадка сохранялась у 5 пациентов (20,0 ± 8,0%). У больных основной группы полностью исчезли такие симптомы, как кашель, одышка и боли в грудной клетке, в группе сравнения одышка после лечения сохранялась у 4 человек (16,0 ± 7,3%), боли в грудной клетке — у 1 пациента (4,0 ± 3,9%), периодический кашель — у 9 пациентов (36,0 ± 9,6%). Кровохарканье и потливость после лечения не отмечались в обеих группах.

На фоне лечения у 9 пациентов группы сравнения (36,0 ± 9,6%) отмечались жалобы на тошноту, у 4 человек (16 ± 7,3%) — на боли в правом подреберье, у 1 человека (4,0 ± 3,9%) отмечалась иктеричность склер и слизистых, у 3 (12,0 ± 6,5%) — увеличение размеров печени. У пациентов основной группы подобных симптомов не выявлялось.

Динамика биохимических показателей крови на фоне лечения приведена в табл. 2.

До начала лечения биохимические показатели крови не имели отличий в обеих группах и находились в пределах нормы.

У больных основной группы активность АЛАТ и АсАТ оставалась нормальной, а в группе сравнения на фоне стандартного лечения уровень АЛАТ повысился в 2,3 раза, АсАТ — в 1,8 раз (повышение уровня трансаминаз отмечалось у 10 пациентов — 40,0 ± 9,8%). У 8 больных группы сравнения (32,0 ± 9,5%) наблюдалось повышение уровня общего и непрямого билирубина до 22, 8

Таблица / Table 1

Частота клинических симптомов у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после лечения (%) *The frequency of clinical symptoms in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis before and after treatment*

№	Показатель <i>Indicant</i>	Основная группа <i>Index group</i> (n=25)		Группа сравнения <i>Experimental group</i> (n=25)	
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
1	Слабость <i>Asthenia</i>	88,0 ± 6,5*	**12,0 ± 6,5*	84,0 ± 7,3*	**36,0 ± 9,6*
2	Лихорадка <i>Fever</i>	40,0 ± 9,8*	**0*	44,0 ± 10,1*	**20,0 ± 8,0*
3	Потливость <i>Hyperhidrosis</i>	24,0 ± 8,5*	0*	20,0 ± 8,0*	0*
4	Кашель <i>Cough</i>	60,0 ± 9,8*	**0*	64,0 ± 9,6*	**36,0 ± 9,6*
5	Одышка <i>Dyspnea</i>	20,0 ± 8,0*	**0*	24,0 ± 8,5	**16,0 ± 7,3
6	Боли в грудной клетке <i>Chest Pain</i>	36,0 ± 9,6*	**0*	28,0 ± 9,2%*	**4,0 ± 3,9*
7	Кровохарканье <i>Emptysis</i>	8,0 ± 5,5*	0*	4,0 ± 3,9*	0*

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри групп / *The level of statistical significance of differences in indicators within groups* – p < 0,05,

** – уровень статистической значимости различий показателей у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии / *The level of statistical significance of differences in parameters in patients of the index group and the experimental group after the therapy* – p < 0,05.

Таблица / Table 2

Биохимические показатели крови у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после лечения
Biochemical blood indices in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis before and after treatment
($M \pm mM$)

№	Показатель <i>Blood indices</i>	Основная группа <i>Index group</i> (n=25)		Группа сравнения <i>Experimental group</i> (n=25)		Норма <i>Normal range</i>
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
1	АлАТ (МЕ/мл) <i>ALT</i>	30,8 ± 11,6	**34,5 ± 4,2	28,0 ± 10,4*	**65,0 ± 9,1*	31-40
2	АсАТ (МЕ/мл) <i>AspAT</i>	28,1 ± 9,8	**27,4 ± 2,4	26,2 ± 7,4*	**46,2 ± 6,1*	31-37
3	Общий билирубин (мкмоль/л) <i>Total bilirubin</i>	7,5 ± 0,9	**5,1 ± 1,1	7,2 ± 1,1*	**11,2 ± 1,4*	5,5-18,5
4	Непрямой билирубин (мкмоль/л) <i>Indirect bilirubin</i>	5,3 ± 0,8	**5,7 ± 0,9	5,9 ± 1,2*	**9,5 ± 1,3*	5,5-18,5
5	Прямой билирубин (мкмоль/л) <i>Direct bilirubin</i>	2,1 ± 0,02*	**0,7 ± 0,06*	1,3 ± 0,04*	**1,9 ± 0,1*	1,6-6,2
4	Мочевина (ммоль/л) <i>BUN</i>	4,2 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,8	4,1 ± 0,7	2,5-8,3
5	Креатинин (мкмоль/л) <i>Creatinine</i>	78,5 ± 9,3	72,3 ± 10,4	84,6 ± 11,6	88,4 ± 9,1	53-115
6	Калий (ммоль/л) <i>Kalium</i>	4,2 ± 0,8	4,0 ± 0,6	4,8 ± 0,6	3,8 ± 0,56	3,6-5,5
7	Щелочная фосфатаза (Ед/л) <i>Alkaline phosphatase</i>	62,7 ± 8,4	**78,4 ± 8,2	64,2 ± 11,6	**126,1 ± 8,2	100-210
8	Общий белок (г/л) <i>Total protein</i>	72,5 ± 4,5	73,4 ± 4,1	76,0 ± 6,8	74,3 ± 7,1	65-85
9	Альбумин (г/л) <i>Albumin</i>	36,2 ± 4,4*	**51,5 ± 5,6*	38,8 ± 4,1	**40,6 ± 2,2	35-50
10	Глюкоза (ммоль/л) <i>Glucose</i>	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3	3,3-5,5
11	Тимоловая проба (ед) <i>Thymol test</i>	3,8 ± 0,6*	**1,8 ± 0,2*	3,6 ± 0,3*	**2,6 ± 0,2*	2-4
12	С-реактивный белок (мг/л) <i>C-reactive protein</i>	0,5 ± 0,04	0,4 ± 0,02	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,04	<6

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри групп / *The level of statistical significance of differences in indicators within groups* – $p < 0,05$,

** уровень статистической значимости различий показателей у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии / *The level of statistical significance of differences in parameters in patients of the index group and the experimental group after the therapy* – $p < 0,05$.

± 2,9 мкмоль/л, у 1 больного (4,0 ± 3,9%) — повышение уровня прямого билирубина до 7,2 мкмоль/л.

Динамика выраженности инфильтративных и деструктивных изменений представлена в табл. 3.

Через 4 месяца после начала лечения у 24 пациентов (96,0 ± 3,9%) основной группы отмечено значительное рассасывание инфильтрации. Распространенный процесс сохранялся у 2 пациентов (8,0 ± 5,5%), у всех больных наблюдалось полное закрытие мелких участков деструкции и крупных полостей распада. В группе сравнения уменьшение инфильтрации установлено у 18 человек (72,0 ± 9,2%), у 8 больных (32,0 ± 9,4%) про-

цесс оставался распространенным, у 9 человек (36,0 ± 9,6%) частично сохранялись мелкие участки деструкции, уменьшение каверны в размере выявлено у 3 пациентов (12,0 ± 6,5%), закрытие — только у 2 (у 8,0 ± 5,5%).

У пациентов основной группы отмечалось полное исчезновение бактериовыделения, выявляемое методами бактериоскопии, посева на среду Левенштейна-Йенсена, ВАСТЕСМ GIT960 и ТБ-Биочип. У 6 пациентов (24,0 ± 8,5%) группы сравнения сохранялось бактериовыделение, причем у 3 человек (12,0 ± 6,5%) МБТ выявлялись методом бактериоскопии, что сви-

Таблица / Table 3

Рентгенологическая динамика у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после лечения
X-ray dynamics in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis before and after treatment (%)

№	Рентгенологический признак <i>roentgen sign</i>	Основная группа <i>Index group</i> (n=25)		Группа сравнения <i>Experimental group</i> (n=25)	
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
1	Распространенный процесс с поражением более 2 сегментов <i>A common process with the defeat of more than 2 segments</i>	76,0 ± 8,5*	**8,0 ± 5,5*	72,0 ± 9,2*	**32,0 ± 9,4*
2	Мелкие участки деструкция легочной ткани <i>Small areas of destruction of lung tissue</i>	64,0 ± 9,6*	**0*	68,0 ± 9,5*	**36,0 ± 9,6*
3	Крупные полости распада <i>Large decay cavities</i>	24,0 ± 8,5	**0*	20,0 ± 8,0	**12,0 ± 6,5
4	Очаги отсева <i>Foci of screening</i>	80,0 ± 8,0*	24,0 ± 8,5*	76,0 ± 8,5*	40,0 ± 9,8*

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри групп / *The level of statistical significance of differences in indicators within groups* – p < 0,05,

** уровень статистической значимости различий показателей у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии / *The level of statistical significance of differences in parameters in patients of the index group and the experimental group after the therapy* – p < 0,05.

Таблица / Table 4

Частота бактериовыделения у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после лечения
Frequency of bacterial excretion in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis before and after treatment (%)

№	Метод исследования <i>diagnostic technique</i>	Основная группа <i>Index group</i> (n=25)		Группа сравнения <i>Experimental group</i> (n=25)	
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
1	Бактериоскопия <i>Bacterioscopy</i>	56,0 ± 0,1*	**0*	60,0 ± 9,8*	**12,0 ± 6,5*
2	Посев на среду Левенштейна-Йенсена <i>Sowing on the medium of Levenstein-Jensen</i>	80,0 ± 8,0*	**0*	76,0 ± 8,5*	**24,0 ± 8,5*
3	ВАСТЕС MGIT 960	80,0 ± 8,0*	**0*	80,0 ± 8,0*	**20,0 ± 8,0*
4	ТБ-Биочип	84,0 ± 7,3*	**0*	80,0 ± 8,0*	**20,0 ± 8,0*

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри групп / *The level of statistical significance of differences in indicators within groups* – p < 0,05,

** уровень статистической значимости различий показателей у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии / *The level of statistical significance of differences in parameters in patients of the index group and the experimental group after the therapy* – p < 0,05.

детельствует о массивности бактериовыделения (табл. 4). Замедленное закрытие полостей распада и абациллирование у больных группы сравнения связано с сохранением выраженного экссудативного компонента воспаления, а также с возникновением побочных гепа-

тотоксических реакций на противотуберкулезные препараты, у 12,0 ± 6,5% больных потребовавших прерывания курса лечения.

Высокая активность свободно-радикальных процессов до начала лечения у всех пациентов обеих групп про-

Динамика показателей свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после лечения (М ± mM)
Dynamics of free-radical oxidation in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis before and after treatment (M ± mM)

№	Показатель <i>index</i>	Основная группа Index group (n=25)		Группа сравнения Experimental group (n=25)		Здоровые доноры <i>Healthy donors</i> (n=29)
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
1	Каталаза плазмы <i>Catalase of plasma</i> (мкМ H ₂ O ₂ /мин*л)	47,68 ± 2,11*	**35,41 ± 2,77*	47,41 ± 2,39	**45,97 ± 2,46	32,43 ± 2,53
2	Миелопероксидаза <i>myeloperoxidase</i> (y.e./мг / мин.)	2,347 ± 0,18*	**1,764 ± 0,19*	2,292 ± 0,20	**2,321 ± 0,27	1,163 ± 0,29
3	Хемиллюминесценция <i>chemiluminescence</i> (имп./6 сек.)	4357,62 ± 198,16*	**3802,11 ± 114,14*	4386,21 ± 189,65	**4629,17 ± 151,37	3310,00 ± 219,04
4	Каталаза эритроцитов <i>Catalase of erythrocytes</i> (мкМ H ₂ O ₂ /мин* мгHв)	70,06 ± 1,83*	**129,63 ± 4,88*	69,96 ± 1,82	**69,98 ± 4,78	133,5 ± 11,77
5	Супероксиддисмутаза в эритроцитах <i>superoxide dismutase in erythrocytes (y.e./мгHв)</i>	4,63 ± 2,18*	**10,65 ± 1,71*	4,57 ± 1,75	**5,96 ± 1,74	11,46 ± 0,83

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри групп / *The level of statistical significance of differences in indicators within groups* – p < 0,05,

** уровень статистической значимости различий показателей у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии / *The level of statistical significance of differences in parameters in patients of the index group and the experimental group after the therapy* – p < 0,05.

являлась высоким уровнем миелопероксидазы, каталазы плазмы крови и хемиллюминесценции. Это свидетельствовало о преобладании процессов прооксидации и способствовало усилению экссудативного компонента воспаления и повреждению клеток. Низкая активность каталазы эритроцитов и супероксиддисмутаза указывали на недостаточность антиоксидантных защитных механизмов, нейтрализующих перекись водорода и супероксидный анион-радикал. Низкий уровень каталазы эритроцитов может быть связан с их разрушением в результате повреждающего действия активных форм кислорода и выходом каталазы в плазму крови.

Через 4 месяца лечения у пациентов основной группы снизилась интенсивность хемиллюминесценции плазмы крови в 1,2 раза, а также активность каталазы плазмы крови в 1,3 раза, в то время как уровень каталазы эритроцитов повысился в 1,9 раз, что свидетельствует о стабилизации мембран эритроцитов, так как каталаза плазмы имеет эритроцитарное происхождение. Активность супероксиддисмутаза, нейтрализующей супероксиданион радикал, повысилась в 2,3 раза, что указывало

на усиление антиоксидантной защиты клеток на фоне комплексного лечения. Также было отмечено снижение активности миелопероксидазы (фермента, отвечающего за продукцию гипохлорит-иона, агрессивного радикала, способствующего окислению и хлорированию белковых молекул), что может быть связано со снижением уровня перекиси водорода вследствие усиления каталазной активности клеток. Таким образом, у больных, получавших комплексное лечение, в отличие от больных, получавших стандартную терапию, достигнуто усиление процессов антиоксидантной защиты и уменьшение активности свободно-радикального окисления. У больных группы сравнения не было выявлено достоверных изменений по аналогичным показателям.

Обсуждение

Анализ динамики клинично-лабораторных показателей у больных основной группы, получавших комплексное лечение с включением метилдиоксотетрагидропиридин сульфонизоникотиноил гидразида, показал его

высокую клиническую эффективность, что подтверждается более выраженным уменьшением инфильтрации, закрытием деструкции, уменьшением бактериовыделения, по сравнению с больными, получавшими стандартное патогенетическое лечение. Стабилизация свободнорадикальных процессов с усилением антиоксидантной защиты у больных основной группы сопровождалось снижением активности каталазы плазмы крови и интенсивности хемилюминисценции плазмы крови. Нормализация уровня миелопероксидазы, повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов также влекло за собой снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления, что свидетельствовало о цитопротекторном, стабилизирующем действии комплексной терапии. Это проявлялось уменьшением экссудативных, деструктивных процессов в легочной ткани и, как следствие, прекращением бактериовыделения. Метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид хорошо переносится больными. Нежелательных побочных реакций на препарат у больных не было выявлено.

Выводы

1. Применение метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида в составе ком-

плексной терапии больным инфильтративным туберкулезом легких сопровождается повышением эффективности лечения — более выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой: уменьшением инфильтрации, закрытием полостей распада и абациллированием, в отличие от стандартного патогенетического лечения.

2. Применение метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида на фоне стандартной противотуберкулезной терапии в качестве патогенетического препарата оптимизирует процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких, способствует усилению антиоксидантной защиты клеток, что проявляется подавлением экссудативного компонента воспаления и уменьшением частоты деструкции легочной ткани.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Препарат метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид (Тубосан) частично был закуплен ГБУ «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области, на базе которого проводилось исследование, частично бесплатно предоставлен ООО «Эдванд трейдинг».

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазаренко Л., Петров А., Суханов Д., Романцов М. Антиоксиданты и иммунотропные препараты в терапии больных туберкулезом легких // Врач. - 2005. - № 9. - С. 66-67.
2. Голощапова Е.Н., Голощапов Н.М., Заварзин А.А. Изофон – новый бифункциональный иммуномодулятор. – М.; 2002.
3. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., 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.71-74.
4. Наумов В.З., Ющенко А.А., Теплый Д.Л., Горден М.В., Лозовская М.В. Сравнительное изучение антиоксидантного действия солюсульфона и α -Токоферола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. - №1. - С.48-49.
5. Рубцова С.А., Родыгин К.С., Кучин А.В. Полезная сераорганическая химия // Известия Коми научного центра УрО РАН. - 2010. - №3. - С.18-25.
6. Меньшикова Е.Б. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА; 2008.
7. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Лечение остро прогрессирующего деструктивного туберкулеза с использованием в комбинированной терапии тубосана // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». – СПб., 2011. – С. 87–88.
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, меди-

REFERENCES

1. Lazarenko L, Petrov A, Sukhanov D, Romantsov M Antioksidanty i immunotropnye preparaty v terapii bol'nykh tuberkulezom legkikh. *Vrach*. 2005;(9):66-67. (in Russ.)
2. Goloshchapova EN, Goloshchapov NM, Zavarzin AA. *Izofon – novyi bifunktsional'nyi immunomodulyator*. Moscow; 2002. (in Russ.)
3. Kibrik BS, Chelnokova OG, Maistat RV. Protivotuberkuleznoe i immunomoduliruyushchee deistvie tubosana v eksperimente i klinicheskoi praktike. *Sbornik dokladov Yubileinoi nauchnoi sessii, posvyashchennoi 90-letiyu Tsentral'nogo NII tuberkuleza RAMN «Aktual'nye voprosy bor'by s tuberkulezom»*. Moscow;2011:71-74. (in Russ.)
4. Naumov VZ, Yushchenko AA, Teply DL, Gorden MV, Lozovskaya MV. Sravnitel'noe izuchenie antioksidantnogo deistviya solyusulfona i α -Tokoferola. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2000;(1):48-49. (in Russ.)
5. Rubtsova SA, Rodygin KS, Kutchin AV. Useful sulfurorganic chemistry. *Journal "Proceedings" of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*. 2010;(3):18-25. (in Russ.)
6. Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar' IA, Trufakin VA. *Okislitel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolovaniya*. Novosibirsk: ARTA; 2008. (in Russ.)
7. Kibrik BS, Chelnokova OG. Lechenie ostroprogressiruyushchego destruktivnogo tuberkuleza s ispol'zovaniem v kombinirovannoi terapii tubosana. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Innovatsionnye tekhnologii v organizatsii ftiziatricheskoi i pul'monologicheskoi pomoshchi naseleniyu»*. SPb.;2011: 87–88. (in Russ.)
8. Shovkun LA, Kampos ED, Volod'ko NA. Sravnitel'naya effektivnost' izoniazida i tubosana pri infil'trativnom tuberkuleze legkikh. *Materialy Pervoi mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Tuberkulez – global'naya katastrofa chelovechestva: epidemio-logicheskie,*

- ко-социальные и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ» - Ростов-на-Дону, 2014. - С.390-402.
9. Шестаков В.А., Бойчевская В.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода // Вопросы медицинской химии. – 1979. - Т. 25, Вып. 2. - С. 132-137.
 10. Winterburn C.C., Havkins R.E., Bian M., Karve R.W. The estimation of cell superoxide dismutase activity. // *J.Lab. and Clin. Med.* – 1975. – Vol. 85, № 2. – P. 337-341.
 11. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова В.Е., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. - С. 16-19.
 12. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лабораторное дело. – 1991. - №3. - С. 56-59.
- kliniko-diagnosticheskie, mediko-sotsial'nye i organizatsionno-pravovye aspekty protivotuberkuleznoi pomoshchi v stranakh SNG». Rostov-na-Donu;2014: 390-402. (in Russ.).*
9. Shestakov VA, Boichevskaya VA, Sherstnev .P. Khemilyuminestsentsiya plazmy krovi v prisutstvii perekisi vodoroda. *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1979;25(2):132-137. (in Russ.).
 10. Winterburn CC, Havkins RE, Bian M, Karve RW. The estimation of cell superoxide dismutase activity. *J.Lab. and Clin. Med.* 1975;85(2):337-341.
 11. Korolyuk MA, Ivanova LI, Maiorova VE, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1988;(1):16-19. (in Russ.).
 12. Saidov MZ, Pinegin BV. Spektrofotometricheskii metod opredeleniya mieloperoksidazy v fagotsitiruyushchikh kletkakh. *Laboratornoe delo.* 1991;(3):56-59. (in Russ.).

Информация об авторе

Шовкун Людмила Анатольевна, зав. кафедрой туберкулеза Ростовского государственного медицинского университета, проф., д.м.н., гл. внештатный фтизиатр ЮФО, <http://orcid.org/0000-0002-5138-3959>, тлф. 89281886082, lshovkun@mail.ru.

Кампос Елена Диеговна, ассистент кафедры туберкулеза Ростовского государственного медицинского университета, <http://orcid.org/0000-0001-7523-503X>, тлф. 89064292036, campos84@mail.ru.

Константинова Анастасия Владимировна, ассистент кафедры туберкулеза Ростовского государственного медицинского университета, <http://orcid.org/0000-0003-1750-4689>, тлф. 89185342820, Nalya12@rambler.ru.

Франчук Ирина Михайловна, аспирант кафедры туберкулеза Ростовского государственного медицинского университета, <http://orcid.org/0000-0001-9052-8754>, тлф. 89086909197, franchuk_im@mail.ru.

Information about the author

Shovkun Liudmila Anatolievna, Head of the Tuberculosis Department of Rostov State Medical University, prof., Dr. Sc., principal phthisiologist of SFR, <http://orcid.org/0000-0002-5138-3959>, Cell phone 89281886082, lshovkun@mail.ru.

Kampos Elena Diegovna, Assistant professor, Tuberculosis Department of Rostov State Medical University, <http://orcid.org/0000-0001-7523-503X>, Cell phone 89064292036, campos84@mail.ru.

Konstantinova Anastasiya Vladimirovna, Assistant professor, Tuberculosis Department of Rostov State Medical University, <http://orcid.org/0000-0003-1750-4689>, Cell phone 89185342820, Nalya12@rambler.ru.

Franchuk Irina Mikhailovna, PhD student, Tuberculosis Department of Rostov State Medical University, <http://orcid.org/0000-0001-9052-8754>, Cell phone 89086909197, franchuk_im@mail.ru.

Поступила: 20.04.2017

Received: 20.04.2017