

Комплексная терапия пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением меглума акридонацетата

Н. С. ПРАВАДА, А. М. БУДРИЦКИЙ, Д. С. СУХАНОВ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Meglumine Acridonacetate and Complex Therapy of Patients with Newly Identified Advanced Pulmonary Tuberculosis

N. S. PRAVADA, A. M. BUDRITSKY, D. S. SUKHANOV

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic Belarus

В настоящей статье проведена оценка клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения впервые выявленных пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких с применением меглума акридонацетата (циклоферон) в таблетках. Установлено, что применение в комплексной терапии циклоферона, по предложенной нами схеме, повышает эффективность терапии (более раннее исчезновение симптомов заболевания и бактериовыделения, сокращение сроков закрытия полостей распада, более выраженная положительная рентгенологическая динамика по сравнению с пациентами, получающими только этиотропную терапию), нормализует количество рецепторов к интерферону гамма, увеличивает количество интерферона гамма в сыворотке крови, снижает частоту побочных эффектов (поражения печени) во время приёма противотуберкулёзных лекарственных средств, является экономически эффективным. Использование циклоферона в комплексной терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких возможно на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: меглума акридонацетат, циклоферон, туберкулёз, противотуберкулёзные лекарственные средства, эффективность лечения.

Clinical and immunological efficacy of meglumine acridonacetate (cycloferon) tablets was evaluated in complex treatment of patients with newly diagnosed advanced pulmonary tuberculosis. It was shown that the use of cycloferon according to our scheme increased the efficacy of the therapy (earlier disappearance of the disease symptoms and bacteria isolation, shorter terms of cavern healing, more pronounced positive radiographic dynamics vs. the patients under the etiotropic therapy). The use of cycloferon normalized the number of gamma interferon receptors, increased the gamma interferon serum levels, reduced the incidence of the side effects (liver damage) due to the use of TB drugs. Such a use of cycloferon was cost effective. The use of cycloferon is possible in the complex treatment of outpatients with advanced pulmonary tuberculosis.

Key words: meglumine acridonacetate, cycloferon, tuberculosis, TB drugs, treatment, efficacy.

Введение

Проблемы, связанные с туберкулёзом, актуальны во всём мире [1]. По мнению ряда авторов [2–4], распространённые формы туберкулёза имеют тенденцию к длительному течению, часто протекают с осложнениями и зачастую приводят к рецидивам болезни.

Доказано, что при распространённых формах туберкулёза имеет место нарушение баланса цитокинов [5–8]. Интерферон гамма (ИФН γ) является мощным активатором макрофагов. В случае недостаточной его продукции заболевание протекает значительно тяжелее [9]. Учитывая то, что у пациентов с распространёнными формами туберкулёза снижается способность клеток к продукции ин-

терферона, лечение таких пациентов требует своевременной коррекции иммуностропными препаратами. Перспективным направлением иммунотерапии в комплексном лечении туберкулёза в настоящее время является использование индукторов интерферона [2]. Данные препараты обладают способностью включать систему интерферона благодаря синтезу собственных интерферонов в клетках человека [2, 5]. Из индукторов интерферона с основной интерферониндуцирующей активностью пригодны для клинического применения ограниченное количество препаратов. Один из них — меглума акридонацетат. Данный препарат является ранним индуктором интерферона 1 и 2 типов, прямо и опосредованно действует на разные звенья иммунитета [2]. Меглума акридонацетат, меняя метаболизм в купферовских клетках и гепатоцитах, повышает их устойчивость к повреждающему действию противотуберкулёзных

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: e-mail: provada@mail.by

лекарственных средств (ПТЛС) [10]. Интерферонная активность меглума акридоната сохраняется в течение 3 суток, что обуславливает кратность его приёма и не требует многократного, в том числе парентерального, введения, в отличие от экзогенных интерферонов [2, 3]. В таблетированной форме при лечении распространённых форм туберкулёза меглума акридоната в Белоруссии был использован нами впервые.

Цель исследования — оценка эффективности использования меглума акридоната в комплексной терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи было пролечено 300 пациентов на базах Витебского областного противотуберкулёзного диспансера, областной Богушевской туберкулёзной больницы, Республиканской туберкулёзной больницы «Сосновка» по разработанной нами схеме. На фоне основного лечения ПТЛС, согласно режиму химиотерапии (приказ МЗ РБ № 939 от 22.08.2012 г.), пациенты получали меглума акридоната (циклоферон) в таблетках по схеме 600 мг 3 раза в неделю утром натощак за 30 мин до еды в течение 3 месяцев. Циклоферон разрешён к применению в Беларуси (регистрационный номер № 4999/01/08/13 от 28.08.2013 г.). Имеются отдельные данные о парентеральном применении данного препарата при туберкулёзе в России, на Украине и в Белоруссии [11, 12]. На наш взгляд, приём препарата в таблетированной форме более удобен, безопасен и может быть использован не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе, исключая развитие парентеральных осложнений. В России данный препарат в таблетках применялся в пенетенциарной системе при лечении туберкулёза в течение 2 мес по схеме 0,3—0,6 г перорально в 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20-, 23-й дни и далее 3 раза в неделю [3]. На наш взгляд, частый приём препарата в 1-й мес терапии, а далее 3 раза в неделю является нецелесообразным, а сроки приёма до 2 мес недостаточными. Кроме того, в России действовали свои протоколы лечения туберкулёза, и однозначно сравнить результаты затруднительно. Обоснованием оптимальной (в течение 3 мес) длительности использования меглума акридоната явилось изучение уровня рецепторов к интерферону гамма на моноцитах и анализ уровня интерферона гамма в сыворотке крови у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Оценка результатов исследования проводилась на основании клинических, рентгенологических данных, данных лабораторных анализов крови, оценки сроков прекращения бактериовыделения, оценки уровня рецепторов к интерферону гамма на моноцитах, анализе уровня ИФН γ в сыворотке крови. Проведена оценка экономической эффективности комплексного лечения пациентов с распространёнными формами туберкулёза по предложенной нами схеме. Анализ количества рецепторов к ИФН γ на моноцитах проводился методом проточной цитометрии на аппарате BeckmanCoulterFC 500. В качестве реактивов использовалась тест-система фирмы «Инвитроген» CD45CD14CD119. Исследовалась цельная кровь пациентов. Количество ИФН γ в сыворотке крови определялось методом ИФА с использованием набора фирмы Вектор-Бест. При рандомизации блочным методом выбрано 78 историй болезни пациентов с впервые выявленными распространёнными формами туберкулёза лёгких. Сформировано 3 группы. В основную группу (ОГ), в количестве 39 человек, вошли пациенты, получающие комплексное лечение (ПТЛС и меглума акридоната). Группу сравнения (ГС) составили пациенты, получающие только ПТЛС — 39 человек. Контрольную группу (КГ), для оценки уровня внутрила-

бораторной нормы иммунологических показателей, составили 24 условно здоровых донора. Анализ полученных результатов проведён при помощи программы Статистика 6.1. При нормальном типе распределения оценивалось среднее значение и стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, полученные данные записаны в виде формулы Медиана (25 квартиль; 75 квартиль). Для оценки результатов статистической обработки данных научных исследований использовали пороговое значение показателя вероятности нулевой гипотезы (p) с использованием t критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Качественные показатели сравнивались с использованием точного критерия Фишера и Хи-квадрата. Результаты оценивались как статистически значимые при ($p \leq 0,05$).

Среди пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких преобладали мужчины (84,6% в ОГ и 89,7% в ГС). Пациенты ОГ были в возрасте от 18 до 66 лет (в среднем $42,7 \pm 11,4$ лет). Возраст пациентов ГС составил от 18 до 70 лет (в среднем $45,4 \pm 12,5$ лет). В ОГ диагноз инфильтративный туберкулёз поставлен 32 человекам, в ГС — 31 пациенту. Диагноз диссеминированного туберкулёза поставлен 6 пациентам ОГ и 5 пациентам ГС. Во всех случаях площадь поражения составила более 2 сегментов. Чувствительность к ПТЛС была сохранена у 12 человек ОГ и у 15 человек ГС. Наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза (МБТ) к ПТЛС в виде монорезистентности или полирезистентности выявлено у 18 человек в ОГ и у 12 человек в ГС. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — у 7 пациентов ОГ и у 12 пациентов ГС. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — у 2 пациентов ОГ.

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы (ОГ) симптомы заболевания исчезли в более ранние сроки, по сравнению с пациентами группы сравнения (ГС). Кашель прекратился в ОГ у 96,7% пациентов через 14 (7; 20) дней. У пациентов ГС прекращение кашля отмечено у 90% через 14 (9; 22) дней. Статистически значимо длительность кашля не отличалась в обеих группах ($p=0,44$), хотя через 1 месяц лечения кашель отсутствовал у 80% пациентов в ОГ и только у 73,3% пациентов в ГС. У пациентов без МЛУ через 1 мес лечения кашель прекратился у 91,3% пациентов ОГ и у 71,4% ГС. Одышка прекратилась к концу лечения у 93,3% пациентов в ОГ и только у 70% пациентов ГС. У пациентов без МЛУ одышка прекратилась к концу лечения в 100% случаев в ОГ и только в 57,1% случаев в ГС ($p=0,027$). Через 1 мес от начала лечения одышка прекратилась у 60% пациентов ОГ и только у 40% пациентов ГС ($p>0,05$). Длительность симптомов интоксикации составила 14,5 (7,5; 30,5) дней в ОГ и 20 (12; 58) дней в ГС. Исчезновение симптомов интоксикации через 14 дней отмечалось у 57,1% пациентов ОГ и у 44,4% пациентов в ГС. Через 1 мес данный симптом отсутствовал у 81% человек в ОГ и у 66,7% человек в ГС. Исчезновение симптомов интоксикации у пациентов ОГ произошло в 1,4 раза раньше, чем у пациентов ГС. Через 1 мес лечения количество пациентов без симптомов интоксикации в ОГ на 14,3% больше, чем в ГС. В процессе лечения нор-

мализация температуры произошла у 94,7% пациентов ОГ и у 90,9% пациентов ГС. Через 7 дней лечения температура нормализовалась у 57,9% пациентов ОГ и только у 27,3% пациентов ГС. Нормализация температуры тела в ОГ отмечена раньше (в 2,7 раза), чем в ГС. У пациентов без МЛУ температура нормализовалась в процессе лечения в 100% случаев в обеих группах: через 5 (2; 18) дней в ОГ и через 14 (7; 91) дней в ГС. Нормализация температуры тела в ОГ отмечена статистически значимо раньше (в 2,8 раза), чем в ГС ($p=0,043$). Длительность болей в грудной клетке составила $10,9 \pm 8,3$ дня в ОГ и $10,3 \pm 7,4$ дня в ГС. По данному симптому обе группы статистически значимо не отличаются ($p > 0,05$). Хотя у пациентов без МЛУ через 14 дней лечения боль в грудной клетке перестала беспокоить 83,3% пациентов в ОГ и только 66,7% пациентов в ГС. Хрипы в ОГ выслушивались в течение 11 (5; 23) дней и в ГС в течение 20,5 (10; 45) дней. Нормализация аускультативных проявлений в лёгких через 14 дней лечения в ОГ отмечалась у 50% пациентов, в ГС только у 37,5% пациентов. Через 1 мес лечения — в ОГ у 82,1% пациентов, а в ГС — только у 66,7% пациентов. Нормализация аускультативных проявлений в лёгких в ОГ отмечалась в 1,9 раз раньше, чем в ГС. У пациентов без МЛУ нормализация аускультативных проявлений в лёгких через 1 мес лечения отмечена у 100% пациентов в ОГ, а в ГС — только у 83,3% пациентов (Хи-квадрат 3,79, $p=0,05$).

В результате проведённого комплексного лечения нами было установлено, что у пациентов ОГ бактериовыделение прекратилось в более ранние сроки, чем у пациентов ГС, так как при микроскопии мазка мокроты кислотоустойчивые бактерии (КУБ) не обнаружены через 3 мес лечения в ОГ у 82,1% пациентов, в ГС — у 72,4% пациентов. К концу стационарного лечения негативация мокроты отмечалась у 96,4% пациентов в ОГ и 93,1% пациентов в ГС. Количество пациентов, у которых прекращение бактериовыделения подтверждено посевом на плотных питательных средах (ППС), несколько выше в ОГ (на 5,2%), чем в ГС. Однако бактериовыделение методом посева на ППС в ОГ прекратилось в 1,3 раза раньше, чем у пациентов ГС. Сроки абацеллирования методом посева на ППС составили 34 (29; 60) дня в ОГ и 43,5 (30; 60) дня в ГС. Абацеллировано (подтверждено посевом) 94,7% пациентов ОГ и только 89,5% пациентов в ГС. Через 1 мес лечения абацеллировано 55,3% пациентов в ОГ и 44,7% — в ГС. Через 2 мес лечения — 73,7% в ОГ и 68,4% в ГС. Через 3 мес лечения — 81,6% в ОГ и 71,1% в ГС. К концу стационарного лечения — 94,7% в ОГ и 89,5% в ГС.

В ОГ положительная рентгенологическая динамика в процессе лечения отмечена у 37 человек

(94,9%), отрицательная рентгенологическая динамика — у 1 человека (2,6%), отсутствие рентгенологической динамики процесса — у 1 пациента (2,6%). Положительная рентгенологическая динамика в ГС наблюдалась только у 31 из 39 человек (79,5%), отрицательная рентгенологическая динамика — у 3 (7,7%) человек, рентгенологической динамики не отмечается — у 5 (12,8%) человек. Количество пациентов с положительной рентгенологической динамикой статистически значимо больше в ОГ (Хи-квадрат 4,13, $p=0,042$). Положительная рентгенологическая динамика в ОГ наблюдалась через 2 (2; 3) мес от начала лечения, что статистически значимо раньше ($p=0,0003$), чем в ГС — через 3 (2; 4) мес. За время наблюдения каверна закрылась у 62,1% пациентов в ОГ и только у 40% пациентов в ГС ($p=0,067$). Время закрытия каверны составило 2,75 (2; 4) мес в ОГ и 3,75 (3; 4) мес в ГС. Полости распада в лёгких закрылись раньше ($p=0,078$) на 1 мес у пациентов ОГ по сравнению с пациентами ГС. Статистически значимая разница видна уже через 2 мес лечения. Через 2 мес от начала лечения каверна закрылась у 9 человек ОГ (31%) и только у 1 человека (3,3%) ГС (Хи-квадрат 8,04, $p=0,0046$), через 3 мес лечения — у 12 человек (41,3%) в ОГ и у 6 человек (20%) ГС (Хи-квадрат 3,18, $p=0,074$).

По сравнению с показателями нормы и данными, полученными в КГ, у пациентов обеих групп отмечается лейкоцитоз при поступлении (в ОГ $8,2 (7,1; 9,9) \times 10^9$ в л, в ГС $8,8 (5,8; 11,2) \times 10^9$ в л) ($p < 0,05$). Статистически значимо нормализация количества лейкоцитов отмечена только у пациентов ОГ к 3 мес лечения ($6,6 (5,5; 8) \times 10^9$ в л) при сравнении с данными, полученными в КГ ($p=0,13$). В ОГ выявлено достоверно значимое снижение лейкоцитов в процессе лечения уже через 1 мес лечения ко 2 мес ($7 (5,5; 9,3) \times 10^9$ в л) ($p=0,039$) и продолжение снижения до нормализации показателей к 3 мес лечения ($p=0,004$). У пациентов ГС статистически значимое снижение лейкоцитов начинается только со 2 мес лечения ($p=0,023$). Количество лейкоцитов в ГС статистически значимо больше, чем в КГ через 3 мес лечения ($7,5 (6; 9,6) \times 10^9$ в л) ($p=0,009$). В ОГ, по сравнению с показателями нормы, выявлена относительная (3 (1; 6)%) и абсолютная ($0,25 (0,14; 0,42) \times 10^9$ в л) эозинофилия через 1 мес лечения. Со 2-го мес лечения относительное (2 [1; 4]%) и абсолютное ($0,15 [0,07; 0,32] \times 10^9$ в л) количество эозинофилов не отличается от показателей нормы. В ГС выявлена абсолютная эозинофилия ($0,2 (0,08; 0,41) \times 10^9$ в л) через 3 мес лечения по сравнению с показателями нормы. Относительное количество палочкоядерных лейкоцитов снижается до нормы в ОГ через 2 мес лечения (4 [2; 6]%), а в ГС — через 3 мес лечения (3 [2; 6]%). У пациентов обеих групп относительное и абсо-

лютное количество палочкоядерных лейкоцитов статистически значимо больше, чем в КГ как при поступлении, так и в процессе 3 мес лечения ($p < 0,05$). Отмечено увеличение абсолютного количества сегментоядерных лейкоцитов при поступлении у пациентов обеих групп, по сравнению с нормой. В ОГ — $5,1 [3,7; 6,8] \times 10^9$ в л и в ГС — $4,8 [3,2; 6,8] \times 10^9$ в л. Статистически значимое снижение абсолютного количества сегментоядерных лейкоцитов происходит раньше в ОГ — после 1 мес лечения ($4,9 [2,8; 6,6] \times 10^9$ в л) по сравнению со 2 мес ($3,9 [3; 5,1] \times 10^9$ в л) ($p = 0,049$), по сравнению с 3 мес лечения ($3,7 [3; 4,9] \times 10^9$ в л) ($p = 0,007$); от момента поступления через 2 мес лечения ($p = 0,029$), через 3 мес лечения ($p = 0,0009$). В ГС статистически значимое снижение абсолютного количества сегментоядерных лейкоцитов происходит только через 2 мес лечения ($3,8 [3; 5,4] \times 10^9$ в л) ($p = 0,015$), по сравнению с данными, полученными при поступлении. При сравнении с данными, полученными при обследовании КГ, относительное количество сегментоядерных лейкоцитов не отличается от КГ в ОГ и в ГС как при поступлении, так и в процессе лечения ($p > 0,05$). По сравнению с показателями нормы, у пациентов ОГ и ГС отмечается небольшая относительная лимфопения при поступлении, при этом абсолютное количество лимфоцитов в пределах нормы. Отмечается статистически значимое увеличение относительного количества лимфоцитов в ОГ в динамике по сравнению с относительным количеством лимфоцитов при поступлении ($23 [16; 34]\%$) через 2 мес лечения ($30 [23; 35]\%$) ($p = 0,028$) и через 3 мес лечения ($29,5 [25; 35]\%$) ($p = 0,039$). В ГС в процессе лечения отмечен статистически значимый рост относительного количества лимфоцитов через 2 мес лечения ($29 [23; 37]\%$) ($p = 0,045$) и через 3 месяца лечения ($30 [23; 35]\%$) ($p = 0,002$), по сравнению с относительным количеством лимфоцитов при поступлении ($25 [17; 32]\%$) ($p = 0,01$). По сравнению с показателями нормы отмечается относительный моноцитоз у пациентов ГС через 3 мес лечения ($6 [2; 10]\%$). В ОГ относительное количество моноцитов в пределах нормы. Абсолютный моноцитоз, при сравнении с показателями нормы, выявлен у пациентов ОГ при поступлении ($0,53 [0,3; 0,78] \times 10^9$ в л) и через 1 мес лечения ($0,57 [0,35; 0,78] \times 10^9$ в л); в ГС — при поступлении ($0,53 [0,32; 0,88] \times 10^9$ в л), через 1 мес ($0,54 [0,35; 0,78] \times 10^9$ в л) и 3 мес ($0,41 [0,14; 0,76] \times 10^9$ в л) лечения. СОЭ у пациентов обеих групп превышает показатели нормы при поступлении и в процессе 3 мес лечения ($p < 0,05$). Отмечается снижение СОЭ уже через 1 мес лечения к 3 мес лечения в ОГ ($p = 0,03$). В ГС статистически значимой динамики СОЭ в процессе лечения не происходит ($p > 0,05$).

Проведён анализ влияния меглумина акридо-нацетата на рецепторы к интерферону гамма на моноцитах. Выявлена достоверно значимая зависимость от комплексного лечения пациентов с применением меглумина акридо-нацетата через 3 мес лечения в сторону уменьшения количества CD45CD14CD119 (при поступлении $4,13 [1,134; 21,311]$ в 1 мкл; через 3 мес $2,927 (1,676; 4,844)$ в 1 мкл) в ОГ ($p = 0,018$), за счёт CD45+CD14+CD119+ ($p = 0,018$). В ГС количество CD45CD14CD119 при поступлении составило $4,286 (0,859; 19,854)$ в 1 мкл, а через 3 мес — $11,742 (4,256; 24,864)$ в 1 мкл. В процессе лечения общее количество CD45CD14CD119 снижается в ОГ статистически значимо через 3 мес по сравнению с количеством через 1 мес лечения ($p = 0,028$) и статистически значимо не отличается от КГ ($1,312 (0,235; 1,992)$ в 1 мкл) через 3 мес лечения ($p = 0,07$). В ГС имеет место статистически значимое увеличение данных рецепторов к 3 мес лечения ($p = 0,05$) по сравнению с их количеством при поступлении. Количество CD45CD14CD119 в ГС отличается от КГ при поступлении ($p = 0,043$), через 2 ($p = 0,008$) и через 3 ($p = 0,001$) мес лечения. Такая же тенденция выявлена и по количеству CD45+CD14+CD119+ в обеих группах. В ОГ их количество уменьшается по сравнению с данными через 1 мес лечения ($p = 0,028$). В ГС количество рецепторов становится больше к 3 мес лечения по сравнению с данными при поступлении ($p = 0,028$).

В процессе лечения количество ИФН γ в сыворотке крови у пациентов ОГ увеличивается в 1,2 раза уже через 1 мес ($1,02 (0; 4,15)$ пг/мл) лечения (при поступлении $0,83 (0; 2,43)$ пг/мл). Через 2 мес лечения ($2,19 [0,29; 4,98]$ пг/мл) количество ИФН γ в сыворотке крови возросло в 2,6 раз от момента поступления, и в 2,1 раза по сравнению с данными через 1 мес лечения. Через 3 мес лечения ($3,19 [0,77; 9,85]$ пг/мл) количество ИФН γ в сыворотке крови возросло в 3,8 раз от момента поступления, и в 1,5 раза по сравнению с данными через 2 мес лечения ($p = 0,005$). У пациентов ГС статистически значимой динамики количества ИФН γ в сыворотке крови не происходит ($p > 0,05$). При поступлении в ГС количество ИФН γ в сыворотке крови составило $5,8 (3,48; 9,4)$ пг/мл. Через 1 мес лечения количество ИФН γ в ГС снижается в 1,7 раза ($3,48 (1,97; 7)$ пг/мл). Через 2 мес лечения ($5,08 (1,97; 8,79)$ пг/мл) количество ИФН γ увеличивается в 1,5 раз по сравнению с данными через 1 мес лечения и становится практически равным уровню ИФН γ при поступлении. Через 3 мес лечения ($2,73 [0,75; 7,42]$ пг/мл) количество ИФН γ снижается в 2,1 раза по сравнению с данными при поступлении.

Выявлено статистически значимое положительное влияние циклоферона на уровень АЛАТ в

сыворотке крови ($p=0,024$). АЛАТ повышена при поступлении у 15,4% пациентов ОГ и у 18,4% пациентов в ГС ($p>0,05$). Через 1 мес лечения повышение АЛАТ отмечено у 23,1% пациентов в ОГ и у 37,1% пациентов в ГС. Через 2 мес лечения — у 15,8% в ОГ и у 51,7% пациентов в ГС (ХИ-квадрат 9,87, $p=0,0017$). Через 3 мес лечения — у 20,7% в ОГ и у 42,9% пациентов в ГС. У пациентов ОГ статистически значимо меняются показатели АЛАТ в сторону роста только через 2 мес лечения ($p=0,021$) по сравнению с данными при поступлении. У пациентов ГС статистически значимо меняются показатели АЛАТ в сторону роста уже через 1 мес лечения ($p=0,015$). АСАТ повышена при поступлении у 35,9% в ОГ и у 34,2% пациентов в ГС ($p>0,05$). Через 1 мес лечения — у 35,9% в ОГ и у 34,3% пациентов в ГС. Через 2 мес лечения — у 31,6% в ОГ и у 37,9% пациентов в ГС. Через 3 мес лечения — у 24,1% в ОГ и у 46,4% пациентов в ГС (критерий Фишера $p=0,055$). Таким образом, в процессе лечения у пациентов ОГ АСАТ снижается через 3 мес лечения, в отличие от пациентов ГС, у которых он повышается. Количество пациентов ОГ с повышенным уровнем АСАТ через 3 мес лечения в 1,7 раз меньше, чем в ГС.

Проведена оценка экономической эффективности комплексного лечения пациентов с распространёнными формами туберкулёза по предложенной нами схеме. Так как абациллирование пациентов в ОГ по большей части происходит через 2 мес лечения положительная рентгенологическая динамика в ОГ группе отмечается в среднем уже через 2 мес лечения, пациент может продолжать лечение (интенсивную фазу) до 3 мес амбулаторно. На полный курс лечения пациенту необходимо 150 таблеток циклоферона. Затраты на препарат составят (по максимальной стоимости препарата) 840750 белорусских рублей, что эквивалентно 87 долларам США. Один койко-день в стационаре ВОКПТД без учёта стоимости ПТЛС составляет минимально 170000 белорусских рублей (18 долларов

США). С учётом возможности лечения на дому экономическая эффективность составит 4259250 белорусских рублей (что эквивалентно 441 доллару США). Пациент ОГ может быть переведён на фазу продолжения на 1 мес раньше, чем пациент ГС. Соответственно переход на амбулаторный этап уменьшает количество ПТЛС вдвое (за месяц 54500 белорусских рублей). Всего экономическая эффективность на 1 пациента составила 4313750 белорусских рублей (эквивалентно 447 долларам США). В случае лечения 10 пациентов экономия составит 4470 долларов США, а для 100 пациентов возможная экономия составит 44700 долларов США.

Выводы

1. Применение в комплексной терапии меглумина акридоната нормализует количество рецепторов к интерферону гамма через 3 мес комплексного лечения и повышает в 3,8 раза уровень ИФН γ .

2. У пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких применение в комплексной терапии меглумина акридоната по предложенной нами схеме повышает эффективность терапии (более раннее исчезновение симптомов заболевания, раннее прекращение бактериовыделения, сокращение сроков закрытия полостей распада, более выраженная положительная рентгенологическая динамика), по сравнению с пациентами, получающими только этиотропную терапию.

3. Применение комплексной терапии у пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких снижает частоту побочных эффектов (поражение печени) от приёма ПТЛС.

4. Использование комплексной терапии пациентов с распространёнными формами туберкулёза лёгких является экономически эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

- Migliori G.B. et al. European union of standards for tuberculosis care. Eur Respir J 2012; 39: 807—819.
- Туберкулёз: особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе. / Под ред. А.К. Иванова, М.Г. Романцова. 2-е изд. — С.-Пб.: 2010; 184.
- Лазаренко Л.Л., Мартыщенко Н.Л., Шкурупий В.А. Способ лечения очагового и инфильтративного туберкулёза лёгких: пат. 2297846 Россия, А61Р31/06-для лечения туберкулёза, А61К38/21-интерфероны. Заявитель ГУ НЦ КЭМ СО РАМН. — № 2002108206/14; опубл. 27.01.2004.
- Иванова О.Г. Клинико-патологические аспекты нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулёзе лёгких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 140016, 140026 Омск, 2008; 52.
- Шпаковская Н.С. и др. Динамика цитокинов у больных с распространёнными формами туберкулёза лёгких в процессе химиотерапии. Мед. панорама. 2004; 10.
- Интерферону — 50 лет: материалы конф. /Под ред. Ф.И. Ершова и др. М.: 2007.
- Новицкий В.В. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных фагоцитов периферической крови у больных туберкулёзом лёгких до лечения и на фоне химиотерапии. Пробл туб и бол лёгких 2005; 6: 39—42.
- Сахарова И.Я. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулёзе лёгких. Пробл туб и бол лёгких 2005; 11: 14—17.
- Гунтупова Л.Д. Особенности иммунологии туберкулёза: научные труды Всероссийской науч.-практ. конф., С.-Петербург., 29—31 октября 2008 г. / Под ред. Ю.Н. Левашева. СПб.: 2008; 232.
- Демидик С.Н., Суханов Д.С. Циклоферон в комплексной терапии больных с распространёнными формами туберкулёза лёгких. Экспер клинфармакол. 2012; 75: 5: 17—21.
- Коломиец В.М. и др. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулёза лёгких. Курский научнпракт вестник Человек и его здоровье. 2013; 1.
- Суханов Д.С., Оковитый С.В., Демидик С.Н., Иванов А.К., Романцов М.Г. Взаимосвязь уровня эндогенного интерферона-гамма и риска гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом органов дыхания. Экспер клин фармакол 2012; 75: 6: 40—43.