

На правах рукописи

Цгоева Елена Анатольевна

**Комплексная непрямая эндолимфатическая терапия
больных ограниченными формами туберкулёза лёгких
в пенитенциарной системе**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Пеленёва Ирина Михайловна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент
Колпакова Татьяна Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор
Лысов Анатолий Васильевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Н. Г. Патурин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Среди причин неблагополучия эпидемиологической ситуации по туберкулёзу особое значение имеет социальная дезадаптация, а именно сохранение резервуара туберкулёзной инфекции среди лиц, прибывших и находящихся в местах лишения свободы (Нечаева О. Б., 2005; Морозова Т. И. и соавт., 2005; Русских О. В., 2008; Золотарева Л. В., 2008; Drobniowski F. A. et al., 2005). Своевременно выявленные формы туберкулёза хорошо поддаются лечению, но могут явиться основой для развития распространённых процессов (Смурова Т. Ф., 2003). В литературе недостаточно данных об эффективности лечения больных ограниченными формами туберкулёза лёгких (Филиппова Т. П., 2008; Волчегорский И. А., 2008). Несмотря на благоприятный прогноз, очаговый и ограниченный инфильтративный туберкулёз лёгких в условиях пенитенциарной системы (ПС) в силу медико-биологических и социальных факторов склонны к неблагоприятному течению (Кононец А. С., 2004; Арефьева Э. В., 2008). Показатель клинического излечения больных туберкулёзом органов дыхания в Пермском крае не превышает 34 %. Усиление этиотропной терапии целесообразно проводить с помощью целевой лимфотропной доставки химиопрепаратов, при которой концентрация лекарств в лёгких и время воздействия на возбудителя выше, чем при традиционных методах введения (Пеленёва И. М., 2005; Джугостран В. Я., 2008; Захаров А. В., 2009; Казаков А. В., 2011). При ограниченных специфических процессах наблюдается снижение резервов сурфактантной системы лёгких, поэтому востребованы методы патогенетического лечения, улучшающие синтез и секрецию лёгочного сурфактанта (Черниченко Н. В. 2006; Лепеха Л. Н., 2011).

Таким образом, существует необходимость повышения эффективности лечения больных ограниченными формами туберкулёза лёгких с помощью ресурсосберегающих лимфологических технологий, с учётом воздействия на патогенетические механизмы развития туберкулёзного процесса, в том числе в условиях пенитенциарной системы.

Цель исследования. Повысить эффективность этиопатогенетических методов лечения больных ограниченными формами туберкулёза лёгких, находящихся в лечебных учреждениях уголовно-исполнительной системы.

Задачи исследования

1. Изучить заболеваемость и клиническую структуру форм туберкулёза в пенитенциарной системе Пермского края за 10 лет, охарактеризовать особенности клинического течения ограниченных форм туберкулёза лёгких у больных, находящихся в условиях уголовно-исполнительной системы.

2. В эксперименте на лабораторных животных обосновать действие электромагнитного излучения крайне высокой частоты в качестве средства, улучшающего интерстициальную проводимость и увеличивающего поступление изониазида к органу-мишени при лимфотропном его введении.

3. Экспериментально обосновать сурфактантпротективный эффект электромагнитного излучения крайне высокой частоты на основании тонкослойной хроматографиии фосфолипидов экстрактов лёгких лабораторных животных; в клинике исследовать просурфактантное действие амброксола в сочетании с электромагнитным излучением крайне высокой частоты методом тонкослойной хроматографиии фосфолипидов конденсатов выдыхаемого воздуха пациентов.

4. Разработать методику, оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения, уменьшить частоту неблагоприятного течения туберкулёза при применении лимфотропного введения изониазида и амброксола в комплексе с воздействием электромагнитного излучения крайне высокой частоты у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких, на фоне стандартной химиотерапии в условиях пенитенциарной системы.

5. Оценить состояние плевральных полостей у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких в пенитенциарной системе с помощью ультразвукового сканирования в процессе лимфотропного и традиционного лечения.

Научная новизна. Впервые доказано преобладание ОФТЛ среди впервые выявленных больных в ПС ПК.

Впервые в эксперименте на лабораторных животных доказано увеличение поступления изониазида в лёгкие и прикорневые лимфатические узлы (органы-мишени) при лимфотропном введении изониазида в сочетании с ЭМИ КВЧ зоны инъекции препарата.

Впервые разработана схема комплексного лечения больных ОФТЛ, пребывающих в местах лишения свободы, на фоне стандартной химиотерапии и пато-

генетического лечения, с включением лимфотропного введения изониазида и амброксола с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны инъекции препаратов.

Впервые показан сурфактантпротективный эффект амброксола, введенного лимфотропно; показано, что повышение эффективности лечения больных ОФТЛ при лимфотропной терапии амброксолом связано с его сурфактантпротективным действием; показана ценность коэффициентов фосфолипидов лёгочного сурфактанта для прогнозирования неблагоприятного течения ОФТЛ.

Впервые достигнуто повышение эффективности лечения больных с ОФТЛ, находящихся в ПС ПК, с помощью лимфотропных этиопатогенетических методов лечения в сочетании с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм на фоне стандартной химиотерапии в виде ускорения рассасывания специфического воспаления, предотвращения неблагоприятного течения туберкулёза. Впервые показана возможность контроля эффективности лечения на основании оценки перифокальной реакции листков плевры у больных с ОФТЛ ультразвуковым методом.

Практическая значимость. В работе проанализирована эпидемическая ситуация по туберкулёзу в ПС ПК, характеризующаяся снижением заболеваемости, преобладанием ограниченных процессов, высокой частотой рецидивов туберкулёза. Разработан метод лимфотропного введения изониазида и амброксола с облучением ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны инъекции, который повышает эффективность стандартного лечения больных ОФТЛ. Предложенный метод прост в выполнении, эффективен, лишён побочных эффектов и пригоден к применению в повседневной практической деятельности противотуберкулёзных учреждений.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре клинических форм туберкулёза органов дыхания в пенитенциарной системе Пермского края в период с 2000 по 2009 гг. преобладали очаговый и ограниченный инфильтративный процессы, склонные к рецидивирующему течению.

2. При лимфотропном введении изониазида в сочетании с электромагнитным излучением крайне высокой частоты λ 5,6 мм зоны инъекции, увеличивается концентрация препарата в лёгких. В эксперименте на лабораторных животных ЭМИ КВЧ оказывает опосредованное сурфактантпротективное воздей-

ствие, уменьшает мембранотоксический эффект изониазида.

3. Лимфотропное введение амброксола с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны инъекции у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких уменьшает мембранотоксический эффект изониазида, улучшает метаболизм лёгочного сурфактанта, препятствует прогрессированию специфического процесса.

4. Включение в комплекс лечебных мероприятий лимфотропной терапии изониазидом и амброксолом с облучением зоны введения ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм при ограниченных формах туберкулёза лёгких позволяет ускорить клинико-лабораторную динамику процесса, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в лёгких, уменьшить реактивные изменения листков плевры, а также достичь более стойкого клинического излечения.

Апробация работы. Материалы диссертационного исследования доложены и одобрены на III Международном конгрессе «Эндоэкологическая медицина» (Россия-Молдова-Кипр, 2007), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения туберкулёза различных локализаций» (Санкт-Петербург, 2008), на международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2008), на X международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2009), на VIII научно-практической конференции «Наука в пенитенциарной медицине» (Кемерово, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом» (Санкт-Петербург, 2011).

Внедрение результатов работы в практику. Результаты исследования внедрены в практику туберкулезно-легочных отделений Областной туберкулезной больницы № 7 ГУФСИН России по Пермскому краю, в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии Пермской государственной медицинской академии имени академика Е. А. Вагнера. Получен патент на изобретение «Способ лечения больных инфильтративным туберкулёзом лёгких» № 2338524.

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, из них 2 – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций результатов исследования и 1 описание изобретения к патенту.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 180 страницах ма-

шинописного текста, состоит из 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 45 рисунками. Библиографический список литературы включает 265 источников, в том числе 205 отечественных и 60 зарубежных авторов.

Личное участие автора. Диссертационный материал в полном объеме собран, обработан и проанализирован автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Работа выполнена на базе стационара Краевой туберкулёзной больницы № 7 ГУФСИН России по Пермскому краю. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

I этап – эпидемиологический: основан на анализе статистической документации фтизиатрической службы ПС и ГЗ ПК в период с 2000 по 2009 гг.

II этап – экспериментальный. Лабораторным животным (30 белых, беспородных крыс) в позадимечевидную клетчатку лимфотропно вводился изониазид в виде 10 % раствора в дозировке 10 мг/кг массы тела в объеме 0,02 мл. После введения зона инъекции облучалась ЭМИ КВЧ. Для сравнительного изучения изониазид вводился внутримышечно и внутривенно (рис. 1).

III этап – клинический: исследование лёгочного сурфактанта, разработка и внедрение этиопатогенетических методов лечения больных ОФТЛ, оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения.

С целью изучения эффективности лечения больных с ОФТЛ у лиц, находящихся в ПС, с помощью непрямой эндолимфатической терапии изониазидом (И) и амброксолом (А) в комплексе с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм были обследованы 133 пациента (рис. 1).

В исследование включались лица мужского пола в возрасте от 20 до 50 лет с впервые установленным очаговым и инфильтративным туберкулёзом лёгких, протяженностью не более 2-х сегментов с одной стороны и не более 3-х – с обеих, без распада лёгочной ткани и бактериовыделения. Больные были разделены на 4 группы: IA, II, III, IV (рис. 1). В IA группе доля очагового туберкулёза составила 71,4 %, в II – 83,3 %, в III – 70,0 %, в IV – 73,3 %. По полу (все обследованные – мужчины), возрасту (средний возраст 30 лет \pm 0,5 лет),

формам туберкулёза группы сопоставимы ($p > 0,05, \chi^2$).

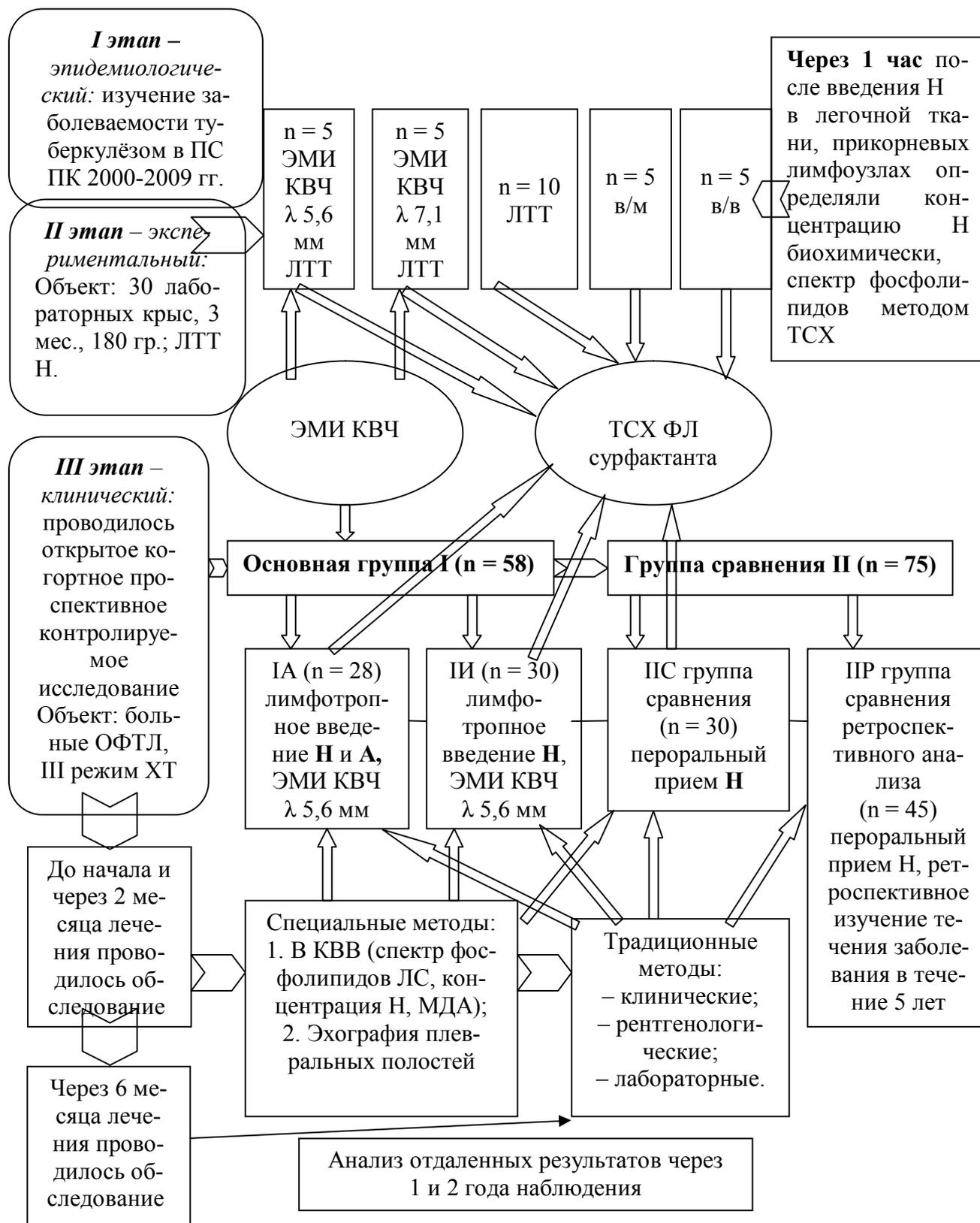


Рис. 1. Дизайн исследования

У пациентов группы II в составе III режима химиотерапии применялось лимфотропное введение Н в дозировке 10 мг/кг в растворе 15 мл 0,25 % ново-

каина и 2,5 тыс. ЕД гепарина (ежедневно, начиная с момента установления диагноза до 60 инъекций на курс) в окологрудинную, яремную, позадимеревидную зоны последовательно. Пациенты группы IA получали лимфотропное введение А в дозе 7,5 мг (1,0 мл) в 9 мл 0,25 % раствора новокаина (2-3 раза в неделю, 5 инъекций на курс) и Н по вышеуказанной схеме в составе III режима химиотерапии. В группах ПС, ПР лечение проводилось по стандартному III режиму химиотерапии.

Во всех группах наблюдения (IA, II, ПС, ПР) оценивали основные жалобы пациентов, проводили физикальное, рентгенологическое, лабораторное, микробиологическое обследование по общепринятой схеме. В группах IA, II, ПС проводилось исследование метаболизма лёгочного сурфактанта в материале КВВ методом ТСХ по содержанию сурфактантных фосфолипидов до и через 2 месяца (60 доз) лечения.

Статистические методы. При нормальном распределении количественного признака использован метод Стьюдента (t), критерий согласия распределения Пирсона (χ^2). Для качественных показателей использовался критерий углового преобразования Фишера (ϕ^*), критерий согласия распределения Пирсона (χ^2). Различия признавали значимым при $p < 0,05$. Корреляционная связь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I этап. Изучение динамики эпидемиологической ситуации и характеристики впервые выявленного туберкулёза лёгких в период с 2000 по 2009 гг. Установлено, что в течение всего периода наблюдения заболеваемость туберкулёзом в ПС была значительно выше, чем в ГЗ ПК. С 2000 г отмечается отчетливое снижение данного показателя в ПС ПК (рис. 2).

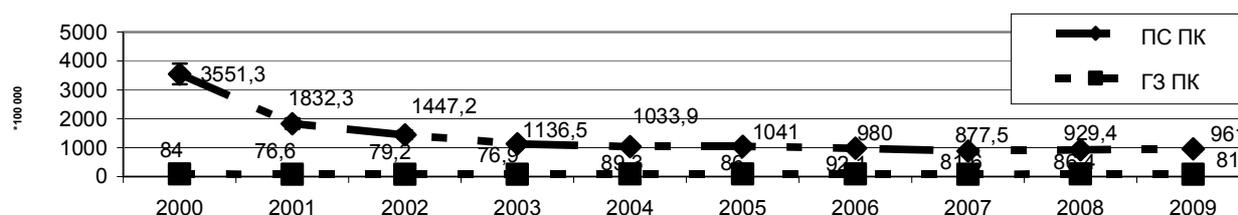


Рис. 2. Заболеваемость туберкулёзом в гражданском секторе и пенитенциарной системе Пермского края в 2000 – 2009 гг.

Для выявления клинических особенностей течения ОФТЛ в ПС проведен сравнительный анализ показателя рецидивов. Данный показатель в ПС имел тенденцию к снижению в 2007 г (27,9 %), в дальнейшем к увеличению (в 2009 г – 31,3 %) (рис. 3).

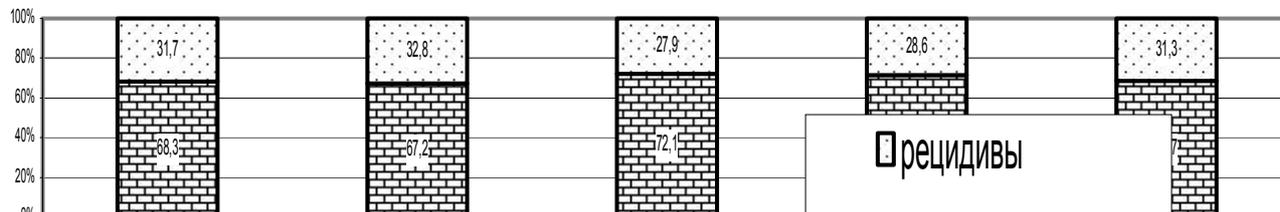


Рис. 3. Соотношение удельного веса рецидивов к первичной заболеваемости в пенитенциарной системе Пермского края в период 2005 – 2009 гг.

Изучение структуры клинических форм впервые выявленного туберкулёза в ПС показало преобладание ОФТЛ (бронхолобулярный и сегментарный инфильтраты, очаговый туберкулёз) над распространенными и остро прогрессирующими (рис. 4).

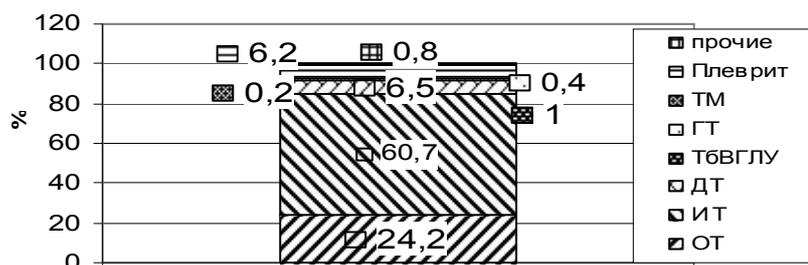


Рис. 4. Структура клинических форм туберкулёза органов дыхания среди впервые выявленных больных в пенитенциарной системе Пермского края в 2009 г.

Показатель деструкции у впервые выявленных больных в ПС ПК колебался от 13,8 % до 32,1 %; а показатель бактериовыделения – от 12 % до 24 %.

Таким образом, в ПС отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулёзом, повышение частоты его рецидивов. Выявлено, что в структуре клинических форм впервые выявленного туберкулёза лёгких преобладают ограниченные формы туберкулёза лёгких без деструкции и бактериовыделения.

II этап – экспериментальный. Изучение некоторых показателей фармакокинетики Н при лимфотропном введении с воздействием ЭМИ КВЧ. Анализ результатов изучения концентрации Н в лёгочной ткани и в прикорневых ЛУ крыс показал, что облучение зоны лимфотропного введения ЭМИ КВЧ

λ 5,6 мм в 1,6 раза увеличивает концентрацию Н в лёгочной ткани по сравнению с ЛТТ без облучения, в 4 раза – по сравнению с традиционными путями введения ($p < 0,05$, t). В прикорневых ЛУ при ЭМИ КВЧ λ 7,1 мм в 1,4 раза возрастает концентрация Н по сравнению с ЛТТ без облучения, в 4,5 раза – по сравнению с традиционными путями введения ($p < 0,05$, t) (рис. 5).

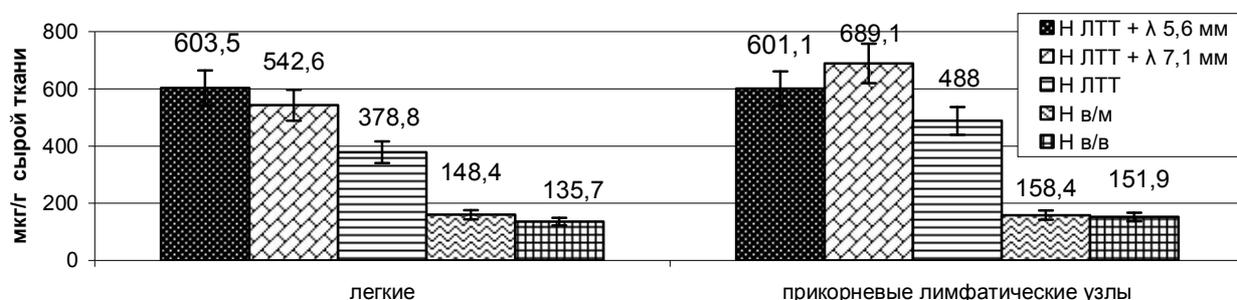
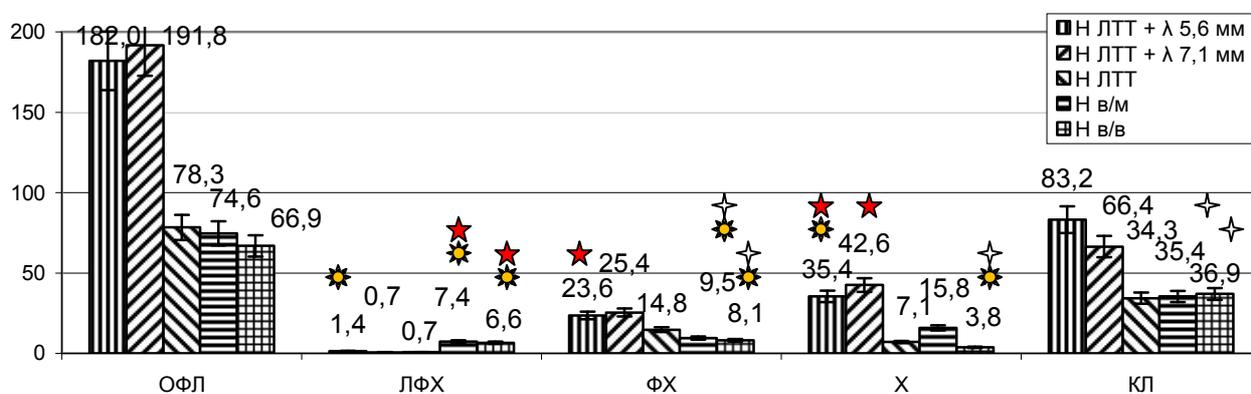


Рис. 5. Содержание изониазида в тканях экспериментальных животных при лимфотропном введении препарата и облучением ЭМИ КВЧ

Параллельно изучению концентрации Н в лёгких при ЭМИ КВЧ у тех же экспериментальных животных проводилось исследование фосфолипидов лёгочного сурфактанта. Результаты исследования показали, что содержание общих фосфолипидов при облучении ЭМИ КВЧ больше, чем при его отсутствии ($p < 0,05$, t) (рис. 6).



Примечание: \star – различия достоверны при сравнении данных с группой без облучения ЭМИ КВЧ ($p < 0,05$, t); \star – различия достоверны при сравнении данных с данными λ 7,1 мм ($p < 0,05$, t); \star – различия достоверны при сравнении с данными λ 5,6 мм ($p < 0,05$, t)

Рис. 6. Содержание фосфолипидов лёгочного сурфактанта в лёгочной ткани экспериментальных животных при КВЧ-лимфостимуляции

При ТСХ в экстрактах лёгких крыс выявлено существенное увеличение доли и абсолютного количества ЛФХ, являющегося мембранным ядом, в случае облучения ЭМИ λ 5,6 мм ($p < 0,05$, t). Вместе с тем количество ФХ, обладающе-

го наиболее выраженными поверхностно-активными свойствами, максимальным оказалось также при облучении ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм и λ 7,1 мм, а доля ФХ оказалась, напротив, минимальной при λ 7,1 мм ($12,9 \% \pm 1,3 \%$) ($p < 0,05$, t) (рис. 6).

Таким образом, экспериментально установлено, что ЭМИ КВЧ улучшает поступление Н в лёгкие (λ 5,6 мм) и прикорневые ЛУ (λ 7,1 мм), оказывает опосредованное сурфактантпротективное воздействие. Мембранотоксический эффект Н снижается детоксикационным механизмом лимфотропного введения препарата при воздействии ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм. Следовательно, именно ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм необходимо использовать для облучения зон лимфотропного введения при лечении больных ОФТЛ.

III этап – клинический. Клиническое обоснование и результаты лимфотропной терапии Н и А с ЭМИ КВЧ у больных ОФТЛ в условиях ПС.

Оценка сурфактантпротективного эффекта лимфотропной терапии А и Н с ЭМИ КВЧ. При лимфотропном лечении А в КВВ наблюдается достоверное снижение уровня ОФЛ, при лимфотропном введении Н напротив, его увеличение, в контрольной группе уровень ОФЛ практически не изменялся (табл. 1).

Таблица 1

Абсолютное содержание общих фосфолипидов лёгочного сурфактанта и их фракций в КВВ больных ОФТЛ до и после лечения, ммольР/л ($M \pm m$)

	Группа IA (n = 28)		Группа III (n = 30)		Группа ПС (n = 30)	
	до	после	до	после	до	после
ОФЛ	0,37±0,03*~	0,28±0,03^	0,40±0,02*	0,46±0,03	0,30±0,03	0,27±0,02
ЛФХ	0,034±0,003	0	0,004±0,002	0,012±0,005*	–	0,002±0,001
ФХ	0,030±0,008*	0,040±0,008^	0,041±0,010*	0,071±0,017*	0,018±0,005	0,018±0,005
Х	0,084±0,012	0,077±0,016^	0,103±0,011*	0,141±0,026*	0,07±0,007	0,062±0,009
КЛ	0,267±0,019*	0,201±0,022^	0,293±0,022*	0,319±0,027*	0,210±0,019	0,182±0,012
ФХ/ КЛ	0,11±0,02	0,20±0,04*	0,15±0,03	0,22±0,04*	0,09±0,02	0,11±0,05

Примечание: * – различия достоверны при сравнении данных с группой ПС ($p < 0,05$, t); ^ – различия достоверны при сравнении групп IA и III ($p < 0,05$, t); ~ – различия достоверны при сравнении внутри группы до и после лечения ($p < 0,05$, t)

Оказалось, что у больных с лимфотропным применением Н в КВВ повы-

шался уровень МДА на четверть, а у пациентов, получавших лимфотропно А, уровень МДА снижался в 2 раза ($p < 0,05$, t). В группе ПС содержание МДА не менялось. То есть, в процессе лечения Н происходит усиление ПОЛ, лимфотропное введение А снижает интенсивность ПОЛ, индуцированную Н.

При изучение фракционного состава фосфолипидов выявлено, что в КВВ больных ОФТЛ наиболее поверхностно активный ФХ представлен в минорных количествах во всех случаях наблюдения. При лимфотропном введении Н с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения наблюдалось повышение его абсолютного количества более чем в 1,5 раза, в группе сравнения содержание ФХ в КВВ существенно не менялось. Уровень ЛФХ соответствует интенсивности повреждения мембраны лёгочного сурфактанта. У больных, получавших А лимфотропно (группа IA), наблюдалось достоверное снижение доли и абсолютного количества ЛФХ в процессе лечения, в группе с ЛТТ Н (группа II), напротив, зарегистрировано достоверное нарастание ЛФХ, также как в группе ПС (табл. 1).

Для интегральной оценки состояния мембраны лёгочного сурфактанта вычислено соотношение абсолютного содержания фосфолипидов: ФХ/КЛ (отношение наиболее поверхностно активного к менее поверхностно активному) (табл. 1). В процессе лечения происходило увеличение коэффициента за счет возрастания содержания ФХ и/или уменьшения КЛ во всех группах наблюдения. Установлено, что ФХ/КЛ после двух месяцев лечения был существенно выше у пациентов групп IA и II ($p < 0,05$, t). Выявлено, что у пациентов с ФХ/КЛ $< 0,10$, а также при снижении ФХ/КЛ в КВВ в процессе лечения чаще наблюдалось прогрессирующее течение заболевания.

Таким образом, лимфотропное введение амброксола у больных ОФТЛ способствует уменьшению мембранотоксического воздействия изониазида на сурфактантную систему лёгких, улучшает метаболизм лёгочного сурфактанта, препятствует прогрессированию туберкулёзного процесса.

Изучение эффективности ЛТТ больных ОФТЛ А и Н с ЭМИ КВЧ зоны введения в условиях ПС. В течение стационарного этапа лечения отмечалось более быстрое исчезновение жалоб у больных ОФТЛ, получавших Н и А лимфотропно в составе III режима химиотерапии. Установлено положительное влияние ЛТТ Н и А с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм на зону введения на регрессию специфици-

ческого воспаления в лёгких, о чем свидетельствовали снижение уровня СОЭ через 2 месяца у больных группы IA с $15, \text{ мм/ч} \pm 1,6 \text{ мм/ч}$ до $11,1 \text{ мм/ч} \pm 1,2 \text{ мм/ч}$, у пациентов группы II с $9,2 \text{ мм/ч} \pm 1,1 \text{ мм/ч}$ до $6,1 \text{ мм/ч} \pm 0,7 \text{ мм/ч}$ ($p < 0,05$, t), в группе сравнения IC снижение СОЭ не достоверно (с $16,5 \text{ мм/ч} \pm 2,3 \text{ мм/ч}$ до $11,4 \text{ мм/ч} \pm 1,6 \text{ мм/ч}$).

По рентгенологическим критериям через 2 месяца лечения лучшие результаты получены у больных, получавших ЛТТ А и Н с ЭМИ КВЧ $\lambda 5,6 \text{ мм}$ зоны введения (рис. 7).

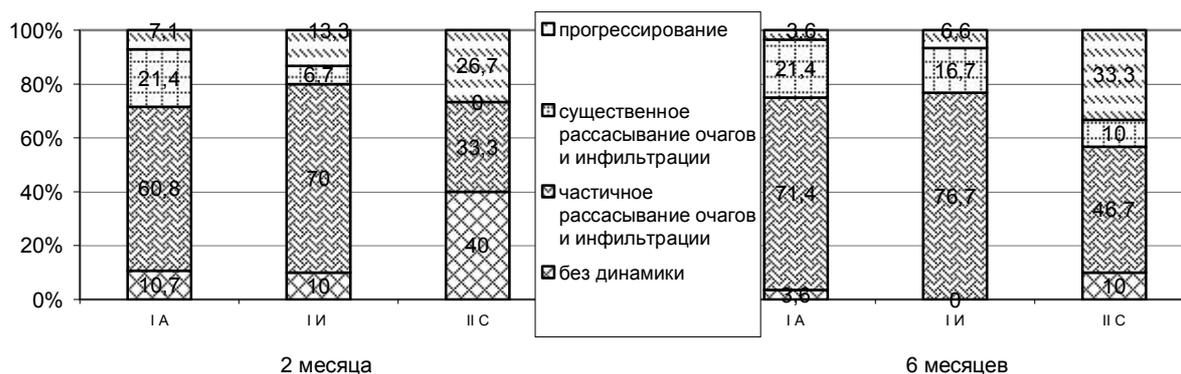


Рис. 7. Рентгенологическая динамика специфических изменений в группе IA, II и IC (через 2 и 6 месяцев наблюдения)

У пациентов групп IA и II достоверно чаще наблюдалось существенное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в лёгочной ткани в сравнении с группой IC, значительно реже наступало прогрессирование процесса ($p < 0,05$, χ^2). Различия в рентгенологической динамике между группами больных были еще более выраженными через 6 месяцев лечения. Неблагоприятное течение специфического процесса (отсутствие рентгенологической динамики, прогрессирование) достоверно чаще наблюдалось у больных с традиционной химиотерапией (группа IC) ($p < 0,05$, χ^2) (рис. 7).

При анализе ультразвуковых показателей перифокальной реакции плевральных листков у больных ОФТЛ выявлено, что ширина ПЛП и ВЛП до и после лечения не превышает показателей нормы. В процессе лечения у больных группы IA наблюдается уменьшение толщины как париетального (с $3,0 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$ до $2,7 \text{ мм} \pm 0,1 \text{ мм}$, $p < 0,05$, t), так и висцерального листков (с $0,81 \text{ мм} \pm 0,03 \text{ мм}$ до $0,73 \text{ мм} \pm 0,04 \text{ мм}$), в группе II существенных различий не найдено (до $2,3 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$, после $2,4 \text{ мм} \pm 0,1 \text{ мм}$, до $0,8 \text{ мм} \pm 0,03 \text{ мм}$ после

0,7 мм ± 0,03 мм, соответственно), у больных группы ПС, напротив, отмечается утолщение висцерального листка, т.е. усугубление перифокальной реакции (с 0,79 мм ± 0,03 мм до 0,87 мм ± 0,04 мм).

При сравнительной оценке длительности лечения в стационаре установлено, что ЛТТ А и Н с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения ускоряет излечение. Так срок пребывания в стационаре в группе IA меньше, чем в группе II (108,9 ± 14,9 и 120,1 ± 11,5 койко-дней, соответственно) и существенно короче, чем в группах сравнения ПС (151,6 ± 8,1 койко-день, $p < 0,05$, t) и ПР и (148,2 ± 12,5 койко-день, $p < 0,05$, t).

Результаты комплексного лечения в *отдаленном периоде* наблюдения (2 года) проанализированы у 84,2 %, в том числе у 91,3 % больных основных групп, у 83,3 % лиц групп ПС и у 75,6 % – ПР. Случаев смертельных исходов не зарегистрировано. Переводили в 3 ГДУ через год наблюдения чаще в группе IA (78,5 %) и в группе II (70 %), чем в группах сравнения ПС (53,3 %) и ПР (51,1 %) ($p < 0,05$, ϕ^*). Через 2 года клиническое излечение достигнуто в группе IA у 92,8 %, в группе II у 90 %, во ПС – у 83,3 %, во ПР – у 75,6 % больных. Более благоприятный характер остаточных изменений отмечался в группе IA (формировались МОИ в 92,3 % случаев при сравнении с ПС (60,0 %) и ПР (55,9 %) группами, $p < 0,05$, ϕ^*).

Таким образом, включение в состав III режима химиотерапии лимфотропного введения изониазида в сочетании с амброксолом и ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ОФТЛ в условиях ПС.

ВЫВОДЫ

1. Показатель заболеваемости туберкулёзом в пенитенциарной системе Пермского края в последние 10 лет достоверно снижался. В современных условиях в структуре клинических форм преобладали ограниченный инфильтративный и очаговый туберкулёз лёгких, без деструкции лёгочной ткани и бактериовыделения, однако склонные к неблагоприятному течению.

2. В эксперименте при лимфотропном введении изониазида облучение ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны инъекции увеличивает концентрацию изониазида в лёгочной ткани в 1,6 раз; оказывает сурфактантпротективный эффект (по возрас-

танию содержания общих фосфолипидов в экстрактах лёгких в 2,3 раза).

3. Лимфотропное введение амброксола и изониазида в сочетании с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения улучшает метаболизм лёгочного сурфактанта у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких (увеличивает уровень фосфатидилхолина в конденсатах выдыхаемого воздуха в 1,6 раз, коэффициент ФХ/КЛ – в 2 раза), способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов в лёгочной ткани (снижает содержание МДА в конденсатах выдыхаемого воздуха в 2 раза) и обуславливает более полное рассасывание воспалительных изменений.

4. Включение в схему стандартной химиотерапии лимфотропного введения изониазида и амброксола с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения позволило улучшить непосредственные результаты лечения по критерию существенного рассасывания очаговых и инфильтративных изменений на 45 %, только изониазида – на 35 % по отношению к группе сравнения; добиться снижения частоты прогрессирования специфического процесса в 1,2 раза; увеличить частоту перевода в 3 ГДУ через 1 год наблюдения на 25 %.

5. Лимфотропное введение амброксола и изониазида с ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких значительно уменьшало перифокальную воспалительную реакцию со стороны плевры, особенно на стороне поражения; по данным плевроэхографии отмечалось уменьшение толщины париетального (на 14 %) и висцерального (на 15 %) листков плевры по отношению к группе сравнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения больных очаговым и ограниченным инфильтративным туберкулёзом лёгких врачам-фтизиатрам гражданского здравоохранения и пенитенциарной системы рекомендуется на этапе стационарного лечения использовать лимфотропный способ введения изониазида (10 мг/кг массы тела) в составе III режима химиотерапии не менее 60 доз ежедневно и амброксола (7,5 мг) не менее 5 инъекций через день, чередуя зоны введения препарата (яремная, позадимечевидная, окологрудинная) с последующим облучением ЭМИ КВЧ λ 5,6 мм зоны введения в течение 15 минут после каждой инъекции.

2. Для объективной оценки состояния лёгочного сурфактанта у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких рекомендуется изучение коэффициента ФХ/КЛ в конденсате выдыхаемого воздуха с помощью тонкослойной хроматографии, его снижение (ФХ/КЛ<0,1) является показанием для сурфактантпротективной терапии, в частности для лимфотропного введения амброксола.

3. При ограниченных формах туберкулёза лёгких возможна перифокальная реакция плевральных листков. Дополнительным объективным и безопасным способом оценки эффективности лечения является определение толщины висцерального и париетального листков плевры, расстояния между ними при плевроэзографии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Цгоева Е. А.** Эффективность лимфотропных методов лечения у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких в условиях пенитенциарной системы // **Пермский медицинский журнал.** 2009. Т. 26, № 5. С. 40-44, автора – 0,63 п.л.

2. Пеленёва И. М., **Цгоева Е. А.**, Степанов С. А., Бурухина Л. В., Субботин А. В. Эпидемическая ситуация с туберкулёзом в пенитенциарной системе Пермского края // **Туберкулёз и болезни лёгких.** 2011. № 8. С. 18-22, автора – 0,13 п.л.

3. Пеленёва И. М., **Цгоева Е. А.** Сурфактантпротективный эффект лимфотропной терапии амброксолом у больных ограниченными формами туберкулёза лёгких в условиях пенитенциарной системы // **Естественные и технические науки.** 2009. № 5 (43). С. 167-171, автора – 0,31 п.л.

4. Пеленёва И. М., **Цгоева Е. А.** Результаты лимфотропного применения амброксола для патогенетической терапии у больных с ограниченными формами туберкулёза в условиях пенитенциарной системы // **Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии : матер. междунар. конф. Новосибирск, 2008.** С. 70-72, автора – 0,19 п.л.

5. Пеленёва И. М., **Цгоева Е. А.**, Субботин А. В. Туберкулёз в пенитенциарной системе Пермского края // **Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом : матер. Всерос. науч.-практ. конф. С-Петербург, 2011.**

С. 118-120, автора – 0,13 п.л.

6. **Цгоева Е. А.** Эффективность КВЧ-модуляции при лимфотропном введении изониазида у больных с ограниченными формами туберкулёза в условиях пенитенциарной системы // Актуальные вопросы клинической медицины : матер. науч. сессии молодых ученых. Пермь, 2008. С. 201-202., автора – 0,25 п.л.

7. **Цгоева Е. А.,** Пеленёва И. М. Возможность повышения эффективности лечения больных ограниченными формами туберкулёза лёгких с помощью лимфотропной терапии изониазидом и амброксолом в условиях пенитенциарной системы // Наука в пенитенциарной медицине : матер. VIII науч.-практ. конф. Кемерово, 2011. С. 30-31, автора – 0,13 п.л.

8. Пат. 2338524 С 1 Российская Федерация. Способ лечения больных инфилтративным туберкулёзом лёгких / Пеленёва И. М., Степанов С. А., **Цгоева Е. А.,** Кузнецов П. В.; Пермская государственная медицинская академия. 2007121984/14; заявл. 13.06.2007; опубл. 20.11.2008. Бюл. № 32. 4 с., автора – 0,13 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	амброксол
ВЛП	висцеральный листок плевры
ГДУ	группа диспансерного учета
ГЗ	гражданское здравоохранение
КВВ	конденсат выдыхаемого воздуха
КЛ	кардиолипид
ЛТТ	лимфотропная терапия
ЛУ	лимфатические узлы
ЛФХ	лизофосфатидилхолин
МДА	малоновый диальдегид
МОИ	малые остаточные изменения
ОФЛ	общие фосфолипиды
ОФТЛ	ограниченные формы туберкулёза лёгких
ПП	париетальный листок плевры
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПС	пенитенциарная система
ТСХ	тонкослойная хроматография
ФХ	фосфатидилхолин
ЭМИ КВЧ	электромагнитное излучение крайне высокой частоты
λ	длина волны
И	изониазид