

Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких

И.А. ВОЛЧЕГОРСКИЙ, П.Н. НОВОСЕЛОВ, Э.В. УШКАРЕВА

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния препарата ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 90 пациентов с впервые выявленным ИТЛ в фазе распада, получавших базовую противотуберкулезную терапию по I, IIб и IV режимам. Кроме того, 45 больным основной группы назначен ремаксол в дозе 400 мл, ежедневно внутривенно капельно, 45 пациентам контрольной — 400 мл 5% раствора глюкозы ежедневно внутривенно капельно. Всем пациентам проведено клинико-лабораторное и инструментальное (рентгенологическое) обследование в динамике.

Результаты. Включение препарата ремаксола в комплексное лечение больных ИТЛ повышало эффективность терапии, что выражалось в снижении гепатотоксичности этиотропных средств, уменьшении выраженности диспротеинемии и ускорении регресса деструкции в туберкулезных инфильтратах с последующим сокращением потребности во фтизиохирургической помощи. Включение ремаксола в стандартные схемы комплексного лечения больных ИТЛ способствовало более быстрой нормализации лабораторных показателей состояния печени и ускорению регресса деструктивных изменений в туберкулезных инфильтратах.

Заключение. Включение препарата ремаксола в комплексное лечение больных ИТЛ повышает эффективность терапии, способствует более быстрой нормализации лабораторных показателей состояния печени и ускорению регресса деструктивных изменений в туберкулезных инфильтратах, что снижает потребность во фтизиохирургической помощи.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, лечение, ремаксол.

Effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment for infiltrative pulmonary tuberculosis

I.A. VOLCHEGORSKY, P.N. NOVOSELOV, E.V. USHKAREVA

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

Aim. To investigate the effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT).

Subjects and methods. The results of treatment were analyzed in 90 patients with new-onset IPT in the phase of decay who received basic tuberculosis treatment regimens I, IIb, and IV. In addition, a study group of 45 patients used dropwise intravenous Remaxol 400 ml daily and a control group 45 patients had dropwise intravenous 5% glucose solution 400 ml daily. All the patients underwent clinical, laboratory and instrumental (X-ray) examinations over time.

Results. The incorporation of remaxol into the combination treatment of IPT enhanced the efficiency of therapy, which manifested as reductions in the hepatotoxicity of etiotropic drugs and in the degree of dysproteinemia and as accelerated destructive regression in tuberculous infiltrates with a subsequent decrease in the need for phthisiosurgical care. Remaxol included into the standard complex treatment regimens for IPT contributed to the rapid normalization of laboratory parameters of the liver and to the accelerated regression of destructive changes in the tuberculous infiltrates.

Conclusion. Incorporation of remaxol into the combination treatment of patients with IPT enhances the efficiency of its therapy, promotes the rapid normalization of laboratory indices of the liver and the accelerated regression of destructive changes in tuberculous infiltrates, which reduces the need for phthisiosurgical care.

Keywords: infiltrative pulmonary tuberculosis, treatment, Remaxol.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ИМТ — индекс массы тела
ИП — искусственный пневмоторакс
ИТЛ — инфильтративный туберкулез легких

ПП — пневмоперитонеум
ПТП — противотуберкулезные препараты
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ЩФ — щелочная фосфатаза
γ-ГТП — γ-глутамилтранспептидаза

Выраженная гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов (ПТП) существенно затрудняет надлежащую организацию этиотропной терапии во фтизиатрической практике [1]. Это касается не только ПТП основного ряда, но и препаратов резерва, предназначенных для преодоления лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* [2]. Данное обстоятельство позволяет предполо-

жить, что включение гепатопротекторов в схемы лечения больных туберкулезом может оказаться целесообразным не только для предотвращения лекарственных поражений печени, но и для увеличения эффективности терапии основного заболевания.

К числу гепатопротекторов, применяемых во фтизиатрии, относится препарат ремаксол (ООО «НТФФ «ПО-

ЛИСАН», Санкт-Петербург), активными компонентами которого являются янтарная кислота, меглюмин, инозин, метионин и никотинамид. Под действием препарата ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Гепатопротекторное действие ремаксола подтверждено в онкологии, фтизиатрии, гастроэнтерологии, токсикологии и хирургии на большом клиническом материале [3].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности включения препарата ремаксола на раннем этапе стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ).

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 90 больных — 39 (43,3%) мужчин и 51 (56,7%) женщина с впервые выявленным с ИТЛ в фазе распада (А15. и А16. по МКБ-10), получивших лечение в стационарных фтизиатрических отделениях ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2011—2013 гг.

Исследование носило характер проспективного, плацебо-контролируемого, рандомизированного. Критериями исключения являлись отказ от лечения, непереносимость ПТП, рецидив или обострение туберкулезного процесса с повторным развитием инфильтративного поражения легких, наличие внелегочных форм туберкулеза, сопутствующей патологии (сахарный диабет, онкологические и психические заболевания, острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровотока и острая воспалительная патология нетуберкулезной этиологии).

Все больные получали базовую противотуберкулезную химиотерапию по I, II и IV режимам, патогенетическое лечение (витамины, общеукрепляющие средства, физиотерапию). По показаниям у 58 (64,4%) больных проведена коллапсотерапия. Фаза интенсивной терапии проходила в условиях стационара, фаза долечивания — амбулаторно. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю (основную) группу включили 45 больных, дополнительно к базовой терапии получивших ежедневно внутривенно капельно 400 мл ремаксола, 45 пациентов 2-й группы (контрольной) получили ежедневно внутривенно капельно 400 мл 5% раствора глюкозы. Длительность инфузионной терапии в обеих группах составила 10 дней.

Группы больных оказались сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), клинико-рентгенологическим параметрам, частоте бактериовыделения, характеру базисной ПТТ, спектру устойчивости *M. tuberculosis* к ПТП (табл. 1). Исключение составили порядковые показатели «одышки», которые у больных 1-й группы были достоверно ниже, чем во 2-й ($p=0,035$), а также активность циркулирующей щелочной фосфатазы ($p=0,011$). Кроме того, частота применения пневмоперитонеума в 1-й группе пациентов на 20% превышала таковую во 2-й группе ($p=0,05$). Исходные различия подобного рода допускаются в контролируемых испытаниях лекарств при условии стандартизации групп по основным клиническим параметрам [4], которые в данном случае представлены интегральными показателями рентгенологических и клинических проявлений ИТЛ.

Комплексное обследование и лечение больных, включенных в исследование, проводили в соответствии с регламентирующим приказом Минздрава России [5] в динамике лечения. Об-

следование включало стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, определение *M. tuberculosis* в мокроте (бактериоскопическим и стандартным бактериологическим методами [5]), определение гемограммы (общее число лейкоцитов — СОЭ), биохимических показателей (общий билирубин, тимоловая проба, аланинаминотрансфераза — АлАТ, аспартатаминотрансфераза — АсАТ, щелочная фосфатаза — ЩФ, γ -глутамилтранспептидаза — γ -ГТП [6]). Учет рентгенологических проявлений и клинических симптомов ИТЛ осуществляли с помощью шкал ординальной квантификации [7].

Через 2 и 4 мес от начала терапии оценивали динамику ординальных показателей рентгенологических проявлений экссудативно-деструктивного процесса и клинической симптоматики ИТЛ, а также сопутствующие сдвиги частоты бактериовыделения, изменения параметров общего анализа крови и биохимических показателей состояния печени. Дополнительно регистрировали частоту формирования показаний к фтизиохирургическому лечению к исходу 12-месячного курса лечения.

Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002) и 30 (Токио, 2004). От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-17.0. Качественные (номинальные) показатели, характеризующие сформированные группы пациентов, выражали абсолютным числом больных, обладающих изучаемыми признаками. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О динамике интервальных и ординальных показателей в процессе лечения судили по средним величинам сдвига исследуемых параметров от исходного уровня. Статистическую значимость различий между связанными выборками оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Влияние ремаксола на динамику изучаемых показателей в процессе лечения оценивали по статистически значимым межгрупповым различиям с помощью критерия *U* Манна-Уитни. Межгрупповые сопоставления по качественным (номинальным) параметрам осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона (при наличии частот менее 5 применяли точный критерий Фишера). Анализ динамики номинальных показателей (наличие *M. tuberculosis* в мокроте) проводили по критерию χ^2 Мак-Немара. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных пациентов выявил, что на начальном этапе исследования в легких пациентов выявлялись туберкулезные инфильтраты средней интенсивности с размытыми контурами и наличием деструкции во всех случаях. У 83 (92,2%) пациентов регистрировались очаги отсева в легочной ткани, у 9 (10%) в туберкулезный процесс была вовлечена плевра. Наиболее часто — у 76 (84,4%) пациентов — наблюдались односторонние туберкулезные поражения, значительно реже в обоих легких — у 14 (15,6%) больных.

Наряду с рентгенологическими признаками ИТЛ у 59 (65,5%) больных зарегистрировано выделение *M. tuberculosis*, в 21 (35,6%) случае выделенные штаммы возбудителя

Сведения об авторах:

Волчегорский Илья Анатольевич — д.м.н., проф., ректор, зав. каф. фармакологии, засл. деят. науки РФ

Ушкарева Элеонора Валерьевна — заоч. асп. каф. фармакологии и фтизиатрии, врач-фтизиатр ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Контактная информация:

Новоселов Павел Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. фтизиатрии; 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64; e-mail: novoselovpavel@mail.ru

Таблица 1. Анализ сопоставимости групп больных ИТА

Показатель	Контрольная группа (n=45)	Основная группа (n=45)	p
Возрастно-половые характеристики:			
возраст	28,89±1,23	32,42±1,77	0,240
пол: м/ж	19/26	20/25	0,832
ИМТ, кг/м ²	2,1±0,40	1,98±0,36	0,76
Рентгенологические проявления ИТЛ с распадом, частота обнаружения <i>M. tuberculosis</i> в мокроте:			
двусторонний процесс	8	6	0,561
правое легкое	21	26	0,291
левое легкое	16	13	0,499
наличие очагов отсева в легочной ткани	41	42	0,694
вовлечение плевры в туберкулезный процесс	7	2	0,079
поражение бронха (туберкулезное)	8	7	0,777
бактериовыделение	28	31	0,660
Устойчивость <i>M. tuberculosis</i> к ПТП:			
монорезистентность	0	5	0,070
полirezистентность	0	4	0,116
множественная лекарственная устойчивость	7	5	0,535
суммарный показатель лекарственной устойчивости	7	14	0,081
Базисная противотуберкулезная терапия:			
I режим ХТ	34	38	0,292
IIb режим ХТ	4	3	0,694
IV режим ХТ	7	4	0,334
изониазид	39	35	0,270
феназид	2	2	1,0
рифампицин	38	38	1,0
рифабутин	4	1	0,167
пиразинамид	40	44	0,091
этамбутол	39	43	0,138
канамицин	2	7	0,079
протионамид	11	7	0,292
ПАСК	6	4	0,502
офлоксацин	4	8	0,215
левофлоксацин	9	8	0,778
капреомицин	7	4	0,499
циклосерин	6	4	0,334
Патогенетическая терапия и физиолечение:			
пиридоксин (витамин В ₆)	40	43	0,238
силибинин (карсил)	43	39	0,138
эссенциале	8	2	0,044
гептрал	3	0	0,078
полиоксидоний	1	1	1,0
физиолечение (внутриорганный электрофорез)	41	44	0,167
Коллапсотерапия:			
коллапсотерапия	33	25	0,078
ИП	0	1	0,315
ПП	33	24	0,050
Сочетание ИП и ПП	3	5	0,459

Примечание. Возраст больных, а также ИМТ представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия *U* Манна—Уитни; все остальные показатели представлены числом больных, у которых выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона (при наличии частот менее 5 применялся точный критерий Фишера); показатели лекарственной устойчивости определяли для больных, у которых выделение *M. tuberculosis* обнаружено при посеве мокроты (45 пациентов); при одновременном наличии устойчивости к изониазиду и рифампицину констатировали множественную лекарственную устойчивость; при устойчивости к двум препаратам и более — полirezистентность, при устойчивости к одному препарату — монорезистентность; ИП — искусственный пневмоторакс, ПП — пневмоперитонеум.

имели лекарственную устойчивость, в том числе 12 (57,1%) культур — множественную.

Практически все пациенты предъявляли жалобы неспецифического характера, связанные с такими симпто-

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей в зависимости от схемы терапии

Показатель	Контрольная группа (n=45)		Основная группа (n =45)	
	исходно	выраженность изменений ¹ от исходного уровня к 2 мес	исходно	выраженность изменений от исходного уровня к 2 мес
Клинические проявления ИТЛ, баллы²:				
кашель	1,04±0,16	0,96±0,15*	0,89±0,12	0,69±0,09
потливость	0,36±0,08	0,33±0,08	0,33±0,08	0,29±0,07
слабость	0,42±0,08	0,40±0,08	0,49±0,09	0,40±0,07
температура тела	0,51±0,08	-0,51±0,08	0,51±0,09	0,47±0,08
боли в грудной клетке	0,33±0,07	0,33±0,07	0,36±0,07	0,36±0,07
одышка ³	0,07±0,04	0,07±0,04	0,24±0,07	0,22±0,06
кровь в мокроте	0	0	0,04±0,03	0,04±0,03
снижение массы тела за последние 3 мес (со слов больного)	0,42±0,11	0,31±0,08*	0,47±0,10	0,36±0,07
интегральный суммарный показатель	3,07±0,42	2,82±0,40*	3,33±0,51	2,82±0,38
Гематологические параметры:				
лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,07±0,40	0,59±0,41*	6,68±0,28	0,89±0,29
эозинофилы, %	3,56±0,43	-0,60±0,68*	2,53±0,26	-1,22±0,46
палочкоядерные, %	4,82±0,40	1,71±0,57*	5,51±0,47	1,24±0,50
сегментоядерные (%)	50,62±1,51	2,18±1,90*	52,02±1,42	0,29±1,70
лимфоциты, %	32,29±1,52	-2,56±1,93*	31,24±1,55	0,11±1,44
моноциты, %	7,53±0,53	-1,42±0,77*	7,93±0,40	-1,09±0,70
СОЭ, мм/ч	8,98±1,00	2,36±1,34*	11,56±1,10	5,47±1,11**
Биохимические показатели состояния печени:				
общий билирубин, мкмоль/л	10,80±1,12	1,57±1,18*	10,19±1,05	1,93±0,89
прямой билирубин, мкмоль/л	2,18±0,33	-0,65±0,95*	2,30±0,44	0,73±0,39
тимоловая проба, ед. SH	1,27±0,17	-0,28±0,23*	1,67±0,26	0,28±0,16**
АлАТ, ед/л	26,33±3,50	-38,71±15,75*	43,00±11,40	-4,70±13,43
АсАТ, ед/л	23,88±1,59	-28,42±10,61*	37,97±9,42	-6,72±8,63
ЩФ, ед/л ⁴	129,16±8,62	-6,87±8,42*	101,07±7,49	-1,87±6,95
γ-ГТП, ед/л	33,96±3,64	-6,94±3,77*	32,74±4,90	6,15±4,86

Примечание. Здесь и в табл. 3: ¹ — выраженность сдвигов от исходного уровня во всех случаях рассчитывали как разницу между исходной величиной показателя и его конечным значением; данная величина в случае снижения показателя является положительной, а в случае повышения отрицательной; ² — квантифицированная оценка клинических симптомов в баллах проводилась по ординальной шкале И.А. Волчегорского и др. (2007), данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); ³ — на начальном этапе выраженность одышки в контрольной группе существенно ниже, чем в основной ($p=0,035$) по критерию *U* Манна—Уитни; ⁴ — на начальном этапе уровень ЩФ в контрольной группе существенно ниже, чем в основной ($p=0,011$), по критерию *U* Манна—Уитни. * — различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями в контрольной и основной группах ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона); Здесь и в табл. 3. ** — различия статистически значимы между контрольной и основной группами ($p<0,05$; критерий *U* Манна—Уитни).

мами, как кашель, наличие крови в мокроте, одышка, боль в грудной клетке, снижение массы тела в течение последних 3 мес, потливость и слабость (табл. 2).

Через 2 мес от начала комплексного лечения у больных контрольной группы отмечена практически полная редукция клинических проявлений ИТЛ на фоне более чем 30% снижения интегрального показателя его рентгенологической симптоматики (см. табл. 2; табл. 3).

На этом фоне наблюдалось достоверное уменьшение СОЭ, а также общего содержания лейкоцитов со снижением процентной доли палочко- и сегментоядерных нейтрофилов при одновременном увеличении относительно числа эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о несомненной эффективности базовой этиотропной терапии ИТЛ.

Анализ динамики биохимических маркеров в течение первых 2 мес лечения выявил признаки обусловленного применением ПТП цитолитического и холестатического поражения печени с сопутствующей диспротеинемией [8], характеризующиеся увеличением активности трансаминаз относительно исходного уровня (на 147% АлАТ и на 119% АсАТ), увеличением активности ферментативных маркеров холестаза (на 5,3% для ЩФ и на 20% для γ-ГТП), достоверным ростом концентрации прямого билирубина и показателя тимоловой пробы (в 1,3 и 1,2 раза соответственно).

У пациентов основной группы в течение первых 2 мес лечения отмечена выраженная положительная динамика тимоловой пробы — снижение ее среднего уровня, в то время как в контрольной группе зарегистрировано его нарастание (см. табл. 2). Кроме того, включение ремасола в

Таблица 3. Динамика рентгенологической симптоматики и бактериовыделения в зависимости от схемы терапии

Показатель	Контрольная группа (n=45)			Основная группа (n=45)		
	исходно	выраженность изменений ¹ от исходного уровня		исходно	выраженность изменений от исходного уровня	
		к 2 мес	к 4 мес		к 2 мес	к 4 мес
Рентгенологические симптомы ИТЛ, баллы ² :						
число инфильтратов	1,80±0,11	0,42±0,07*	1,04±0,14*	1,84±0,11	0,53±0,10	1,27±0,13
размеры инфильтратов	1,47±0,10	0,40±0,08*	0,89±0,12*	1,29±0,08	0,31±0,08	0,78±0,08
контуры инфильтратов	1,98±0,02	0,36±0,09*	1,24±0,11*	2,00±0,00	0,27±0,09	1,44±0,10
интенсивность инфильтрации	1,73±0,07	0,00±0,06*	0,51±0,16*	1,71±0,68	0,04±0,07	0,73±0,16
связь с корнем	0,22±0,06	0,02±0,02*	0,16±0,06	0,36±0,07	0,11±0,05	0,24±0,07
характер распада в инфильтрате	1,53±0,08	0,69±0,11*	0,87±0,14*	1,42±0,09	0,53±0,09	0,96±0,09
размер распада	1,67±0,12	0,76±0,09*	1,07±0,10*	1,71±0,10	0,93±0,07	1,33±0,08**
количество деструкций	1,27±0,07	0,64±0,09*	0,89±0,09*	1,42±0,09	0,76±0,11	1,13±0,10
интенсивность очагов	1,29±0,09	0,11±0,05*	0,40±0,08*	1,42±0,09	0,22±0,09	0,42±0,07
очаги	1,82±0,09	0,13±0,05*	0,82±0,09*	1,82±0,09	0,27±0,07	0,93±0,07
поражение плевры	0,20±0,08	0,09±0,04*	0,09±0,04*	0,04±0,03	0	0
суммарный показатель	15,96±0,75	5,09±0,45*	8,93±0,63*	15,56±0,59	4,78±0,41	9,93±0,55
Показатели прекращения выделения <i>M. tuberculosis</i> с мокротой ³						
	Контрольная группа (n=28)			Основная группа (n=31)		
	через 2 мес	через 4 мес	через 6 мес	через 2 мес	через 4 мес	через 6 мес
Частота прекращения бактериовыделения (абс. число случаев)	40% (12)*	70% (21)*	83,3% (25)*	43,3% (13)	76,7% (23)	86,7% (26)
Сроки прекращения бактериовыделения, мес		3,90±0,53			3,70±0,55	

Примечание. ³ — перед началом терапии число бактериовыделителей в контрольной группе составляло 28, в основной — 31; оценку различий по частоте выделения *M. tuberculosis* с мокротой относительно исходных величин проводили с помощью критерия χ^2 Мак-Немара; * — различия достоверны по сравнению с исходными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$; по парному критерию Вилкоксона для порядковых показателей и по критерию χ^2 Мак-Немара для номинальных показателей).

схему лечения в 2,3 раза увеличило выраженность снижения СОЭ за первые 2 мес лечения ИТЛ. Это может быть обусловлено корректирующим действием препарата на диспротеинемиию, так как оба показателя косвенно отражают соотношение альбумин/глобулин, снижающееся при нарушении альбуминпродуцирующей функции печени и/или возрастании уровня глобулиновых белков при воспалительном процессе безотносительно его локализации [9].

Благоприятное влияние ремаксоло на динамику тимоловой пробы и СОЭ в определенной степени связано как с гепатопротекторным действием препарата, так и с его способностью корректировать экссудативно-деструктивные процессы в туберкулезных инфильтратах.

В динамике наблюдения к концу первых 2 мес комплексного лечения больных ИТЛ не выявлено статистически значимого влияния препарата на выраженность сдвигов гиперферментемии. Анализ динамики изменений активности γ -ГТП выявил, что к концу лечения средний показатель активности γ -ГТП у больных основной группы ($26,60 \pm 2,03$ ед/л) оказался достоверно ниже исходной ($32,74 \pm 4,9$ ед/л; $p = 0,0001$ по парному критерию Вилкоксона) в данной группе, так и соответствующего конечного показателя в контрольной группе ($40,90 \pm 3,90$ Е/л; $p = 0,0001$ по критерию *U* Манна—Уитни). Полученные

данные отражают способность ремаксоло ограничивать развитие индуцированного лекарственными препаратами холестатического процесса, одним из ферментных маркеров которого является γ -ГТП. При этом не отмечено влияния препарата на активность трансаминаз, являющихся маркерами цитолитического поражения печени, что может быть объяснено длительным (50-дневным) интервалом между завершением курсового применения ремаксоло и проведением анализа крови. Следует учитывать, что весь 50-дневный период пациенты продолжали получать ПТП с высоким гепатотоксическим потенциалом, и это дает основания предполагать, что снижение активности γ -ГТП под влиянием ремаксоло представляет собой лишь «след» его гепатопротекторного действия, максимально выраженного в ранние сроки после завершения курсового введения препарата [9].

Анализ динамики рентгенологических данных (см. табл. 3) выявил, что на фоне выраженного статистически значимого уменьшения всех рентгенологических симптомов ИТЛ ($p = 0,0001 - 0,001$) включение в схему лечения ремаксоло ускорило уменьшение на 24,3% размера очагов распада в туберкулезных инфильтратах ($p = 0,0001$). Возможно, это связано с наличием в составе препарата инозина, назначение которого в начале комплексного лечения туберкулеза легких оптимизирует репаративные про-

цессы и препятствует развитию деструкции в зонах специфического воспаления [10]. Кроме того, сукцинат, также входящий в состав ремаксолола, повышает эффективность этиотропного лечения ИТЛ, что подтверждено ускорением разрешения неспецифического инфекционно-воспалительного процесса при местном применении изолированного производного янтарной кислоты у больных хроническим генерализованным пародонтитом [11].

Позитивное влияние ремаксолола на эффективность комплексного лечения больных ИТЛ не связано с потенцированием действия ПТП, что подтверждается отсутствием изменений показателей прекращения бактериовыделения (см. табл. 3).

Действие ремаксолола носило отсроченный характер, достигало уровня статистической значимости через 4 мес от начала комплексного лечения и существенно снижало частоту показаний к фтизиохирургическому вмешательству в процессе лечения ИТЛ. Так, через 12 мес от начала лечения в контрольной группе показания к хирургическому лечению сформировались у 20 (44,4%) больных, а в основной группе — у 11 (24,4%; $p=0,038$ по точному критерию Фишера).

При этом структура показаний к торакальным вмешательствам в обеих группах статистически однородна: туберкуломы у 12 и 7 (60 и 63,6% соответственно; $p=0,577$) больных; кавернозный туберкулез легких у 4 и 1 (20 и 9,1% соответственно; $p=0,405$) и фиброзно-кавернозный туберкулез легких у 4 и 3 (20 и 27,3% соответственно; $p=0,484$).

Заключение

Включение препарата ремаксолола в комплексное лечение больных ИТЛ в фазе распада повышает эффективность терапии, что выражается в снижении гепатотоксичности этиотропных средств, уменьшении выраженности диспротеинемии и ускорении регресса деструкции в туберкулезных инфильтратах с последующим сокращением потребности во фтизиохирургической помощи. Полученные данные позволяют рекомендовать включить ремаксолол в схемы терапии впервые выявленного ИТЛ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин В.Ю. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*. М.: Медицинское информационное агентство; 2007:248.
2. Мишин В.Ю., Аксенова К.И., Наумова А.Н., Кононец А.С., Голубева Л.Н., Мязишева Т.В., Хорошилова Н.Е. Нежелательные лекарственные реакции при лечении больных туберкулезом резервными противотуберкулезными препаратами. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(2):43-44.
3. *Ремаксол: эксперимент и клиника. Сборник научных работ*. Под ред. Пересадына Н.А. СПб.; 2014.
4. Двойрин В.В., Клименков А.А. *Методика контролируемых клинических испытаний*. М.: Медицина; 1985:144.
5. Приказ Минздрава России №109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М.; 2003.
6. Абдуллаев Р.Ю., Ваниев Э. В., Каминская Г.О. Оценка функционального состояния печени у больных в первые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II режимов химиотерапии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009;2:57-61.
7. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Астахова Т.В. Ординальная оценка рентгенологических и клинических проявлений инфильтративного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007;9:33-37.
8. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Коваленко А.Л., Васильева С.Н., Романцов М.Г. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксолола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(1-2):12-16.
9. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012;83(2):62-69.
10. Александрова А.Е., Борисова Л.Е., Васильев А.В. Результаты использования рибоксина в комплексной терапии больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1989;9:28-33.
11. Волчегорский И.А., Корнилова Н.В., Бутюгин И.А. Сравнительный анализ эффективности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в лечении хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2010;15(4):55-60.

Поступила 14.10.2015