

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра туберкулеза

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
МЕТИЛДИОКСОТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН
СУЛЬФОНИЗОНИКОТИНОИЛ ГИДРАЗИДА
(ТУБОСАН)
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Методические рекомендации для врачей-фтизиатров

Ростов-на-Дону
2018

УДК 616-002.5-053.2/59075.8

ББК 57.33я7

П 26

Эффективность применения метилдиоксотетрагидропиримидин сульфони-
зоникотиноил гидразида (Тубосан) в комплексной терапии туберкулеза
легких. Методические рекомендации для врачей-фтизиатров/ сост.: Л.А.
Шовкун, Е.Д. Кампос, Н.А. Володько; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава Рос-
сии, кафедра туберкулеза. - Ростов н/Д

Методические рекомендации предназначены для врачей-фтизиатров. В
методических рекомендациях раскрыты особенности фармакодинамики,
фармакокинетики, эффективность применения препарата метилдиок-
сотетрагидропиримидин сульфони-зоникотиноил гидразида (Тубосан) в
комплексной терапии туберкулеза легких, его влияние на частоту побоч-
ных реакций при антибактериальной терапии.

Составители:

Шовкун Л.А., главный внештатный специалист фтизиатр Южного феде-
рального округа, зав. кафедрой туберкулеза РостГМУ, доктор медицин-
ских наук, профессор, ассистенты кафедры: Кампос Е.Д., Володько Н.А.

Рецензенты:

Чубарян В.Т., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фтизи-
атрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России.

Стрельцова Е.Н., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой
фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный меди-
цинский университет» Минздрава России.

Печатается по решению редакционного издательского совета ФГБОУ ВО
РостГМУ Минздрава России.

Утверждено на заседании Центральной методической комиссии ФГБОУ
ВО РостГМУ Минздрава России. Протокол № 5 от 04.02.2018 г.

© ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2018

Важнейшей задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных туберкулезом. Одним из решений ее является сочетание комплексной антибактериальной терапии со средствами неспецифического патогенетического воздействия, что позволяет ускорить обратное развитие воспаления, стимулировать репаративные процессы в организме, предотвратить формирование выраженных остаточных изменений [8,10,17,18,19]. Таким образом, возникает необходимость в поиске нового класса препаратов, обладающих многофункциональным действием. Одним из таких препаратов является Тубосан (метилдиокситетрагидропиримидин сульфонионикотиноил гидразид), который обладает иммуномодулирующими свойствами. Кроме того, препарат обладает способностью воздействовать на процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Он производится из субстанции «Кристафон» [22], идентичной субстанции «Изофон» [3], зарегистрированной в 1999 г. Прототипом для создания метилдиоксидегидропиримидин сульфонионикотиноил гидразида явился Диуцифон (пара-пара-бис-2,4-диоксо-6-метилпиримидинил-5-сульфонамодифенилсульфон) – уникальный препарат, синтезированный в Институте органической и физической химии АН СССР и использовавшийся для эффективного лечения вторичных иммунодефицитов, в том числе при инфекционных (лепра, туберкулез, сифилис, хламидийная инфекция и др.) и гнойно-воспалительных заболеваний, за счет воздействия на все звенья иммунитета: Т- и В-клеточное звено, усиление фагоцитоза, стимулирование обменных и репаративных процессов [2,24]. Кафедра туберкулеза РостГМУ с 1983 года занимается изучением влияния Диуцифона на репаративные процессы в легких у больных туберкулезом. Применение диуцифона у больных туберкулезом способствует сокращению сроков лечения, числа осложнений и прекращению выделения МБТ [1].

Фармакологическое действие

В доклинических исследованиях показано противотуберкулезное действие Тубосана *in vitro*: установлена бактерицидная активность препарата в концентрации 60-80 мкг/мл в отношении изониазид – чувствительных штаммов МБТ и бактериостатическая активность препарата в концентрации 60-80 мкг/мл в отношении изониазид – резистентных штаммов МБТ [14,16]. Клинические исследования подтвердили эффективность препарата в комплексном лечении больных остро прогрессирующими и деструктивными формами туберкулеза, в том числе при наличии устойчивости к изониазиду [12,15,23,29].

Иммуномодулирующее действие проявляется в воздействии на Т- и В-клеточное, а также фагоцитарное звено иммунитета. При его применении увеличивается количество Т-лимфоцитов, улучшается соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, повышается фагоцитарная активность мононуклеарных клеток, наблюдается активация натуральных киллеров и цитотоксических клеток, уничтожающих зараженные микобактериями макрофаги. Усиливается синтез РНК, что оказывает положительное действие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Препарат воздействует на рецепторное поле лимфоцитов, что способствует улучшению клеточной кооперации. Происходит активация клеток, вырабатывающих ИЛ-2 и значительное увеличение секреции ими этого цитокина [14].

В доклинических исследованиях на модели вторичного иммунодефицита у белых мышей, вызванного голоданием, было выявлено анаболическое действие Тубосана, что дает возможность применения препарата у больных с тяжелыми формами туберкулеза, выраженной интоксикацией и дефицитом веса [12,15].

В свою очередь, есть основания предполагать наличие у Тубосана способности оказывать воздействие не только на показатели иммунного и цитокинового статуса, но и на систему свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Наличие сульфоновой группы, метильной группы, а также азота в структуре пиримидина, в силу неспаренности электронов обладающего электрон-донорными свойствами, дает основание предполагать возможность проявления как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств. В литературе имеются сведения об антиоксидантных свойствах сульфонов [25,26]. Антиокислительная активность метилдиоксотетрагидропиримидина может быть обусловлена сходством структуры с пиридином (наличие электрон-донорного азота в гетероцикле), производные которого проявляют выраженные антиоксидантные свойства. Показано, что производные 1,4-дигидропиримидина с высокой скоростью реагируют с самыми реакционноспособными гидроксильным радикалом и супероксиданион-радикалом [5].

С другой стороны, метилдиоксотетрагидропиримидин, подвергаясь деметилированию, предположительно, может монополизовать микросомальную цепь окисления и тем самым блокировать НАДФ-зависимое перекисное окисление липидов [4].

Нельзя исключить и возможность прооксидантного действия Тубосана. Известно, что при взаимодействии с перекисью водорода пиримидиновые основания образуют оксид азота – одну из самых мощных биологически активных форм, обладающих бактерицидными свойствами [4]. Оксид

азота может взаимодействовать с глутатионом с образованием нитрозо-глутатиона, который обладает большой устойчивостью в биологических средах, может проникать внутрь клеток и выступать в качестве донора радикала оксида азота [6,7,9,20,21], что обеспечивает его бактерицидное действие в отношении внутриклеточных микроорганизмов, к которым относится *M. tuberculosis*, и вносит свой вклад в терапевтический эффект Тубосана.

Проведенные клинические исследования подтвердили положительное влияние Тубосана на процессы СРО у больных туберкулезом легких, проявившееся в снижении активности миелопероксидазы и повышении активности внутриклеточной каталазы и супероксиддисмутазы, что свидетельствует о повышении уровня антиоксидантной защиты клеток и снижении интенсивности оксидативных процессов [11,29].

Способность Тубосана оказывать модулирующее действие на иммунный и цитокиновый статус, активировать фагоцитоз, уменьшать интенсивность свободно-радикального окисления и усилить антиоксидантную защиту клеток создает предпосылки для его использования в комплексной терапии больных туберкулезом.

Наличие сульфоновой группы в препарате способствует усилению действия других антибиотиков, в т.ч. аминогликозидов, рифампицина, макролидов, цефалоспоринов [14].

Тубосан относится к IV классу токсичности «Относительно безвредные вещества». Изучение острой токсичности на белых мышах и белых крысах показало, что величины токсических доз метилдиокслтетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразида превышают уровень 15000 мг/кг массы тела, в то время как ЛД50 изониазида составляет 150 мг/кг. При исследовании субхронической токсичности также не было выявлено негативного действия препарата. В концентрации 60, 120, 800, 1200 мг/л препарат не проявляет мутагенных и митозмодифицирующих свойств, не обладая, таким образом, генотоксической активностью [14,16]. В испытаниях препарата на белых мышах, аналогичным образом не определялась канцерогенная, эмбриотоксическая и тератогенная активность Тубосана.

Двойное действие Тубосана в сочетании с низкой токсичностью повышает клиническую эффективность противотуберкулезной терапии у лиц с нарушениями в иммунном статусе. Иммуностропный и антиоксидантный эффекты при клиническом применении усиливают друг друга, что повышает эффективность элиминации возбудителя с одновременной стимуляцией репаративных процессов. Восстановление иммунного статуса также препятствует развитию или усилению лекарственной устойчивости МБТ [13,16,28].

Фармакокинетика и режим дозирования

После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, ТСmax в крови достигается через 3-6 ч, терапевтическая концентрация поддерживается в течение 12–18 ч. Выводится через ЖКТ — 50%. Тубосан назначают взрослым:

- с профилактической целью в течение 5-10 дней по 200 мг через 12 часов 2 раза в сутки;
- при ОРВИ, гриппе, парагриппе и других респираторных инфекциях по 200 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 2-3 недель;
- при хронических неспецифических заболеваниях легких, хламидиозе по 200 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 30 дней;
- при бактериальном простатите по 200 мг через 8 часов 3 раза в сутки. Курс лечения - 3 недели, при упорном течении заболевания - до 6 недель со снижением суточной дозы до 400 мг;
- при микобактериозах (туберкулез, лепра) по 200 мг через 8 часов 3 раза в сутки до 6 месяцев.

Тубосан принимают за 30 мин до еды или через 2 часа после еды. Несовместимости Тубосана с пищевыми продуктами не отмечено.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет.

Взаимодействие

Возможно одновременное применение Тубосана с другими средствами специфической и неспецифической терапии (антибиотиками, противотуберкулезными препаратами, бронхолитиками, в том числе и β 2-агонистами, глюкокортикостероидами, антиоксидантами, антикоагулянтами, вазодилататорами).

Показания

Таким образом, препарат Тубосан может быть рекомендован к использованию в составе комплексного лечения больных туберкулезом в следующих случаях:

1. Впервые выявленный деструктивный туберкулез
2. Прогрессирующее и остро прогрессирующее течение туберкулеза
3. Торпидное течение заболевания на фоне терапии, обострения на фоне лечения, обострения на фоне лечения, тенденция к формированию хронического деструктивного процесса
4. Химиотерапия на фоне применения глюкокортикостероидов
5. Выявление лабораторных признаков иммунодефицита у больных туберкулезом.

Форма выпуска

Капсулы: метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид – 200 мг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТУБОСАНА ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Целью настоящего исследования является оценка клинической эффективности препарата Тубосана, влияния на частоту возникновения токсических побочных реакций для возможности его использования как многофункционального средства при туберкулезе.

Материалы и методы:

С целью оценки клинической эффективности и частоты побочных токсических реакций при использовании препарата Тубосан было обследовано 90 пациентов с активным инфильтративным туберкулезом органов дыхания, которые были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения. Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Сбор жалоб, физикальное обследование (выраженность основных жалоб оценивалась по вербальной аналоговой шкале: 0 – жалоба отсутствует, 1 – слабо выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – резко выражена).

2. Клинико-биохимические методы - общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимического исследования крови (билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, эффективный С-реактивный белок);
3. Лучевые методы – рентгенография, спиральная компьютерная томография;
4. Микробиологические методы – световая микроскопия мазка мокроты с окраской по Цилю-Нильсену, культуральные методы – посев на среду Левенштейна-Йенсена и BACTEC MGIT 960.
5. Молекулярно-генетические методы – ТБ-Биочип.
6. Иммунологические методы:
 - оценка иммунного статуса (определение популяционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD95+), иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8); показателей гуморального звена иммунитета (циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgA, IgM, IgG, IgE), определение активности макрофагального звена путем постановки НСТ-теста);
 - оценка цитокинового профиля (интерлейкин-2, интерлейкин-4, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ);
7. Оценка состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, миелопероксидаза в нейтрофилах, интенсивность хемиллюминисценции плазмы крови, супероксиддисмутаза в эритроцитах).
8. Ультразвуковое исследование печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся через 4 месяца.

В основную группу и в группу сравнения вошли по 45 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к антибактериальным препаратам.

Все пациенты получали основной курс химиотерапии в соответствии со стандартными режимами, регламентированными приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014г. МЗ РФ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза

органов дыхания» (I режим).

Тубосан назначали в основной группе по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день, в течении 4 месяцев. В дальнейшем пациенты получали лечение согласно стандартному режиму.

Возникающие токсические реакции купировались стандартными методами патогенетического лечения в обеих группах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы MicrosoftOfficeExcel 2007 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Сравнительный анализ частоты и выраженности клинических симптомов представлен в таблице 1. До лечения у больных основной группы и группы сравнения статистически достоверных различий по оцениваемым симптомам не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, по частоте и выраженности клинических симптомов, сравниваемые группы были однородны.

Таблица 1 - Выраженность клинических симптомов у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана (средняя выраженность симптома в баллах)

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Слабость	1,6 [1,4-1,9]*	0,1 [0-0,2]*, **	1,7 [1,5-2,0]*	1,1 [0,8-1,4]*, **
2	Лихорадка	1,1 [0,9-1,3]*	0,1 [0-0,2]*, **	1,2 [1,0-1,4]*	0,6 [0,4-0,9]*, **
3	Кашель	1,9 [1,7-2,1]*	0,4 [0,3-0,5]*, **	1,8 [1,6-2,1]*	0,9 [0,7-1,2]*, **

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
4	Выделение мокроты	1,8 [1,6-2,0]*	0,3 [0,2-0,4]*, **	1,8 [1,6-2,0]*	0,8 [0,6-1,0]*, **
5	Одышка	1,1 [0,7-1,5]*	0,1 [0-0,2]*, **	1,1 [0,7-1,4]*	0,5 [0,4-0,6]*, **
6	Боли в грудной клетке	0,8 [0,5-1,0]*	0,1 [0-0,2]*, **	1,0 [0,7-1,3]*	0,4 [0,2-0,7]*, **
7	Кровохарканье	0,4 [0,2-0,6]*	0*	0,4 [0,3-0,6]*	0*

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

До начала лечения в группе сравнения общая слабость отмечалась у 39 пациентов (86,7% [95% ДИ:73,2-94,9]). Через 2 месяца лечения жалобы предъявляли 27 больных – 60,0% [95% ДИ:44,3-74,3]), выраженность симптома снизилась в 1,6 раза.

Повышение температуры тела изначально отмечалось у 36 человек (80,0[95% ДИ:65,4-90,4]). Через 2 месяца лечения в группе было установлено достоверное снижение выраженности гипертермического синдрома в 2 раза, периодическое повышение температуры отмечалось у 22 больных (48,9% [95% ДИ:33,7-64,2]).

Бронхолегочная симптоматика наблюдалась у 77,7% [95% ДИ:62,9-88,8] больных: кашель с выделением мокроты – у 35 человек 77,7% [95% ДИ:62,9-88,8], одышка – у 24 человек (53,3%[95% ДИ:37,9-68,4]), боли в грудной клетке – у 22 человек (48,9%[95% ДИ:33,7-64,2]), у 3 больных (6,7%[95% ДИ:1,4-18,3]) наблюдалось кровохарканье.

Через 2 месяца лечения жалобы на эпизодический кашель предъявляли 22 человека (48,9%[95% ДИ:33,7-64,2]), выделение мокроты выявлялось у 18 человек (40,0%[95% ДИ:25,7-55,7]). Выраженность симптомов уменьшилась в 2 и 2,1 раза соответственно. Одышка и боли в грудной клетке сохранялись у 15 больных (33,3%[95% ДИ:19,8-53,5]), кровохарканье не отмечалось, выраженность симптомов снизилась в 2,2 и 2,5 раза соответственно.

До начала лечения в основной группе общая слабость отмечалась у 41 пациента (91,1% [95% ДИ:78,8-97,5]). На фоне лечения жалобы сохранились лишь у 6 больных – 13,3% [95% ДИ:5,0-26,8]), выраженность симптома снизилась в 16 раз.

Повышение температуры тела изначально отмечалось у 34 человек (75,6% [95% ДИ:60,5-87,1]). На фоне лечения в группе было установлено достоверное снижение выраженности гипертермического синдрома в 11 раз, непостоянная субфебрильная температура сохранялась лишь у 5 человек – 11,1% [95% ДИ:3,7-25,0]).

Бронхолегочная симптоматика до начала терапии отмечалась у 80,0% [95% ДИ:65,4-90,4] больных: кашель с выделением мокроты – у 35 человек (100% 80,0% [95% ДИ:65,4-90,4]), одышка – у 21 человека (46,7% [95% ДИ:31,7-62,1]), боли в грудной клетке – у 22 человек (48,9% [95% ДИ:33,7-64,2]), у 4 больных (8,9% [95% ДИ:2,5-21,2]) наблюдалось кровохарканье. На фоне лечения жалобы на эпизодический кашель со скудной мокротой сохранялись у 9 человек (20,0% [95% ДИ:9,5-34,6]). Выраженность симптомов уменьшилась в 4,8 и 6 раз соответственно. Жалобы на одышку предъявляли 5 человек (11,1 [95% ДИ:3,7-25,0]), на боли в грудной клетке – 4 человека (8,9% [95% ДИ:2,5-21,2]), выраженность симптомов снизилась в 11 и 8 раз. Кровохарканье прекратилось у всех пациентов.

Таким образом, после проведения терапии Тубосаном у пациентов основной группы достигнута более значимая положительная динамика клинических симптомов и снижение степени их выраженности.

Таблица 2 - Биохимические показатели крови у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	АлАТ (МЕ/мл)	28,4 [24,0-32,8]	22,5 [18,9-26,1]	28,1 [23,1-33,1]	31,4 [26,5-36,3]
2	АсАТ (МЕ/мл)	37,9 [34,7-41,1]*	26,6 [22,5-30,7]*	38,2 [34,7-42,7]	34,3 [28,2-40,4]
3	Общий билирубин	6,1 [4,9-7,3]	5,5 [4,8-6,2]	5,6 [4,6-7,0]	5,5 [4,7-6,4]

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
4	Общий белок (г/л)	51,6 [47,3-55,9]*	62,5 [58,3-65,8]*	53,1 [47,3-58,9]	54,6 [49,0-60,2]
5	Альбумин(г/л)	31,5[27,1-35,6]*	44,3 [41,2-47,4]*, **	31,6 [27,6-35,5]	32,3 [26,4-38,2]**
6	С-реактивный белок (мг/л)	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

Показатели биохимического исследования крови представлены в таблице 2.

До начала лечения в группе сравнения отмечался низкий уровень общего белка и альбумина, который сохранялся пониженным на фоне лечения. Уровень трансаминаз и билирубина у всех пациентов до лечения находился в пределах нормы. За время лечения у 13 пациентов группы сравнения (28,9%[95% ДИ: 16,4-44,3]) отмечалось повышение уровня АлАТ и АсАТ, непрямого билирубина, что являлось проявлением гепатотоксических реакций на противотуберкулезную терапию. У 6 человек (13,3%[95% ДИ: 5,0-26,8]) гепатотоксические реакции отмечались неоднократно. В 7 случаях (15,6%[95%ДИ:6,5-29,4]) потребовалась временная отмена противотуберкулезных препаратов. Всем пациентам была проведена гепатопротекторная восстановительная терапия. Помимо гепатотоксических, у 4 пациентов (8,8%[95% ДИ: 2,4-21,2]) отмечались нейротоксические реакции в виде головной боли после приема изониазида. У 3 человек (6,7%[95% ДИ: 1,4-18,3]) отмечался кожный зуд и мелкопапулезная сыпь после приема пиразинамида. Пациентам была назначена десенсибилизирующая терапия на фоне временной отмены препарата.

В динамике на фоне лечения в основной группе отмечалось повышение уровня общего белка и альбумина, в 1,2 и 1,4 раза соответственно, что может быть связано с анаболическим и антиоксидантным действием Тубосана. Отмечалось незначительное снижение уровня трансаминаз, что может быть связано с невысокой частотой гепатоток-

сических реакций. За время лечения повышение уровня АлАТ и АсАТ, общего билирубина было отмечено у 6 человек (13,3% [95% ДИ: 5,0-26,8]), у 3 человек (6,7% [95% ДИ: 1,4-18,3]) – неоднократно. Нейротоксических и аллергических реакций у пациентов основной группы не отмечалось.

Таким образом, частота побочных токсических реакций при проведении комплексной терапии с включением Тубосана была ниже в 3,3 раза по сравнению со стандартной терапией. Снижение выраженности реакций способствовало сохранению непрерывности курса лечения (см. таблицу 3).

Таблица 3 -Частота побочных токсических реакций у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана (%)

№	Побочные реакции	Основная группа (n=45) P[95%ДИ]	Группа сравнения (n=45) P[95%ДИ]
1	Общая частота побочных реакций	13,3[5,0-26,8]*	44,4[29,6-60,0]*
	Гепатотоксические	13,3[5,0-26,8]	28,9[16,4-44,3]
	Нейротоксические	0*	8,8[2,4-21,2]*
	Аллергические	0*	6,7[1,4-18,3]*
2	Неоднократные	6,7[1,4-18,3]	13,3[5,0-26,8]
3	Требовалась отмена противотуберкулезных препаратов	0*	15,6[6,5-29,4]*

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

На фоне проводимого стандартного противотуберкулезного лечения в группе сравнения показатели иммунного статуса менялись незначительно. Содержание CD3+ и CD4+ лимфоцитов было снижено, а уровень CD8+ лимфоцитов был повышен, таким образом, иммунорегуляторный индекс оставался значительно сниженным, что свидетельствует о недостаточности Т-клеточного иммунного ответа. Содержание натуральных киллеров CD16+ сохранялось высоким, что вкпе с повышенным уровнем цитотоксических CD8+ лимфоцитов могло способствовать выраженным деструктивным изменениям в легочной ткани и медленному их закрытию. Уровень CD25+ лимфоцитов, несущих рецепторы к интерлейкину-2, остался сниженным, достоверно не изменяясь, уровень CD95+ клеток оставался повышенным, что говорит о сохраняющейся негативной активации лимфоцитов и повышенной апоптотической готовности клеток.

Уровень относительного количества CD20+ лимфоцитов сохранялся повышенным, также как и уровень IgG, IgE, что свидетельствует о напряженности гуморального звена иммунитета. Высокий уровень ЦИК на фоне лечения может быть следствием как значительной антигенной нагрузки, так и недостаточной их элиминации, вследствие низкой активности фагоцитарной системы, что подтверждалось сохраняющимся пониженным коэффициентом стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.).

В основной группе после проведенного комплексного противотуберкулезного лечения с включение Тубосана содержание CD3+ и CD4+ лимфоцитов несколько повысилось на фоне снижения уровня CD8+ лимфоцитов, что привело к нормализации иммунорегуляторного индекса, что говорит об улучшении клеточного иммунного ответа. Содержание натуральных киллеров CD16+ снизилось, как и активность гуморального звена, показатели относительного количества CD20+ лимфоцитов достигли уровня здоровых доноров, так же, как и уровень IgE, IgG и ЦИК, а уровень IgA повысился до нормы. Уровень CD25+ лимфоцитов, несущих рецепторы к интерлейкину-2, повысился, а уровень CD95+ клеток снизился, что свидетельствует о позитивной активации лимфоцитов и нормализации апоптотической активности иммунокомпетентных клеток.

Исследование кислородзависимого метаболизма нейтрофилов подтвердило восстановление нормального функционирования фагоцитарной системы - коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.) значительно повысился и не отличался от нормы.

Таблица 4 - Динамика показателей иммунного статуса у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	CD3+(%)	57,2[51,5-62,8]*	68,3[63,6-73,0]*, **	58,1[53,6-62,6]	60,4[57,3-63,5]**
2	CD4+(%)	33,3[31,1-37,5]*	41,99[37,8-46,1]*	37,2[31,9-42,5]	40,3[36,1-44,5]
3	CD8+(%)	25,4[23,1-27,7]*	18,33[16,1-20,5]*, **	26,6[24,4-28,8]	24,3[20,9-26,6]**

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
4	CD16+(%)	18,1[16,9-19,2]*	9,1[7,5-10,5]*, **	17,7[15,5-19,7]	14,5[13,1-15,9]**
5	CD20+(%)	24,3[22,1-26,4]*	16,7[14,9-18,6]*, **	23,3[21,2-25,5]	25,2[23,6-26,4]**
6	CD25+(%)	8,27[6,8-9,7]*	14,01[12,2-15,9]*, **	8,1[6,8-9,3]	8,6[6,2-10,1]**
7	CD95+(%)	23,9[22,0-25,8]*	18,1[15,9-20,2]*	23,4[21,9-25,0]*	19,7[18,2-21,4]*
8	Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)	1,3[1,2-1,4]*	2,2 [2,1-2,3]*, **	1,3[1,2-1,4]*	1,6[1,5-1,6]*, **
9	IgA (г/л)	2,6[2,5-2,7]*	3,7 [3,4-4,0]*, **	2,8[2,6-2,9]	2,9[2,7-3,2]**
10	IgG (г/л)	19,9[17,1-22,8]	15,9[14,2-17,6]	18,6[16,4-20,9]	16,9[15,2-18,8]
11	IgM (г/л)	1,7[1,6-1,8]	1,8[1,6-2,0]	1,7[1,6-1,8]	1,9 [1,8-2,0]
12	IgE (г/л)	106,3 [108,1-112,5]*	70,3 [61,4-78,4]*, **	108,4 [100,1-116,7]*	92,2 [83,0-99,3]*, **
13	ЦИК (y.e.)	182,3[173,1-189,6]*	84,8[76,4-89,1]*, **	178,3[169,7-186,9]*	136,8[126,7-146,96]*, **
14	Коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.)	1,3[1,1-1,5]*	2,3[2,1-2,5]*, **	1,2[1,0-1,3]*	1,6[1,4-1,6]*, **

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

У пациентов группы сравнения уровень интерлейкина-2 и интерферона- γ на фоне лечения достоверно не менялся и оставался резко сниженным, что способствовало нарушениям клеточных коопераций и сохранению недостаточности Т-клеточного звена. В свою очередь, показатели провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4, интерлейкин-6, несколько снизились, но оставались повышенными относительно нормативных значений. Уровень фактора некроза опухоли- α существенно не изменился за время лечения. Сохранение высокого уровня провоспалительных цитокинов на фоне низкого уровня интерлейкина-2 и интерферона- γ способствовало гиперэкссудации, что клинически проявлялось в медленном рассасывании инфильтрации и закрытии деструкции.

У пациентов основной группы через 2 месяца лечения значительно повысился уровень интерлейкина-2 и интерферона- γ , что способствовало улучшению клеточных коопераций и активации Т-клеточного звена иммунитета. В свою очередь, показатели интерлейкина-4, интерлейкина-6, а также фактора некроза опухоли- α снизились. Таким образом, динамика показателей цитокинового статуса способствовала улучшению Th-1 иммунного ответа, что проявлялось положительной динамикой клинических симптомов и повышением эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации и закрытию деструкции.

Таблица 5 - Динамика показателей цитокинового статуса у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Интерлейкин-2 (пг/мл)	1,2[1,0-1,4]*	8,6[7,4-9,7]*,**	1,2[1,1-1,3]	1,3[1,11,5]**
2	Интерлейкин-4(пг/мл)	24,4[20,3-28,5] *	7,1[6,7-8,4]*,**	27,1[21,7-32,5] *	16,42[13,33-19,51]*,**
3	Интерлейкин-6 (пг/мл)	73,2[62,2-74,3] *	18,2[16,0-20,5]*,**	78,5[64,3-92,7] *	24,6[21,3-27,9]*,**
4	Интерферон- γ (пг/мл)	1,7[1,2-2,01]*	12,8[9,4-16,2]*,**	1,24[0,6-1,7]	3,3[1,2-5,4]**

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
5	Фактор некроза опухоли- α (пг/мл)	26,1[18,7-34,5]*	9,4[7,2-11,7]*, **	27,12[19,70-34,56]	21,4[18,1-24,4]**

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

На фоне проводимого лечения в группе сравнения состояние системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты достоверно не изменялось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы и уровень миелопероксидазы оставались значительно повышенными, что свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности воспаления. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах существенно не изменялась, оставаясь сниженной, что говорит о низком уровне антиоксидантной защиты, а каталазы плазмы, в свою очередь, сохранялась повышенной. Превалирование процессов прооксидации над антиоксидантными также могло способствовать сохранению гиперэкссудации и деструкции легочной ткани, медленному рассасыванию инфильтрации и возникновению гепатотоксических реакций, что приводило к необходимости прерывания лечения и неблагоприятно сказывалось на эффективности терапии.

На фоне комплексного лечения в основной группе состояние системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты улучшилось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы снизилась, что свидетельствовало об уменьшении активности воспаления. Снизилась активность миелопероксидазы в нейтрофилах, что говорит о снижении интенсивности прооксидативных процессов. Активность каталазы в эритроцитах повысилась, а супероксиддисмутазы - достигла уровня здоровых доноров, способствуя улучшению антиоксидантной защиты клеток. Содержание каталазы плазмы крови уменьшилось, что может быть проявлением уменьшения повреждающего действия АФК и стабилизации мембран эритроцитов. Таким образом, наблюдалось усиление процессов антиоксидантной защиты и уменьшение активности свободно-радикального окисления, что клинически способствовало закрытию полостей распада и абациллированию.

Таблица 6 - Динамика показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана

№	Показатель	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	4486,3[4234,2-4538,5]*	3758,5[3525,3-3791,8]*, **	4501,3[4333,2-4669, 5]	4512,2[4305,9-4718,5]**
2	Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг/мин)	2,6[2,3-2,7]*	1,8[1,7-2,0]*, **	2,4[2,2-2,6]	2,6[2,3-2,9]**
3	Каталаза плазмы (мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х л)	45,1[42,0-45,3]*	37,4[35,6-39,5]*, **	45,1[42,0-48,2]	43,0[39,9-46,0]**
4	Каталаза эритроцитов(мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х мгHв)	67,1[60,0-74,3]*	110,2[96,1-122,3]*, **	64,3[60,0-68,6]	72,5[68,2-76,7]**
5	Супероксиддисмутазы в эритроцитах (у.е./мгHв)	4,6[2,4-6,7]*	9,9[7,4-11,5]*, **	3,4[1,6-5,2]	5,1[4,3-5,9]**

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

Распространенный процесс с поражением более 2 сегментов был установлен у подавляющего количества больных группы сравнения – 39 человек 86,6 % [95% ДИ: 73,2-95,0]. Деструкция легочной ткани отмечалась у 39 человек (86,6 % [95% ДИ: 73,2-95,0]), у 13 человек (28,9% [95% ДИ: 16,4-44,3]) выявлялись полости распада более 1 см в диаметре.

Через 4 месяца лечения выраженность инфильтрации в группе снизилась в 1,2 раза, деструкции - в 1,6 раза (см. таблицу 7). Признаки деструкции легочной ткани сохранились у 28 человек (62,2% [95% ДИ: 46,5-76,2]), причем у 6 человек (13,3% [95% ДИ: 5,0-26,7]) – полости более 1 см.

В основной группе распространенный процесс с поражением более 2 сегментов был установлен у 40 человек (88,9% [95% ДИ: 75,9-96,3]). Деструкция легочной ткани отмечалась у 39 человек (86,6 % [95% ДИ: 73,2-95,0]), у 14 человек (31,1% [95% ДИ: 18,6-46,6]) выявлялись полости распада более 1 см в диаметре. Через 4 месяца лечения было установлено значительное уменьшение выраженности инфильтрации (в 1,7 раза) и деструкции (в 7,0 раз). Признаки мелкой деструкции легочной ткани сохранились у 10 человек (22,2% [95% ДИ: 12,2-32,7]), крупных полостей распада не наблюдалось ни у одного пациента.

Таблица 7 - Рентгенологическая динамика у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана (выраженность симптома в баллах)

№	Рентгенологический признак	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Инфильтрация легочной ткани	2,0[1,8-2,2]*	1,2[1,0-1,4]*, **	2,0[1,8-2,2]	1,7[1,5-2,0]**
2	Распад	2,1[1,9-2,3]*	0,3[0,1-0,5]*, **	2,1[1,8-2,3]*	1,3[1,0-1,6]*, **

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

У пациентов группы сравнения до начала лечение выделение МБТ было установлено у 40 человек (88,9% [95% ДИ: 75,9-96,3]), у 31 человека (68,9% [95% ДИ: 54,8-81,8]) МБТ обнаруживались методом световой бактериоскопии. Через 4 месяца химиотерапии частота бактериовыделения снизилась в 2,0 раза, МБТ обнаруживались у 20 человек (44,4% [95% ДИ: 30,9-60,0]), у 11 человек (24,4% [95% ДИ: 12,8-39,3]) бактериовыделение оставалось массивным. До начала лечения в основной группе выделение МБТ было установлено

у 40 человек (88,9%[95% ДИ: 75,9-96,3]), у 29 больных (64,4%[95% ДИ: 48,8-78,1]) МБТ обнаруживались методом световой бактериоскопии. Через 4 месяца химиотерапии частота бактериовыделения снизилась в 5,7 раз, МБТ обнаруживались у 6 человек (15,6%[95% ДИ: 6,5-29,5]), в мазках КУМ обнаруживались лишь у 2 больных (4,4%[95% ДИ: 0,5-15,1]) (см. таблицу 8).

Таблица 8 - Изменения частоты бактериовыделения у больных ИТЛ при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Тубосана (%)

№	Метод исследования мокроты на МБТ	Основная группа (n=45) M[95%ДИ]		Группа сравнения (n=45) M[95%ДИ]	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Бактериоскопия	64,4[48,8-78,1]*	4,4[0,5-15,1]*	68,9[54,8-81,8]*	24,4[12,8-39,3]*
2	Посев	88,9[75,9-96,3]*	15,6[6,5-29,5]*	86,6[73,2-95,0]*	40,0[25,7-55,7]*
3	ВАСТЕС MGIT	88,9[75,9-96,3]*	15,6[6,5-29,5]*	86,6[73,2-95,0]*	40,0[25,7-55,7]*
4	ТБ-Биочип	88,9[75,9-96,3]*	15,6[6,5-29,5]*, **	88,9[75,9-96,3]*	44,4[30,9-60,0]*, **

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,

** – уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения – $p < 0,05$.

Анализ клинико-лабораторных данных больных активным туберкулезом легких, получавших Тубосан, показал его выраженную клиническую эффективность, что подтверждается более выраженным рассасыванием инфильтрации, закрытием деструкции, уменьшением бактериовыделения, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение, что связано со значительным иммуномодулирующим действием препарата, способствующим восстановлению клеточного иммунного ответа, нормализации цитокинового профиля, и соответственно, уменьшению активности воспаления и подавлению экссудативной тканевой реакции. Улучшение состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты клеток благоприятно сказывалось на эффек-

тивности лечения, уменьшение повреждающего действия АФК приводило к усилению рассасывания инфильтрации и закрытию полостей. Применение Тубосана приводило к снижению частоты и выраженности побочных токсических реакций, что способствовало отсутствию необходимости прерывать курс лечения для их коррекции, а также повышению приверженности больных к лечению. Тубосан способствовал повышению уровня альбумина, что может быть связано с его антиоксидантным действием, уменьшением повреждающего действия активных форм кислорода на клетки печени и улучшению ее белково-синтетической функции. Тубосан хорошо переносится больными. Нежелательных побочных реакций на препарат не было зафиксировано ни у одного больного основной группы.

Таким образом, использование Тубосана в качестве средства патогенетической терапии у пациентов с активным туберкулезом легких сопровождается выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой, редким развитием токсических реакций на противотуберкулезную терапию по сравнению со стандартным лечением и является обоснованным и целесообразным. Лечение туберкулеза с применением Тубосана способствует уменьшению экссудативно-пневмонических явлений в очаге поражения, ускорению процессов рассасывания и регенерации, улучшению переносимости противотуберкулезной терапии.

Выводы:

1. Применение Тубосана в составе комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких способствует более высокой эффективности лечения по показателям рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада, абациллирования.
2. Применение Тубосана в составе комплексной терапии больных активным туберкулезом легких способствует снижению частоты и выраженности побочных токсических реакций и сохранению непрерывности курса лечения.
3. Назначение Тубосана не сопровождается побочными реакциями на препарат.
4. Тубосан является дополнительным препаратом выбора в арсенале фтизиатра в случаях необходимости усиления иммуностропного и антиоксидантного эффектов в процессе комплексного лечения больных активным туберкулезом.

Список литературы

1. Авт. свидетельство СССР № 1248605, Способ лечения туберкулеза легких / В. С. Воробьев, А. И. Поляк – № 3581198/28-14; заявл. 03.05.1983; опубл. 07.08.1986.
2. Голощاپов Н.М. Новый иммуномодулятор диуцифон // под ред. Л.И. Николаевой. – Новгород, 1991. – 170 с.
3. Голощاپова Е.Н., Голощاپов Н.М., Заварзин А.А. Изофон – новый би-функциональный иммуномодулятор. – М., 2002. – 209 с.
4. Граник, В.Г. Оксид азота / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
5. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. – М.: Изд-во ин-та биомед. химии РАМН, 1995. – 232 с.
6. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
7. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: диагностика, терапия, профилактика / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, С.М. Шергин. – Новосибирск: РАМН, Сибирское отделение, 1993. – 340 с.
8. Лазаренко Л. Л., Суханов Д. С. Антиоксиданты и иммуностропные препараты в терапии больных туберкулезом легких // Врач. 2005. № 9.
9. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: РКНПК, 2001. – 78 с.
10. Лопаткина Т.Н., Бурневич Э.З. Лекарственные поражения печени // Практическая гепатология. Под ред. Мухина Н.А. – М.: 2004. – С.133-136.
11. Кампос, Е.Д. Анализ антиоксидантной и гепатопротекторной активности препарата тубосан при лечении больных инфильтративным туберкулезом

легких // Сборник материалов 10-й научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения», 21 марта 2015 г. – Ростов н/Д, 2015. – С. 94-97.

12. Кибрик, Б.С. Бактериологическое обоснование противотуберкулезного действия иммуотропного препарата тубосан / Б.С. Кибрик, А.В. Павлов, О.Г. Челнокова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 2. – С. 20-22.

13. 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.

14. Кибрик, Б.С. Иммунохимиотерапия туберкулеза. Бифункциональный препарат тубосан / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова. – Ярославль: Изд-во ООО «ЯрМедиа Групп», 2011. – 154 с.

15. Кибрик, Б.С. Применение тубосана в лечении больных деструктивным туберкулезом лёгких / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова, Р.В. Майстат // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 11. – С. 018-026.

16. 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.

17. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Макиева В.Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами // Проблемы туберкулеза. М.:2003. №7. С.24-28.

18. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Издательство «Компьютербург», 2008. – 208С.

19. Муромцева А. А., Коваленко А. А., Сологуб Т. В. Опыт лечения гепатопатий у больных туберкулезом // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2004. №3.

20. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщи-

кова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.] – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

21. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.] – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

22. Пат. 2455301 Российская федерация, Способ получения п-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинсульфон)-п-изоникотиноилгидразида / В.В. Макаров, С.И. Валешний, И.З. Кондюков [и др.] - №2010133139/04; заявл. 06.08.2010; опубл. 10.07.2012.

23. Пат. 2587332 Российская Федерация, Способ лечения больных деструктивными формами туберкулёза лёгких / Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова [и др.] – № 2015126339/15; заявл. 01.07.2015; опубл. 20.06.2016.

24. Производные 6-метилурацила, обладающие противолепрозной, противотуберкулезной и иммуностимулирующей активностью: Авторское свидетельство РФ 968989-1996 / Н.М. Голощاپов, Т.П. Филипских, Л.Е. Костюк, Г.Ф. Заика Г.Ф. – № 968989-1996.

25. Рубцова, С.А. Полезная сераорганическая химия / С.А. Рубцова, К.С. Родыгин, А.В. Кучин // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2010. – № 3. – С.18-25.

26. Сравнительное изучение антиоксидантного действия солюсульфона и α -Токоферола / В.З. Наумов, А.А. Ющенко, Д.Л. Теплый [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 1. – С. 48-49.

27. Фрейдович А.И. Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза. – М.: Медпрактика, 2001. – 95С.

28. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С., Майстат Р.В., Терехина Л.М., Соснина О.Ю. Применение тубосана в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом при непереносимости изониазида // Материалы конференции «совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2011.

29. 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, №2, Т.8, С.46-52.

