

7. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71.
8. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
9. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (6): 335–340. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00089-0.
10. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
11. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
12. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. [A new formulation of hypertonic saline for nebulized therapy]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016; 15 (6): 631–634. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1662 (in Russian).
13. Patrusheva Yu.S., Bakradze M.D. [Etiology and risk factors of acute bronchiolitis in children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012; 4 (3): 45–52 (in Russian).
14. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Bakradze M.D. [Efficiency of inhaled hypertonic saline in children with bronchitis and bronchiolitis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13 (4): 33–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1082 (in Russian).
15. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [A registry of patients with cystic fibrosis in Russian Federation, 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
16. Robinson M., Daviskas E., Eberl S. et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 678–685. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c30.x.
17. Yaghi A., Zaman A., Dolovich M.B. The direct effect of hyperosmolar agents on ciliary beating of human bronchial epithelial cells. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2012; 25 (2): 88–95. DOI: 10.1089/jamp.2011.0914.
18. Bennett W.D., Henderson A.G., Donaldson S.H. Hydrator therapies for chronic bronchitis. lessons from cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S186–190.
19. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 645–652. DOI: 10.1164/rccm.201109-1666OC.
20. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol (bronchitol) for cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 18: 52–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.12.001.
21. Middleton A., Robinson P.D., McKay K. et al. A pilot study of inhaled dry-powder mannitol during cystic fibrosis-related pulmonary exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2015 45 (2): 541–544. DOI: 10.1183/09031936.00137814.
22. Amelina E., Flume P., Krasko V. et al. WS14.2. Phase 3 study of the efficacy and safety of inhaled mannitol in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (Suppl. 3): S25. DOI: 10.1016/s1569-1993(18)30197-8.
23. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Y. et al. [Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
24. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2449–2454. DOI: 0.1183/09031936.97.10112449.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Gomes K. et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirology.* 2005; 10 (1): 46–56. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00659.x.
26. Goldman M.D., Daviskas E., Turton J.A. et al. Inhaled mannitol improves lung function assessed by forced oscillation in a placebo controlled trial in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 470–471.

Received September 06, 2019

# Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантной терапии

Ж.К.Ракишева<sup>1</sup>, Г.С.Баласанянц<sup>2</sup>, Н.С.Соловьева<sup>3</sup>

- 1 – Городское коммунальное казенное предприятие «Противотуберкулезный диспансер»: 010000, Республика Казахстан, Астана, Железнодорожный массив, ул. А1, стр. 5;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;
- 3 – Федеральное бюджетное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

## Информация об авторах

**Ракишева Жанна Калижановна** — заведующая легочно-терапевтическим отделением № 1 Городского коммунального казенного предприятия «Противотуберкулезный диспансер»; тел.: (778) 778-89-78; e-mail: zhannarakisheva@mail.ru  
**Баласанянц Гоар Сисаковна** — д. м. н., профессор, доцент кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (911) 294-05-79; e-mail: balasanjanz@mail.ru  
**Соловьева Наталия Сергеевна** — к. м. н., заведующая бактериологической лабораторией Федерального государственного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 297-86-31; e-mail: baclab@spbniif.ru

## Резюме

**Целью** исследования явилась оценка эффективности использования глутамил-цистеинил-глицин динатрия (ГЦГД) как адъюванта при комплексном лечении пациентов с устойчивостью к изониазиду. **Материалы и методы.** При проведении рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования больные ( $n = 67$ ) были распределены на 3 группы: 1-я ( $n = 23$ ) — получавшие ГЦГД и химиотерапию (ХТ); 2-я ( $n = 10$ ) — плацебо; 3-я ( $n = 34$ ) — только противотуберкулезные препараты. Все пациенты являлись бактериовыделителями (БВ). Тактика лечения туберкулеза в стационаре состояла из интенсивной фазы стандартного режима ХТ по II категории *Directly Observed Treatment Short (DOTS)* — изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол в течение 5 мес. (2S 3–5HRZE / 5RSE). ГЦГД вводился внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки в первые 10 дней — ежедневно, в последующие 20 дней — через день по 60 мг (1 инъекция) в сутки, всего 20 инъекций. **Результаты.** Монорезистентные микобактерии туберкулеза (МБТ) у пациентов 1–3-й групп определялись в 26,1, 20,0 и 8,8 %, а полирезистентные — в 73,9, 77,8 и 91,2 % случаев соответственно. Прекращение БВ у пациентов 1-й группы наступило в первые 3 мес.: в конце 1-го месяца — у 26,1 %, в конце 2-го — у 52,2 % и 3-го — у 21,7 % больных. Во 2-й группе определение МБТ в мокроте прекратилось, начиная с 3-го месяца лечения ( $n = 3$ ); на 4-м месяце — у 3, на 5-м — у 2 пациентов. К концу интенсивной фазы БВ сохранялось в 2 случаях. В 3-й группе к концу 3-го месяца выделение МБТ прекратилось у 18 (53,0 %), к концу 4-го месяца — у 6 (18 %), 5-го месяца — у 5 (14,7 %) пациентов; в 5 случаях БВ сохранялось. Медиана сроков негативации мокроты в 1–3-й группах составила 62, 114 и 100 дней соответственно. **Заключение.** Показано, что при включении ГЦГД в комплексное лечение пациентов с туберкулезом, резистентным к изониазиду, абацилирование происходит в первые 3 мес., что подтверждает адъювантные свойства препарата и позволяет сократить сроки интенсивной фазы.

**Ключевые слова:** изониазид-устойчивый туберкулез, адъювантная терапия, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

Для цитирования: Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адъювантной терапии. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447

## Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using an adjuvant therapy

Zhanna K. Rakisheva<sup>1</sup>, Goar S. Balasanyants<sup>2</sup>, Nataliya S. Solov'yeva<sup>3</sup>

- 1 – Astana City Tuberculosis Dispensary: Zheleznodorozhnyy massiv A1, build. 5, Astana, 010000, Kazakhstan Republic;
- 2 – S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia;
- 3 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: Ligovskiy pr. 2–4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

## Author information

**Zhanna K. Rakisheva**, Head of Pulmonology and Therapeutic Department No.1, Astana City Tuberculosis Dispensary; tel.: (778) 778-89-78; e-mail: zhannarakisheva@mail.ru  
**Goar S. Balasanyants**, Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor, Department of Phthisiology, S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation; tel.: (911) 294-05-79; e-mail: balasanjanz@mail.ru  
**Nataliya S. Solov'yeva**, Doctor of Medicine, Head of the Bacteriological Laboratory, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 297-86-31; e-mail: baclab@spbniif.ru

## Abstract

**The purpose** of the study was to assess the efficacy of glutamyl-cysteinyl-glycine disodium (Glu) as adjuvant therapy in patients with isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. **Methods.** This was a randomized placebo-controlled blind study. The study involved 67 patients who was randomly assigned to the treatment with Glu and antituberculosis chemotherapy (group 1;  $n = 23$ ), or placebo (group 2;  $n = 10$ ), or antituberculosis chemotherapy (group 3;  $n = 34$ ). All patients were positive for M. tuberculosis (MBT). The treatment included a standard intensive chemotherapy

in a hospital (DOTS strategy) during 5 months (2S 3–5HRZE/5RSE). Glu was administered intramuscularly in the dose of 60 mg once daily during 10 days followed by 60 mg once daily every other day during 20 days; the total course included 20 doses. **Results.** Single-drug resistant MBT was detected in 26.1%, 20.0%, and 8.8% of patients in groups 1, 2, and 3, respectively. Multiple drug resistance was detected in 73.9%, 77.8%, and 91.2%, respectively. Sputum conversion was achieved in 26.1%, 52.2%, and 21.7% of group 1 patients in one, two and three months of the treatment, respectively. Sputum conversion in group 2 was achieved over 3 months of the treatment only ( $n = 3$  at 3 months,  $n = 4$  at 4 months, and  $n = 2$  at 5 months); two patients were still MBT-positive to the end of the treatment. In group 3, sputum conversion was achieved in 18 patients (53.0 %) at 3 months, in 6 patients (18%) at 4 months, and in 5 patients (14.7%) at 5 months; 5 patients remained MBT-positive to the end of the treatment. Median time to sputum conversion was 62, 114, and 100 days in groups 1, 2, and 3, respectively. **Conclusion.** The adjuvant treatment with Glu in patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis was associated with earlier sputum conversion. This strategy can shorten the duration of the intensive treatment.

**Key words:** isoniazid-resistant tuberculosis, adjuvant therapy, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

For citation: Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solov'yeva N.S. Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using an adjuvant therapy. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 443–447 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447

При прогрессирующем распространении резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) наблюдается снижение эффективности этиотропных лекарственных средств, что диктует необходимость усовершенствования терапии [1]. По клиническим и эпидемиологическим параметрам полирезистентность МБТ не отличается от таковой при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к МБТ, при этом требуются аналогичные лечебные и противоэпидемические мероприятия.

Тем не менее в Казахстане у пациентов, у которых определяется устойчивость возбудителя к изониазиду, препарат входит в схему терапии, т. к. изониазид все еще остается самым эффективным ПТП<sup>1</sup>.

По данным только что изданных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза<sup>2</sup> в предлагаемый режим терапии вместо изониазида включен левофлоксацин, однако рекомендация кодируется как умеренная с очень низким уровнем доказательности. Поэтому альтернативное направление, а именно — поиск адьювантов, способных преодолеть лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду, продолжает играть важную роль при лечении туберкулеза.

По данным литературы, глутамил-цистеинил-глицин динатрия (ГЦГД) позволяет преодолеть лекарственную устойчивость к ПТП, в т. ч. изониазиду<sup>3</sup> [2–6]. Кроме того, доказано, что ГЦГД может оказывать влияние на величину минимальной ингибирующей концентрации изониазида в отношении стандартного чувствительного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и клинических изолятов с различными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к изониазиду [7]. Это свойство дало основание для включения ГЦГД в режим лечения пациентов с МЛУ МБТ [1] и стало «отправной точкой» для проведения данного исследования.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования ГЦГД как адьюванта в ком-

плексном лечении больных с устойчивостью к изониазиду.

## Материалы и методы

Пациенты ( $n = 67$ ), принимавшие участие в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании, были распределены на 3 группы: 1-я ( $n = 23$ ) — получавшие ГЦГД и химиотерапию (ХТ); 2-я ( $n = 10$ ) — плацебо; 3-я ( $n = 34$ ) — только противотуберкулезные препараты.

Больные 3 групп были сопоставимы по полу, возрасту и социальному статусу, эпидемической отягощенности, частоте вредных привычек, наличию контакта с больными туберкулезом (рис. 1).

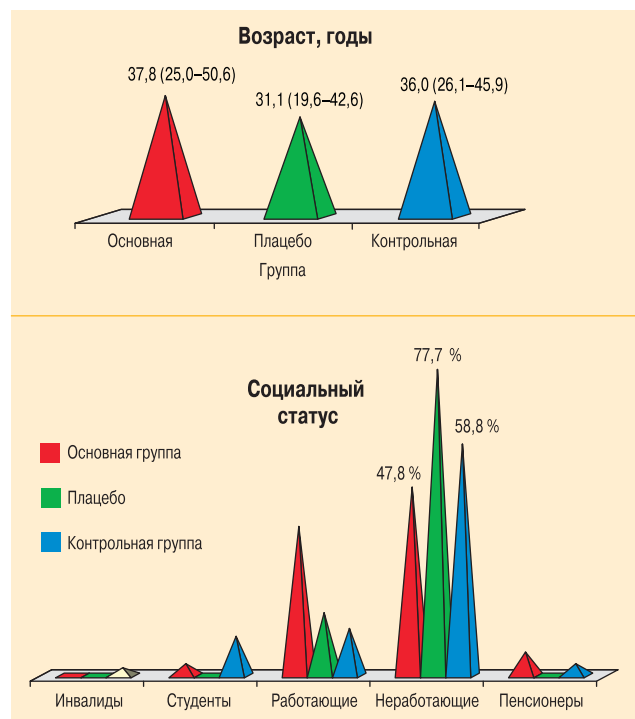


Рис. 1. Возрастная и социальная характеристика пациентов  
Figure 1. Age and social distribution of patients

<sup>1</sup> Приказ и.о. министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № 19 от 22.08.14 «Об утверждении Инструкции по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу». Приложение № 5.

<sup>2</sup> WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.

<sup>3</sup> Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П., Бурова Е.Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим. В сб.: Инновационные технологии медицины XXI века: материалы Всероссийского научного форума, Москва, 12–15 апреля 2005 г. М.; 2005: 405–407.

Из 67 пациентов постоянного места проживания не установлено у 5 (7,5 %) (прибыли из центра адаптации), в 6 (9,0 %) случаях отмечен туберкулезный, в т. ч. семейный ( $n = 4$ ) контакт, 4 пациента прибыли из мест лишения свободы.

Сопутствующие заболевания в 1-й группе диагностированы у 10 (52,6 %) пациентов, чаще всего регистрировался алкоголизм ( $n = 3$ ). Во 2-й группе наблюдались 6 (60,0 %) лиц с дополнительными соматическими заболеваниями. В 3-й группе у 21 (61,8 %) больного отмечены различные заболевания, наиболее частой сопутствующей патологией (10 (29,4 %) случаев) был алкоголизм.

До начала лечения симптомы интоксикации в 1-й группе зафиксированы у большинства пациентов (21–91,3 % случаев) в виде разнообразных симптомов – слабость, потеря массы тела, пониженный аппетит, повышение температуры тела (чаще до субфебрильных отметки), потливость. Респираторные жалобы в этой группе отмечены в 18 (78,3 %) случаях.

В группе плацебо все 10 (100 %) больных предъявляли разнообразные интоксикационные жалобы, выявлены также респираторные симптомы ( $n = 7$ ). В 3-й группе в 30 (88 %) и 31 (91,2 %) случае отмечены интоксикационные и респираторные жалобы соответственно.

Наличие бактериовыделения (БВ) и лекарственной чувствительности МБТ к ПТП определялись при помощи посева на жидкие питательные среды (*Bactec*) и / или молекулярно-генетическим методом *Hain-test*. До начала лечения устойчивость к изониазиду определялась молекулярно-генетическим методом, затем резистентность подтверждалась культурально. Динамическое микробиологическое исследование выполнялось с использованием стандартных микробиологических методов (прямая и люминесцентная микроскопия и посева на жидкие питательные среды).

У всех пациентов отмечено БВ. Монорезистентность выделяемых МБТ у больных 1–3-й групп определялась с небольшой частотой – в 6 (26,1 %), 2 (20,0 %) и 3 (8,8 %) случаях соответственно. У большинства больных 1–3-й групп отмечен полирезистентный туберкулез – в 73,9; 77,8 и 91,2 % случаев зарегистрирована устойчивость к стрептомицину (S) и изониазиду (H) или комбинации S + H + этамбутол (E) (SHE), однако доминировала устойчивость к HS (50–89,6 %). Это позволило в дальнейшем не разделять монорезистентные и полирезистентные случаи.

Во всех группах отмечено преобладание инфильтративного туберкулеза легких (95,2 %). У пациентов 1-й группы (получавшие ГЦГД) двусторонний характер поражения легких отмечен в 14 (60,8 %) случаях, у 73,9 % больных определялись деструкции легочной ткани и очаги обсеменения. Во 2-й группе у 8 из 10 пациентов выявлены двусторонние изменения и документированы распад легких и бронхогенное обсеменение. В 3-й группе в 18 (60 %) случаях установлено двустороннее распространение патологического процесса, в 24 (80,0 %) – полости распада и очаги обсеменения.

Больным назначен стандартный режим ХТ по II категории (2S 3–5HRZE / 5RSE)<sup>1</sup> стратегии *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Все пациенты получали лечение в стационаре, интенсивная фаза которого включала 5 мес. лечения изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом.

В составе комплексной терапии ГЦГД вводился внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки в первые 10 дней – ежедневно, в последующие 20 дней – через день по 60 мг (1 инъекция) в сутки, всего 20 инъекций. В эти же сроки пациентам 2-й группы назначалось плацебо.

В ходе исследования оценивалась эффективность интенсивной фазы как основного этапа лечения по показателям исчезновения клинических признаков заболевания и прекращения БВ. Кроме того, пациентам выполнялось ежемесячное рентгенологическое исследование органов грудной клетки для определения темпов инволюции воспалительного процесса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических методов.

## Результаты и обсуждение

В основной группе, в которой интоксикационные жалобы на момент начала лечения отмечались у 21 пациента, к концу 1-го месяца лечения указанные признаки исчезли в 19 (70,4 %) случаях (рис. 2). У 3 пациентов интоксикационные проявления заболевания перестали определяться в течение следующих 2 мес. лечения, причем во всех случаях отмечались распространенные процессы в легких.

У 10 пациентов 2-й группы с интоксикационными симптомами, отмеченными до начала лечения, положительная динамика началась на 1 мес. позже – к концу 2-го месяца лечения и продолжалась на протяжении всей интенсивной фазы. В 3-й группе у большинства пациентов (18–60,0 %) исчезновение клинических проявлений интоксикации зафиксировано в течение 2–4-го месяцев лечения.

В основной группе лиц с исходно отмечаемыми респираторными жалобами у всех пациентов (18–100 %) к концу 1-го месяца терапии установлено отсутствие указанных жалоб. Во 2-й и 3-й группах

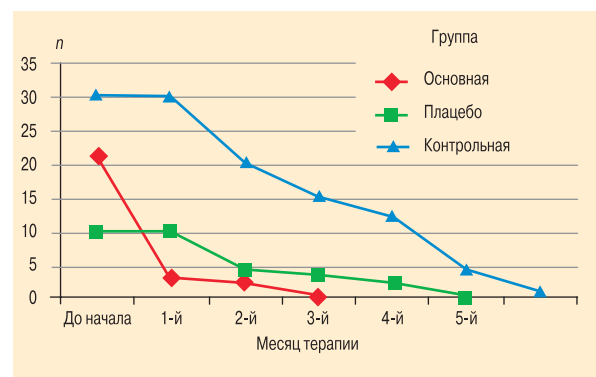


Рис. 2. Динамика исчезновения интоксикационных симптомов у больных 3 групп

Figure 1. Age and social distribution of patients



признаки сохранялись дольше, однако наблюдалось их постепенное исчезновение.

В группе плацебо респираторные жалобы (на момент начала лечения – в 7 случаях) купировались в конце 3–4-го месяца терапии.

У 13 (41,9 %) пациентов 3-й группы респираторные жалобы были купированы на 2-м, у 9 (29,0 %) – на 3-м, у 5 (22,6 %) – на 4-м, у 2 (6 %) – на 5-м месяцах лечения. У 2 (6 %) больных этой группы до конца интенсивной фазы лечения сохранялись кашель с мокротой слизистого характера, а также одышка при физической нагрузке.

Прекращение БВ в 1-й группе наступило в первые 3 мес.: в конце 1-го месяца – в 26,1 %, в конце 2-го – 52,2 % и 3-го – в 21,7 % случаев, т. е. за 3 мес. все пациенты, получавшие изониазид и адьювантную терапию, были абациллированы (рис. 3).

Во 2-й и 3-й группах в первые 2 мес. прекращение БВ не отмечено ни у одного пациента. В группе получавших плацебо выделение МБТ прекратилось на 3-м ( $n = 3$ ), 4-м ( $n = 3$ ) и 5-м ( $n = 2$ ) месяцах. К концу интенсивной фазы у 2 пациентов сохранялось БВ. При контрольном обследовании после окончания интенсивной фазы при использовании *Hain-test* выявлена амплификация лекарственной устойчивости.

К концу 3-го месяца лечения прекращение выделения МБТ отмечено у 18 (53,0 %) больных 3-й группы, к концу 4-го месяца – у 6 (18 %), 5-го месяца – у 5 (14,7 %); при этом БВ продолжало сохраняться в 5 случаях.

Медиана сроков негативации мокроты в 1–3-й группах составила 54, 114 и 100 дней соответственно, т. е. при добавлении ГЦГД к стандартному режиму ХТ изониазид-устойчивого туберкулеза в 2 раза сокращались сроки абациллирования. Такая существенная разница является подтверждением факта, что применение комбинации изониазид + ГЦГД оказывало бактерицидное воздействие, аналогичное его влиянию на лекарственно-чувствительные МБТ, что соответствовало полученным *in vitro* данным [7]. При этом появляется возможность в дальнейшем предложить уменьшение длительности интенсивной фазы у пациентов данной категории, что отличается от предлагаемой ВОЗ 6-месячной схемы лечения<sup>2</sup>.

Рентгенологическая динамика (частичное рассасывание очагов и инфильтрации, уменьшение разме-

ров деструкции) в интенсивную фазу лечения учитывается во 2-ю очередь. Однако следует отметить, что в 1-й группе к концу 1-го месяца инволюция туберкулезного воспаления зафиксирована у 7 (30,4 %), к концу 2-го месяца – у 16 (69,6 %) пациентов, т. е. в первые 2 мес. у всех больных отмечены положительные рентгенологические изменения.

В контрольных группах в 1-й месяц лечения изменений рентгенологической картины туберкулеза не наблюдалось. В группе плацебо первые признаки обратного развития заболевания (77,8 %) документированы к концу 3-го месяца лечения. В 3-й группе положительная рентгенологическая динамика также была замедленной и зафиксирована только к 4–5-му месяцу лечения в 64,7 % случаев.

## Заключение

При включении ГЦГД в комплексное лечение пациентов с туберкулезом, резистентным к изониазиду, выделение МБТ в мокроте прекращается в первые 3 мес. от начала терапии. Одновременно в таких случаях наблюдается более быстрая положительная клиническая и рентгенологическая динамика процесса по сравнению со стандартным лечением ПТП, что подтверждает адьювантные свойства ГЦГД и дает основание предложить его для лечения изониазид-устойчивых форм туберкулеза. При продолжении исследования ожидается появление более подробных данных, что позволит уменьшить сроки интенсивной фазы лечения изониазид-резистентного туберкулеза.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

## Литература

1. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М. – Тверь: Триада; 2014. Доступно на: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks/protokol1.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf)
2. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Богуш Е.А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (5–6): 18–23. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/glutoksim-kak-ingibitor-fenotipa-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-rezistentnosti-assotsirovannoy-s-ekspressiey-pgp>
3. Куничан А.Д., Соколова Г.Б., Сеницын М.В. и др. Влияние глутоксима на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза и на активность основных противотуберкулезных препаратов в культуре легочной ткани. *Большой целевой журнал о туберкулезе*. 2002; 15: 22–24.
4. Сеницын М.В., Богдельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза). *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 87 (10): 3–9.

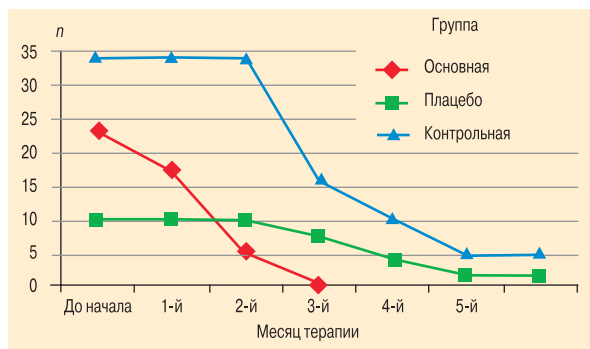


Рис. 3. Сроки прекращения бактериовыделения в группах  
Figure 3. Time to sputum conversion in the groups

5. Фещенко Ю.И., Ишук С.Г., Матвиенко Ю.А. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии. *Український пульмонологічний журнал*. 2012; (3): 50–54.
  6. Шальмин А.С., Ясинский Р.Н., Растворов А.А. и др. Эффективность лечения ВИЧ/СПИД-ассоциированного впервые диагностированного туберкулеза легких с использованием апротинина, глутоксима и лазеротерапии. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2014; 2 (17): 25–30.
  7. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние глутоксима на антимикробную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (9): 89–96.
- Поступила 15.05.18
- ## References
1. Vasil'eva I.A., Aksenova V.A., Ergeshov A.E. et al. [Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis]. Moscow – Tver': Triada; 2014. Available at: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks/protokol1.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf) (in Russian).
  2. Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A. et al. [Glutoxim s an inhibitor of multiple drug resistance phenotype associated with Pgp expression]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55 (5-6): 18–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/glutoksim-kak-ingibitor-fenotipa-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-rezistentnosti-assotsirovannoy-s-ekspressiey-pgp> (in Russian).
  3. Kunichan A.D., Sokolova G.B., Sinitsyn M.V. et al. [An impact of Glutoxim on the growth of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and activity of main anti-tuberculosis agents in lung tissue culture]. *Bol'shoy tselevoy zhurnal o tuberkuleze*. 2002; 15: 22–24 (in Russian).
  4. Sinitsyn M.V., Bogadel'nikova I.V., Perel'man M.I. [Glutoxim: 10 years in phthisiology (experience in treatment of tuberculosis)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 87 (10): 3–9 (in Russian).
  5. Feshchenko Yu.I., Ishchuk S.G., Matvienko Yu.A. [Therapeutic effects of a novel immunomodulator in pulmonology and phthisiology]. *Ukrai'ns'kyj pul'monologichnyj zhurnal*. 2012; (3): 50–54 (in Russian).
  6. Shal'min A.S., Yasinskiy R.N., Rastvorov A.A. et al. [Efficacy of aprotinin, Glutoxim and laser in newly diagnosed HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infektsiya*. 2014; 2 (17): 25–30 (in Russian).
  7. Manicheva O.A., Solov'eva N.S., Antonov V.G. et al. [An impact of Glutoxim on antimicrobial activity of isoniazid against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 91 (9): 89–96 (in Russian).

Received May 15, 2018