

ПРЕПАРАТ ГЛУТОКСИМ® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.В. Карпов

ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород.

GLUTOXIM® IN COMBINED TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A.V. Karpov

В открытом проспективном сравнительном исследовании, включившем 113 пациентов с различными формами ТБ легких (57 больных в основной и 56 в контрольной группе, в т. ч. с МЛУ МБТ соответственно 27 и 26 больных), доказана высокая эффективность препарата Глутоксим® как антибиотического адъюванта. У получавших Глутоксим® больных прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии достигнуто в 90% случаев при ТБ без МЛУ МБТ и 77,8% при МЛУ МБТ (в контрольной группе – соответственно 73,3% и 34,6%), закрытие полостей распада в легких – у 83% больных (74% – в контрольной группе), достоверно быстрее происходило купирование симптомов интоксикации – у 92,9% больных к концу второго месяца (в контрольной группе за этот период – только у 41,1%). У пациентов, получавших Глутоксим®, токсические реакции на химиотерапию отмечены у 5,3% (в контрольной группе – 10,7%, $p = 0,28$), но их купировали быстрее (в среднем к 40-му и к 80-му дню наблюдения, соответственно, $p = 0,002$). При включении препарата Глутоксим® в режимы терапии средний срок пребывания в стационаре при ТБ легких без лекарственной устойчивости МБТ сократился на 45 дней, а при ТБ, вызванном МБТ с МЛУ – на 32 дня.

In an open-label, prospective, comparative study involving 113 patients with various forms of pulmonary tuberculosis (57 patients in the study group and 56 in the control group, including patients with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, 27 and 26 patients, respectively), the high efficacy of Glutoxim® as an antibiotic adjuvant was shown. In patients treated with Glutoxim®, the bacterial excretion was stopped in 90% of cases of tuberculosis without multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and 77.8% of cases of multi-drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* by the end of the second month (in the control group – 73.3% and 34.6 %, respectively), the closure of cavities in the lungs was achieved in 83% of patients (74% in the control group), and the relief of intoxication symptoms occurred significantly faster in 92.9% of patients by the end of the second month (in the control group – only in 41.1% for the same period). In patients treated with Glutoxim®, toxic reactions to chemotherapy were observed in 5.3% (in the control group – in 10.7%, $p = 0.28$), but they were stopped faster (on average by the 40th and 80th day of observation, respectively, $p = 0.002$). In the case of addition of Glutoxim® to treatment regimens, the average duration of hospitalization in pulmonary tuberculosis without multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and tuberculosis caused by multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* was shortened by 45 days and 32 days, respectively.

Введение

Низкая эффективность стандартной химиотерапии туберкулеза (ТБ) и нарастающая устойчивость *M.tuberculosis* (МБТ) к антибактериальным препаратам послужили основой поиска новых фармакологических средств и методов, направленных на повышение защитных функций организма, влияющих на лечение и профилактику ТБ.

Исследования последних лет отмечают расширение спектра устойчивости возбудителя к современным противотуберкулезным препаратам, в том числе резервного ряда [3, 4]. В связи с этим большое значение приобретает новый подход в лечении ТБ – использование средств, активизирующих врожденный иммунитет и обладающих опосредованной антимикробной активностью. На фоне недостаточной эффективности используемых в настоящее время для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ противотуберкулезных препаратов, введение в схемы терапии антибиотических адъювантов – соединений потенцирующих активность противомикробных средств, предупреждающих возникновение и распространение лекарственной устойчивых микроорганизмов, может существенно увеличить результативность лечения, особенно в случае уже имеющейся МЛУ МБТ [10]. Использование антибиотических адъювантов – новая стратегия, которая может лечь в основу преодоления лекарственной устойчивости МБТ.

Установлено, что одним из факторов формирования лекарственной устойчивости является незавершенный фагоцитоз МБТ макрофагами [2]. В связи с этим, новым направлением в стратегии лечения ТБ становится поиск механизмов воздействия на макрофаг с целью активации его фагоцитарной функции. Путей воздействия на механизм активации в системе врожденного иммунитета несколько. Условно их можно разделить на две большие группы: физические и фармакологические.

Антибиотическими адъювантами являются препараты, относимые к группе регуляторов внутренних защитных систем организма (*innate defense regulators, IDR*). Единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации представителем этого класса препаратов является Глутоксим®. Основными фармакологическими эффектами препарата Глутоксим® являются потенцирование эффекта антимикробной терапии, в т. ч. повышение доступности мишени (микроорганизма – возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов.

В ведущих российских и зарубежных научных центрах проведены исследования:

- по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на стабильность молекулы, секрецию и активность катионных антимикробных пептидов;

- по изучению способности препарата Глутоксим® восстанавливать противомикробное действие изониазида на МБТ к неактивным ферментом каталаза-пероксидаза [10];

- по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на антимикобактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к ТБ мышей [5];

- по изучению способности препарата Глутоксим® влиять на сигнальные пути, контролирующие процессы экзоцитоза макрофагов [6, 7].

В этих работах, в частности, показано, что Глутоксим® усиливает секрецию макрофагами эндогенных антибиотиков – катионных антимикробных пептидов (КАП) дефенсинов и каталепцидинов, стимулирует их поглощение микобактериями. КАП эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов, включая МБТ. Действие небольших КАП приводит, главным образом, к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что, в свою очередь, ведет к гибели последних. При поглощении микобактериями антимикробные пептиды также приводят к гибели МБТ. Антимикробная активность препарата Глутоксим® проявляется при его введении *in vivo*, требует для своей реализации наличия способного к мобилизации пула эндогенных КАП. Применительно к действию препарата Глутоксим®, антимикробные пептиды выступают эффекторными молекулами, предопределяя антимикробный эффект препарата [8, 12].

Действие препарата Глутоксим® дополняется эффектом преодоления лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду. Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида (пролекарства) в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении возбудителя туберкулеза, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность МБТ, обусловленную негативной трансформацией генов *katG* (ген каталазы-пероксидазы) и *inhA* (ген енол-АПБ-редуктазы) [11].

Экспериментально подтверждено, что Глутоксим® ограничивает возможности внутриклеточного паразитирования МБТ, которое обеспечивает микобактериям иммунологическую и лекарственную устойчивость. Глутоксим® стимулирует экзоцитоз (выведение) везикул из макрофагов с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами, включая МБТ, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин. Фармакологический эффект препарата Глутоксим®, применительно к антимикробной активности перечисленных антибиотиков, является в данном случае потенцирующим, так как повышает доступность мишени (микроорганизмов) к действию лекарства [1].

Адъювантное действие препарата Глутоксим® сочетается с инициацией комплекса защитных реакций в макроорганизме,

Табл. 1. Характеристика основной и контрольной групп больных, включенных в исследование

Группы больных и клинические формы туберкулеза	К-во больных	Основные характеристики						
		Наличие бактериовыделения	Наличие распада легочной ткани	Лекарственная устойчивость МБТ:		Режимы химиотерапии		
				Нет	МЛУ	IIA	IIБ	IV
Основная группа (n = 57)								
Инfiltrативный туберкулез	36	36	34	20	16	2	28	16
Диссеминированный туберкулез	17	17	15	10	7	1	9	7
Казеозная пневмония	3	3	3	—	3	—	—	3
Кавернозный туберкулез	1	1	1	—	1	—	—	1
Всего	57	57	53	30	27	3	27	27
Контрольная группа (n = 56)								
Инfiltrативный туберкулез	35	35	32	20	15	2	18	15
Диссеминированный туберкулез	18	18	15	10	8	1	9	8
Казеозная пневмония	2	2	2	—	2	—	—	2
Кавернозный туберкулез	1	1	1	—	1	—	—	1
Всего	56	56	50	30	26	3	27	26

в частности, усилением экспрессии ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков, сопровождающееся токсикомодифицирующим, гепатопротекторным эффектами, ускорением репаративных процессов, то есть реакциями, наиболее уязвимыми при терапии противотуберкулезными препаратами.

Можно ожидать, что применение в комплексной терапии ТБ российского инновационного препарата Глутоксим® позволит обеспечить токсикомодифицирующий, гепатопротекторный эффекты, ускорить процессы репаративной

регенерации и, в качестве антибиотического адьюванта к изониазиду, рифампицину, рифабутину, циклосерину, капреомицину и левофлоксацину, может стать решением основной проблемы фтизиатрии по преодолению лекарственной устойчивости МБТ.

Цель исследования

Изучить эффективность применения препарата Глутоксим® как регулятора внутренних защитных систем организма при лечении больных туберкулезом легких.

Табл. 2. Прекращение бактериовыделения у больных основной и контрольной групп

Группы больных и клинические формы туберкулеза	Наличие бактериовыделения в начале лечения		Прекращение бактериовыделения в ходе лечения	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа (n = 57)				
Инfiltrативный туберкулез	20	16	18	14
Диссеминированный туберкулез	10	7	9	5
Казеозная пневмония	—	3	—	1
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	30	27	27 / 90,0%	21 / 77,8%
Контрольная группа (n = 56)				
Инfiltrативный туберкулез	20	15	15	5
Диссеминированный туберкулез	10	8	7	2
Казеозная пневмония	—	2	—	1
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	30	26	22 / 73,3%	9 / 34,6%

Табл. 3. Закрытие полостей распада в легочной ткани у больных основной и контрольной групп

Группы больных и клинические формы туберкулеза	Наличие полости распада в начале лечения		Закрытие полости распада в ходе лечения	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа (n = 57)				
Инфильтративный туберкулез	19	16	17	13
Диссеминированный туберкулез	9	5	8	3
Казеозная пневмония	—	3	—	2
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	28	25	25 / 89,3%	19 / 76,0%
Контрольная группа (n = 56)				
Инфильтративный туберкулез	19	17	16	10
Диссеминированный туберкулез	8	3	5	3
Казеозная пневмония	—	2	—	2
Кавернозный туберкулез	—	1	—	1
Всего:	27	23	21 / 77,8%	16 / 69,6%

Задачи исследования

1. Оценить эффективность включения в комплекс терапии больных туберкулезом легких препарата Глутоксим® в зависимости от чувствительности возбудителя к этиотропным препаратам.
2. Изучить влияние препарата Глутоксим® на течение токсических реакций, развившихся на фоне противотуберкулезной химиотерапии.
3. Сравнить сроки пребывания в стационаре больных туберкулезом легких, получивших лечение по стандартным режимам и при включении в терапию Глутоксима®.

Материалы и методы исследования

В противотуберкулезных стационарах Новгородской области в 2012 г. проведено открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование, в которое были включены 113 пациентов с различными клиническими формами ТБ легких. В основную группу вошли 57 больных (39 мужчин и 18 женщин), в схему терапии которых был включен препарат Глутоксим®. Контрольную группу составили 56 пациентов (37 мужчин и 18 женщин) с аналогичной патологией, получавшие лечение по стандартным режимам. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и основному диагнозу (табл. 1).

Глутоксим® вводили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Оценку эффективности препарата проводили по следующим критериям: частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, динамика симптомов интоксикации и осложнений. Сравнительный анализ полученных результатов проведен с помощью критерия χ^2 [8].

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал положительное влияние препарата Глутоксим® на общее состояние больных – быстрее снижалась интоксикация, уменьшалась слабость, повышался аппетит, увеличивалась масса тела, улучшалось общее самочувствие. В основной группе симптомы интоксикации купированы достоверно быстрее: у большинства – 53 (92,9%) больных – в первые два месяца. В контрольной группе уменьшение симптомов интоксикации к концу второго месяца лечения было выявлено только у 23 (41,1%) больных, тогда как у 33 (58,9%) пациентов – лишь в конце третьего месяца ($p < 0,0001$).

Одним из наиболее значимых показателей эффективности терапии является прекращение бактериовыделения, которое было достигнуто в группе пациентов, получавших Глутоксим®, у 48 из 57 больных (84,2%), в то время как в контрольной группе – только у 31 из 57 (55,4%, $p < 0,001$).

У больных ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, получавших Глутоксим® на фоне стандартной химиотерапии, частота прекращения бактериовыделения к концу второго месяца лечения оказалась выше (27 пациентов из 30 – 90,0%), чем в контрольной группе (22 пациента из 30 – 73,3%, $p = 0,095$). В группе пациентов ТБ с МЛУ МБТ, получавших Глутоксим®, прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии достигнуто в 21 из 27 случаев (77,8%), а в контрольной группе – только в 9 из 26 (34,6%, $p = 0,015$) (табл. 2).

Закрытие полостей распада в группе больных, получавших в схеме лечения Глутоксим®, было отмечено в целом у 44 (83,0%) пациентов, а в контрольной группе – у 37 (74,0%, $p = 0,26$) (табл. 3).

Также было выявлено положительное влияние включения Глутоксима® в схемы терапии на развитие токсических эффектов противотуберкулезной химиотерапии (табл. 4).

Табл. 4. Токсические реакции на химиотерапию у больных основной и контрольной групп

Группы больных	К-во больных с токсическими реакциями		Сроки купирования токсических реакций (M ± m, дни)
	абс.	%	
Основная группа (n = 57)	3	5,3	40,0 ± 4,9
Контрольная группа (n = 56)	6	10,7	80,0 ± 11,7

При включении Глутоксима® в схемы терапии токсические реакции на химиотерапию (повышение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины) было выявлено только у 3 (5,3%) больных основной группы и у 6 (10,7%) – контрольной (p = 0,28). Хотя различие в частоте токсических реакций не является достоверным, купирование токсических реакций происходило достоверно быстрее в основной группе (в среднем к 40-му дню наблюдения), чем в контрольной (в среднем на 80-й день наблюдения) (p = 0,002).

Выявлено также, что включение в схемы терапии Глутоксима® повысило эффективность лечения сопутствующей патологии органов дыхания, сократив сроки лечения с 12,6 ± 4,4 до 7,2 ± 2,1 дней при бронхите (p = 0,30) и с 15,2 ± 5,4 до 8,3 ± 2,2 дней – при пневмонии (p = 0,21) (табл. 5).

У больных ТБ, вызванным лекарственно-чувствительными МБТ, получавших полный курс стандартной химиотерапии с применением Глутоксима®, средний срок лечения в стационаре сократился на 45 дней и составил 242,4 ± 32,0 дня против 287,0 ± 26,4 дня в контрольной группе (p = 0,29). При ТБ с МЛУ

Табл. 5. Сопутствующие заболевания органов дыхания у больных основной и контрольной групп

Группы больных	Сопутствующая патология					
	Пневмония			Бронхит (острый, обострение хронического)		
	К-во больных		Сроки лечения (M ± m, дни)	К-во больных		Сроки лечения (M ± m, дни)
	абс.	%		абс.	%	
Основная группа (n = 57)	12	21,0	8,3 ± 2,2	14	24,6	7,2 ± 2,1
Контрольная группа (n = 56)	11	19,6	15,2 ± 5,4	12	21,4	12,6 ± 4,4

МБТ при включении в схемы лечения Глутоксима® средний срок стационарного лечения сократился на 32 дня, составив в основной группе 300,3 ± 28,2 дня и 332,4 ± 31,5 дня в контрольной группе (p = 0,49) (табл. 6).

Заключение

Включение препарата Глутоксим® как антибиотического адьюванта в схемы лечения больных ТБ легких в противотуберкулезных учреждениях Новгородской области повысило эффективность проводимой терапии. Так, прекращение бактериовыделения к концу второго месяца терапии было достигнуто у 90% больных ТБ при отсутствии лекарственной устойчивости МБТ, получавших Глутоксим®, и только у 73,3% больных контрольной группы. При ТБ с МЛУ МБТ эти показатели составили 77,8% и 34,6%, соответственно. Закрытие полостей распада в легких отмечено у 83% больных, получавших Глутоксим®, и у 74% – в контрольной группе. Купирование симптомов интоксикации у пациентов, получавших Глутоксим®, происходило достоверно быстрее – у 92,9% больных к концу второго месяца, в то время как в контрольной группе за этот период – только у 41,1% пациентов. У пациентов, получавших Глутоксим®, токсические реакции на противотуберкулезные препараты развивались реже и купировались достоверно быстрее, чем у пациентов в контрольной группе. Кроме того, при включении препарата Глутоксим® в режимы терапии средний срок пребывания в стационаре при ТБ легких без лекарственной устойчивости МБТ сократился на 45 дней, а при ТБ, вызванном МБТ с МЛУ – на 32 дня.

Проведенное исследование влияния включения препарата Глутоксим® в режимы лечения туберкулеза легких свидетельствует о его высокой эффективности, повышении качества лечения и целесообразности широкого применения, особенно – при лечении ТБ с МЛУ МБТ.

Табл. 6. Сроки стационарного лечения больных основной и контрольной групп

Группы больных	Сроки пребывания в стационаре (M ± m, дни)	
	Нет лекарственной устойчивости МБТ	МЛУ МБТ
Основная группа (n = 57)	242,4 ± 32,0	300,3 ± 28,2
Контрольная группа (n = 56)	287,0 ± 26,4	332,4 ± 31,5

Литература

1. Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П. и др. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим // 1-й Всероссийский научный форум «Инновационные технологии медицины XXI века»: Сб. тезисов. – 2005. – С. 405-407.
2. Бут П.Г., Муравьев Р.А., Фомина В.А. и др. Внутриклеточное преобразование фагосом // Известия РАН. – 2004. – № 6. – С. 678-681.
3. Винокурова М.К., Яковлева Л.П., Кондаков С.М. и др. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 286-290.
4. Воробьева О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
5. Еремеев В.В., Гергерт В.Я. Изучение способности препарата Глутоксим влиять на антимикобактериальную активность фагоцитов чувствительных и устойчивых к туберкулезу мышей // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 43-47.
6. Краснов В.А., Зенков Н.А., Колпаков А.Р. и др. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 9-17.
7. Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Наумова А.А. и др. Участие процессов везикулярного транспорта в действии глутоксима на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах // Сб. статей 4-й Международной научно-практич. конф. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, медицине, фармакологии». – СПб., 2012. – С. 222-224.
8. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. и др. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 5. – С. 48-55.
9. Easton D.M., Nijnik A., Mayer M.L. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol. 27. – N. 10. – P. 582-590.
10. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions // The Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – N. 12. – P. 1057-1098.
11. Manicheva O., Soloveva N., Zhuravlev V. et al. Glutoxim influences the resistance level of Mycobacterium tuberculosis strains to isoniazid. // Scientific Program including Abstracts. 34th Congress of the European Society of Mycobacteriology. Florence, Italy, 2013. – P. 88-89.
12. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. et al. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. – 2011. – Vol. 216. – N. 3. – P. 322-333.

Сведения об авторе

Карпов Анатолий Васильевич – заведующий кафедрой специализированной терапии Института медицинского образования ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», доктор медицинских наук, профессор
 Адрес: 173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д.41
 Тел. +7 (8162) 63-48-40
 e-mail: Anatoly.Karpov@novsu.ru