

УДК 616-002.56-085:615.275:615.036.8

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТОКСИМА ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

О.А. Гончаренко¹, Т.И. Малыхина¹, В.В. Фентисов^{1,2}, И.Г. Брынцева¹, М.В. Семькина^{1,2}

¹ ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород

² ФГОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Цель. Оценить эффективность применения Глутоксима в достижении гематостимулирующего, детоксикационного и абациллирующего действия при лечении туберкулеза на основе клинико-лабораторных данных.

Материалы и методы. В исследование включены 120 больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких в возрасте $42,8 \pm 3,2$ года (25–55 лет); основную группу составили 90 пациентов, получавших Глутоксим 60 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем 60 мг в/м через день в течение 20 дней на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Контрольную группу сформировали из 30 впервые выявленных больных туберкулезом легких, получавших химиотерапию без применения Глутоксима. Оценивали динамику расчетного лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (как показателя уровня эндогенной интоксикации) через 30 дней лечения. Исходные показатели общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в группах были сопоставимы.

Результаты. Через месяц от начала лечения нормализация гематологических показателей отмечена у 86,7% больных основной группы и 60% контрольной ($p = 0,002$). Лейкоцитарный индекс интоксикации у больных основной группы, получавших Глутоксим, снизился в 6 раз по сравнению с исходным. Достигнутые значения были значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($0,47 \pm 0,18$ и $1,83 \pm 0,21$, $p \leq 0,05$). Доля больных туберкулезом с негативацией мазка мокроты в основной группе через 1, 2 и 3 месяца лечения была больше по сравнению с контрольной группой (различия статистически незначимы).

Заключение. Использование Глутоксима в патогенетической терапии деструктивного туберкулеза обеспечивает значимое снижение лабораторного показателя эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, Глутоксим, лейкоцитарный индекс эндогенной интоксикации, патогенетическая терапия туберкулеза

Для цитирования: Гончаренко О.А., Малыхина Т.И., Фентисов В.В., Брынцева И.Г., Семькина М.В. Клинико-лабораторные параллели эффективности применения глутоксима при деструктивном туберкулезе // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 49-53. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-49-53>

CLINICAL AND LABORATORY PARALLELS OF THE EFFICIENCY OF GLUTOXIM IN DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

O.A. Goncharenko¹, T.I. Malykhina¹, V.V. Fentisov^{1,2}, I.G. Bryntseva¹, M.V. Semykina^{1,2}

¹ Tuberculosis Dispensary, Belgorod, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

The aim was to evaluate the efficacy of glutoxime in achieving haematostimulating, detoxifying and abacilliating effects in the treatment of tuberculosis based on clinical and laboratory data.

Materials and methods. The study included 120 patients with newly detected destructive pulmonary tuberculosis aged 42.8 ± 3.2 years (25–55 years); the main group consisted of 90 patients who received glutoxime 60 mg intramuscularly once a day for 10 days, then 60 mg every other day for 20 days with standard antituberculosis chemotherapy. The control group was formed of 30 first-diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who received chemotherapy without glutoxime. We evaluated the dynamics of the calculated leucocytic index of intoxication according to Y.Y. Kalf-Kalif as an indicator of the level of endogenous intoxication after 30 days of treatment.

Results. In a month from the beginning of treatment normalization of hematological parameters was noted in 86,7% of patients of the main group and 60% of the control group ($p=0,002$). Leukocytic index of intoxication in the patients of the main group receiving glutoxime decreased 6 times in comparison with the initial one. The achieved values were significantly lower compared to the control group (0.47 ± 0.18 and 1.83 ± 0.21 , $p \leq 0.05$). The number of TB patients with sputum smear negativation in the main group after 1, 2 and 3 months of treatment was higher compared to the control group (differences were statistically insignificant).

Conclusion. *The use of Glutoxime in pathogenetic therapy of destructive tuberculosis provides a significant decrease in the laboratory index of endogenous intoxication*

Keywords: *destructive tuberculosis, glutoxime, leukocyte index of endogenous intoxication, pathogenetic therapy of tuberculosis*

For citations: Goncharenko O.A., Malykhina T.I., Fentisov V.V., Bryntseva I.G., Semykina M.V. (2024) Clinical and laboratory parallels of the efficiency of glutoxim in destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, No 4, pp. 49-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-4-49-53>

Введение

Широкое распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя признано важной проблемой общественного здравоохранения [13]. В настоящее время появились новые сведения о патогенезе туберкулеза; в изучении вопроса развития туберкулезного процесса, особенно лекарственно-устойчивого, большое внимание уделяется состоянию иммунной системы макроорганизма. Известно, что важную роль в развитии иммунной реакции при бактериальных инфекциях играют фагоцитирующие макрофаги [1]. Сообщается о существовании перекрестной связи между НК-клетками (естественные клетки-киллеры) и макрофагами, которая позволяет им проявлять свою антибактериальную активность. Активировать опосредованным путем НК-клетки могут и бактерии, в том числе и возбудители туберкулеза [14]. Иммунорегуляторная роль активированных НК-клеток заключается в продуцировании интерферона-гамма (IFN- γ) и других цитокинов, включая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), которые способствуют развитию воспалительной реакции в очаге инфекции. IFN- γ является основным цитокином, который продуцируется НК-клетками и активированными Т-лимфоцитами, и играет решающую роль в борьбе с бактериальными инфекциями, вызывая опосредованный макрофагами фагоцитоз бактерий или инфицированных клеток [14, 15]. Именно IFN- γ отводят ведущую роль в развитии пролиферативного воспаления в тканях легкого с формированием туберкулезной гранулемы, индуцированного антигенами микобактерий туберкулеза (МБТ), посредством экспрессии адгезивных молекул и хемокинов, необходимых для рекрутирования моноцитов/макрофагов в очаг воспаления [3,8]. Дефицит IFN- γ (обусловленный факторами возбудителя и особенностями организма человека, в том числе генетической предрасположенностью [6]), способствует переходу воспалительной реакции из пролиферативной в экссудативную и казеозную, с прогрессированием инфекционного процесса и формированием очагов деструкции [1]. Напротив, более высокий уровень продукции эндогенного и/или индуцированного IFN- γ предопределяет более благоприятное клиническое течение и исход заболевания [6,7].

Полученные сведения формируют современное понимание иммунопатогенеза туберкулезного процесса и обосновывают

наиболее перспективные пути совершенствования патогенетической терапии больных деструктивным туберкулезом [4, 12]. Ключевая роль в патогенетической терапии принадлежит иммуностропным препаратам [2, 5], в том числе влияющим на уровень продукции IFN- γ и связанную с ним активацию моноцитарно-макрофагального ответа иммунной системы. Наиболее перспективными в комплексной терапии туберкулеза являются индукторы IFN- γ , представленные целым семейством высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений [10].

Одним из иммуностропных препаратов, широко применяемых в современной фтизиатрической практике, является Глутоксим. Препарат является первым представителем тиопозитинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Глутоксим оказывает избирательное влияние на клетки, стимулируя их пролиферацию и дифференцировку [11]. Иммуномодулирующее действие препарата обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций-зависимые сигнальные пути макрофагов, что приводит к повышению секреции ряда ключевых цитокинов, в том числе IFN- γ .

Цель исследования

Оценка эффективности применения Глутоксима в достижении гематостимулирующего, детоксикационного и абациллирующего действия на основе клинико-лабораторных данных.

Материалы и методы

В исследование включены 120 больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких (110 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст – $42,8 \pm 3,2$ года), преобладали лица 45–50 лет.

Критериями включения в клиническое исследование были впервые выявленный туберкулез легких, бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии мазка мокроты, рентгенологические признаки деструкции легочной ткани.

Все больные были разделены на две группы: основную группу исследования составили 90 пациентов, получавших дополнительно к противотуберкулезной терапии Глутоксим по схеме в дозе 60 мг внутримышечно один раз в сутки в течение 10 дней, затем 60 мг внутримышечно через день (еще 10 доз). Контрольную группу сформировали из 30 больных, получавших только

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу в группах исследования

Table 1. Distribution of patients by age and gender in the study groups

Показатель Parameter	Основная группа (n = 90) Main group	Контрольная группа (n = 30) Control group	p
Пол, абс. (%) • Gender, abs. %			
Мужской • Male	85 (94,4%)	25 (83,3%)	>0,05*
Женский • Female	5 (5,6%)	5 (16,7%)	
Возраст, лет • Age, years	42,8±3,2	43,6±2,8	>0,05**

* по точному критерию Фишера; ** по критерию Манна-Уитни.

* According to Fischer's exact criterion; ** according to the Mann – Whitney criterion.

противотуберкулезную терапию без добавления Глутоксима. Обе группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, полу и тяжести клинических проявлений туберкулезного процесса (таблица 1).

Преимущественной клинической формой у больных как основной, так и контрольной групп являлся инфильтративный туберкулез – у 49 (54,4%) и 23 (76,7%) пациентов соответственно; в 41 (45,6%) и 7 (23,3%) случаях установлен диагноз диссеминированного туберкулеза (с преобладанием в основной группе). Все пациенты являлись бактериовыделителями (в мокроте методами микроскопии и посева обнаружена *M. tuberculosis*, с разным спектром чувствительности к противотуберкулезным препаратам).

Все пациенты обследованы в условиях стационара ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» для больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания. Перечень исследований, проводимых в соответствии с общепринятыми стандартами, включал:

- общий анализ крови (с микроскопией мазка, окрашенного по Романовскому-Гимзе);
- общий анализ мочи;
- общий анализ и микроскопия мазка мокроты;
- биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, электролиты);
- ЭКГ и исследование функции внешнего дыхания;
- рентгенологические методы (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки).

У каждого пациента рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу, в качестве показателя уровня эндогенной интоксикации, на основе результатов лейкограммы периферической крови в первый день поступления в стационар и через 30 дней лечения.

Противотуберкулезную терапию назначали в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» в актуальной редакции.

Статистический анализ проводили с использованием методов вариационной статистики. Статистически значимыми различия признаны при вероятности > 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При анализе изменений в общем анализе крови полная нормализация показателей через месяц лечения отмечена у 86,7% больных основной группы и 60% в контрольной ($p = 0,002$). Сравнительное изучение гемограммы в группах исследования не выявило значимых различий красной крови ($p > 0,5$), тогда как в лейкограмме выявлены статистически значимые межгрупповые различия, которые были отражены в показателе ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу. До назначения лечения статистически значимых различий показателя в основной и контрольной группах не было (см. таблицу 2)

Через месяц лечения (после завершения курса Глутоксима) ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу в основной группе снизился в 6 раз от исходного. Снижение показателя отмечено и в контрольной группе, но в значительно меньшей степени. Различия достигнутых значений ЛИИ в основной и контрольной группах (в сравнении с пациентами, не получавшими Глутоксим) были

Таблица 2. Показатель ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу в группах наблюдения

Table 2. The LII index for Ya.Ya. Kalf-Kalif in the observation groups

Показатель Indicator	Основная группа • Main group		Контрольная группа • Control group		p*
	При поступлении Upon admission	Через 1 мес. After 1 month.	При поступлении Upon admission	Через 1 мес. After 1 month.	
ЛИИ по Кальф-Калифу LII index for Kalf-Kalif	2,85±0,45	0,47±0,18	3,1±0,4	1,83±0,21	<0,05

Примечание:

* при сравнении показателя через месяц лечения в основной и контрольной группах; ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации.

Note:

* when comparing the indicator after a month of treatment in the main and control groups; LII – the leukocyte intoxication index.

Таблица 3. Частота и сроки абацеллирования в группах исследования

Table 3. Frequency and timing of abacillation in the study groups

Время от начала лечения, мес. Time from the start of treatment, months	Доля больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты, абс. (%) Percentage of patients with negative sputum microscopy, abs. (%)		
	Основная группа • Main group (n=90)	Контрольная группа • Control group (n = 30)	p
1	43 (47,7%)	11 (36,7%)	0,29
2	68 (75,6%)	20 (66,7%)	0,34
3	80 (88,9%)	24 (80,0%)	0,21

статистически значимыми. Определение ЛИИ в настоящее время сохраняет свою актуальность и практическую значимость для оценки степени эндогенной интоксикации и активности воспалительного ответа макроорганизма.

Как видно из таблицы 3, доля больных туберкулезом с негативацией мазка мокроты в основной группе через 1, 2 и 3 месяца лечения была большей по сравнению с контрольной группой (статистически незначимо), с максимумом различий через месяц лечения (после завершения курса исследуемого препарата), что позволяет судить о влиянии терапии глутоксимом на сокращение сроков абацеллирования у больных деструктивным туберкулезом.

эндогенной интоксикации у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких – лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу. Показано, что комбинированная терапия с использованием Глутоксима в первый месяц лечения способствует более выраженному снижению данного показателя и, соответственно, тяжести интоксикационного синдрома (в 6 раз от исходного) по сравнению с пациентами, получавшими только этиотропное лечение. Применение Глутоксима в клинической практике оказывает положительное влияние на процесс излечения больных туберкулезом органов дыхания.

Заключение

В данном исследовании изучено влияние адьювантной терапии Глутоксимом на суррогатный лабораторный показатель

Литература

1. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – № 3. – С. 343-351. – DOI 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351.
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимица В.Н. и др. Справочник по терапии туберкулеза у взрослых. – М.: ООО «Медицинские знания и технологии», 2023. – 48 с.
3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 194 с.
4. Кампос Е.Д. Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 215 с.
5. Масленников А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность ингаляции в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». – 2016. – Т.2. – № 1(7). – С. 10-16.
6. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Уразова О.И. и др. Аллельный полиморфизм генов IFNG и TGFβ как фактор модуляции секреции цитокинов и подверженности туберкулезу легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 6. – С. 15-19.
7. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция ИФН-γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 19-21.
8. Самсонов К.Ю., Мордык А.В., Арьян А.Р. и др. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 8. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>.
9. Сахно Л.В., Черных Е.Р. Антигенпрезентирующие клетки при туберкулезе легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2012. – № 1. – С. 3-9.
10. Сахнов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 110-117.
11. Синицын М.В., Богадельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 10. – С. 3-9.
12. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д. и др. Особенности терапии больных туберкулезом легких гамма-интерфероном в зависимости от характера тканевой воспалительной реакции // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – № 5. – С. 51-58. DOI 10.58838/2075-1230-2023-101-5-51-58.

13. Эргешов А.Э., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики // Вестник Рос. академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78. – № 6. – С. 609-620.
14. Elemat N.M., Ramakrishnan R.K., Hundt J.E. et al. Innate lymphoid cells and natural killer cells in bacterial infections: function, dysregulation, and therapeutic targets // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – № 11. – P. 733564. doi: 10.3389/fcimb.2021.733564.
15. Huntington N.D., Voshchenrich C.A., Di Santo J.P. Developmental pathways that generate natural-killer-cell diversity in mice and humans // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 703-714. doi: 10.1038/nri2154. PMID: 17717540.

Об авторах

Гончаренко Ольга Анатольевна – заместитель главного врача по медицинской части ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294

Тел. +7 (472) 273-95-19

E-mail: optd_bel@mail.ru

Малыхина Тамара Ивановна – заведующая организационно-методическим отделом ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук

Адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294

Тел. +7 (472) 273-95-25

E-mail: optd_bel@mail.ru

Фентисов Виталий Владимирович – врач-фтизиатр, врач-уролог ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кандидат медицинских наук, доцент. ORCID 0000-0002-4053-386X

Адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294

Тел. + 7 (903) 887-23-85

E-mail: lihuss@yandex.ru

Брынцева Ирина Геннадьевна – заведующая отделением для больных туберкулезом органов дыхания № 2 ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294

Тел. +7 (472) 273-95-25

E-mail: optd_bel@mail.ru

Семыкина Мария Владимировна – врач-фтизиатр отделения для больных туберкулезом органов дыхания № 2 ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», ассистент кафедры факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294

Тел. +7 (472) 273-95-25

E-mail: optd_bel@mail.ru