

## ОЦЕНКА ЭМПИРИЧЕСКОГО ПОДХОДА ПРИ ВЫБОРЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ (на примере препаратов Глутоксим и Тубосан)

*М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева, А.В. Елькин, К.Г. Тярсова, С.М. Хорькова*

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»*

*Минздрава России*

*С целью сравнительного анализа клинической эффективности препаратов Глутоксим и Тубосан и оценки результативности эмпирического подхода при выборе препаратов исследованы клинико-рентгенологические и лабораторные данные 62 больных туберкулезом органов дыхания. Сформированы 3 группы больных: 1-я группа – 20 человек, которые наряду с противотуберкулезными препаратами получали иммуностимулятор Глутоксим. 2-я группа – 23 больных (Тубосан), 3-я группа – контрольная, 19 пациентов (только противотуберкулезные препараты). Эмпирический подход к выбору патогенетических препаратов имеет ограниченное позитивное влияние на эффективность и переносимость этиотропной терапии. В условиях вынужденной полипрагмазии назначение препаратов следует обосновывать современными высокоинформативными критериями, не ограничиваясь только клиническими показаниями.*

*Ключевые слова: туберкулез, Глутоксим, Тубосан, патогенетическое лечение*

## EVALUATION OF THE EMPIRICAL APPROACH IN THE SELECTION OF PATHOGENETIC AGENTS IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS (by the example of the drugs Glutoxime and Tubosan)

*T.N. Kondakova, R.G. Kovaleva, A.V. Elkin, K.G. Tyarsova, S.M. Khorkova*

*Clinical, radiological, and laboratory data of 62 patients with respiratory tuberculosis were studied with the purpose of comparative analysis of clinical efficacy of Glutoxime and Tubosan and evaluation of efficiency of the empirical approach in drug selection. Three groups of patients were formed: the 1st group - 20 patients who received Glutoxim along with anti-tuberculosis drugs. Group 2 - 23 patients (Tubosan), Group 3 - control, 19 patients (only anti-tuberculosis drugs). Empirical approach to the choice of pathogenetic drugs has a limited positive effect on the efficacy and tolerability of etiotropic therapy. In the conditions of forced polypragmasy, the prescription of drugs should be justified by modern highly informative criteria, not being limited only by clinical indications.*

*Keywords: tuberculosis, Glutoxime, Tubosan, pathogenetic treatment*

### Актуальность исследования

Российская школа фтизиатрии традиционно использовала методы патогенетического воздействия для ускорения процессов регенерации и выздоровления пациентов с формированием минимальных остаточных изменений. Еще в 1963 году А.Д. Семенов говорил о том, что «необходимо дать практикующим врачам доступные критерии, позволяющие строить динамическую терапию, сущность которой заключается в обеспечении благоприятной направленности процессов компенсации в каждый конкретный момент, приблизив тем самым выздоровление». С 2010 года в России началось активное внедрение в схемы лечения больных туберкулезом таких иммуностимулирующих препаратов, как Глутоксим и Тубосан. Общим для этих двух препаратов является стимуляция свободно-радикального окисления (СРО) как защитной реакции организма, направленной на уничтожение возбудителя [6]. В большинстве учреждений противотуберкулезной службы РФ назначение препаратов иммуноактивного действия осуществляется на основании клинико-рентгенологических показателей, то есть эмпирическим методом. Эффективность такого подхода не всегда соответствует современным требованиям. Для совершенствования результатов лечения целесообразно использовать более точные показатели, отражающие индивидуальные особенности пациентов. В течение нескольких десятилетий в отечественной фтизиатрии изучаются генетические характеристики макроорганизма, позволяющие осуществить более корректный выбор средств из обширного арсенала имеющихся патогенетических препаратов. На первом этапе внимание фтизиатров обоснованно привлекали аллельные варианты различных генов системы HLA [2]. В настоящее время научные исследования проводятся в отношении полиморфизма rs6707530 гена FN1 и полиморфизма rs1150754 гена TNXB. Установлено, что эффективный курс химиотерапии чаще регистрируется у носителей аллеля G ( $p < 0,001$ ) и генотипа T/G ( $p = 0,01$ ) в локусе rs6707530 гена FN1. В то время как генотип T/T ( $p = 0,002$ ) и аллель T ( $p < 0,001$ ) определяют более длительное сохранение деструкции легочной ткани [4]. Проводятся фармакогенетические исследования генов ферментов, метаболизирующих различные лекарственные средства. Активность ферментов биотрансформации (фенотип и генотип) влияют на концентрацию противотуберкулезного препарата в крови и тем самым имеют важное значение для персонализации режима с целью повышения его эффективности. Для выявления пациентов с риском неэффективности химиотерапии или нежелательных реакций на стандартные дозы противотуберкулезных препаратов предложено использование фармакогенетических исследований генов ферментов, метаболизирующих данные лекарственные средства, а именно – распространенность полиморфизмов и фенотипов изониазид-метаболизирующего фермента NAT2. Получен-

ные данные могут внести вклад в повышение эффективности противотуберкулезной терапии, основанной на фармакогенетических исследованиях [5]. В настоящее время появились новые сведения о патогенезе туберкулеза и роли аутоиммунного воспаления в клиническом течении процесса [1]. Полученные результаты обосновывают новые критерии для выбора методов патогенетического воздействия. На современном этапе наиболее перспективным направлением для оптимизации химиотерапии туберкулеза является изучение и внедрение в практику иммуноопосредованных терапевтических стратегий. Понимание механизмов взаимодействия между препаратами и иммунной системой макроорганизма позволит определить наиболее терапевтически значимые принципы выбора препаратов с учетом их противотуберкулезного потенциала и иммуномодулирующей активности. Такие критерии индивидуального подбора лекарственных средств составят основу и обеспечат реализацию стратегии терапии хозяина [3].

### Цель исследования

Сравнительный анализ клинической эффективности препаратов Глутоксим и Тубосан в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания и оценка результативности эмпирического подхода при выборе препаратов.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 62 больных туберкулезом органов дыхания, которые получали лечение в туберкулезной больнице города Санкт-Петербурга в 2019–2020 годах. Сформированы 3 группы больных: 1-я группа – 20 человек, которые наряду с противотуберкулезными препаратами (ПТП) получали иммуностимулятор Глутоксим. Из них 45% (9 человек) составили пациенты из контингента, 55% (11 человек) – впервые выявленные больные. 2-ю группу составили 23 человека, в комплексную терапию которых входил Тубосан. Из них 69,6% (16 человек) – пациенты из контингента, 30,4% (7 человек) – впервые выявленные больные. 3-я группа являлась контрольной, в нее вошли 19 пациентов, которые не получали иммуностимулирующие препараты. Из них 42,1% (8 человек) составили пациенты из контингента, а 57,9% (11 человек) – впервые выявленные больные. Все три группы обследовались в первые дни госпитализации, 1-я и 2-я группы обследовались повторно на момент присоединения иммуностимулятора и после завершения курса приема данных препаратов. Всего мужчин в исследовании – 45 (72,6%), женщин – 17 (27,4%). В 1-й группе (Глутоксим) зарегистрировано больных: с диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) – 35% (7 человек), с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) – 35% (7 человек), с туберкулезом ВГЛУ – 5% (1 человек), с цирротическим туберкулезом легких (ЦТЛ) – 5% (1 человек), с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) – 15% (3 человека),

с эмпиемой туберкулезной этиологии – 5% (1 человек). Во 2-й группе больных (Тубосан) ИТЛ диагностирован у 52,2% (12 человек), ДТЛ – 26,1% (6 человек), ФКТЛ – 17,4% (4 человека), ЦТЛ – 4,3% (1 человек). В 3-й группе больных ИТЛ выявлен у 47,4% (9 человек), ДТЛ – 31,16% (6 человек), КТЛ – 15,8% (3 человека), ТВГЛУ – 5,2% (1 человек). У большинства больных – 52 (83,8%) – течение туберкулеза сопровождалось интоксикационным синдромом. Всего среди 62 больных верифицировано 49 (79%) бактериовыделителей, наличие деструкции легочной ткани в виде сформированных полостей зарегистрировано у 48 (77,4%) больных. Группы репрезентативны по полу, возрасту, удельному весу сопутствующей патологии.

Методы обследования включали оценку специфической симптоматики, лабораторных и инструментальных исследований в 3 этапа: на момент госпитализации в стационар, перед включением в схему лечения иммуностимуляторов и после завершения курса приема данных препаратов. Выбор препаратов осуществлялся эмпирическим методом. Пациенты 3-й группы получали исключительно противотуберкулезную терапию, без присоединения иммуностимулирующих препаратов. Эффективность лечения во всех трех группах учитывали по срокам купирования интоксикационного синдрома, срокам абациллирования и срокам закрытия полостей распада. Оценка результатов в 1-й и 2-й группах проводилась с момента назначения иммуномодулятора. В 3-й группе – с момента госпитализации и назначения противотуберкулезных препаратов.

Синдром интоксикации полностью купирован на момент выписки из стационара у большинства больных и сохранялся у одного человека в 1-й группе. В группах с добавлением патогенетических препаратов к концу лечения бактериовыделение сохранялось у 7 больных, в том числе у 6 пациентов, которым назначался Тубосан, и у одного больного, получавшего в составе комплексной терапии Глутоксим. В группе сравнения абациллированы все пациенты. Деструкция легочной ткани к концу стационарного этапа лечения сохранялась почти у каждого второго больного – 23 чел. (51,2%). Применение патогенетических препаратов в 1-й и 2-й группах позволило достичь закрытия полостей распада у 4 (12,0%) в более ранние сроки – через 1,5 месяца терапии. *Однако достоверных позитивных тенденций в сравнении с группой больных, которым патогенетический препарат не назначался, не выявлено.* Проведен анализ причин, из-за которых не удалось добиться желаемых результатов в лечении больных туберкулезом легких: сохранение интоксикационного синдрома к моменту выписки из стационара наблюдалось у одного человека. В схему его терапии входил Глутоксим. Это пациент из контингента, проходил лечение в ГПТД по поводу левосторонней эмпиемы туберкулезной этиологии. В ходе противотуберкулезной терапии, сочетанной с иммуномодулятором, эмпиема хронизировалась. Вероятнее всего, хроническая эмпиема пролон-

гировала интоксикационный синдром. Бактериовыделение к моменту выписки из стационара сохранялось в 1-й группе у 1 пациента, во 2-й группе – у 6 пациентов. В 1-й группе пациент из контингента ранее находился в местах лишения свободы, страдал АБ. Имел верифицированную ШЛУ МБТ, в период госпитализации неоднократно нарушал режим лечения. Во 2-й группе все 6 пациентов из контингента. Все они выделяли ШЛУ МБТ, 4 пациента в предыдущие госпитализации неоднократно выписывались за самовольный уход, 3 пациента страдали АБ. У двух пациентов имелся ХВГС, СД. Таким образом, на сохранение бактериовыделения повлияли следующие факторы: хроническое течение туберкулеза, ШЛУ МБТ, сопутствующие заболевания, отсутствие у пациента приверженности к лечению, алкогольная болезнь, прерывание лечения по вине пациента. Добавление к комплексной терапии патогенетических средств в нашем наблюдении не изменило негативный тренд. Сохранение полостей распада в 1-й группе прослеживалось у 7 человек, во 2-й – у 11 человек, в 3-ей – у 5 человек. В 1-й группе 6 пациентов страдали формами активного туберкулеза с хроническим течением. Двое больных ранее находились в местах лишения свободы, у них же выделялись штаммы МБТ с ШЛУ. Один больной страдал СД, 2 пациента имели в анамнезе ХВГС. Трое пациентов имели привычные интоксикации. Три пациента выписаны за самовольный уход – стационарный этап лечения не завершен. Во 2-й группе 9 человек длительно наблюдались в ПТД в связи с хроническим течением туберкулеза (из контингента), у 8 пациентов верифицирована ШЛУ МБТ. У 4 пациентов отмечена низкая приверженность к лечению. Сопутствующая патология диагностирована у 7 больных, в том числе СД, ХОБЛ, ХВГС; АБ. Трое пациентов выписаны за самовольный уход – стационарный этап лечения не завершен. В 3-й группе все пациенты – из контингента с верифицированной ШЛУ МБТ. У 4 пациентов зарегистрирована сопутствующая патология (АБ, ХВГС). Два пациента выписаны за самовольный уход. Таким образом, на результативность закрытия полостей распада негативно влияли те же факторы, которые удлинляли сроки негативации мокроты. Достоверных различий между тремя обсуждаемыми группами больных не зарегистрировано. Однако следует отметить позитивные итоги лечения с применением препарата Глутоксим на примере более быстрой динамики прекращения бактериовыделения.

Следующим этапом нашего анализа явилась оценка эффективности препаратов Глутоксим и Тубосан среди впервые выявленных больных и больных из контингентов противотуберкулезных диспансеров. В 1-й группе (препарат Глутоксим) пациентов с впервые выявленным туберкулезом зарегистрировано 11 (55%), больных из контингентов – 9 (45%). Впервые выявленные больные туберкулезом абациллированы полностью, а среди пациентов из контингента в одном случае

сохранялось бацилловыделение. При сравнительном анализе сроков закрытия полостей распада у больных, принимавших Глутоксим, установлено, что среди впервые выявленных больных закрытие полости распада документировано практически у всех пациентов (80%), в то время как у 75% больных из контингента продолжали визуализироваться полости распада. Во 2-й группе наблюдения (Тубосан) 7 пациентов – впервые выявленные больные, 16 пациентов – из контингента. Все впервые выявленные пациенты абациллированы к концу 1 месяца лечения, в то время как среди хронических больных к концу основного курса лечения бацилловыделение сохранялось практически у половины пациентов (42,9%). Наиболее интенсивная динамика закрытия полостей распада наблюдалась у впервые выявленных больных. Таким образом, в обеих группах вне зависимости от примененного патогенетического препарата наиболее значимые позитивные результаты (по срокам прекращения бацилловыделения и закрытия полостей распада) достигнуты у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Проведен анализ влияния препаратов Глутоксим и Тубосан на переносимость этиотропной терапии по показателям активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). В 1-й группе (20 человек) у 10 больных (50%) показатели трансаминаз превышали норму. У 4 больных (20%) показатели нормализовались после окончания курса иммуномодулирующей терапии. Показатели трансаминаз стали выше нормы у 6 человек (30%). Во 2-й группе (23 человека) у 18 больных (78,3%) показатели трансаминаз находились в пределах нормы на всем протяжении лечения. У 5 пациентов, получавших Тубосан, нормализация показателей трансаминаз не достигнута, назначались другие гепатопротекторы. Показатели трансаминаз стали выше нормы у 5 человек (21,7%). В 3-ей группе пациентов (19 человек) у 12 больных (63,2%) показатели трансаминаз находились в пределах нормы на всем протяжении лечения. У 6 боль-

ных (31,6%) показатели нормализовались после окончания курса противотуберкулезной терапии, и у 1 человека (5,3%) показатели трансаминаз стали выше нормы на фоне приема противотуберкулезных лекарств. Таким образом, вышеприведенные результаты свидетельствуют об ограниченном влиянии обсуждаемых препаратов на активность трансаминаз печени и переносимость этиотропной терапии. Эффект сопоставим с аналогичными результатами в 3-ей группе, в схему которой не были включены ни Глутоксим, ни Тубосан.

В целом полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших научных исследований с целью индивидуализации показаний при выборе режимов патогенетического лечения. Вынужденная полипрагмазия при лечении туберкулеза требует более обоснованного дифференцированного подхода к выбору патогенетических препаратов, в том числе с учетом медико-экономической целесообразности.

### Выводы

1. Эмпирический подход к выбору патогенетических препаратов оказывает ограниченное позитивное влияние на эффективность и переносимость этиотропной терапии.

2. Наиболее выраженный клинико-рентгенологический эффект применения препаратов Глутоксим и Тубосан достигнут у впервые выявленных больных туберкулезом легких с высокой приверженностью к лечению. Хронизация туберкулеза, в том числе из-за негативного отношения к лечению, привычных интоксикаций, снижает эффективность комплексной терапии туберкулеза.

3. В условиях вынужденной полипрагмазии при лечении туберкулеза назначение каждого патогенетического препарата следует обосновывать современными лабораторными и высокоинформативными критериями, не ограничиваясь только клиническими показаниями.

### Литература

1. Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Филатов М.В., Денисова Н.В., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Яблонский П.К. Аутоиммунная природа саркоидоза: определение специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом органов дыхания. // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 479-486. <http://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-479-4>
2. Значение иммуногенетических характеристик больного в клиническом течении туберкулеза легких / М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 37-41. – EDN TSETRH.
3. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>
4. Самсонов К.Ю., Мордык А.В., Ароян А.Р., Батищева Т.Л., Иванова О.Г. 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>
5. Суворова О.А., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Краснова Н.М., Чертовских Я.В., Рудых З.А., Алексеева Е.А., Васильева О.Л., Евдокимова Н.Е., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулезом // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – № 1. – С. 35-40. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10040

6. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 4. – С. 58-64. [Hovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment / Tuberculosis and Lung Diseases. – 2020. – Vol. 98. – No. 4. – P. 58-64. (In Russ.)] <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

#### Об авторах

**Кондакова Марина Николаевна** – профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т 47, навильон 2/4

e-mail: [marina.n.kondakova@gmail.com](mailto:marina.n.kondakova@gmail.com)

Тел. 8 (921) 323-74-05

ORCID: ID 0000-0003-0542-5377

**Ковалева Раиса Георгиевна** – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т 47, навильон 2/4

e-mail: [achr2012@yandex.ru](mailto:achr2012@yandex.ru)

Тел. 8 (911) 830-77-46

ORCID: ID 0000-0001-6112-737X

**Тярасова Клара Григорьевна** – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т 47, навильон 2/4

e-mail: [tkg30@yandex.ru](mailto:tkg30@yandex.ru)

Тел. 8 (921) 550-06-37

**Елькин Алексей Владимирович** – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т 47, навильон 2/4

e-mail: [aleksei.elkin@szgmu.ru](mailto:aleksei.elkin@szgmu.ru)

Тел. 8 (962) 696-86-02

ORCID: ID 0000-0001-7107-4195

**Хорькова София Михайловна** – студентка, 6-й курс лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

e-mail: [mSophegreen2012@yandex.ru](mailto:mSophegreen2012@yandex.ru)

ORCID 0000-0003-4387-4296