

# Эффективность комплексного лечения с применением ингаляционной терапии у больных туберкулезом легких с поражением бронхов и с различным спектром чувствительности микобактерий

А.А. Старшинова<sup>2</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>, Е.Н. Беляева<sup>1,3</sup>, И.А. Табанакова<sup>1</sup>,  
И.В. Чернохаева<sup>1</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург

## The efficacy of treatment with inclusion of inhalation therapy in pulmonary tuberculosis patients with inflammation in the bronchi and with different sensitivity of mycobacteria

A. Starshinova<sup>2</sup>, N. Sapozhnikova<sup>1</sup>, E. Belyaeva<sup>1,3</sup>, I. Tabanakova<sup>1</sup>,  
I. Chernohaeva<sup>1</sup>, L. Archakova<sup>1,2</sup>, M. Pavlova<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> St. Petersburg State University

<sup>3</sup> City Tuberculosis Hospital N 2, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких имеет не только практическое, но и эпидемическое значение. Ингаляционная терапия с применением раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом может улучшить результаты комплексного лечения туберкулеза легких с поражением бронхов при различной чувствительности микобактерий. **Материалы и методы.** В данном исследовании представлены результаты лечения 99 больных туберкулезом легких с поражением бронхов и различной лекарственной чувствительностью микобактерий, которым проводилось комплексное лечение с включением ингаляционной терапии с применением раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом (РГИ). Обследуемые были распределе-

ны на группы по применению РГИ: 43 пациента получали в схеме полихимиотерапии ингаляции с РГИ (I группа) и 56 пациентов составили группу контроля (II группа), которая получала лечение без включения ингаляций с данным препаратом в комплексную терапию. Далее были сформированы подгруппы с учетом лекарственной чувствительности микобактерий. Эффективность лечения оценивалась к концу 1-го и 6-го месяца основного курса терапии туберкулеза. При оценке различий качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Статистически значимым считали значение  $p \leq 0,05$ . **Результаты исследования.** Полученные данные демонстрируют возможность улучшения результатов лечения с применением ингаляций с РГИ при выявлении специфических изменений в бронхах

и сохраненной ЛЧ МБТ уже к окончанию 1-го месяца лечения в 85,7% случаев (подгруппа IA), что достоверно выше, чем без проведения ИТ (40,9%, подгруппа IIA). Полученный к окончанию 1-го месяца лечения результат сопровождается не только более частым прекращением бактериовыделения в подгруппе по данным микроскопии [83,3% (IA) против 73,5% (IIA)], но и достоверно чаще сопровождается положительной рентгенологической динамикой [41,7% (IA) против 17,6 (IIA)]. Эффективность лечения к окончанию 6 мес лечения в IA подгруппе составила 87,5%, тогда как в группе сравнения — 73,5% (IIA). При этом число нежелательных явлений на фоне терапии не превышало 9,3%. Значимых различий у больных с поражением бронхов с туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (ТЛ МЛУ) при применении ингаляций с РГИ и без них не выявлено (63,2% против 54,5% случаев). **Выводы.** Применение ингаляций с РГИ наиболее эффективно при поражении бронхов у больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, что способствует достижению высокой эффективности лечения в 87,5% случаев. Не получено высокой эффективности лечения у больных с поражением бронхов и туберкулезом легких с МЛУ МБТ при применении ингаляций с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом.

**Ключевые слова:** туберкулез, поражение бронхов, ингаляционная терапия, лечение, гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом

### Summary

Improving the effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis has not only practical, but also epidemic importance. Inhalation therapy using a solution of hydroxymethylrhinoxilindioxide + isoniazid may improve the results of complex treatment of pulmonary tuberculosis with lesions of the bronchi with various sensitivity of mycobacteria. **Materials and methods.** This study presents the results of treatment of 99 patients with pulmonary tuberculosis with bronchial lesions and different drug sensitivity of mycobacteria, who underwent complex treatment with the inclusion of inhalation therapy using a

solution of hydroxymethylrhinoxalindioxide + isoniazide (SHI). Patients were divided into groups for the use of SHI (43 patients received in the scheme of polychemotherapy inhalations with SHI (group I) and 56 patients were in the control group (group II) and were treated without the inclusion of inhalations with this drug in the complex therapy. Next, subgroups were formed according to the drug sensitivity of mycobacteria. The effectiveness of treatment was evaluated by the end of the first and sixth months of the main course of anti-tuberculosis therapy. The  $\chi^2$  criterion or Fisher's exact criterion were used to assess the differences in qualitative characteristics.  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant. **Results of the study.** The obtained results demonstrate the possibility of improving the results of treatment with SHI inhalations in the cases of specific bronchi lesions and preserved drug sensitivity of MBT by the end of the first month of treatment in 85.7% of cases (IA), which is significantly higher than without it (40.9%, IIA). The result obtained by the end of the first month of treatment is accompanied not only by more frequent cessation of bacterial excretion in this subgroup according to microscopy data (83.3% (IA) vs. 73.5% (IIA)), but also significantly often accompanied by positive radiological dynamics (41.7% (IA) vs. 17.6 (IIA)). The effectiveness of treatment at the end of six months in IA subgroup was 87.5%, while in the comparison group — 73.5% (IIA). At the same time, the number of adverse events that were registered during therapy did not exceed 9.3%. Significant differences in patients with bronchial lesions with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacteria (MDR-TB) when using SHI inhalations and without them were not revealed (63.2% vs. 54.5% of cases). **Conclusions:** the use of SHI inhalations is most effective in bronchial lesions in tuberculosis patients with preserved drug sensitivity of MBT, which contributes to a positive effect in 87.5% of cases, which is higher than the treatment of patients without the use of SHI inhalations (73.3%). The high efficiency of treatment with the use of SHI inhalations was not obtained in patients with lesions of the bronchi and pulmonary TB with MDR of MBT.

**Keywords:** tuberculosis, bronchi lesions, inhalation therapy, treatment, solution of hydroxymethylrhinoxalindioxide + isoniazide

### Введение

Повышению эффективности лечения туберкулеза легких, которая в Российской Федерации не превышает 62–64%, по-прежнему уделяется особое внимание [1–3]. Повышение эффективности лечения путем создания высоких концентраций лекарственных веществ непосредственно в очаге воспаления, а также

за счет снижения числа нежелательных реакций возможно при применении ингаляционной терапии [4–9].

Необходимость комбинированного подхода в лечении больных туберкулезом легких обусловлена частым поражением бронхиального дерева, которое в 50% случаев сопровождается бактериовыделением [10–13]. Ингаляционная терапия является одним из распространенных методов лечения, который

позволяет воздействовать на состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и на характеристику патологического отделяемого [4, 14, 15].

В течение последних 10 лет проводились экспериментальные и научные исследования, доказывающие эффективность ингаляционной терапии с применением различных лекарственных препаратов, в том числе противотуберкулезных [12, 16, 17].

По данным международных исследований рассмотрены свойства микрочастиц и наночастиц, содержащих пипразинамид и рифампицин, при их вдыхании и оседании в альвеолах в эксперименте и на небольшом клиническом опыте. Доказано, что ингаляционный способ доставки препаратов является эффективным методом низкодозовой дополнительной терапии к существующим схемам без дополнительного риска побочных эффектов и без токсического воздействия [18].

В отечественных исследованиях была доказана возможность эффективного применения ингаляционной терапии с канамицином, растворенным в аммаргене, которая в комплексе с химиотерапией влияла на излечение гнойного эндобронхита в 75,3% случаев и позволяла сократить сроки прекращения бактериовыделения до 50% [12].

В настоящее время Хиксозид® лиофилизат (гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид) является уникальным и инновационным отечественным противотуберкулезным препаратом для ингаляционной терапии и внутривнеплевральных инъекций, представляющим собой комбинацию из двух лекарственных средств различного действия: диоксицина — антимикобактериального средства 2,3-бисгидроксиметилхиноксалин-1,4-диоксид и изониазида — противотуберкулезного препарата первого ряда [17, 19].

Вещества потенцируют действие друг друга, где диоксидин нарушает синтез ДНК микробной клетки и увеличивает биодоступность изониазида, что потенцирует действие изониазида, который связан с ингибированием синтеза ДНК в микробной клетке (при отсутствии влияния на синтез РНК и белка) [20].

По результатам экспериментальных исследований было доказано, что изониазид не влияет на биодоступность гидроксиметилхиноксалиндиоксида, а гидроксиметилхиноксалиндиоксид при комбинированном применении с изониазидом повышает биодоступность последнего, в присутствии же гидроксиметилхиноксалиндиоксида содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого проникновения его в ткани [17].

В концентрациях 0,025; 0,05; 0,1; 0,5 и 2,5 мкг/мл (в пересчете на изониазид в его составе) гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид оказывает одинаковое с изониазидом воздействие на чувствительный к противотуберкулезным препаратам

штамм микобактерий туберкулеза (МБТ) и большую эффективность при воздействии на устойчивые к изониазиду штаммы МБТ в высоких концентрациях: минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изониазида в виде чистой субстанции составили 60 мкг/мл, а препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид — 25 мкг/мл (в пересчете на изониазид) [16]. Эффективность препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в отношении полного подавления роста устойчивых к изониазиду МБТ объясняется синергическим действием изониазида (25 мкг/мл) и диоксицина (10 мкг/мл), которые в виде чистых субстанций не оказывали подобного антимикобактериального эффекта [16, 19].

Возможность применения препарата у больных туберкулезом легких была показана в отечественных исследованиях, где подтверждена эффективность ингаляционной терапии с гидроксиметилхиноксалиндиоксидом и изониазидом с достижением клинического излечения туберкулеза бронхов в 69,2% ( $p=0,039$ ) по сравнению со стандартной терапией (38,1%) к окончанию двух месяцев лечения [21]. Полная регрессия эндобронхита (специфического и неспецифического) определялась в 62,5% случаев у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ/ШЛУ МБТ) после курса ингаляции с данным препаратом против 27,3% в группе сравнения ( $t=2,5681$ ,  $p<0,05$ ). После 6 мес комплексного лечения закрытие полостей распада в основной группе больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечалось в 83,3% (против 75% в группе сравнения), а также прекращение бактериовыделения — в 77,3% случаев (против 68,2%), что значительно повышает общую эффективность лечения [22]. Однако до настоящего времени не проводилось сравнение эффективности лечения туберкулеза легких с поражением бронхов у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, что послужило основанием для настоящего исследования.

### Цель исследования

Оценить эффективность комплексного лечения при включении в схему лечения ингаляционной терапии с применением раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом у больных туберкулезом легких с поражением бронхов и различной чувствительностью микобактерий.

### Материалы и методы исследования

Данное ретроспективно-проспективное научное исследование проводилось в период с 2014 по 2016 г. с включением 99 пациентов с туберкулезом легких и

поражением бронхов бактериовыделителей с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) и с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий, которые получали лечение в отделениях ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница № 2».

Согласно дизайну в исследования были включены пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 60 лет (включительно) с туберкулезом легких и поражением бронхов при выявлении бактериовыделения по данным люминесцентной микроскопии и/или посева мокроты.

Не включались в исследование пациенты с ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями, наличием в анамнезе психических заболеваний в стадии декомпенсации и наркотической зависимости, а также в период беременности и кормления грудью, с аллергическими реакциями на любые вспомогательные вещества в составе препарата.

Среди обследованных мужчины и женщины встречались в одинаковом проценте случаев (52,5 и 47,5% соответственно). Большая часть пациентов была в возрасте до 35 (24±3 года) лет. В 43,4% (43) случаев пациенты получали в составе комплексной терапии ингаляции (ИТ) с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом (РГИ) (I группа — основная), в 56,6% (56) наблюдений лечение проводилось без ингаляционной терапии (II группа — группа сравнения). В 78,7% (78) случаев туберкулез легких был выявлен впервые и в 21,3% (21) наблюдений процесс имел хронический характер.

Структура клинических форм туберкулеза легких в группах представлена в табл. 1.

В структуре клинических форм туберкулеза легких в группах чаще всего преобладал инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких.

У всех пациентов определялись симптомы интоксикации разной степени выраженности в виде повышенной утомляемости, повышения температуры, слабости и потливости без достоверных различий в группах [34,9% (15) в I группе, основной) против 44,6%

(25) во II группе, сравнения), где  $\chi^2=0,96$ ,  $p<0,1$ ]. Проявления респираторной симптоматики, которые характеризовались кашлем, редко одышкой и болями в грудной клетке, отмечались в 60,8% (28) случаев в I группе и в 69,7% (39) наблюдений во II группе. Средняя масса тела больных перед включением в исследование составляла  $65,7\pm 13,4$  кг (медиана 64 кг, интерквартильный размах 53–78 кг).

У каждого четвертого пациента имела место сопутствующая патология: у 25,6% (11) в I группе и у 26,8% (15) во II группе.

Все пациенты были бактериовыделителями, и у всех определен спектр лекарственной чувствительности возбудителя. Распределение больных по признаку ЛЧ микобактерий было сопоставимым. В 58,6% (58) случаев ЛЧ возбудителя была сохранена, в 41,4% (41) случаев диагностирована МЛУ микобактерий.

Анализ результатов комплексного лечения проводился после распределения пациентов по подгруппам с учетом ЛЧ микобактерий: IA (n=24) и IIA (n=34) — подгруппы с сохраненной ЛЧ микобактерий; IB (n=19) и IIB (n=22) — с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Изменения слизистой оболочки трахеобронхального дерева у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью микобактерий в подгруппах по результатам фибробронхоскопического исследования представлены в табл. 2.

По данным табл. 2 инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов чаще диагностировали у больных туберкулезом с МЛУ МБТ в подгруппах IB и IIB, тогда как инфильтративный туберкулез бронхов — в подгруппах с туберкулезом легких с ЛЧ МБТ (IA и IIA).

Пациенты получали терапию с учетом данных о ЛЧ микобактерий.

Полное физикальное обследование включало осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, оценку состояния опорно-двигательного аппарата, лимфатических узлов, щитовидной железы, ЛОР-органов, аускультацию сердца и легких, исследование живота, почек, центральной нервной системы. При осмотре в динамике измерялись

Таблица 1

### Структура клинических форм туберкулеза легких в группах сравнения

Клинические формы туберкулеза легких	Группы больных			
	I группа (n=43)		II группа (n=56)	
	абс. число	%	абс. число	%
Диссеминированный туберкулез	13	30,2	10	17,9
Инфильтративный туберкулез	27	62,9	40	71,4
Фиброзно-кавернозный туберкулез	3	6,9	6	10,7

**Выявление изменений слизистой трахеобронхиального дерева у больных туберкулезом легких с различным спектром чувствительности микобактерий в подгруппах**

Поражение бронхов по данным эндоскопического исследования	Подгруппы сравнения, абс. (%)			
	туберкулез легких с ЛЧ МБТ		туберкулез легких с МЛУ МБТ	
	IA (n=24) (основная) ЛЧ с ИТ	IIA (n=34) (сравнения) ЛЧ без ИТ	IB (n=19) (основная) МЛУ с ИТ	IIB (n=22) (сравнения) МЛУ без ИТ
Инфильтративный туберкулез бронхов	14 (58,3)	22 (64,7)	9 (47,3)	10 (45,4)
Инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов	10 (41,6)	12 (35,3)	10 (52,6)	12 (54,5)

и регистрировались следующие жизненно важные показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление крови, частота дыхания (ЧД), температура тела. Исследуемые показатели определялись до проведения любых других процедур визита после пребывания пациента в покое в течение 10 мин. Также определялись симптомы интоксикации и респираторные нарушения, купирование бактериовыделения и динамика рентгенологических изменений к окончанию 2-го и 6-го месяца комбинированного лечения.

В комплексе лучевого обследования проводилась обзорная рентгенограмма грудной клетки и МСКТ — органов грудной клетки. Лабораторная диагностика включала анализы клинического минимума, люминесцентную микроскопию, бактериологическое (посевы на жидкую и плотную питательные среды) и молекулярно-биологические исследования мокроты (ПЦР-real time, Gene Xpert).

Фибробронхоскопия проводилась до включения пациента в исследование, затем после 1 мес терапии и после 6 мес основного курса лечения с визуальной оценкой состояния трахеобронхиального дерева.

Ингаляционная терапия с применением раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида с изониазидом лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций проводилась на фоне основного курса лечения с учетом данных чувствительности микобактерий туберкулеза. Содержимое флакона перед введением растворяли в воде для инъекций (10 мл). Ингаляционно пациентам с массой тела 30–40 кг назначали 5 мл, 40–50 кг — 8 мл, 60 кг и более — 10 мл, препарат вводился ежедневно 1 раз в сутки до приема пищи. Продолжительность курса ингаляционного лечения — 21 день.

При оценке эффективности лечения учитывались сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, локальных признаков болезни, а также нормализация показателей гемограммы, сроки прекращения бактериовыделения. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании

темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада.

Мониторинг и оценка нежелательных реакций проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений», версия 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Купирование нежелательных реакций выполнялось согласно методическим рекомендациям и данным исследований.

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (США), а также методов параметрической и непараметрической статистики. Применялись методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При оценке различий качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Статистически значимым считалось значение  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

Больные туберкулезом в подгруппе IA (ЛЧ) после проведения курса ингаляций жалоб на кашель не предъявляли, тогда как в подгруппах IIA (ЛЧ), IB (МЛУ) и IIB (МЛУ) кашель сохранялся в 8,8% (3), 10,5% (2) и в 22,7% (5) случаев соответственно. К 6 мес лечения жалоб на кашель пациенты не предъявляли во всех подгруппах.

Значимых различий по изменению лабораторных показателей в подгруппах выявлено не было. До начала терапии умеренные признаки лейкоцитоза определялись во всех подгруппах: у 12,5% (3) в IA (ЛЧ) и у 11,7% (4) в IIA (ЛЧ); у 10,5% (2) в IB (МЛУ) и у 13,6% (3) пациентов в подгруппе IIB (МЛУ).

Увеличение СОЭ до 30 мм/ч диагностировано в 41,6% (10) случаев в IA и в 55,9% (19) случаев в IIA, в 47,7% (9) случаев в IB и в 54,5% (12) случаев в IIB подгруппе; несколько реже имела место лимфопения менее 15% — она регистрировалась в 20,8% (5) случаев в IA и в 23,5% (8) случаев в IIA, в 21,0% (4) случаев в IB и в 27,3% (6) случаев в IIB подгруппе. К окончанию

Таблица 3

**Результаты лечения туберкулеза бронхов у больных с различным спектром чувствительности микобактерий в подгруппах после окончания 1-го месяца основного курса терапии**

Форма туберкулеза бронхов	Подгруппы сравнения							
	IA (n=24) (основная) ЛЧ с ИТ		IIA (n=34) (сравнения) ЛЧ без ИТ		IB (n=19) (основная) МЛУ с ИТ		IIB (n=22) (сравнения) МЛУ без ИТ	
	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз
Инфильтративный туберкулез бронхов	12 (14)/ <b>85,7%*</b> $\chi^2=7,06$	14 (14)/ <b>100%,0</b>	9 (22)/40,9%	18 (22)/81,8%	5 (9)/ <b>55,4%</b>	7 (9)/77,8%	4 (10)/45,4%	6 (10)/60,0%
Инфильтративно-язвенный туберкулез бронхов	8 (10)/ <b>80,0%</b>	9 (10)/ <b>90,0%</b>	5 (12)/41,6%	8 (12)/66,7%	4 (10)/ <b>40,0%</b>	7 (10)/70,0%	3 (12)/25,0%	8 (12)/66,7%
Общая эффективность лечения	<b>23 (24)/95,8%**</b> $\chi^2=4,02$		26 (34)/76,5%		14 (19)/73,7%		14 (22)/63,6%	

\* $p < 0,01$  — достоверные различия между IA (ЛЧ) и IIA (ЛЧ) после 30 доз от начала терапии по эффективности лечения инфильтративного туберкулеза бронхов; \*\* $p < 0,05$  — достоверные различия между IA (ЛЧ) и IIA (ЛЧ) после 30 доз от начала терапии по эффективности лечения туберкулеза бронхов.

1-го месяца терапии показатели нормализовались во всех подгруппах и к 6 мес лечения сохранялись без значимых изменений.

Результаты лечения туберкулеза бронхов в подгруппах к окончанию 1-го и 6-го месяца основного курса терапии представлены в табл. 3.

Как показано в табл. 3, к окончанию 1-го месяца лечения (30 доз) у больных туберкулезом с сохраненной ЛЧ МБТ (IA) после применения ингаляционной терапии положительная динамика в виде нормализации состояния слизистой оболочки при инфильтративном туберкулезе бронхов отмечалась в 85,7% случаев, что достоверно чаще ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе IIA без применения ИТ (40,9%). Значительное улучшение было получено и при лечении инфильтративно-язвенного туберкулеза бронхов в подгруппе IA (80,0%) по сравнению с подгруппой IIA (41,6%). К 6 мес терапии (180 доз) эффективность лечения специфических изменений бронхов после проведения ИТ с РГИ и сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий (IA) была также достоверно выше, чем у больных без

ее применения в подгруппе IIA (95,8% против 76,5%,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у больных туберкулезом с МЛУ МБТ эффективность лечения инфильтративного и инфильтративно-язвенного туберкулеза бронхов была выше после 1 и 6 мес лечения при применении ИТ, но без достоверных различий.

Результаты бактериологического исследования у больных в подгруппах на фоне комплексной терапии представлены в табл. 4.

На фоне терапии через 30 сут по данным люминесцентной микроскопии микобактерии в мазке не определялись в 83,3 и 70,8% случаев по результатам бактериологического исследования мокроты в подгруппе IA с ИТ по сравнению с подгруппой IIA без ИТ (73,5 и 61,8% случаев соответственно). У больных с туберкулезом легких с МЛУ МБТ (IB) к окончанию 1-го месяца лечения отрицательные данные микроскопии (63,2%) отмечались чаще по сравнению с больными подгруппы IIB (45,5%). Важно отметить, что в подгруппе IA бактериовыделение прекратилось по результатам посева на жидких средах у всех пациентов к 6 мес лечения,

Таблица 4

**Результаты бактериологического исследования в динамике на фоне комплексного лечения у больных туберкулезом легких с различным спектром чувствительности микобактерий**

Данные бактериологического исследования мокроты	Подгруппы сравнения, абс. (%)							
	туберкулез легких с ЛЧ МБТ				туберкулез легких с МЛУ МБТ			
	IA (n=24) с ИТ		IIA (n=34) без ИТ		IB (n=19) с ИТ		IIB (n=22) без ИТ	
Сроки терапии	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз
Данные микроскопии	20 ( <b>83,3</b> )	24 (100,0)	25 (73,5)	32 (94,1)	12 (63,2)	15 (78,9)	10 (45,5)	15 (68,2)
Сроки терапии	60 доз	180 доз	60 доз	180 доз	60 доз	180 доз	60 доз	180 доз
Данные посева на жидких средах	17 ( <b>70,8</b> )	21 (87,5)	21 (61,8)	25 (73,5)	10 (52,6)	12 (63,2)	8 (36,4)	12 (54,5)

**Положительная рентгенологическая динамика на фоне комплексной терапии у больных туберкулезом легких с различным спектром чувствительности микобактерий в подгруппах на фоне терапии**

Данные лучевого комплекса обследования	Подгруппы сравнения, абс. (%)							
	туберкулез легких с ЛЧ МБТ				туберкулез легких с МЛУ МБТ			
	IA (n=24) с ИТ		IIA (n=34) без ИТ		IB (n=19) с ИТ		IIB (n=22) без ИТ	
	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз	30 доз	180 доз
Положительная динамика по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки	10 (41,7)* $\chi^2=5,39$	–	6 (17,6)	–	3 (15,7)	–	2 (9,1)	–
Положительная динамика по данным МСКТ органов грудной клетки	–	20 (83,3)	–	25 (73,5)	–	10 (52,6)	–	9 (40,9)

\*  $p < 0,05$  — достоверные различия между больными с сохраненной ЛЧ в подгруппах IA и IB через 30 сут от начала терапии.

тогда как в подгруппе IIA оно сохранялось у двух больных [100,0% (IA) и 94,1% (IIA)]. Достоверных различий в подгруппах IB и IIB по прекращению бактериовыделения не выявлено.

Динамика закрытия полостей распада и исчезновения участков деструкции, а также рассасывания очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани представлена в табл. 5.

Положительная рентгенологическая динамика по данным обзорной рентгенограммы грудной клетки к окончанию 2-го месяца лечения в IA подгруппе достигалась достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения (IB) (41,7% против 17,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). В подгруппах IB и IIB отмечался больший процент положительных результатов по данным МСКТ к 6 мес лечения, но без достоверных различий. Следует отметить, что более значимая положительная динамика по данным МСКТ органов грудной клетки к 6 мес лечения была получена в основных подгруппах (IA и IB) на фоне ингаляций с РГИ как при туберкулезе с ЛЧ МБТ, так и с МЛУ МБТ.

При оценке нежелательных явлений на фоне терапии все реакции соответствовали 1–2-й степени тяжести: легкие — с проявлением симптомов, которые купировались без применения симптоматической терапии, и умеренные, у которых симптомы купировались после назначения соответствующей терапии. Нежелательных реакций, соответствующих 3, 4 и 5-й степеням тяжести, зафиксировано не было.

У 4 (9,3%) больных были зафиксированы нежелательные явления (НЯ), которые возникали в течение 1-й недели применения препарата и характеризовались гипертермией, у 2 (4,3%) пациентов отмечалось затруднение дыхания после проведения ингаляций. Отмена ингаляций с РГИ потребовалась 2 (4,3%) больным с нежелательными явлениями НЯ 3-й степени тяжести, что выражалось появлением лихорадки до 40 °С и кровохарканья. У всех остальных больных

проведение ингаляций с РГИ было успешно продолжено.

Согласно полученным данным к концу 6 мес лечения в подгруппах с применением ИТ показатели эффективности лечения оказались выше — 87,5% случаев (IA), чем у больных в подгруппе IIA без проведения ИТ с РГИ (73,5%). В подгруппе IB у больных туберкулезом легких и поражением бронхов с МЛУ МБТ эффективность лечения составила 63,2%, что незначительно выше по сравнению с подгруппой IIB (54,5%).

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность улучшения результатов лечения с применением ингаляций с РГИ при выявлении инфильтративного туберкулеза бронхов при сохраненной ЛЧ МБТ уже к окончанию 1-го месяца лечения в 85,7% случаев (IA), что достоверно выше, чем без проведения ИТ (40,9%, IIA), а также достоверно более высокую эффективность в лечении туберкулеза бронхов у больных с туберкулезом легких с ЛЧ МБТ к 6 мес лечения [95,0% (IA) против 41,6% (IIA);  $p < 0,05$ ].

Полученный к окончанию 1-го месяца лечения результат сопровождается не только более частым прекращением бактериовыделения в данной подгруппе по данным микроскопии [83,3% (IA) против 73,5% (IIA)], но и достоверно часто сопровождается положительной рентгенологической динамикой [41,7% (IA) против 17,6 (IIA)].

Эффективность лечения к окончанию 6 мес лечения в подгруппе IA составила 87,5%, тогда как в подгруппе сравнения (IIA) — 73,5%. При этом частота нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне терапии, не превышала 9,3%. Полученные результаты позволяют говорить о целесообразности применения ингаляционной терапии с РГИ у больных с туберкулезом легких и специфическим поражением бронхов с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий, которая позволяет уже к окончанию 1-го месяца терапии получить выраженную положительную динамику в виде

уменьшения кашля, нормализации состояния слизистой оболочки бронхов, уменьшения бактериовыделения и нормализации структуры легочной ткани на фоне адекватного комплексного лечения. При туберкулезе легких с поражением бронхов на фоне МЛУ МБТ проведение ингаляционной терапии с раствором гидроксиметилхи-

ноксалиндиоксида с изониазидом (РГИ) может снизить воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов, но за счет противовоспалительного эффекта, что улучшает клиническую респираторную симптоматику, однако не оказывает существенного действия на общую эффективность комплексного лечения.

## Список литературы

1. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., Сапожникова Н.В., Заболотных Н.В., Гришко А.Н. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. Медицинский альянс 2017; 4: 23–29. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Vinogradova T.I., Sapozhnikova N.V., Zabolotnyh N.V., Grishko A.N. Sovremennye tendencii v lechenii lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza. Medicinskij al'jans 2017; 4: 23–29 (In Russ.)].
2. Стерликов С.А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. Туберкулез и болезни легких 2014; 7: 16–20. [Sterlikov S.A. Harakteristika i rezul'taty osnovnogo kursa lechenija v pervye vyjavlennyh bol'nyh tuberkulezom legkih, zaregistririrovannyh v 2011 g. Tuberkulez i bolezni legkih 2014; 7: 16–20 (In Russ.)].
3. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемый в Российской Федерации и в мире. М., 2015: 312. [Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemij v Rossijskoj Federacii i v mire. Moscow, 2015: 312 (In Russ.)].
4. Дубынина В.П. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей. М.: ООО «Интер-Этон», 2006. 44 с. [Dubynina V.P. Nebulajzernaja terapija ostryh i hronicheskikh zabolevanij dyhatel'nyh putej. Moscow: ООО «Inter-Jeton», 2006: 44 (In Russ.)].
5. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН 2012; 1 (9): 46–55. [Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrishov D.A. Napravlennyj transport lekarstvennyh preparatov: sovremennoe sostojanie voprosa i perspektivy. Izvestija Komi nauchnogo centra UrO RAN 2012; 1 (9): 46–55 (In Russ.)].
6. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных реакций при лечении впервые выявленных реакций больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 22–29. [Ivanova D.A., Borisov S.E. Spekr i faktory riska nezhelatel'nyh reakcij pri lechenii v pervye vyjalennyh reakcij bol'nyh tuberkulezom. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih 2017; 95 (6): 22–29 (In Russ.)].
7. Кирьянова В.В., Левашов А.Н. Физиотерапия больных туберкулезом органов дыхания. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2010; 1: 37–48. [Kir'janova V.V., Levashov A.N. Fizioterapija bol'nyh tuberkulezom organov dyhanijaju. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija 2010; 1: 37–48 (In Russ.)].
8. Эргешов А.Э. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. М.: ООО «Галлея-Принт», 2017: 372. [Jergeshov A.Je. Tuberkulez organov dyhanija: rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: ООО «Galleja-Print», 2017: 372 (In Russ.)].
9. Ramappa V. et al. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. J. Clin Hepatol. 2013; 3 (1): 37–49.
10. Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., Мишустин С.П. Туберкулез бронхов в общей врачебной практике. Фундаментальные исследования 2014; 10 (7): 1265–1268. [Ageeva T.S., Volkova L.I., Mishustina E.L., Mishustin S.P. Tuberkulez bronhov v obshhevračebnoj praktike. Fundamental'nye issledovanija 2014; 10 (7): 1265–1268 (In Russ.)].
11. Бурухина Л.В., Ждакаев М.С., Перминова И.В., Пеленева И.М. Цитологическая картина бронхоальвеолярных смывов у больных туберкулезом легких с сопутствующим эндобронхитом. Материалы науч. сессии. Пермь, 2001. С. 68–69. [Buruhina L.V., Zhdaakaev M.S., Perminova I.V., Peleneva I.M. Citologičeskaja kartina bronhoal'veoljarnyh smyvov u bol'nyh tuberkulezom legkih s soputstvujushhim jendobronhitom. Materialy nauch. sessii. Perm', 2001: 68–69 (In Russ.)].
12. Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Петухова Н.Ю., Яковлева Л.П. Обоснование новой концепции ингаляционной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. Наука и образование 2009; 2: 62–64. [Gavril'ev S.S., Vinokurova M.K., Petuhova N.Ju., Jakovleva L.P. Obosnovanie novoj koncepcii ingal'jacionnoj terapii bol'nyh destruktivnym tuberkulezom legkih. Nauka i obrazovanie 2009; 2: 62–64 (In Russ.)].
13. Серов О.А., Колпакова Т.А., Краснов Т.А., Краснов В.А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексе обследовании больных туберкулезом легких. Бюллетень Сибирской медицины 2013; 12 (1): 136–138. [Serov O.A., Kolpakova T.A., Krasnov T.A., Krasnov V.A. Znachenie diagnostiki lokal'nyh izmenenij bronhial'nogo dereva v kompleksnom obsledovanii bol'nyh tuberkulezom legkih. Bjulleten' Sibirskoj mediciny 2013; 12 (1): 136–138 (In Russ.)].
14. Жилин Ю.Н. Аэрозольтерапия хронического бронхита и туберкулеза легких: метод. рек. для врачей. Проблемы туберкулеза 1999; № 5: 48–51. [Zhilin Ju.N. Ajerozol'terapija hroničeskogo bronhita i tuberkuleza legkih: metod. rek. dlja vrachej. Problemy tuberkuleza 1999; 5: 48–51 (In Russ.)].
15. Строк А.Б., Галеева Ж.А. Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей. Лечебное дело 2012; 2: 10–15. [Strok A.B., Galeeva Zh.A. The main aspects of the use of inhaled drug delivery vehicles in the treatment of respiratory diseases. Medical business 2012; 2: 10–15 (In Russ.)].
16. Гергерт В.Я., Попова О.А. Цитотоксичность и антибактериальное действие препарата «Хиксозид». Экспериментальные и клинические фармакологические исследования. 2014; 4: 18–31. [Gergert V.Ja., Popova O.A. Citotoksichnost' i antibakterial'noe dejstvie preparata «Hiksozid». Jeksperimental'nye i kliničeskie farmakologičeskie issledovanija 2014; 4: 18–31 (In Russ.)].
17. Глушков Р.Г., Соколова Г.Б. Новый комбинированный противотуберкулезный препарат Хиксозид. Антибиотики и химиотерапия 2008; № 5–6: 11–13. [Glushkov R.G., Sokolova G.B. Novyj kombinirovannyj protivotuberkuleznyj preparat Hiksozid. Antibiotiki i himioterapija 2008; 5–6: 11–13 (In Russ.)].
18. Mitchison D.A., Fourie P.B. The near future: Improving the activity of rifamycins and pyrazinamide. Tuberculosis 2010; 90 (3): 177–181.



19. Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства, представляющие собой композицию производных хиноксалин-1,4-диоксида с известными противотуберкулезными препаратами, Патент РФ RU 2209067. М.И. Глушков, Г.Б. Перельман, Г.Б. Соколова и др. Бюл. изобрет. 2003; 21: 35–39. [Kombinirovannye protivotuberkuleznye lekarstvennye sredstva, predstavljajushhie soboj kompoziciju proizvodnyh hinoksalin-1,4-dioksida s izvestnymi protivotuberkuleznymi preparatami, Patent RF RU 2209067. M.I. Glushkov, G.B. Perel'man, G.B. Sokolova et al. Bjul. izobret. 2003; 21: 35–39 (In Russ.)].
20. Лозунова И.В., Богомоллова Н.С., Чистяков В.В. Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012; 1: 29–32. [Logunova I.V., Bogomolova N.S., Chistjakov V.V. Jeksperimental'noe issledovanie biodostupnosti kombinirovannogo preparata Dioksazid. Farmakokinetika i farmakodinamika 2012; 1: 29–32 (In Russ.)].
21. Морозова Т.И., Докторова О.П. Опыт использования хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (2): 293–300. [Morozova T.I., Doktorova O.P. The experience of using chixoside in the treatment of tuberculous lesions of the bronchi. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (2): 293–300 (In Russ.)].
22. Кильдюшева Е.И. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. РМЖ 2017; 8: 1288–1295. [Kil'djusheva E.I. et al. Klinicheskaja rezul'tativnost' novyh lekarstvennyh preparatov v shemah lechenija tuberkuleza s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja. RMZh 2017; 8: 1288–1295 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 17.08.2019 г.

### Сведения об авторах:

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: starshinova\_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

Беляева Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; врач-фтизиатр, заведующая отделением для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью Городской туберкулезной больницы № 2; 194214, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 93; e-mail: ekaterina\_83@bk.ru;

Табанаква Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; врач-фтизиатр, заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением физиотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: director@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.