

# Результаты использования комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом

Е.П. Мышкова<sup>1</sup>, С.В. Склюев<sup>1,2</sup>, Д.В. Краснов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

## Results of the combined mucoactive drug application in the treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis

E. Myshkova<sup>1</sup>, S. Sklyuev<sup>1,2</sup>, D. Krasnov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Russia

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

**Цель:** оценить эффективность применения препарата, содержащего 7% раствор натрия хлорида и 0,1% гиалуроната натрия, у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева. **Материалы и методы.** Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое включено 69 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, с наличием респираторных жалоб и изменений трахеобронхиального дерева по данным фибробронхоскопии. Всем пациентам проводили полное клинико-функциональное обследование, а также посредством анализа опросников рассчитывали индекс одышки по mMRC, определяли тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Пациенты были рандомизированы в две группы, которые получали индивидуализированную химиотерапию согласно чувствительности возбудителя. В основной группе (30 человек) дополнительно назначались ингаляции через небулайзер препарата, содержащего 7% раствор натрия хлорида и 0,1% гиалуроната натрия по 5 мл 2 раза в сутки 10 дней подряд, 20 процедур. В группе контроля (39 человек) симптоматическая терапия состояла из приема широко используемых муколитических

препаратов. Контрольное обследование проводилось: до курса мукоактивного препарата (первый визит), затем по окончании курса — через 10 сут (второй визит) и через 30 сут (третий визит) от момента включения в исследование. Значимость различий ( $p$ ) определяли при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Отмечено повышение эффективности лечения данной категории больных по критериям: исчезновение или уменьшение респираторных симптомов (на 10-е сутки от начала лечения), раннее купирование воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве [на 30-е сутки от начала лечения у 24 (73,4%) в основной группе и у 10 (25,1%) в группе сравнения] (RR 3,34; ДИ 95% 2,78–3,90).

**Ключевые слова:** мукоактивная терапия, деструктивный туберкулез легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, воспаление трахеобронхиального дерева

### Summary

**Objective.** To evaluate the efficacy of a drug containing 7% NaCl and 0.1% sodium hyaluronate in patients with destructive pulmonary tuberculosis with MDR / XDR MBT with inflammatory changes in the tracheobronchial tree.

**Materials and methods.** A prospective randomized controlled trial was conducted, which included 69 patients with destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR

MBT and with respiratory complaints and changes in the tracheobronchial tree according to fibrobronchoscopy. All patients underwent a dynamic examination. Questionnaires were processed, and dyspnea index calculated in accordance with mMRC, CAT, FBS; the response to treatment was analyzed using the Likert scale. Patients were randomized into two arms that received individualized antituberculosis treatment according to the sensitivity of the pathogen. Nebulizer inhalations with 7% NaCl solution and 0.1% sodium hyaluronate 5 ml 2 times a day for 10 consecutive days (20 procedures in total for each patient) were additionally prescribed to 30 subjects in the main study arm. In control group, 39 subjects received standard mycolytic treatment. Subjects underwent a dynamic examination: results were evaluated before the course of the mucoactive drug (1<sup>st</sup> visit), then

at the end of the course, after 10 days (2<sup>nd</sup> visit) and after 30 days (3<sup>rd</sup> visit) from the moment of inclusion into the study. The significance of differences (p) was determined at  $p < 0.05$ . **Results.** The authors registered an increase in the efficacy of treatment in this category of patients according to the following criteria: disappearance or decrease of respiratory symptoms (on the 10th day from the start of treatment), early relief of inflammatory changes in the tracheobronchial tree (on the 30th day from the start of treatment in 24 (73.4%) subjects in the main group, and 10 (25.1%) in the control group (RR 3.34; 95% CI 2.78–3.90).

**Keywords:** mucoactive therapy, destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR MBT, inflammation of the tracheobronchial tree

## Введение

Несмотря на возможности современных режимов химиотерапии, увеличивается число больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких (ТЛ) с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [1]. МЛУ/ШЛУ туберкулез, как правило, сочетается с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева [2, 3]. В российских приказах и рекомендациях акцент сделан на стандартизацию подходов к лечению туберкулеза, основным методом лечения является этиотропная терапия. Во фтизиатрической практике патогенетическая терапия остается на втором плане.

Бронхиальная обструкция часто сопутствует ТЛ. Нарушение дренажной функции бронхов способствует сохранению резервуара инфекции, оказывает отрицательное влияние на репаративные процессы [4–6].

Опыт применения муколитиков в качестве препаратов патогенетической направленности при туберкулезе недостаточен. В настоящее время мукоактивные препараты условно делят на две группы. К группе «истинных» муколитиков, которые нормализуют вязкоэластические свойства бронхиального секрета, относятся генно-инженерный муколитик дорназа альфа, N-ацетилцистеин и амброксола гидрохлорид. К группе гиперосмолитиков относятся гипертонический раствор натрия хлорида и ингаляционный маннитол, прием которых позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, ускорив тем самым продвижение слизи по дыхательным путям [7, 8].

Российские и международные исследования показали хорошие результаты применения гипертонической солевой терапии в лечении больных с неспеци-

фическими заболеваниями бронхолегочной системы [9–12]. Перспективным направлением в клинической медицине является ингаляционное применение комбинированных мукоактивных препаратов. Доказано, что препараты на основе комбинации гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты оказывают положительное влияние на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению, улучшают мукоцилиарный клиренс, функцию легких, а также обладают противовоспалительным действием [13–15]. Сведения об использовании комбинированных препаратов гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты во фтизиатрической практике, в частности у наиболее тяжелого контингента пациентов с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя, недостаточно освещены в источниках литературы.

## Цель исследования

Оценить эффективность применения препарата, содержащего 7% раствор натрия хлорида и 0,1% гиалуроната натрия (ГРГН), у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева.

## Материалы и методы

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. В исследование было включено 69 пациентов с туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Критериями включения были наличие респираторных жалоб (кашель с трудноотделяемой мокротой, одышка), активный туберкулез легких в фазе распада

с МЛУ/ШЛУ возбудителя с длительностью заболевания более 6 мес, воспалительный характер изменений трахеобронхиального дерева, выявляемый при бронхоскопии, приверженность к лечению. Критериями исключения были ВИЧ-положительный статус, беременность и кормление грудью, эмпиема плевры, бронхоплевроторакальные свищи, наличие у больного трех и более эпизодов респираторной инфекции в течение последних 12 мес или эпизод респираторной инфекции менее чем за 30 дней до начала исследования, острая коронарная недостаточность и/или неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 200 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление выше 100 мм рт.ст.).

Всем пациентам проводили клиническое, эндоскопическое обследование, анализировали полученные данные опросников: mMRC, тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Результаты оценивали в контрольные точки: на момент включения больных в исследование (первый визит), через 10 сут (второй визит) и через 30 сут (третий визит) от момента включения в исследование.

Для оценки степени воспаления бронхов проводили фибробронхоскопию (первый, третий визит). При фибробронхоскопии изучали состояние бронхиального дерева с визуальной оценкой степени и характера воспаления слизистой оболочки. Воспалительные изменения в бронхах описывали по классификации, предложенной М.В. Шестериной [16], различая по характеру процесса катаральный и гнойный; по локализации — диффузный одно- и двусторонний, ограниченный; по степени воспаления — I, II, III степени.

Всем пациентам проводили противотуберкулезную терапию (ПТТ) с учетом лекарственной устойчивости возбудителя согласно приказу Минздрава России № 951 от 29.12.2014, большинство (40 человек — 57,9%) пациентов получали лечение по V режиму химиотерапии.

Пациенты были рандомизированы в основную группу (n=30) и группу сравнения (n=39). Полихимиотерапию в обеих группах назначали по IV–V режимам. Пациенты основной группы дополнительно получали ингаляции через небулайзер гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуриновой кислотой (ГРГН). Пациенты группы сравнения получали противотуберкулезную химиотерапию согласно чувствительности возбудителя и дополнительно муколитический препарат из группы «истинных» муколитиков.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019, Statistica 10.0 и SPSS 22.0. При этом определяли статистические показатели — среднюю арифметическую, стандартную ошибку среднего ( $X \pm m$ ).

Нормальность распределения определяли по тесту Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий (p) рассчитывали с помощью  $\chi^2$  Пирсона, u-критерия Манна–Уитни (U), парного теста Уилкоксона (W), анализа выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера. Если в таблице 2x2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 5, использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 35 (50,7%), женщин — 34 (49,3%). Возраст пациентов — от 18 до 66 лет. Продолжительность лечения ТЛ до момента включения в исследование составила от 6 мес до 1 года у 42 (60,9%), от 2 до 5 лет — у 19 (27,5%), более 5 лет получали химиотерапию 8 (11,6%) пациентов.

Наиболее часто встречаемыми формами ТЛ были инфильтративная — у 37 (53,6%) и фиброзно-кавернозная — у 20 (29,0%), диссеминированная — у 12 (17,4%). У 49 (71,01%) пациентов специфический процесс характеризовался как распространенный, двусторонний. У всех 69 (100%) пациентов были распад легочной ткани и бактериовыделение. МЛУ МБТ выявлена у 63% пациентов, ШЛУ МБТ — у 37%. По клиническим формам туберкулеза, распространенности процесса и характеру лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза обе группы были сопоставимы. Сопутствующие заболевания были у 61 (88,4%) больных, у 37 (53,6%) из них отмечались по два или три сопутствующих заболевания. Преобладали пациенты с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы (52 человека — 75,4%): хроническая обструктивная болезнь легких — у 23 (44,2%) пациентов, вторичный бронхообструктивный синдром — у 10 (19,2%), бронхоэктазы — у 19 (36,5%). По спектру сопутствующих заболеваний группы были сопоставимы, статически значимых различий не выявлено.

Все наблюдаемые больные в обеих группах имели респираторные жалобы. В основной группе у 16 (53,3%) пациентов отмечали редкий малопродуктивный кашель, 14 (46,7%) — частый продуктивный кашель, в группе сравнения у 21 (53,8%) пациентов отмечали редкий кашель, у 18 (46,2%) — продуктивный кашель.

Через 10 сут от начала ингаляционной терапии (при втором визите) выявлено, что в основной группе (по завершении курса лечения препаратом ГРГН) редкий малопродуктивный кашель купирован у всех больных, частый продуктивный кашель сохранялся у 5 пациентов (6%), при этом интенсивность и частота кашля значительно снизились. Средний срок купиро-

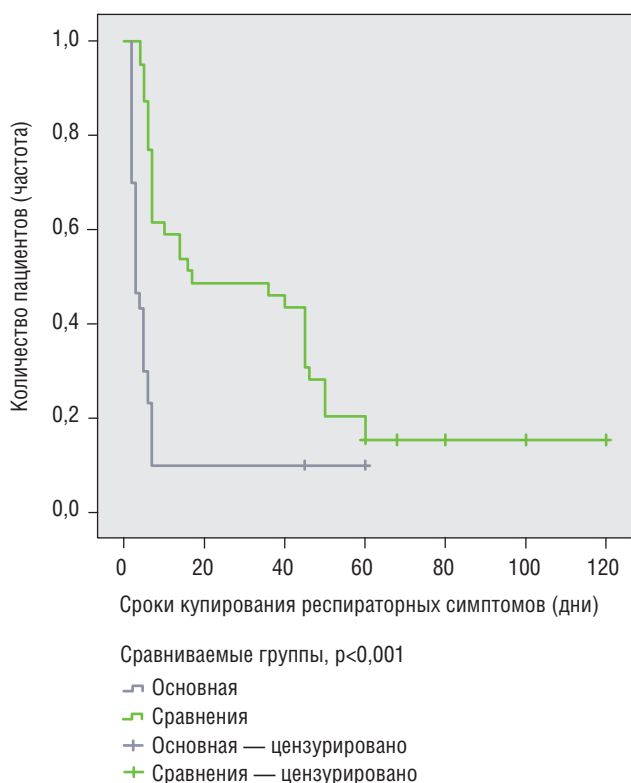


Рис. 1. Динамика купирования респираторных симптомов на фоне лечения в обеих группах

вания респираторных симптомов в основной группе составлял  $8,93 \pm 2,899$  сут. Большинство пациентов основной группы указывали на улучшение состояния уже после 2–3 ингаляций. Больные отмечали облегчение дыхания, улучшение отхождения мокроты, уменьшение частоты кашля, возможность непрерывного сна и повышение переносимости физической нагрузки. В группе сравнения также отмечалась положительная динамика: у 16 (41,01%) пациентов сохранялся редкий малопродуктивный кашель, у 14 (35,9%) — частый продуктивный кашель, но отмечался статистически значимый более длительный срок купирования респираторных симптомов, в среднем на  $32,95 \pm 4,825$  сут [ $p < 0,001$ , LogRank (Mantel-Cox)].

Динамика купирования респираторных симптомов представлена на рис. 1. Наблюдения считались цензурированными, если интересующая нас зависимая переменная представляет момент наступления события, а длительность ограничена по времени.

При оценке данных заполняемых опросников выявлено, что в основной группе установлено статистически значимое снижение баллов опросников уже ко второму визиту ( $p < 0,001$ ; W). В последующем (при третьем визите) дальнейшее снижение количества баллов сохранялось ( $p = 0,025$ ; W), что свидетельствует об улучшении самочувствия пациентов. В группе сравнения также отмечалась положительная динамика: так, статистически достоверные различия показателей опросников появлялись уже при втором визите, но индекс одышки по шкале mMRC становится меньше только к третьему визиту. Динамика анализируемых данных представлена в таблице.

Анализ ответов на лечение с помощью шкалы Ликерта показал, что на проводимую терапию положительно ответили 28 (93,3%) пациентов основной группы: 3 (10%) — «немного лучше» и 25 (83%) — «значительно лучше»; лишь 2 (6,7%) больных отметили отсутствие ответа на терапию. За этот период наблюдения в группе сравнения положительную динамику отмечали 30 (76,9%) пациентов ( $p = 0,58$ ;  $\chi^2$ ): 10 (25,6%) — «немного лучше», 20 (51,3%) — «значительно лучше», 2 (5,12%) человека ответили, что предлагаемая терапия не повлияла на их самочувствие. Таким образом, количество пациентов, оценивающих эффект от терапии как «значительно лучше», статистически достоверно больше в основной группе ( $p = 0,03$ ;  $\chi^2$ ). Столь быстрая, выраженная и стойкая клиническая динамика респираторных симптомов, подтвержденная опросниками, вероятнее всего, связана с устранением одного из механизмов бронхиальной обструкции — выведением содержимого из бронхов, что является показателем эффективности регрессии клинических проявлений заболевания.

При эндоскопическом исследовании диффузное поражение бронхов диагностировано у 69 (100%)

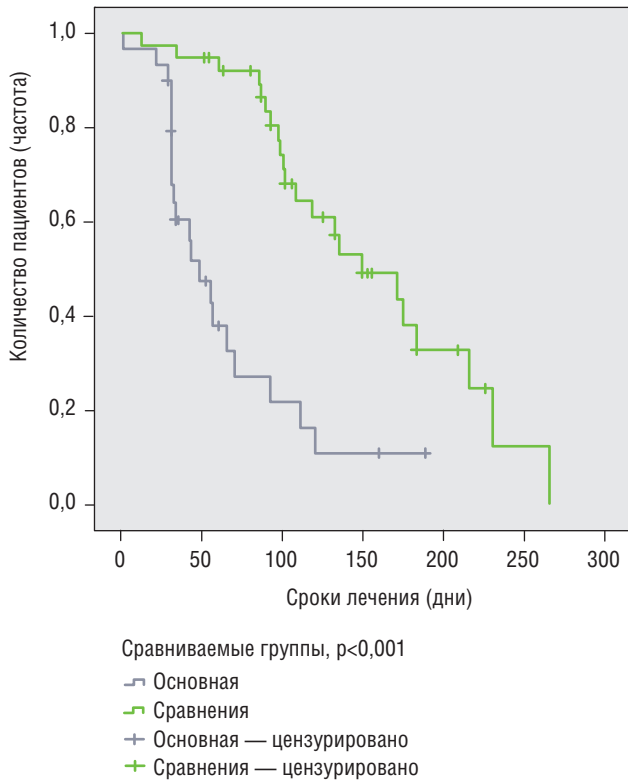
Таблица

#### Данные используемых опросников ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатель	Первый визит		Второй визит		Третий визит	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Одышка по шкале mMRC	$1,6 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,12^2$	$1,1 \pm 0,13$	$1,74 \pm 0,13^1$	$0,93 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,07^{1,2}$
pU	0,38		0,003		0,001	
CAT, баллы	$18,87 \pm 1,16^d$	$19,1 \pm 1,18^{a,b}$	$13,63 \pm 1,13^{d,e}$	$18,36 \pm 1,12^{a,c}$	$11,4 \pm 1,67^e$	$14,77 \pm 0,97^{b,c}$
pU	0,94		0,006		0,026	

Примечание: <sup>1</sup>W=0,002, <sup>2</sup>W=0,001; <sup>a</sup>W=0,012, <sup>b</sup>W<0,001, <sup>c</sup>W<0,001; <sup>d</sup>U<0,001, <sup>e</sup>U<0,001.





**Рис. 2.** Динамика воспалительных изменений трахеобронхиального дерева

больных. У подавляющего большинства больных выявлен диффузный катаральный эндобронхит I степени: в основной группе — у 28 (93,3%), в группе сравнения — у 37 (94,9%), диффузный атрофический эндобронхит I степени воспаления — у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 2 (5,1%) человек группы сравнения. Деформация бронхов отмечена в 10 (33,3%) случаях в 1-й группе и в 12 (30,8%) случаях во 2-й группе. Локальные воспалительные изменения обнаружены у 26 (86,7%) больных 1-й группы и у 32 (82,1%) группы сравнения ( $p=0,89$ ;  $\chi^2$ ). Из них дренажный гнойный эндобронхит I–II степени диагностирован у 20 (66,7%) пациентов основной группы и у 32 (82,1%) группы сравнения ( $p=0,57$ ;  $\chi^2$ ), локальный катаральный эндобронхит различной степени воспаления — у 6 (20,0%) пациентов основной группы и у 8 (20,5%) группы сравнения. Именно купирование эндоскопических признаков воспалительных изменений

представляет собой проявление регрессии заболевания, что очень важно для получения стойкого лечебного эффекта. Динамика воспалительных изменений бронхиального дерева представлена на рис. 2.

При контрольной бронхоскопии на третьем визите отмечено сохранение воспалительных локальных изменений бронхов у 4 (13,3%) пациентов основной группы и у 27 (69,2%) группы сравнения ( $p=0,025$ ; ТТФ; RR 3,34; ДИ 95% 2,78–3,90), значительно увеличилось число пациентов «без патологии». При анализе выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера в качестве исхода приняты сроки купирования воспалительных изменений в бронхиальном дереве, то выявляются различия между сравниваемыми группами, а именно, увеличение сроков купирования воспалительных изменений бронхов в группе сравнения, уменьшение количества успешных случаев в группе сравнения [ $p=0,001$  (LogRank (Mantel-Cox))].

## Заключение

Включение в качестве дополнительной терапии комбинированного препарата ГРГН в ПТТ способствует повышению эффективности лечения больных ТЛ, вызванным МЛУ/ШЛУ МБТ, с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева ( $p=0,025$ ; ТТФ; RR 3,34; ДИ 95% 2,78–3,90).

Пациенты с активным туберкулезом легких, наличием респираторных симптомов нуждаются в своевременном назначении адекватной муколитической терапии. В группе пациентов, получавших ГРГН, по сравнению с контролем отмечено укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания в 3 раза [ $p<0,001$ ; LogRank (Mantel-Cox)], увеличение частоты случаев купирования клинических проявлений [ОШ 16,67, 95% ДИ (12,85–20,48)].

Для достижения наиболее благоприятных непосредственных результатов лечения у больных ТЛ с МЛУ/ШЛУ возбудителя, осложненным локальным эндобронхитом, в курс комплексной терапии рекомендуется включать препарат, в состав которого входят 7% гипертонический раствор + гиалуроновая кислота 0,1 мл. Препарат имеет хороший профиль безопасности и переносимости, ни в одном случае не потребовалась его отмена.

## Список литературы

1. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019; 62 [Key indicators of tbcontrol program in the siberian and far eastern federal districts. Novosibirsk: Izdatel'sko-poli-graficheskij centr NGMU, 2019; 62 (In Russ.)].

2. Жукова Е.М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 72–74 [Zhukova E. Impact of leading specific and non-specific factors on development of bronchialobstruction in respiratory tuberculosis patients. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; (5): 72–74 (In Russ.)].

3. Серов О.А., Колпакова Т.А. Диффузные изменения бронхов у больных туберкулезом легких, нуждающихся в резекционном хирургическом лечении. Туберкулез и болезни легких 2015; (6): 137–138 [Serov O.A., Kolpakova T.A. Diffusive bronchial changes in pulmonary tuberculosis patients in need of surgery resection. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; (6): 137–138 (In Russ.)].
4. Жукова Е.М., Баранчукова А.А. Оптимизация выявления хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких 2015; (6): 62–63 [Zhukova E., Baranchukova A. Optimization of detection of chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary tuberculosis patients. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; (6): 62–63 (In Russ.)].
5. Мышкова Е.П., Склюев С.В. Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких. РМЖ 2017; 25 (18): 1296–1299 [Myshkova E.P., Sklyuev S.V. Preliminary results of the effect of bronchial valve blocking on the respiratory function in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant chronic nonspecific lung diseases. RMJ 2017; 25 (18): 1296–1299 (In Russ.)].
6. Geldenhuis H.D., Kleynhans W., Buckerfield N., Tameris M., Gonzalez Y., Mahomed H., Hussey G., Hanekom W., Hatherill M. Safety and tolerability of sputum induction in adolescents and adults with suspected pulmonary tuberculosis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2012; 31 (4): 529–537. doi: 10.1007/s10096-011-1344-5.
7. Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М., Петаева Е.М., Соснова О.Л., Михель С.Д., Кытманова С.И., Митусова И.В., Попова Ю.А. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология 2016; 4: 44–47 [Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Mikhel' S.D., Kytmanova S.I., Mitusova I.V., Popova Yu.A. Experience of using inhaled hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Prakticheskaya pul'monologiya 2016; 4: 44–47 (In Russ.)].
8. Шерман В.Д., Одинаева Н.Д., Черняк А.В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб® и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. Siberian Medical Review 2019; (2): 102–106. doi: 10.20333/2500136-2019-2-102-106 [Sherman V.D., Oдинаева N.D., Chernyak A.V. Study of the efficacy and tolerability of the medical device Gianeb® and 7% hypertonic NaCl solution in children with cystic fibrosis. Siberian Medical Review 2019; (2): 102–106. doi: 10.20333/2500136-2019-2-102-106 (In Russ.)].
9. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы. Терапевтический архив 2017; 8: 118–120. doi: 10.17116/terarkh2017898110-112 [Ignatova G.L., Antonov V.N. New possibilities of inhalation therapy for inflammatory diseases of the respiratory system. Terapevticheskii arkhiv 2017; 8: 118–120. doi: 10.17116/terarkh2017898110-112 (In Russ.)].
10. Herro-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2018; 31 (5). doi: 10.1089/jamp.2017.1443.
11. Kellett F., Robert N.M. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. Respir. Med. 2011; 105: 1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
12. Tarrant B.J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2017; 22: 1084–1092. doi: 10.1111/resp.13047.
13. Venge P., Pedersen B., Hakansson L., Hallgren R., Lindblad G., Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 312–316. doi: 10.1164/ajrcm.153.1.8542136.
14. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. Matrix Biol. 2011; 30 (7–8): 389–395. doi: 10.1016/j.matbio.2011.07.003.
15. Krishtafovich A.A., Puchkova T.V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh 2003; 10: 17–20 (In Russ.)].
16. Фтизиатрия. Национальное руководство, под ред. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 512 [Ftiziatriya. Natsional'noe rukovodstvo ed. by M.I. Perel'man. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; 512 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 28.05.2020 г.

### Сведения об авторах:

Мышкова Елена Павловна — заведующая 1-м туберкулезным легочным отделением Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза; 630040, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а; e-mail: myshkova@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-3884-938X; Склюев Сергей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза; 630040, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а; доцент кафедры фтизиопульмонологии Новосибирского государственного медицинского университета; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: sklyuev.sergey@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8547-7067;

Краснов Денис Владимирович — доктор медицинских наук, заместитель директора по клинике Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза; 630040, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а; доцент кафедры туберкулеза факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета; 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: krasnov77@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0727-9940.