

За анализируемый период значительно улучшилось качество выявления и диагностики туберкулеза, о чем свидетельствует уменьшение в 2013 г. по сравнению с 2009 г. в 2 раза лиц, умерших от туберкулеза, диагноз которым выставлен посмертно. Оценивая структуру смертности, следует учитывать, что высокая летальность в группе бактериовыделителей и лиц с наличием лекарственной устойчивости возбудителя, что указывает на необходимость концентрации внимания в вопросах лечения и наблюдения именно этой группы больных. Полученные данные согласуются с научными исследованиями других авторов [5], в которых подтверждается факт необходимости выявления туберкулезной инфекции на более ранних стадиях.

Установлено, что только в 36% случаев причиной смерти является активный туберкулезный процесс. Остальные пациенты погибли от декомпенсированной сопутствующей патологии. Анализируя гендерные характеристики умерших больных, удалось выявить, что в основном умирают мужчины трудоспособного возраста с низким уровнем социальной направленности.

Заболеваемость туберкулезом на территории Саратовской области за пятилетний период наблюдения поступательно уменьшается. Установлено, что заболеваемость населения региона снизилась в целом на 20%. Высокий территориальный показатель обусловлен сохраняющимся значительным пулом асоциальных лиц (мигранты, лица БОМЖ, прибывшие из пенитенциарного сектора). В то же время снижение показателя заболеваемости за последние 5 лет обусловлено уменьшением больных системы ФСИН. Высокая эпидемическая нагрузка в регионе обусловлена стабильно высоким уровнем заболеваемости бациллярными формами специфического процесса. Основной локализацией впервые выявленного заболевания является туберкулез органов грудной клетки, что обеспечивает реализацию ведущего воздушно-капельного пути передачи инфекции. За пятилетний период мало изменился возрастно-половой состав заболевших пациентов. В структуре впервые заболевших по-прежнему преобладают мужчины молодого возраста, что соответствует и российским показателям.

На территории Саратовской области преобладает заболеваемость городского населения над сельским. При анализе данных Российской Федерации установ-

лена обратная закономерность. Подобное явление в губернии может быть обусловлено низким уровнем привлекательности для сельского населения флюорографических осмотров из-за отсутствия необходимости трудоустройства и нежелания заботиться о своем здоровье.

Заключение. Таким образом, эпидемическая ситуация по туберкулезу в Саратовской области за последние 5 лет отличается позитивными сдвигами. Показатели и темпы стабилизации эпидемиологической ситуации опережают среднероссийские значения. Туберкулез на территории губернии является управляемой инфекцией за счет налаженной системы выявления, диагностики, лечения и профилактики данного специфического процесса.

Конфликт интересов отсутствует. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет.

References (Литература)

1. Nechayeva OB, Son IM, Eismont NV. The prospects and capabilities of anti-tuberculosis service in the Russian Federation: discussion. Social aspects of health [Online scientific journal] 2012; 1 (23). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/391/30/lang.ru/> (6 February 2014). Russian (Нечаева О.Б., Сон И.М., Эйсмонт Н.В. Перспективы и возможности развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал] 2012; 1 (23). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/391/30/lang.ru/>).
2. Shilova MV. Prevalence of tuberculosis in the Russian Federation and in the world. Medical alphabet 2012; 1 (3): 5–10. Russian (Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации и в мире. Медицинский алфавит 2012; 1 (3): 5–10.)
3. Punga VV, Rusakova LN, Erokhin VV, et al. Monitoring situation of tuberculosis in the Russian areas supervised by the Central research institute of tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences. Epidemiology and Infectious Diseases: Current items 2013; (3): 13–16. Russian (Пунга В.В., Русакова Л.Н., Ерохин В.В. и др. Мониторинг ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых Центральным НИИ туберкулеза РАМН. Эпидемиология и инфекционные болезни: Актуальные вопросы 2013; (3): 13–16.)
4. Shilova MV. Tuberculosis in Russia in 2009. M.: Prima, 2010; 192 p. Russian (Шилова М.В. Туберкулез в России в 2009 г. М.: Прима, 2010; 192 с.)
5. Glumnaya TV. Influence of demographic, medical and seasonal factors on mortality of patients with tuberculosis: DSc abstract M., 2008; 44 p. Russian (Глумная Т.В. Влияние демографических, медицинских и сезонных факторов на смертность больных туберкулезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 44 с.)

УДК 616.233–002.5:615.038–085 (045)

Оригинальная статья

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХИКСОЗИДА В ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ БРОНХОВ

Т. И. Морозова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фтизиатрии ФПК и ППС, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук; **О. Н. Баринбойм** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фтизиатрии ФПК и ППС, ассистент, кандидат медицинских наук; **Н. П. Докторова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра фтизиатрии ФПК и ППС, ассистент, кандидат медицинских наук; **А. Н. Данилов** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии, кандидат медицинских наук.

HIXOZIDE IN THERAPY OF TUBERCULOSIS OF BRONCHI

T. I. Morozova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Phthisiology, Professor, Doctor of Medical Science; **O. N. Barinboym** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Phthisiology, Assistant, Candidate of Medical Science; **N. P. Doktorova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department

of Phthiisology, Assistant, Candidate of Medical Science; **A. N. Danilov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Epidemiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления 1.02.2014 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

Морозова Т. И., Баринбойм О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт использования Хиксозид в терапии туберкулезного поражения бронхов. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(2): 293–300.

Цель: оценить эффективность и переносимость ингаляционного применения комбинированного противотуберкулезного препарата Хиксозид в лечении больных туберкулезом легких с наличием специфического бронхита. **Материал и методы.** Исследование проводилось больным с туберкулезом бронхов (впервые выявленным и с рецидивом) при отсутствии состояний, препятствующих назначению адекватной химиотерапии, ВИЧ-отрицательным. В 1 группе (n=30) в составе комплексной химиотерапии ингаляционно вводился Хиксозид (Диоксидин 100 мг + Изониазид 250 мг). Во 2 группе (n=21) стандартное лечение сочеталось с ингаляционным введением Изониазида. Курс 21 день. **Результаты.** После курса ингаляций с Хиксозидом клиническое излечение туберкулеза бронхов через 2 месяца лечения наступало у 69,2% пациентов против 38,1% в группе сравнения, $p=0,039$. Наблюдалась положительная динамика в течении неспецифического эндобронхита — 85,7% против 52,9%, $p=0,017$. сократились сроки лечения до достижения рубцевания полостей распада и прекращения бактериовыделения: 143 ± 27 дней против 164 ± 32 , $p=0,019$. Нежелательные реакции на Хиксозид, потребовавшие его отмены, развились у 13,3% пациентов, быстро купировались и не повлияли на здоровье больных в дальнейшем. **Заключение.** Применение ингаляционного препарата Хиксозид в комплексном лечении больных туберкулезом позволяет ускорить клиническое излечение туберкулеза бронхов, заживление деструкций в легочной ткани и прекращение бактериовыделения.

Ключевые слова: Хиксозид, туберкулез бронха, лечение туберкулеза.

Morozova TI, Barinboym ON, Doktorova NP, Danilov AN. Hixozide in therapy of tuberculosis of bronchi. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(2): 293–300.

The purpose of the article is to evaluate the efficacy and tolerability of the combined inhaled anti-TB preparation Hixozide for improving the effectiveness of medical treatment of patients suffering from tuberculosis of bronchus. **Material and Methods.** Hixozide (made in Russia), the active substance Hydroxymethylchinoxylindioxydum 100mg + Isoniazidum 250mg, was delivered via inhalations using a compressor nebulizer within 21 days in the course of the complex chemotherapy. Inclusion criteria: newly diagnosed patients and patients with relapsed tuberculosis with the presence of tuberculousendobronchitis, drug sensitivity saved to isoniazid. Exclusion criteria: the state of preventing the appointment of adequate treatment, HIV-infection (group 1, n=30). The comparison group was consisted of patients receiving standard treatment in combination with inhaled administration of Isoniazid (group 2, n=21). **Results.** The clinical study has figured out: after a course of inhalations of Hixozide the clinical cure of bronchial tuberculosis occurs after the period of 2 months of treatment (according to the results of endoscopy of bronchi); more patients — 69.2% versus 38.1% in the comparison group, $p=0,039$ showed a positive trend during the nonspecific endobronchitis — 85.7% vs. 52.9%, $p=0,017$; the treatment and bacteriological conversion were achieved: 143 ± 27 days in the first group vs. 164 ± 32 days in the control group, $p=0,019$. Adverse reactions to Hixozide demanding its abolition occurred in 13,3%, they were stopped and did not affect the health of patients in the future. **Conclusion.** Inhaled Hixozide in the complex treatment of patients with tuberculosis accelerates clinical cure of tuberculosis of the bronchi, healing the lesions in the lung tissue and abacillation.

Key words: Hixozide, tuberculosis of bronchi, treatment of tuberculosis.

Введение. Несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, эффективность лечения больных туберкулезом остается недостаточной, что может проявиться в будущем новой волной эпидемии. В структуре заболеваемости регистрируется высокий удельный вес деструктивного туберкулеза с большой частотой осложненных форм заболевания [1–3]. Одним из частых осложнений распространенного деструктивного специфического процесса является туберкулезный эндобронхит [4], который определяет высокую эпидемиологическую опасность заболевания и требует применения дополнительных процедур для его излечения.

Потенциальный путь решения проблемы — создание новых противотуберкулезных препаратов или усовершенствование известных этиотропных средств, отличающихся высокой противомикробной активностью и возможностью дифференцированных способов введения (интрабронхиально, парентерально и пр.). Российскими специалистами произведен новый комбинированный противотуберкулезный препарат Хиксозид [5], представляющий собой комбинацию двух веществ: антибактериального средства гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диок-

сидин) — 100 мг и противотуберкулезного препарата Изониазид — 250 мг. Выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для ингаляций и внутривенных введений.

По данным Глушкова Р.Г. и Соколовой Г.Б. [6], комбинация изониазида с диоксидином обладает синергизмом, в результате чего противотуберкулезная активность изониазида повышается более чем в 5 раз. Основой синергического эффекта является разрушение производными хиноксалин-1,4-диоксида бактериальной стенки микобактерий туберкулеза, обеспечивающее поступление противотуберкулезного препарата во внутриклеточное пространство. При доклиническом исследовании препарата сделано заключение о высокой активности Хиксозид в отношении устойчивых к изониазиду штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), а созданная растворимая форма может быть рекомендована к использованию в лечебной практике в виде ингаляций и внутривенного применения.

Однако в научной литературе недостаточно данных об использовании Хиксозид в клинической практике и оценке его эффективности [7, 8].

Цель: оценить эффективность и переносимость ингаляционного применения комбинированного противотуберкулезного препарата Хиксозид в лечении больных туберкулезом легких с наличием специфического поражения бронхов.

Ответственный автор — Морозова Татьяна Ивановна
Тел (сот): 8927 227 8278.
E-mail: dmdok@mail.ru

Материал и методы. Для выполнения поставленной задачи проведено проспективное рандомизированное исследование с наблюдением за 51 пациентом, получавшим лечение в условиях стационара Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера.

Критериями включения в исследование являлись: впервые выявленные больные и пациенты с рецидивом туберкулеза легких; специфическое поражение бронхов, подтвержденное при фибробронхоскопии; возраст больных от 18 до 60 лет.

Критериями исключения определены: гиперчувствительность к изониазиду и диоксидину по анамнестическим данным; лекарственная устойчивость к изониазиду; сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии в соответствии с режимами лечения; ВИЧ-инфекция; беременность и кормление грудью; необходимость терапии глюкокортикостероидами; отказ от продолжения лечения до получения 21 дозы препарата Хиксозид.

Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ и принципами Хельсинкской декларации (Женева, 1983). Включение пациентов в группу наблюдения осуществлялось на основании их информированного добровольного согласия.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось стандартное клиническое, микробиологическое и рентгенологическое обследование, включающее: сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения; фибробронхоскопическое исследование (ФБС); спирография; микроскопия и посев мокроты на жидкие и плотные питательные среды для выявления микобактерий туберкулеза; посев мокроты на вторичную флору и грибы; исследование крови на антитела к ВИЧ; осмотр гинеколога для исключения беременности (для женщин детородного возраста).

Лечение в основной схеме химиотерапии назначалось в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 [9]. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группе, $n=30$, комплексная терапия туберкулеза дополнялась ингаляционным введением Хиксозида ежедневно, 1 раз в сутки, после приема пищи, в дозе, соответствующей инструкции по применению: 2 мл при массе тела до 40 кг, 8 мл при массе тела 40–50 кг, 10 мл при массе тела 60 кг и более. Продолжительность курса составила 21 день. Пациентам 2 группы (группа сравнения), $n=21$, стандартная химиотерапия проводилась в сочетании с ингаляционным введением 10% Изониазида 3 мл 1 раз в сутки в течение 21 дня. Ингаляции пациентам проводились через компрессорный небулайзер. Пациентам обеих групп общая суточная доза введения Изониазида всеми методами составляла 10 мг/кг в сутки. С целью предупреждения нежелательных явлений Изониазида назначался витамин B_6 парентерально в дозе 0,1 г/сут.

В ходе ежедневного мониторинга оценивалось клиническое состояние больного (жалобы, объективный осмотр). Контрольными точками исследования пациентов обеих групп определены: 1) окончание курса ингаляций с Хиксозидом в 1 группе и Изониазидом во 2 группе — не менее 21 дня; 2) 60 доз

интенсивной фазы химиотерапии; 3) завершение стационарного этапа лечения. Третья контрольная точка по временному параметру была индивидуальной для каждого пациента: показанием к окончанию интенсивной фазы лечения в стационаре было достижение рубцевания полостей распада и/или прекращение бактериовыделения при стабилизации клинической и рентгенологической картины.

В качестве динамического лабораторного обследования выполнялись общий клинический и биохимический анализы крови; общий клинический анализ мочи. Микробиологическое обследование осуществлялось исследованием мокроты на МБТ методом микроскопии и абсолютных концентраций. Учитывая особенности развития туберкулезного воспаления, контрольную фибробронхоскопию проводили во 2-й и 3-й контрольной точке. Наблюдение за пациентами вне контрольных точек, рентгенологическое обследование органов грудной клетки в динамике осуществлялись на сроках, определенных нормативными актами [9, 10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica 99 Edition (StatSoft, Inc). Проведен анализ качественных бинарных данных с построением таблиц сопряженности. Учитывая, что некоторые значения абсолютных частот были равны или меньше 5, сравнение групп по качественным бинарным признакам проводилось с использованием критерия Фишера. Критическое значение уровня значимости для величины принималось равным 0,05.

Результаты. Проведенный анализ возрастно-половых характеристик пациентов показал отсутствие статистически значимых различий в группах. Среди больных преобладали мужчины: 60,0% ($n=18$) в 1 группе и 66,7% ($n=14$) во 2 группе ($p=0,590$). Средний возраст пациентов составил 42 ± 12 и 41 ± 15 лет ($p=0,793$).

В структуре клинических форм в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких: 86,7% ($n=26$) в 1 группе и 85,7% ($n=18$) во 2 группе ($p=0,918$). Диссеминированный туберкулез легких встречался в 6,7% ($n=2$) и 9,5% ($n=2$) случаев, фиброзно-кавернозный туберкулез в 6,7% ($n=2$) и 4,8% ($n=1$) в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,703$ и $0,772$).

Проведенная на начальном этапе лечения фибробронхоскопия выявила у пациентов преимущественно одностороннее специфическое поражение бронхов: 93,3% ($n=28$) и 100,0% ($n=21$) в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,222$), представленное главным образом инфильтративным поражением сегментарных бронхов. У 6,7% ($n=2$) лиц 1 группы кроме инфильтрации стенки бронха регистрировались ее рубцовые изменения. Сопутствующая неспецифическая патология проявилась диффузным трахеобронхитом разной степени выраженности у 76,7% ($n=23$) человек в 1 группе и у 81,0% ($n=17$) больных 2 группы ($p=0,733$) (табл. 1).

В клинической картине заболевания у пациентов обеих групп преобладали интоксикационный и бронхообструктивный синдромы. Симптомы интоксикации наблюдались у 76,7% ($n=23$) пациентов 1 группы и 81,0% ($n=17$) 2 группы ($p=0,733$), с умеренными и выраженными симптомами соответственно у 56,7% ($n=17$) и 61,9% ($n=13$) больных ($p=0,722$). Нарушение бронхиальной проходимости, проявляющееся продуктивным кашлем, сухими и влажными хрипами в легких, наблюдалось в 70,0% ($n=21$) случаев в 1

Таблица 1

Исходные результаты фибробронхоскопии (ФБС) в группах

Результаты ФБС	1 группа, n=30		2 группа, n=21		p
	абс.	%	абс.	%	
Одностороннее поражение сегментарных бронхов	19	63,3	14	66,7	p=0,770
Одностороннее поражение долевых бронхов	9	30,0	7	33,3	p=0,821
Двусторонний туберкулезный эндобронхит	2	6,7	0	0	
Рубцовые изменения в бронхах	2	6,7	0	0	
Диффузный трахеобронхит 1–2 ст.	11	36,7	9	42,9	p=0,668
Диффузный трахеобронхит 2–3 ст.	12	40,0	8	38,1	p=0,886

Таблица 2

Исходная клиническая и лабораторная характеристика туберкулезного процесса в группах сравнения

Показатели	1 группа, n=30		2 группа, n=21		p
	абс.	%	абс.	%	
Клиническая симптоматика					
Интоксикационный синдром	23	76,6	17	81,0	p=0,733
Фебрильная лихорадка	14	46,7	10	47,6	p=0,944
Снижение массы тела	25	83,3	18	85,7	p=0,774
В т.ч. снижение массы тела более 5 кг	6	20,0	5	23,8	p=0,734
Кахексия	3	10,0	2	9,5	p=0,222
Кашель	21	70,0	15	71,4	p=0,924
Сухие рассеянные хрипы	18	60,0	14	66,7	p=0,613
Влажные обильные хрипы	8	26,7	7	33,3	p=0,646
Мелкопузырчатые влажные хрипы на ограниченном участке	11	36,7	8	38,1	p=0,942
Дыхательная недостаточность 1–2 ст.	7	23,3	6	28,6	p=0,631
Дыхательная недостаточность 2–3 ст.	12	40,0	8	38,1	p=0,886
Хроническое легочное сердце	7	23,3	4	19,0	p=0,733
Изменения в общем анализе крови					
Ускорение СОЭ	23	76,7	18	85,7	p=0,427
В т.ч. СОЭ более 30 мм/ч	8	26,7	5	23,8	p=0,811
Лейкоцитоз более $9,0 \times 10^9/\text{л}$	10	33,3	6	28,6	p=0,763
Лимфопения менее 20%	14	46,7	6	28,6	p=0,201

группе и 71,4% (n=15) во 2 группе (p=0,939). У 56,7% (n=17) и 60,7% (n=14) (p=0,771) больных, по данным спирографии, регистрировалась дыхательная недостаточность (ДН), чаще смешанного (обструктивного) и рестриктивного типа (табл. 2).

Следует отметить, что клинические проявления поражения бронхов были обусловлены не только специфическими изменениями. У значительной доли наблюдаемых пациентов при поступлении диагностировались хронические неспецифические заболевания легких в стадии обострения: 76,7% (n=23) в 1 группе и 81,0% (n=17) во 2 группе (p=0,733), преимущественно представленные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — 63,3% (n=19) и 61,9% (n=13) (p=0,942). При исследовании вторичной флоры в мокроте наиболее часто (50,0%) регистрировалась ассоциация *Streptococcus pyogenes* и

Streptococcus pneumoniae, в 23,3% обнаруживались грибы рода *Candida*.

Как видно из табл. 2, анализ лабораторных данных установил соответствие показателей периферической крови выраженности туберкулезных проявлений. У 76,7% (n=23) и 85,7% (n=18) больных 1 и 2 группы наблюдалось повышение СОЭ, в том числе более 30 мм/ч у 26,7% (n=8) и 23,8% (n=5) соответственно (p=0,811). Умеренный лейкоцитоз регистрировался у 70,0% (n=21) больных, снижение уровня лимфоцитов ниже 20% у 46,7% (n=14). Биохимический анализ крови до лечения у всех пациентов был в пределах физиологической нормы.

Рентгенологически у пациентов, включенных в исследование, преобладали обширные поражения легочной ткани (более доли): у 43,3% (n=13) пациентов 1 группы и 38,1% (n=8) 2 группы (p=0,722).

Таблица 3

Рентгенологические параметры туберкулезного процесса в группах сравнения при поступлении пациентов в стационар

Параметр	1 группа, n=30		2 группа, n=21		p
	абс.	%	абс.	%	
Поражение 1–2 сегментов	9	30,0	8	38,1	p=0,554
Патология в пределах доли	8	26,7	5	23,8	p=0,811
Распространенность: 2 доли и более	13	43,3	8	38,1	p=0,722
Наличие полостей распада, всего	30	100,0	21	100,0	p=1,0
Единичные полости распада	10	33,3	8	38,1	p=0,714
Множественные деструкции	20	66,6	13	61,9	p=0,714
Размеры полостей 4 см и более	9	30,0	6	28,6	p=0,939
выраженный пневмофиброз	15	50,0	9	42,9	p=0,624

Распространенность патологического процесса в пределах одной доли в одном легком либо двух сегментов в обоих легких встречалась в 1 и 2 группах соответственно в 26,7% (n=8) и 23,8% (n=5) случаев (p=0,811); у 30,0% (n=9) и 38,1% (n=8) больных воспаление было ограничено 1–2 сегментами (p=0,554). Распад легочной ткани диагностирован у всех пациентов, включая множественные деструкции: 66,7% (n=20) и 61,9% (n=13) (p=0,714) и крупные размеры полостей распада: 30,0% (n=9) и 28,6% (n=6) в 1 и 2 группах соответственно (p=0,939) (табл. 3).

Микробиологические характеристики специфического процесса также были сопоставимы в обеих группах. Массивность бактериовыделения соответствовала тяжести туберкулезного процесса: обильное бактериовыделение регистрировалось у 30,0% (n=9) пациентов 1 группы и 28,6% (n=6) во 2 группе (p=0,939), умеренное бактериовыделение — у 43,3% (n=13) и 47,6% (n=10) (p=0,726) в 1 и 2 группах соответственно. Микобактерии туберкулеза методом микроскопии выявлены в 60,0% (n=18) и 81,0% (n=17) случаев (p=0,118). Культуральными методами бактериовыделение регистрировалось у 93,3% (n=28) больных 1 группы (в двух случаях МБТ, выявленные в мазке, не дали роста в посевах) и 100% (n=21) лиц 2 группы (p=0,222). У трети пациентов обеих групп определялась лекарственная устойчивость (ЛУ) к химиопрепаратам: 26,7% (n=8) в 1 группе и 33,3% (n=7) во 2 группе (p=0,646). При этом монорезистентная ЛУ выявлена в 16,7% (n=5) и 23,8% (n=5) случаев (p=0,518), полирезистентность в 10,0% (n=3) и 9,5% (n=2) (p=0,221) в 1 и 2 группах соответственно.

Для оценки переносимости препарата Хиксозид проводился ежедневный мониторинг состояния больных 1 группы при ингаляционном введении лекарственного средства. Побочные реакции на препарат отмечены у 16,6% (n=5) пациентов. В 13,3% (n=4) случаев развились нежелательные явления, потребовавшие отмены препарата: у одного больного в первый день применения возник отек, гиперемия лица и верхних конечностей, фебрильная температура; у второго пациента также после первой ингаляции повысилась температура до 38°C, появилась насадный сухой кашель, тошнота, рвота; у двух пациентов приступообразный сухой кашель, тошнота и рвота возникли на четвертый и седьмой дни аэрозольной терапии. Предположено, что реакция развилась на компонент препарата — Диоксидин, так как Изониазид перорально переносился удовлетворительно.

Данные нежелательные реакции купировались в течение суток после отмены препарата и проведения симптоматической терапии. У одного человека (3,3%) побочная реакция в виде приступообразного кашля также развилась на первой неделе, была устранена и отмены препарата не потребовала. У пациентов 2 группы побочных реакций на ингаляционное введение Изониазида не отмечалось.

Так как у 4 больных Хиксозид был отменен в первые дни использования, оценка результативности терапии в 1 группе проводилась у 26 пациентов.

Анализ клинических и микробиологических признаков в 1-й контрольной точке (сразу по окончании курса аэрозольной терапии) не выявил статистически значимых различий. У трети больных достигнута положительная клиническая динамика в виде нормализации температуры, прибавки массы тела на 1–1,5 кг, снижения СОЭ и лейкоцитоза, прекращения кашля. Катаральные явления в легких при этом у значительной части пациентов еще сохранялись. Негативация мазка мокроты через 21 день ингаляций была зарегистрирована у 33,3% (n=6) пациентов 1 группы и 23,5% (n=4) больных 2 группы (p=0,788). Ретроспективный анализ результатов культурального исследования показал прекращение бактериовыделения в 19,2% (n=5) случаев в 1 группе и 14,3% (n=3) во второй (p=0,180) (рис. 1).

Оценка динамических параметров туберкулезного процесса во 2-й контрольной точке показала сопоставимые результаты у пациентов обеих групп (рис. 2).

Отсутствие симптомов интоксикации, подтвержденное показателями периферической крови, наблюдалось у 61,5% (n=16) больных 1 группы и 52,4% (n=11) пациентов 2 группы (p=0,494); хрипов в легких — у 57,7% (n=15) больных в 1 группе и 47,6% (n=10) во второй (p=0,498). Прекращение бактериовыделения методом посева зарегистрировано у 46,2% (n=12) больных 1 группы и 38,1% (n=8) 2 группы (p=0,584); негативация мазка мокроты — у 57,7% (n=15) пациентов 1 группы и 42,9% (n=9) 2 группы (p=0,312). Первый рентгенологический контроль выявил достижение значительной и умеренной рентгенологической динамики, проявившейся рассасыванием инфильтрации у 42,3% (n=11) и 38,1% (n=8) пациентов в 1 и 2 группах соответственно (p=0,782), рубцеванием полостей распада у 23,1% (n=6) больных в 1 группе и 28,6% (n=6) во 2 группе (p=0,642), и еще у 19,2% (n=5) и 14,3% (n=3) лиц — уменьшением размеров и количества деструкций (p=0,650). Наи-



Рис. 1. Клинические и микробиологические показатели в сравниваемых группах в 1-й контрольной точке — после 21 дня ингаляций (различия статистически незначимы)

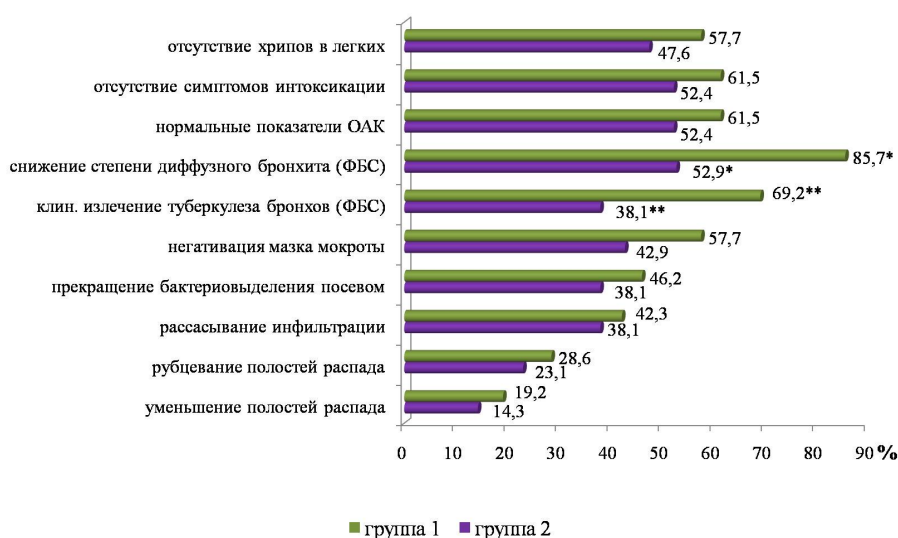


Рис. 2. Динамика клинических, микробиологических и рентгенологических характеристик туберкулезного процесса во 2-й контрольной точке — на 60 дозах химиотерапии (*, ** — различия статистически значимы, $p < 0,05$)

лучшие показатели достигнуты у пациентов с ограниченными исходными поражениями легочной ткани без выраженного фиброза.

Сравнительный анализ результатов контрольной фибробронхоскопии через 2 месяца лечения выявил значительно больший удельный вес излечения туберкулеза бронхов в 1 группе: 69,2% ($n=18$) против 38,1% ($n=7$) во 2 группе ($p=0,039$) и уменьшения степени диффузного неспецифического бронхита: 85,7% ($n=18$) в 1 группе против 52,9% ($n=9$) во 2 группе ($p=0,017$).

Анализ клинической, микробиологической, рентгенологической динамики туберкулезного процесса по окончании стационарного этапа химиотерапии (3-я контрольная точка) вновь показал отсутствие статистически значимых различий между пациентами 1 и 2 групп по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим параметрам (рис. 3).

К окончанию интенсивной фазы лечения симптомы интоксикации отсутствовали у всех исследуемых больных; общий анализ крови соответствовал норме у 88,5% ($n=23$) пациентов 1 группы и 71,4% ($n=15$) больных 2 группы ($p=0,125$); прибавка массы тела более 1,5 кг зарегистрирована у 80,8% ($n=21$) лиц в 1 группе и у 66,7% ($n=14$) во 2 группе ($p=0,310$); не вы-

слушивались хрипы в легких у 88,5% ($n=23$) и 76,2% ($n=16$) пациентов в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,242$).

Негативация мазка мокроты достигнута у всех пациентов обеих групп, бактериовыделение методом посева прекратилось у 80,8% ($n=21$) больных 1 группы и 71,4% ($n=15$) лиц 2 группы ($p=0,426$) и соответствовало удельному весу рубцевания полостей распада.

В 1 группе заживление деструкций при рентгенологическом контроле достигнуто у 80,8% ($n=21$) пациентов и еще у 19,2% ($n=5$) отмечено уменьшение размеров и числа полостей распада более чем на $\frac{1}{2}$; значительное рассасывание инфильтрации (на $\frac{1}{2}$ и более). Во 2 группе рубцевание полостей распада зарегистрировано у 61,9% ($n=13$) больных ($p=0,154$), уменьшение деструкций у 23,8% ($n=5$) пациентов ($p=0,679$), рассасывание инфильтрации у 76,2% ($n=16$) ($p=0,439$).

К окончанию интенсивной фазы лечения нивелировались и различия в результатах фибробронхоскопии, при этом зарегистрирован высокий удельный вес клинического излечения, как специфического — 100% в обеих группах, так и неспецифического брон-

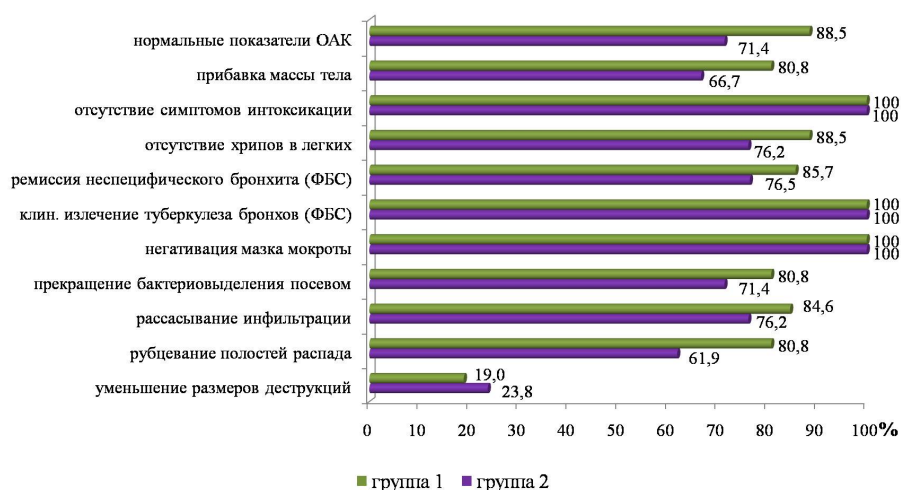


Рис. 3. Динамика туберкулезного процесса в анализируемых группах в 3-й контрольной точке (по окончании интенсивной фазы лечения), $p > 0,05$

хита — 85,7% ($n=18$) в 1 группе и 76,5% ($n=13$) во 2 группе ($p=0,478$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в результатах терапии, для достижения выраженной положительной динамики в виде рубцевания полостей распада и прекращения бактериовыделения пациентам наблюдаемых групп потребовались разные сроки лечения. В 1 группе число средних доз у больных с достигнутыми критериями эффективности длительность интенсивной фазы лечения составила 143 ± 27 дней, во 2 группе 164 ± 32 ($p=0,019$), что может свидетельствовать о лучшей эффективности лечения с применением комбинированного препарата Хиксозид.

Обсуждение. В лечении туберкулезного поражения бронхов немаловажным является не только назначение стандартной химиотерапии, но и использование местного воздействия противотуберкулезных и противовоспалительных средств. Наиболее часто используется ингаляционное введение основного противотуберкулезного препарата Изониазид. В случае выраженной воспалительной реакции слизистой бронхов практикуются дополнительные ингаляции с Диоксицином в качестве противовоспалительного средства. Изученные нами итоги применения комбинированного препарата Хиксозид выявили не только удобство его использования за счет одномоментной ингаляции двух лекарственных средств, но и его высокую эффективность. Оцененные нами результаты применения Хиксозида непосредственно после курса аэрозольтерапии, через 2 месяца от начала химиотерапии (60 доз) и по окончании интенсивной фазы лечения оказались сопоставимы с итогами ингаляционного введения Изониазида при прочих равных условиях. В связи с малочисленностью опубликованных исследований по этой теме, а также различными условиями трактовки результатов, полученных другими авторами, статистическое сравнение представляется нам достаточно корректным. Так, в работе Барламова О.П. и соавт. [7] учитывалась любая положительная клиническая и рентгенологическая динамика, достигнутая через 60 доз химиотерапии: 86% и 86% соответственно. В нашей работе сделан акцент на значительных положительных сдвигах в клинической (61,5%) и рентгенологической (42,3%) симптоматике. Данные по прекращению бактерио-

выделения методом бактериоскопии через 2 месяца лечения оказались сопоставимы: 57,7% в нашем исследовании и 65% по результатам Барламова О.П. и соавт., $p=0,593$. Так же как и в работе Тюльковой Т.Е. и соавт. [8], проводивших сравнительное изучение введения Хиксозида и комбинации Изониазида с Диоксицином, абациллирование в конце лечения было зарегистрировано нами с одинаковой частотой в изучаемых группах: 80,0% и 71,4%, $p=0,426$.

В отличие от других работ, в нашем исследовании впервые проведен сравнительный анализ ингаляционного применения Хиксозида и Изониазида, включая результаты контрольной фибробронхоскопии через 2 месяца и по окончании интенсивной фазы лечения, который показал лучшую эффективность Хиксозида на 60 дозах химиотерапии. Впервые были получены данные о сокращении сроков лечения пациентов, получивших Хиксозид, при сопоставимости итоговой эффективности лечения.

Различной оказалась оценка переносимости Хиксозида. По данным Барламова О.П. и Тюльковой Т.Е., побочных реакций на Хиксозид зафиксировано не было, мы же получили 16,6% нежелательных реакций, развившихся в первые дни применения.

Заключение. Применение нового отечественного препарата Хиксозид в ингаляционной форме у больных с наличием специфического поражения бронхов показало его высокую эффективность при удовлетворительной переносимости. Удельный вес побочных реакций на Хиксозид составил 16,6% и по преимуществу был связан с его компонентом Диоксицином. У 13,3% пациентов нежелательные реакции потребовали отмены препарата, но не отразились на состоянии здоровья в дальнейшем и не сказались на изменении схемы химиотерапии. На 60 дозах химиотерапии у пациентов, получивших аэрозольтерапии Хиксозидом, по данным фибробронхоскопии, достоверно чаще достигалось клиническое излечение туберкулеза бронхов (69,2% против 38,1%, $p=0,039$), а также значительные улучшения в течении неспецифического эндобронхита по сравнению с контрольной группой (85,7% против 52,9%, $p=0,017$). При достижении равных показателей результативности интенсивной фазы лечения в группах сравнения, у больных, получивших Хиксозид, сроки стационарного лечения были сокращены в среднем на 20 дней за

счет более раннего достижения основных критериев эффективности: заживления деструкций и прекращения бактериовыделения.

Конфликт интересов отсутствует. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет.

References (Литература)

1. Kiseleva YuYu, Vasilyeva IA, Kazennyi BYa, et al. The topical issues of the treatment in patients with tuberculosis under the present conditions and the factors influencing the efficiency of chemotherapy. *Tuberculosis and lung diseases* 2012; (9): 16–21. Russian (Киселева Ю.Ю., Васильева И.А., Казённый Б.Я. и др. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии. *Туберкулез и болезни легких* 2012; (9): 16–21).

2. Tuberculosis in the Russian Federation, 2010: analytical review of the statistical indicators used in the Russian Federation. Moscow, 2011; 280 p. Russian (Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. М., 2011; 280 с.)

3. Smerdin SV, Bogorodskaya EM, Sterlikov SA, et al. Effectiveness of standard chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis with bacterial excretion. *Tuberculosis and lung diseases* 2012; (2): 24–32. Russian (Смердин С. В., Богородская Е. М., Стерликов С. А. и др. Эффективность стандартных режимов химиотерапии при туберкулезе легких с бактериовыделением. *Туберкулез и болезни легких* 2012; (2): 24–32).

4. Kuziev AA, Parpieva NN, Irgashev AA. The defeat of the bronchi with limited and common forms of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases* 2011; (4): 220. Russian (Кузиев А. А., Парпиева Н. Н., Иргашев А. А. Поражение бронхов при ограниченных и распространенных формах туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких* 2011; (4): 220).

5. HIKSOZID. Instructions for use. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/hixozid__28752.htm [18Feb 2014]. Russian

(Хиксозид (HIKSOZID). Инструкция к применению. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/hixozid__28752.htm (дата обращения 20.03.2013).

6. Glushkov RG., Sokolova GB. Hixozide, a novel combined antituberculosis preparation. *Antibiotics and chemotherapy* 2008; 53 (5-6): 11–13. Russian (Глушков Р.Г., Соколова Г.Б. Новый противотуберкулезный препарат Хиксозид. *Антибиотики и химиотерапия* 2008; 53 (5-6): 11–13).

7. Barlamov OP, Peleneva IM, Reykhard VV. Results of application of Hixozid in complex therapy of patients by widespread forms of tuberculosis of lungs. *Ftiziatriya i pul'monologiya* 2013; 1 (6). <http://ftiziopulmo.ru/2013/1/> [18 Feb2014]. Russian (Барламов О.П., Пеленева И.М., Рейхард В.В. Результаты применения Хиксозида в комплексной терапии больных распространенными формами туберкулеза легких. *Фтизиатрия и пульмонология* 2013; 1 (6). URL<http://ftiziopulmo.ru> (дата обращения 18.06.2013).

8. Tyul'kova TE, Kornachev AS, Kozlov NV. Experience with the drug Hixozid In: Proceedings of the Congress: XXII National Congress on Respiratory Diseases; edited by Acad.A. G. Chuchalin. Moscow: DizaynPress, 2012; p. 293. Russian (Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Козлов Н.В. Опыт применения препарата Хиксозид. В кн.: Сборник трудов конгресса: XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2012; с. 293).

9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 2003 Mch 21 № 109 «On improvement of TB control activities in the Russian Federation». <http://law7.ru/legal/se5/pravo510/index.htm> [18Feb 2014]. Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». <http://law7.ru/legal/se5/pravo510/index.htm> (дата обращения 04.04.2013).

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 2004 Feb 13 № 50 «On introduction of the records and reports of TB monitoring». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/6229299/> [cited 2014 Feb 18]. Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2004 года № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/6229299/> (дата обращения 18.02.2014).