

## ГЛУТОКСИМ – 10 ЛЕТ ВО ФТИЗИАТРИИ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА)

М. В. СИНИЦЫН<sup>2</sup>, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА<sup>1</sup>, М. И. ПЕРЕЛЬМАН<sup>1</sup>

### GLUTOXIM: 10 YEARS IN PHTHISIOLOGY (TREATMENT EXPERIENCE OF TUBERCULOSIS)

M. V. SINITSYN<sup>2</sup>, I. V. BOGADELNIKOVA<sup>1</sup>, M. I. PERELMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

<sup>2</sup>Туберкулёзная клиническая больница № 3 им. проф. Г. А. Захарьина, г. Москва

В обзоре представлены данные об экспериментальных и клинических исследованиях глутоксима во фтизиатрии. В условиях эксперимента установлено, что прямого антимикробного действия на возбудителя туберкулёза глутоксим не оказывает, однако он усиливает антимикробный эффект изониазида, рифампицина, комбинации цикloserина и рифабутина, а также комбинации цикloserина и протиионамида, значительно снижая цитотоксический эффект химиопрепаратов и стимулируя активность фагоцитов.

В клинических условиях доказана высокая эффективность глутоксима как средства, улучшающего переносимость специфической химиотерапии. Назначение глутоксима минимизирует риск развития побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов. Включение глутоксима в схему лечения на фоне возникших нежелательных эффектов химиотерапии позволяет добиться их исчезновения, не прерывая приёма специфических препаратов. Применение метаболитического иммунокорректора глутоксима у больных туберкулёзом лёгких показано в фазе интенсивной химиотерапии, а также в период предоперационной подготовки и после операции.

Исследования последних лет, проводимые в США, подтверждают эффективность низкомолекулярного синтетического пептида глутоксима как регулятора естественного иммунитета и дают основания полагать, что этот российский препарат будет востребован на международном уровне.

*Ключевые слова:* глутоксим, фтизиатрия, туберкулёз.

The review presents data from experimental and clinical studies of glutoxim used in phthisiology. The experimental studies have established that glutoxim exerts no direct antimicrobial effect on the tuberculosis pathogen; however, it enhances the antimicrobial effect of isoniazid, rifampicin, a combination of cycloserine and rifabutin, and that of cycloserine and prothionamide, by considerably reducing the cytotoxic effect of chemicals and stimulating the activity of phagocytes.

The clinical studies have provided evidence for the high efficacy of glutoxim as an agent improving the tolerability of specific chemotherapy. The use of glutoxim minimizes the risk for adverse reactions associated with the intake of anti-TB drugs. Incorporation of glutoxim into a treatment regimen in the presence of occurring undesirable side effects of chemotherapy allows their disappearance to be achieved, without discontinuing the use of specific agents. The metabolic immunomodulator glutoxim is indicated in patients with pulmonary tuberculosis during intensive chemotherapy and preoperative preparation, or after surgery.

The recent studies conducted in the USA support the efficacy of the low-molecular-weight synthetic peptide glutoxim as a regulator of natural immunity and suggest that this Russian agent will be in global demand.

*Key words:* glutoxim, phthisiology, tuberculosis.

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в мировом сообществе остаётся напряжённой. По данным Всемирной организации здравоохранения, в течение 2000-2020 гг. в мире возбудителем туберкулёза будет инфицировано около 1 млрд человек, 200 млн заболеют туберкулёзом и у 35 млн это заболевание приведёт к летальному исходу [25, 43].

Важной причиной сохранения угрозы, связанной с туберкулёзной инфекцией, является значительное ограничение возможностей этиотропной химиотерапии в связи с появлением и распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулёза (МБТ) [3, 13, 14, 24, 42].

Формированию МБТ, устойчивых к действию лекарств, способствует угнетение клеточного иммунитета, которое первоначально возникает под влиянием факторов риска и затем способствует развитию туберкулёза у инфицированного МБТ человека. Количество фагоцитов увеличивается, но фагоцитоз МБТ в основном остаётся незавершённым [11, 12].

Поглощённые макрофагами МБТ не разрушаются и размножаются внутри клетки. Популяция МБТ становится всё более многочисленной, соответственно, риск появления среди микобактерий устойчивых к действию противотуберкулёзных препаратов штаммов возрастает [10, 12, 33]. Комбинированная химиотерапия, направленная на уничтожение возбудителя, не повышает эффективность фагоцитарной реакции, поскольку неизбежно вызывает дополнительные нарушения в клеточном метаболизме, которые отрицательно влияют на функциональную активность клеток [8, 9, 26]. В этих условиях особое значение имеет использование лекарственных средств, которые повышают эффективность фагоцитоза и способствуют элиминации возбудителей, а также усиливают устойчивость клеток макроорганизма к повреждающим воздействиям и стимулируют процессы репарации [43]. Данными свойствами обладает препарат глутоксим, который создан в г. Санкт-Петербурге российскими учёными

под руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Л. А. Кожемякина в 1994 г.

Глутоксим – химически синтезированное, биологически активное соединение – гексапептид со стабилизированной дисульфидной связью (бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил)-бис-глицин динатриевая соль с суммарной формулой ( $C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$ ).

Препарат является первым представителем тиопептинов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Он обладает выраженным модулирующим воздействием на внутриклеточные процессы тиолового обмена [18, 27]. Глутоксим оказывает дифференцированное действие на нормальные и трансформированные клетки, стимулирует пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток, активизирует процессы генетически запрограммированной клеточной гибели трансформированных клеток, повышает устойчивость клеток к воздействию химиопрепаратов, предупреждает развитие осложнений химиотерапии [7, 17, 27, 31].

Установлено, что в неизменённых клетках органов иммуноопеэза глутоксим участвует в инициации системы цитокинов. Воспроизведение эффектов цитокинов имеет большое значение, так как при заболеваниях с выраженной иммунодепрессией в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов. Иммуномодулирующая эффективность глутоксима получила экспериментальное подтверждение в опытах по изучению апоптозрегулирующих механизмов, в моделях радиационного и химического иммунодефицита, а также в процессе клинико-экспериментальных исследований при лечении больных [17, 27]. Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов глутоксима определяет целесообразность его лечебного применения при острых и хронических заболеваниях, ведущими патогенетическими факторами которых являются гипоксия, цитолиз и нарушение соотношения процессов пролиферации и дифференцировки клеток [4, 6].

При инъекционном введении биодоступность глутоксима превышает 90%. Наблюдается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Максимальная концентрация препарата в плазме при внутривенном способе введения наблюдается к 5-й мин. Максимальная концентрация препарата в плазме при внутримышечном или подкожном введении наблюдается к 7-15-й мин [17, 18]. Глутоксим быстро поглощается клетками различных органов. Максимальный захват препарата происходит в печени, почках, органах иммуногенеза и гемопоэза, минимальный – в жировой ткани [18, 29].

Экспериментальные исследования с повторным введением глутоксима в дозе, 1000-кратно превышающей терапевтическую, а также экспериментальные исследования с длительным, в течение 6 мес.,

введением препарата, в дозе 100-кратно превышающей терапевтическую, показали абсолютную безопасность глутоксима. Никаких негативных изменений в состоянии биохимических и физиологических систем, определяющих жизнедеятельность организма, глутоксим не вызывал [17]. При многосторонних клинических исследованиях также не зафиксировано ни одного случая отмены препарата из-за его непереносимости. Глутоксим оказался безопасным по всем общепринятым критериям [5, 6, 17].

В последние годы в США ведётся интенсивная работа по изучению синтезированных пептидов иммунной защиты человека. Известно, что эти пептиды не оказывают прямого антимикробного действия на патогенные микроорганизмы, но способны воздействовать на иммунный ответ, связанный с бактериальной агрессией. Синтезированные пептиды иммунной защиты рассматривают как регуляторы естественного иммунитета (РЕИ) и придают им большое значение в борьбе с инфекционными заболеваниями. Глутоксим (NOV-002) был также отнесён к РЕИ. Препарат получил высокую оценку в ходе доклинических испытаний, в настоящее время завершается III фаза его клинических испытаний в США.

В России глутоксим прошёл все этапы испытаний, препарат зарегистрирован и разрешён к применению. Регистрационный номер 99/292/5, патент РФ № 2089179 [17]. Глутоксим выпускают в виде 1% и 3% раствора, в ампулах по 1 мл, содержащего, соответственно 10 и 30 мг активного компонента, и в виде 1% и 3% раствора в ампулах по 2 мл, содержащего 20 и 60 мг вещества.

В нашей стране глутоксим апробирован во многих областях медицины – хирургии, урологии, нефрологии, дерматологии [16, 20, 21, 23, 36]. Имеется значительный опыт его применения в онкологии в качестве препарата, уменьшающего нежелательные эффекты противораковой химиотерапии [30, 31, 41]. Глутоксим применяют при лечении вирусных гепатитов В, С и D. Доказаны выраженное гепатопротекторное действие препарата и его способность усиливать эффективность противовирусной терапии [4, 16, 18, 34, 35].

Теоретические предпосылки для применения глутоксима при туберкулёзе в значительной степени связаны с его способностью воздействовать на макрофагально-фагоцитарную систему. Под влиянием глутоксима восстанавливается чувствительность рецепторов макрофагов, ответственных за разрушение и элиминацию возбудителя туберкулёза из инфицированного МБТ организма. Ключевая роль в рецептор-опосредованном действии глутоксима на инфицированные макрофаги принадлежит его сульфгидрильным группам (-SH). Глутоксим способствует образованию дисульфидных связей (-S-S-), необходимых для функционально активной конформации рецепторов цитокинов. Функционально-метаболическая активность макрофагов возрастает,

фагоцитоз приобретает завершённый характер. Внутриклеточно расположенные МБТ разрушаются или эвакуируются из клетки. Оказавшиеся вне клеток микобактерии становятся доступными для воздействия антибактериальных препаратов [2].

Имеются экспериментальные данные, указывающие на целесообразность использования глутоксима при лечении туберкулёза [5, 6, 22, 28, 29]. Большое значение имеет исследование, проведённое А. Д. Куничаном, Г. Б. Соколовой, М. В. Синицыным, с использованием культуры лёгочной ткани мышей F1 линий СВА×С57bl, культивируемой модифицированным методом эксплантации в силиконовых перфузионных камерах [22, 38, 39]. В первой серии экспериментов в контрольных (без глутоксима) и в опытных (с добавлением глутоксима) камерах микроколонии МБТ выявляли через 3-4 дня после инокуляции микробной взвеси. Произведённый подсчёт выявил, что в опытных камерах в зоне выселения и роста клеточных элементов число микроколоний было значительно меньше ( $220,0 \pm 5,4$ ), чем за её пределами ( $392,0 \pm 11,8$ ) ( $p < 0,05$ ). В контрольных камерах число микроколоний в пределах клеточного массива статистически не отличалось от такового за его пределами ( $p > 0,05$ ). Клеточные элементы в контрольных камерах подвергались дегенеративным изменениям. Макрофаги были неподвижны, не образовывали псевдоподий, в их цитоплазме появились крупные бесформенные включения. Некоторые макрофаги были как бы пронизаны

«косами» микроколоний, которые, прорастая клеточную стенку, образовывали своеобразные неподвижные выросты. Фибробласты также были значительно деформированы, гранулярные структуры в них были деформированы, ядра визуально не определялись. В камерах с глутоксимумом отдельные клеточные элементы имели признаки дегенерации, однако они не были столь выраженными. Многие макрофаги имели практически нормальную структуру и подвижность, образовывали псевдоподии, что указывало на сохранение их фагоцитарной активности. Изменения в фибробластах также были незначительными.

Во второй серии экспериментов глутоксим вводили в культуру ткани в сочетании с изониазидом или рифампицином. Обнаружено, что по сравнению с числом колоний вне клеточного массива число микроколоний в зоне клеточных элементов при введении изониазида с глутоксимумом в 10 раз меньше, а при введении рифампицина с глутоксимумом – в 5 раз меньше. Введение изониазида или рифампицина в зону клеточного роста без добавления глутоксима не влияет на активность роста микобактерий в клеточном массиве по сравнению с внеклеточной зоной. При этом функциональная активность фагоцитов снижается, в клетках появляются дегенеративные изменения. В присутствии глутоксима макрофаги сохраняют достаточную фагоцитарную активность, многие клетки сохраняют нормальную структуру. Результаты эксперимента представлены на рис. 1.

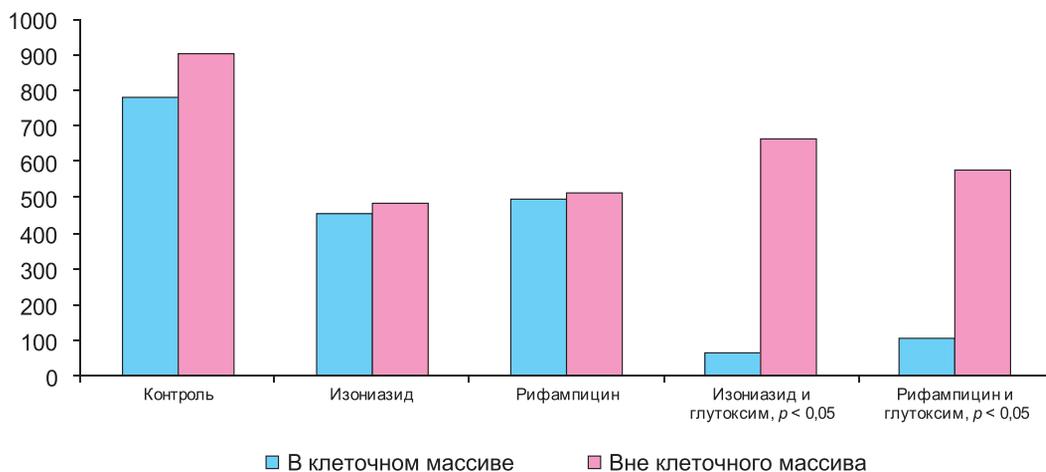


Рис. 1. Влияние глутоксима на рост микроколоний МБТ в присутствии изониазида и рифампицина

В третьей серии экспериментов обнаружено, что введение в культуру ткани, инфицированной МБТ, циклосерина и рифабутина в сочетании с глутоксимумом в 3 раза уменьшает число микроколоний по сравнению с внеклеточной зоной. Сочетание глутоксима с циклосерином и протионамидом сокращает число микроколоний в 5 раз.

Полученные данные позволили установить, что глутоксим способствует сохранению жизнеспособности и фагоцитарной активности макрофагов, а также других клеток культуры лёгочной ткани, инфицированной МБТ. Присутствие глутоксима в кле-

точном массиве усиливает антимикробное действие основных и резервных противотуберкулёзных препаратов, вводимых в зону выселения и роста клеточных элементов. Непосредственное антимикробное действие на МБТ глутоксим не оказывает.

В экспериментальном исследовании, проведённом Г. Н. Можокиной с соавт. в 2002-2003 гг., глутоксим вводили ежедневно в течение 3 нед. внутрибрюшинно один раз в день со второго дня после заражения мышей МБТ. На 21-е сутки после заражения МБТ в лёгких мышей, леченных глутоксимумом, отмечали уменьшение распространённости пневмо-

нии за счёт уменьшения выраженности экссудативного компонента воспалительной реакции, что сопровождалось снижением содержания в составе воспалительного инфильтрата нейтрофилов. Указанный эффект, по-видимому, реализовался через систему цитокинов, в частности за счёт снижения продукции ИЛ-8, что привело к снижению содержания нейтрофилов в составе воспалительного инфильтрата. По данным исследования воспалительного процесса в печени под влиянием глутоксима увеличивалось число ретикулоэндотелиальных элементов.

Таким образом, влияние глутоксима на развитие гранулематозного процесса реализуется в основном за счёт влияния на систему макрофагальных клеток. Глутоксим положительно влияет на динамику развития туберкулёзного воспаления. Он уменьшает выраженность экссудативного компонента и распространённость туберкулёзной пневмонии и усиливает отграничительные реакции в гранулёмах [22, 28].

Результаты исследований С. Н. Васильевой свидетельствуют о том, что глутоксим не только уменьшает распространённость специфического поражения, но и стимулирует репаративные процессы в лёгких и печени. При применении глутоксима отмечены достоверное увеличение фагоцитарной активности, улучшение показателей завершённости фагоцитоза, а также восстановление антитоксической функции печени и более активная регенерация гепатоцитов [5].

Полученные результаты бактериологического исследования выявили уменьшение тяжести течения инфекции под влиянием глутоксима. Число выросших микобактерий в посевах гомогенатов селезёнки мышей, получавших глутоксим, было ниже в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующими показателями у животных контроля заражения и контроля лечения. Результаты морфометрических исследований показали благоприятное влияние глутоксима на регрессию специфических изменений в лёгочной ткани мышей. Процессы репаративной регенерации изучали после пневмонэктомии или удаления 2/3 лёгкого. Под влиянием глутоксима происходили активация лимфоидных скоплений в корне лёгкого и заселение лимфоидными элементами периваскулярных и перибронхиальных пространств, восстанавливалась структура (многорядность) бронхиального эпителия. Регистрировали более полное и быстрое нарастание массы единственного лёгкого. Использование глутоксима в комплексной терапии мышей сопровождалось повышением поглотительной и переваривающей функции перитонеальных макрофагов (пМф). Через 1 мес. терапии при использовании глутоксима отмечали увеличение показателей фагоцитарной функции пМф: фагоцитарной активности – до  $66,0 \pm 3,6\%$  против  $37,0 \pm 2,5\%$  в контроле лечения ( $p < 0,001$ ); фагоцитарного числа – до  $7,8 \pm 0,2$  усл. ед. против  $4,7 \pm 0,2$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ); показателя завершённости фагоцитоза – до  $399,3 \pm 3,8$  усл. ед.

против  $189,8 \pm 8,2$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ); индекса завершённости фагоцитоза – до  $4,5 \pm 0,3$  усл. ед. против  $1,9 \pm 0,1$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, на фоне этиотропной терапии экспериментального туберкулёза глутоксим оказывает благоприятное влияние на фагоцитарную функцию макрофагов, уменьшает гепатотоксические реакции, связанные с приёмом противотуберкулёзных препаратов.

Нормализующее действие глутоксима на детоксицирующую функцию печени подтверждено и на модели гексеналового сна. Так, под влиянием глутоксима продолжительность снотворного эффекта гексенала сократилась на  $49,3\%$  ( $p < 0,002$ ) по сравнению с интактным контролем и была сопоставима с аналогичной активностью стандартного гепатопротектора эссенциале ( $30,55$  и  $32,16$  мин соответственно), т. е. глутоксим оказывал стимулирующее влияние на активность микросомальных ферментов печени.

Глутоксим проявил стимулирующее влияние и на процессы регенерации в печени. Было установлено, что применение глутоксима способствовало сокращению деструктивно-реактивной фазы регенерации, более быстрому восстановлению клеточных структур гепатоцитов. Под влиянием глутоксима общая архитектура восстанавливается в 5-6 раз быстрее.

В исследованиях А. О. Аветисяна отмечено, что при ограниченных туберкулёзных поражениях глутоксим способствует повышению исходно угнетённых показателей специфического клеточного ответа, нормализации функциональной активности лимфоцитов, продукции ИЛ-2, индуцированной ФГА, повышает исходно низкое количество зрелых Т-лимфоцитов. У больных распространённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких препарат также способствует усилению индуцированной ФГА продукции ИЛ-2. Результаты исследования свидетельствуют об иммуномодулирующем действии глутоксима [1].

В ходе клинических испытаний в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова в 2003-2006 гг. наблюдали и оценивали результаты лечения 172 больных с различными формами туберкулёза лёгких в возрасте от 18 до 50 лет в связи с применением глутоксима. Преобладали больные с распространённым поражением лёгких – 142 (82,5%) человека. У 58 (33,7%) больных к моменту наблюдения сформировался фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких. У 41 (23,8%) больного изменения в лёгких соответствовали инфильтративному туберкулёзу. Большую группу составили больные с казеозной пневмонией – 30 (17,4%) человек и множественными туберкулёмами – 27 (15,8%) человек. Диссеминированный туберкулёз диагностирован при поступлении у 16 (9,3%) больных.

У большей части больных (143 (83,1%) человека) симптомы туберкулёзной интоксикации были выра-

жены. У большинства больных (158 (91,8%) человек) при рентгенологическом исследовании обнаружены деструктивные изменения в лёгких в виде множественных полостных образований или крупных единичных каверн. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии и посева имело место у 163 (94,7%) больных. У 62 (38%) больных МБТ были чувствительны к действию противотуберкулёзных препаратов, у 101 (62%) больного выделены штаммы МБТ с устойчивостью к противотуберкулёжным препаратам. При поступлении различные осложнения туберкулёзного процесса имели место у 52 (30,2%) больных. Кровохарканье отмечено у 15 (8,7%) пациентов, лёгочно-сердечная недостаточность – у 29 (16,9%), туберкулёз бронха – у 12 (7%), плеврит – у 9 (5,2%), эмпиема плевры – у 3 (2%). Плохая переносимость противотуберкулёзных химиопрепаратов обнаружена у 48 (28%) больных. Сопутствующие заболевания осложняли течение туберкулёза у 82 (47,7%) пациентов: хронический вирусный гепатит – у 37 (21,5%), сахарный диабет – у 8 (4,7%).

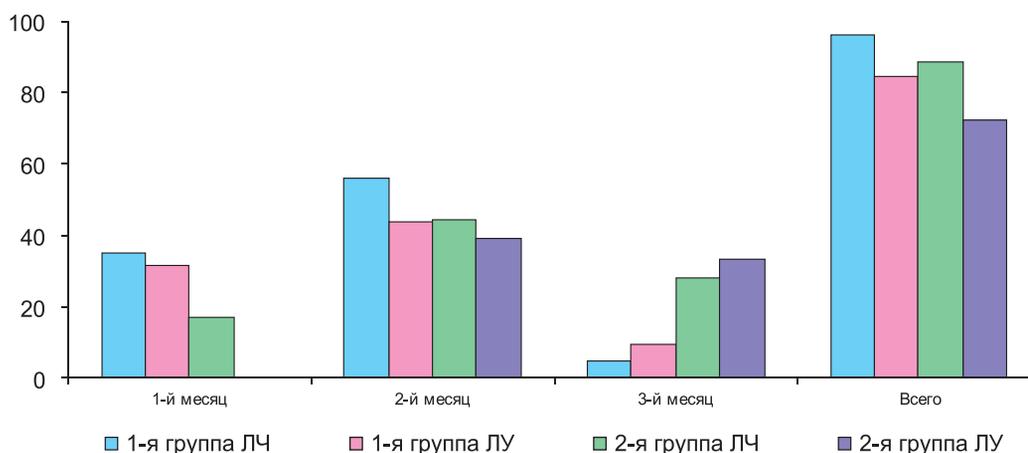


Рис. 2. Сроки и частота прекращения бактериовыделения у больных туберкулёзом

У больных, получавших глутоксим в процессе специфической химиотерапии, побочные реакции, связанные с приёмом противотуберкулёзных препаратов, не отмечены. Переносимость терапии была хорошей и у 15 больных основной группы, страдающих хроническим вирусным гепатитом. В то же время у 4 из 9 больных группы сравнения, страдающих сопутствующим хроническим вирусным гепатитом, на фоне противотуберкулёзной терапии отмечено появление лабораторных и клинических симптомов поражения печени. Эти изменения явились причиной отмены противотуберкулёзных препаратов и назначения дезинтоксикационной и симптоматической терапии. У 24 больных глутоксим был назначен на фоне появившихся признаков медикаментозного поражения печени (18 больных) или лейкопении (6 больных), возникших в первые недели специфической химиотерапии. На 14-21-й день применения глутоксима у всех больных состояние печени и показатели периферической крови устойчиво нормали-

Наряду с химиотерапией, больным основной группы в первые 2 мес. лечения назначали глутоксим, который вводили 2 раза в сутки (утром и вечером) внутримышечно и (или) внутривенно по 1 мл 3% раствора. Суточная доза глутоксима составляла 60 мг.

При сравнении результатов лечения у больных группы сравнения и основной группы установлено, что использование глутоксима у больных туберкулёзом уже через 7-14 дней приводит к значительному уменьшению выраженности симптомов туберкулёзной интоксикации. Частота прекращения бактериовыделения во время фазы интенсивной химиотерапии среди больных, получавших глутоксим, оказалась достоверно выше, чем среди больных группы сравнения (рис. 2). Использование глутоксима в фазе интенсивной химиотерапии повышает её эффективность. Преимущества применения глутоксима отмечены при лечении больных, выделяющих до начала химиотерапии микобактерии, чувствительные к лекарствам, а также у больных с лекарственно-устойчивыми МБТ [32, 38, 39].

Эти благоприятные сдвиги происходили несмотря на то, что к отмене противотуберкулёзных препаратов, обычной в таких ситуациях, у этих больных не прибегали.

В целом, комбинированная противотуберкулёзная терапия, проводимая в сочетании с глутоксимом, реже сопровождается нежелательными явлениями, связанными с побочными эффектами противотуберкулёзных препаратов. Назначение глутоксима больным с уже развившимся медикаментозным поражением печени оказывает определённое лечебное действие и позволяет продолжать специфическую терапию в полном объёме, не прибегая к её временной отмене [32, 38, 39].

В 2007 г. проф. Г. Б. Соколова разработала укороченный курс применения глутоксима. В соответствии с новой схемой полный курс введения глутоксима 3% 2 мл – 20 дней (20 инъекций), первые 10 дней ежедневно внутримышечно 1 раз в сутки, последующие 20 дней одна инъекция 3% 2 мл в сутки

через день. Исследование проведено с включением 79 больных, результаты идентичны полученным при схеме введения препарата в течение 52 дней [39].

Влияние глутоксима на репаративные процессы отражают результаты хирургического лечения туберкулёза лёгких. В предоперационном периоде и после операции этим больным, наряду со специфической химиотерапией, назначали глутоксим в предоперационном периоде в течение 14 дней и после операции в течение 21 дня. При оценке результатов хирургического лечения отмечено развитие послеоперационных осложнений у 10 из 54 оперированных больных: у 6 больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом и у 4 больных казеозной пневмонией.

Полный клинический эффект с прекращением бактериовыделения и отсутствием полостей распада наблюдали у 27 (93%) больных основной группы и только у 20 (80%) больных группы сравнения. Лучшие результаты лечения при использовании для предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде глутоксима позволили существенно уменьшить сроки лечения больных в хирургическом стационаре. Среднее пребывание больных основной группы в стационаре составило  $42,1 \pm 1,7$  койкодня, группы сравнения –  $62,3 \pm 8,1$  ( $p < 0,05$ ) [37].

Аналогичные результаты были получены А. О. Аветисяном, применявшим глутоксим в послеоперационном периоде у 47 больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом. Назначение глутоксима приводило к улучшению общего состояния больных и уменьшало частоту послеоперационных осложнений [1].

### Заключение

Проведённые в России экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о целесообразности широкого применения глутоксима в комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких.

Прямого антимикробного действия на возбудителя туберкулёза глутоксим не оказывает, однако усиливает антимикробный эффект изониазида, рифампицина, комбинации циклосерина и рифабутина, а также комбинации циклосерина и протионамида, значительно снижая цитотоксический эффект химиопрепаратов и стимулируя активность фагоцитов.

В клинических условиях доказана высокая эффективность глутоксима как средства, улучшающего переносимость специфической химиотерапии. Назначение глутоксима минимизирует риск развития побочных реакций, связанных с приёмом противотуберкулёзных препаратов. Включение глутоксима в схему лечения на фоне возникших нежелательных эффектов химиотерапии позволяет добиться их исчезновения, не прерывая приём специфических препаратов.

Применение метаболического иммунокорректора глутоксима у больных туберкулёзом лёгких показано в фазе интенсивной химиотерапии, а также в период предоперационной подготовки и после операции.

Исследования последних лет, проводимые в США, подтверждают эффективность низкомолекулярного синтетического пептида глутоксима как регулятора естественного иммунитета и дают основания полагать, что этот российский препарат будет востребован на международном уровне.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян А. О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких с применением препарата глутоксим: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 22 с.
2. Антушевич А. Е., Антонов В. Г., Василенко К. П., Бурова Е. Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулёза препаратом глутоксим // Первый Всероссийский научный форум «Инновационные технологии медицины XXI в.»: сб. тез. – 2005. – С. 405–407.
3. Баранов А. А., Марьяндышев А. О., Низовцева Н. И. и др. Распространение первичной лекарственной устойчивости при туберкулёзе в четырёх административных территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 9–12.
4. Борисов А. Е., Кожемякин Л. А., Антушевич А. Е. Применение препаратов группы тиопоэтинов при циррозе печени. – VI международная выставка «Аптека Санкт-Петербурга 2001»: сб. тез. – СПб., 2001. – С. 48.
5. Васильева С. Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулёза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с.
6. Васильева С. Н., Виноградова Т. И., Вишневский Б. И. и др. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопоэтинов // Большой целевой журнал о туберкулёзе. – 2001. – № 13–14. – С. 51.
7. Горбунова В. А., Маренич А. Ф., Миндра Н. В. и др. Изучение гемостимулирующих свойств препарата глутоксим у больных НМРЛ, получающих цитостатическую химиотерапию // IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. тез. – М., 2002. – С. 109.
8. Грачёва М. П. Легочные макрофаги при развитии туберкулёзного воспаления в лёгких и пути коррекции их функциональной активности: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994. – 214 с.
9. Грачёва М. П. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов кроликов при туберкулёзном воспалении и под влиянием противотуберкулёзных препаратов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 144 с.
10. Ерохин В. В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулёзе лёгких // Пробл. туб. – 1996. – № 6. – С. 10–14.
11. Ерохин В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулёза // Пробл. туб. – 2009. – № 11. – С. 3–8.
12. Ерохин В. В. Патоморфогенез туберкулёза // Туберкулёз сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 13–17.
13. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новиков В. Г., Коковихина И. А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37–38.
14. Золотарёва Л. В., Золотарёв Ю. В., Меркулова Н. В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза у больных

Орловской области // Информационно-аналитические материалы. – Орёл: Картуш, 2008. – 30 с.

15. *Ионова О. Г., Хокканен В. М., Соловьёва М. В.* Эффективность глутоксида при экспериментальном туберкулёзе глаз в зависимости от способа введения // Туберкулёз сегодня: Материалы 7-го Рос. съезда фтизиатров. – М.: БИНОМ, 2003. – С. 332.

16. *Казначеева Л. В., Пименова Н. В., Симантовская Т. П., Соболев Н. М.* Применение глутоксида в комплексной терапии больных хроническим гломерулонефритом // IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. тез. – М., 2002. – С. 188.

17. *Кожемякин Л. А., Балазовский М. Б.* Глутамед (МФ) – метаболический иммуномодулятор и гемопоэтический фактор // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез. – М., 1996. – С. 576.

18. *Кожемякин Л. А., Кетлинская О. С., Романова С. Ю.* Новые возможности в терапии вирусных гепатитов // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 34-35.

19. *Кожемякин Л. А., Смирнов А. И., Зайдинер Б. М.* О роли глутоксида в паллиативной терапии онкологических больных // Известия вузов, Северо-Кавказский регион, Естественные науки. – 2000. – № 4. – С. 82.

20. *Корсунская И. М., Резникова М. М., Путинцев А. Ю., Аветикян С. С.* Опыт применения препарата глутоксим в дерматологии // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 78-79.

21. *Корсунская И. М., Суворова К. Н., Резникова М. М. и др.* Глутоксим в комплексной терапии тяжёлых форм псориаза // Первый Российский конгресс дерматовенерологов: сб. тез. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 53.

22. *Куничан А. Д., Соколова Г. Б., Симицын М. В. и др.* Влияние глутоксида на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулёза и на активность основных противотуберкулёзных препаратов в культуре лёгочной ткани // Большой целевой журнал о туберкулёзе. – 2002. – № 15. – С. 22-24.

23. *Латошина Л. С., Долгушин И. И., Колесников О. Л.* Местное применение иммуномодулятора глутоксим в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Уральский стоматологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 35-39.

24. *Левашёв Ю. Н., Шеремет А. В., Гришко А. Н.* Туберкулёз в Северо-Западном федеральном округе (2000-2004 гг.) // Пробл. туб. – 2005. – № 11 – С. 3-6.

25. Лечение туберкулёза // Руководящие принципы для национальных программ. – ВОЗ. – Женева, 1994. – 78 с.

26. *Лядова И. В., Гергерт В. Я.* Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулёзе: экспериментальные и клинические исследования // Пробл. туб. – 2009. – № 11. – С. 9-18.

27. *Михайленко А. А., Базанов Г. А., Покровский В. И., Коненков В. И.* Химически чистые и синтезированные иммуномодуляторы. Глутоксим // В кн.: Профилактическая иммунология. – М. – Тверь: Издательство Триада, 2004. – С. 272-278.

28. *Можокина Г. Н., Елистратова Н. А., Михайлова Л. П., Куничан А. Д.* Влияние глутоксида на формирование и течение туберкулёзного воспаления у экспериментальных животных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 47-51.

29. *Можокина Г. Н., Соколова Г. Б., Елистратова Н. А., Михайлова Л. П.* Глутоксим в комплексной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулёза // Новые лекарства. – 2003. – № 5. – С. 18-20.

30. *Одинцов С. В., Николаев А. П., Виноградова Н. Н.* Опыт использования препарата глутоксим у онкологических больных в

медицинском центре // VIII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. тез. – М., 2001. – С. 87.

31. *Орлов С. В., Герасин В. А., Стельмах Л. В. и др.* Комбинированная иммунохимиотерапия и эндоскопическая лазерная фотодеструкция при распространённом раке лёгкого // X Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – СПб., 2000. – С. 240.

32. *Перельман М. И., Соколова Г. Б., Борисов С. Е. и др.* Лечение лекарственно-резистентного туберкулёза // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 6. – С. 28-36.

33. *Перельман М. И., Хомяков Ю. Н., Киселёв В. И. и др.* Молекулярная медицина и лечение туберкулёза // Пробл. туб. – 2001. – № 3. – С. 69-72.

34. *Руденко С. А., Сафонов А. Д., Высокогорский В. Е. и др.* Оценка эффективности препарата глутоксим в терапии вирусных гепатитов // IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. тез. – М., 2002. – С. 383.

35. *Сафонов А. Д., Руденко С. А.* Глутоксим в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов // Актуальные проблемы инфекционной патологии. – М., 2002. – С. 73

36. *Семиголовский Н. Ю., Юсупов Э. С., Симбирцева Н. Ю., Гайденов Г. В.* Применение глутоксида в комплексной интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: сб. тез. – М., 2002. – С. 184-185.

37. *Симицын М. В., Богадельникова И. В.* Глутоксим в хирургическом лечении больных туберкулёзом лёгких // Пробл. туб. – 2007. – № 5. – С. 17-20.

38. *Симицын М. В., Богадельникова И. В., Соколова Г. Б.* Тиопозины в комплексном лечении туберкулёза // Пробл. туб. – 2007. – № 4. – С. 21-25.

39. *Соколова Г. Б., Куничан А. Д., Симицын М. В.* Глутоксим в комплексной терапии туберкулёза: пособие для врачей / ГОУВПО ММА им. И. М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М.: Гелла-принт, 2007. – 15 с.

40. *Соколова Г. Б., Симицын М. В., Кожемякин Л. А., Перельман М. И.* Глутоксим в комплексной терапии туберкулёза // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 2. – С. 20-23.

41. *Тиглиев Г. С., Олюшкан В. Е., Кожемякин Л. А. и др.* Опыт применения препаратов группы глутоксим у нейроонкологических больных // Дальневосточный медицинский журнал. – 1999. – № 4. – С. 138-139.

42. *Шилова М. В.* Эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Пробл. туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

43. *Easton D. M., Nijnik A., Mayer M. L., Hancock R. E. W.* Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives // Trends in Biotechnology. – 2009. – Vol. 27, № 10. – P. 582-590.

44. WHO // World Health Statistics. – World Health Organization Press. – 2008.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Симицын М. В.**

Туберкулёзная клиническая больница № 3

им. проф. Захарьина Г. А.

125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29.

Тел./факс: (495) 571-34-17, (495) 571-20-55.

Поступила 30.08.2010