

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ТУБЕРКУЛЕЗА

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
ХИКСОЗИДА  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ  
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

*Методические рекомендации для врачей-фтизиатров*

Галимзянов Ф. В., Прудков М. И.

Ростов-на-Дону  
2014

УДК 616-002.5-08(075.9)

ББК 55.4я7

О-75

**Особенности применения Хиксозида в комплексной терапии туберкулеза легких: метод. рек. для врачей-фтизиатров**

Сост.: Л.А. Шовкун, А.В. Константинова, Е.Д. Кампос [и др.].;  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, каф. туберкулеза. –  
Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2014. – 16с.

*Методические рекомендации предназначены для врачей-фтизиатров. В методических рекомендациях раскрыты особенности фармакодинамики, фармакокинетики препарата Хиксозид, эффективность применения препарата Хиксозид в комплексной терапии туберкулеза легких.*

**Составители:**

Шовкун Л.А., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой туберкулеза; асс. Кампос Е.Д.; асс. Володько Н.А.; асс. Константинова А.В.; асс., к.м.н. Тахтамышев С.А.

**Рецензенты:**

Чубарян В.Т., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Стрельцова Е.Н., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МЗ РФ «Астраханской государственной медицинской академии».

Печатается по решению редакционного издательского совета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Утверждено на заседании Центральной методической комиссии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Протокол № 5 от 04.02.2014 г.

По данным ВОЗ, около трети населения Земли инфицировано микобактериями туберкулеза и ежегодно туберкулезом заболевают 8 – 10 млн. человек. В настоящее время, как в России, так и во всем мире, туберкулез остается распространенным заболеванием. Отмечено появление остро прогрессирующих форм туберкулеза, снизилась эффективность лечения вследствие роста лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации в сфере борьбы с туберкулезом определяет новым приоритетным направлением снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Основные задачи российской противотуберкулезной службы – снижение смертности от туберкулеза до 11,2 на 100 тыс. населения к 2020 году, а также снижение заболеваемости туберкулезом до 51,9 на 100 тыс. нас. в 2016 году и до 35,0 на 100 тыс. нас. в 2020 году.

В связи с этим, проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких является на сегодняшний день самой актуальной проблемой фтизиатрии. Особую актуальность приобретает проблема повышения эффективности лечения туберкулеза, особенно туберкулеза легких, так как именно эта форма туберкулеза наиболее часто сопровождается бактериовыделением и представляет наибольшую опасность в эпидемическом отношении. Показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких не достигает в целом по стране 75,0%, клиническое излечение констатируют только у 30,0 – 32,0% больных. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Ингаляционная терапия туберкулеза легких проводится на фоне базисной химиотерапии как дополнительная, но при наличии туберкулезных изменений в бронхах аэрозольная терапия становится одним из основных направлений лечения [7]. Преимущество ингаляционной терапии перед другими методами заключается в более быстром всасывании лекарственных препаратов, увеличении активной поверхности лекарственного вещества, депонировании его в подслизистом слое (богатом кровеносными и лимфатическими сосудами), создании высоких концентраций лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения. Кроме того, минуя печень, лекарственные вещества в неизменном виде действуют при заболеваниях верхних дыхательных путей и легких более эффективно, чем при их пероральном применении. Ингаляции противотуберкулезных препаратов способствуют ускорению рассасывания экссудативного компонента туберкулезного воспаления, закрытию полостей распада, санации бронхиального дерева, более быстрому прекращению бактериовыделения, предотвращают развитие пневмосклероза в легочной ткани [2,6,7,8].

# ХИКСОЗИД

ФГУП ЦХЛС- ВНИХФИ был разработан новый комбинированный препарат – Хиксозид, представляющий собой комбинацию антибактериального средства диоксидина (гидрокси-метилхиноксалиндиоксид) и противотуберкулезного препарата изониазида в лекарственной форме – лиофилизат для приготовления раствора для внутривнеплеврального введения и ингаляций [3,4]. Исследования *in vitro* и в культуре ткани легкого показали, что Хиксозид обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, включая микобактерии туберкулеза. Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) – синтетическое противотуберкулезное средство бактерицидного действия, обладающее высокой активностью в отношении микобактерий, в особенности, активно делящихся. Механизм действия изониазида обусловлен его способностью подавлять синтез миколовой кислоты, что приводит к нарушению структуры клеточной стенки чувствительных микроорганизмов. Входящий в состав препарата диоксидин нарушает синтез ДНК микробной клетки, а также увеличивает биодоступность изониазида, что значительно усиливает его противотуберкулезную активность как в отношении чувствительных, так и устойчивых к противотуберкулезным препаратам МБТ[3,4,5,10].

## **Фармакологические свойства.**

Хиксозид представляет собой комбинацию двух препаратов: антибактериального средства Диоксидин и противотуберкулезного препарата Изониазид.

Хиксозид обладает *in vitro* широким спектром антибактериальной активности в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов. Его противотуберкулезная активность превосходит активность изониазида в среднем в 5 раз, как в отношении чувствительных, так и устойчивых к противотуберкулезным препаратам микобактерий туберкулеза. Механизм действия диоксидина связан с тем, что он ингибирует синтез ДНК в микробной клетке не влияя на синтез РНК и белка. С влиянием препаратов на синтез ДНК связано и отрицательное биологическое свойство – мутагенная активность, что ограничивает его назначение. Кроме того, он оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие, а в токсических дозах избирательно повреждающее действие на надпочечники. Несмотря на указанные отрицательные свойства, высокая антибактериальная активность при правильном применении позволяет получить терапевтический эффект.

Хиксозид в дозах 5 и 10 мг/кг не вызывает каких-либо изменений со стороны внутренних органов, в том числе и со стороны надпочечников. При использовании Хиксозида в этих дозах не выявляются эмбриотоксический и тератогенный эффекты.

Установлено, что назначение Хиксозида в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами I ряда увеличивает их активность, что возможно объяснить значительной стимуляцией Хиксозидом фагоцитарной активности тканевых макрофагов.

На клинической базе кафедры туберкулеза РостГМУ в ГБУЗ «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области было проведено контролируемое клиническое исследование эффективности Хиксозида у больных туберкулезом органов дыхания, подтвер-

дившее противовоспалительное и антимикробное действие препарата, проявлявшееся более быстрым рассасыванием инфильтрации, уменьшением частоты и выраженности деструкции легочной ткани, сокращением бактериовыделения, уменьшением неспецифического воспаления в бронхах у пациентов, сохранивших чувствительность к изониазиду. Применение Хиксозида при туберкулезе бронхов способствовало значительному рассасыванию специфической инфильтрации слизистой оболочки бронхов и купированию неспецифического эндобронхита, что может свидетельствовать об эффективности препарата при данном виде осложнений.

### **Фармакокинетика.**

Изониазид не влияет на биодоступность диоксидина. Диоксидин при комбинированном применении с изониазидом повышает биодоступность последнего: в присутствии диоксидина содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого его проникновения в ткани. Хиксозид метаболизируется в печени (является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2E1 в печени). Выводится в основном почками, небольшие количества выводятся с фекалиями. При почечной недостаточности период полувыведения увеличивается

### **Показания к применению.**

Лечение лекарственно-чувствительных и лекарственно-резистентных форм туберкулеза легких и плевры в составе комплексной терапии:

- фиброзно-кавернозного туберкулеза;
- эндобронхиального туберкулеза;
- бронхиальных свищей;
- туберкулезной эмпиемы;

### **Противопоказания:**

– гиперчувствительность к диоксидину и изониазиду;

– заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, склонность к судорожным припадкам);

- острая сердечная недостаточность;
- недостаточность функции надпочечников;
- беременность;
- период лактации;
- дети до 18 лет.

С осторожностью. Печеночная недостаточность, лекарственный гепатит.

Способ применения

Внутриплеврально, ингаляционно. Содержимое флакона перед введением растворяют в воде для инъекций (10 мл).

**Внутриплеврально** (больные с эмпиемой плевральной полости пациентам с массой тела до 40 кг – 2 мл,-):

40–50 кг – 8 мл, при массе 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводят 1 раз в сутки, после приема пищи.

**Ингаляционно:** пациентам с массой тела 30–40 кг – 5 мл, 40–50 кг – 8 мл, 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводят ежедневно, 1 раз в сутки, после приема пищи.

Продолжительность курса лечения – 16–21 день.

Дополнительно при обоих способах введения назначается изониазид (внутрь или внутривенно суточная доза – 10 мг/кг), витамин В<sub>6</sub> – 30 мг 2 раза в сутки после еды.

Назначение других противотуберкулезных препаратов зависит от характера туберкулезного процесса и характера лекарственной устойчивости.

### **Побочное действие**

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, гипертермия, бессонница. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, гастралгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Местные реакции: раздражение в месте инъекции.

Передозировка. В случае развития нейротоксического действия (периферическая полиневропатия) назначают витамины В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, АТФ, глутаминовую кислоту, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций 350 мг. По 350 мг во флаконах. 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности: 3 года. Не использовать позже срока указанного на упаковке.

Условия хранения: Список Б. В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 8°C.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ХИКСОЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Хиксозид в составе комплексной химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания.

**Материалы и методы:** на клинической базе кафедры туберкулеза Ростовского ГМУ в ГБУЗ «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области, в соответствии с поставленной целью проведено контролируемое клиническое исследование 40 пациентов с активным туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью к

противотуберкулезным препаратам, которые были разделены на 2 группы – основную и контрольную.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Сбор жалоб, физикальное обследование (выраженность основных жалоб оценивалась по вербальной аналоговой шкале: 0 – жалоба отсутствует, 1 – слабо выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – резко выражена).

2. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, калий, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза )

3. Исследование мокроты (бактериоскопия с окраской по Цилю-Нильсену, ПЦР, посев на среду Левенштейна-Йенсена, ВАСТЕС). Контроль – через 2 месяца после начала лечения.

4. Рентгенологическое исследование легких (контроль – через 2 месяца от начала лечения)

5. Бронхоскопия (контроль – через 2 месяца от начала лечения)

6. Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (контроль – через 2 месяца от начала лечения)

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6,0 в системе Windows XP. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), среднее квадратичное отклонение – Q, ошибку репрезентативности для средних значений величин – mM, ошибку репрезентативности для интенсивных показателей – mP. Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью критерия Фишера, в связи с тем, что число наблюдений меньше 30.

В основную группу вошли 20 пациентов со следующими клиническими формами туберкулеза легких: инфильтративный – 14 человека (70,0 ± 10,5%), диссеминированный – 6 человек (30,0 ± 10,5%). Впервые выявленный туберкулез отмечался у 16 больных (80,0 ± 9,2%), рецидив – у 4 человек (20,0 ± 9,2%). У 8 пациентов (40,0 ± 11,2%) отмечено осложненное течение основного процесса в виде инфильтративного туберкулеза бронха.

Среди пациентов группы сравнения (20 человек) инфильтративный туберкулез выявлен у 15 человек (75,0 ± 9,9%), диссеминированный – у 5 (25,0 ± 9,9%). Впервые выявленный процесс установлен у 16 человек (80,0 ± 9,2%), рецидив – у 4 (20,0 ± 9,2%). Инфильтративный туберкулез бронха наблюдался у 7 человек (35,0 ± 10,9), диссеминированный туберкулез бронхов – у 1 больного (5,0 ± 5,0%).

Все пациенты основной группы получали основной курс химиотерапии в соответствии со стандартными режимами, регламентированными приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». В соответствии с I режимом лечение получали 16 человек (80,0 ± 9,2%), II А режим получали – 4 человека (20,0 ± 9,2%). Дополнительно был назначен Хиксозид ингаляционно через небулайзер №21 через день. Пациенты контрольной группы получали основной курс хими-

отерапии в соответствии со стандартными режимами, регламентированными приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». В соответствии с I режимом лечение получали 15 человек ( $75,0 \pm 9,9\%$ ), II A режим получали – 5 пациента ( $25,0 \pm 9,9\%$ ).

Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов представлен в таблице 1. Из представленной таблицы видно, что у больных основной и контрольной группы статистически достоверных различий по оцениваемым симптомам до начала лечения не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по выраженности клинических симптомов, сравниваемые группы однородны.

**Таблица 1**

Выраженность клинических симптомов у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии (средняя выраженность симптома в баллах  $M \pm mM$ )

№	Симптом		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	Лихорадка	До лечения	$0,89 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,06$
		Через 2 недели	$0,63 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,07$
		После лечения	$0,20 \pm 0,08^*$	$0,38 \pm 0,05^*$
2	Кашель	До лечения	$0,96 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,08$
		Через 2 недели	$0,64 \pm 0,06^*$	$0,85 \pm 0,08^*$
		После лечения	$0,44 \pm 0,06^*$	$0,74 \pm 0,07^*$
3	Одышка	До лечения	$0,66 \pm 0,07$	$0,72 \pm 0,05$
		Через 2 недели	$0,60 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,06$
		После лечения	$0,32 \pm 0,08^*$	$0,58 \pm 0,08^*$

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

До начала исследования повышение температуры тела отмечалось у 19 пациентов основной группы ( $95,0 \pm 5,0\%$ ), у 18 пациентов контрольной группы ( $90,0 \pm 6,9\%$ ). На фоне терапии Хиксозидом в основной группе отмечалось достоверное снижение выраженности гипертермического синдрома в 4,5 раза, нормализация температура отмечена у 16 больных ( $80,0 \pm 9,2\%$ ). В контрольной группе нормализация температуры отмечена у 12 пациентов ( $60,0 \pm 11,2\%$ ), выраженность синдрома снизилась в 2,3 раза.

Бронхолегочная симптоматика (кашель, одышка) отмечалась у 100% пациентов основной группы (20 человек), у  $95,0 \pm 5,0\%$  пациентов (19 человек), вошедших в группу сравнения. На фоне лечения выраженность кашля в основной группе снизилась в 2,2 раз, одышки – в 2,1 раз, против 1,2 и 1,2 в контрольной группе соответственно. Полное исчезновение кашля отмечалось у 5 пациентов основной группы ( $25,0 \pm 9,9\%$ ), одышки у 12 пациентов ( $60,0 \pm 11,2\%$ ). В контрольной группе кашель прекратился у 2 пациентов ( $10,0 \pm 6,9\%$ ), одышка – у 7 пациентов ( $35,0 \pm 10,9\%$ ).

Индекс массы тела повысился у  $60,0 \pm 11,2\%$  (12 человек) пациентов основной группы, у  $40,0 \pm 11,2\%$  (8 человек) пациентов контрольной группы.

Таким образом, на фоне лечения Хиксозидом установлена более выраженная положи-

тельная клиническая динамика, в сравнении со стандартным лечением.

Показатели общего анализа крови и биохимического исследования крови до и после лечения достоверно не имели отличий у пациентов сравниваемых подгрупп (Таблица 2 и Таблица 3).

**Таблица 2**

Показатели периферической крови у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии

№	Показатель		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
	До лечения	После лечения		
1	Гемоглобин (г/л)	До лечения	147,7 ± 14,2	138,2 ± 12,4
		После лечения	142,0 ± 16,4	141,5 ± 14,8
2	Эритроциты (*1012/л)	До лечения	4,5 ± 1,1	4,2 ± 1,4
		После лечения	4,6 ± 1,3	4,5 ± 1,2
3	Лейкоциты (*109/л)	До лечения	6,4 ± 1,1	6,5 ± 0,9
		После лечения	6,1 ± 1,3	5,6 ± 1,2
4	СОЭ (мм/ч)	До лечения	11,8 ± 1,2	11,6 ± 1,1
		После лечения	12,3 ± 0,9	11,2 ± 1,6

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

**Таблица 3**

Показатели биохимического исследования крови у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии

№	Показатель		Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
	До лечения	После лечения		
1	АлАТ (МЕ/мл)	До лечения	32,4 ± 4,2	27,2 ± 4,6
		После лечения	28,2 ± 3,6	31,2 ± 3,7
2	АсАТ (МЕ/мл)	До лечения	24,2 ± 3,2	26,0 ± 4,7
		После лечения	19,2 ± 4,3	22,3 ± 3,4
3	Общий билирубин (мкмоль/л)	До лечения	5,4 ± 0,8	5,5 ± 0,6
		После лечения	6,2 ± 0,7	6,4 ± 0,8
4	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	До лечения	72,7 ± 7,2	81,6 ± 6,8
		После лечения	68,2 ± 5,9	64,2 ± 5,1
5	Мочевина (ммоль/л)	До лечения	4,2 ± 0,8	4,4 ± 0,7
		После лечения	3,8 ± 0,3	4,1 ± 0,6
6	Креатинин (мкмоль/л)	До лечения	70,2 ± 6,8	62,4 ± 5,1
		После лечения	64,3 ± 7,1	68,4 ± 7,2
7	Калий (ммоль/л)	До лечения	4,0 ± 0,6	3,8 ± 0,4
		После лечения	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,3
8	Общий белок (г/л)	До лечения	72,5 ± 6,8	70,2 ± 5,4
		После лечения	74,2 ± 5,2	71,2 ± 5,8
9	Альбумин (г/л)	До лечения	41,4 ± 3,6	42,8 ± 2,2
		После лечения	42,2 ± 3,8	44,2 ± 2,4

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

**Таблица 4**

Динамика рентгенологических симптомов у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии (%)

№	Рентгенологический признак		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	Инфильтрация (распространенный процесс)		До лечения	95,0 ± 5,0
			После лечения	45,0 ± 11,4
2	Распад	Мелкие участки деструкции	До лечения	95,0 ± 5,0
			После лечения	0 ± 4,5*
	Каверны		До лечения	50,0 ± 11,5
			После лечения	30,0 ± 10,5
3	Очаги отсева		До лечения	95,0 ± 5,0
			После лечения	45,0 ± 11,4

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

На фоне терапии Хиксозидом в основной группе отмечено частичное рассасывание инфильтрации и закрытие мелких участков деструкции у 19 пациентов (95,0 ± 5,0%), уменьшение размеров каверн – у 6 пациентов (30,0 ± 10,5%), закрытие крупных полостей распада – у 4 пациентов (20,0 ± 9,2%).

В контрольной группе инфильтрация уменьшилась у 16 пациентов (80,0 ± 9,2%), закрытие мелких участков деструкции выявлено у 13 пациентов (65,0 ± 10,9%), уменьшение размеров каверн – у 4 пациентов (20,0 ± 9,2%).

**Таблица 5**

Изменения частоты бактериовыделения у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии (%)

№	Метод исследования		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	Микроскопия мазка с окраской по Цилю-Нильсену		До лечения	65,0 ± 10,9
			После лечения	5,0 ± 5,0*
2	Посев на среду Левенштейна-Йенсена		До лечения	85,0 ± 9,2
			После лечения	40,0 ± 11,2
3	ВАСТЕС		До лечения	95,0 ± 5,0
			После лечения	45,0 ± 11,4
4	ПЦР		До лечения	95,0 ± 5,0
			После лечения	45,0 ± 11,4

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

У пациентов основной группы отмечено достоверное снижение частоты бактериовыделения, выявляемого при бактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену в 13 раз, в 2,1 раза при посеве на среду Левенштейна-Йенсена, методом ВАСТЕС, методом ПЦР, против снижения в 2,0; 1,5; 1,3 и 1,5 раз соответственно в контрольной группе.

**Таблица 6**

Изменения бронхоскопической картины у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии (%)

№	Бронхоскопическая картина		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	Неспецифический катаральный эндобронхит	До лечения	95,0 ± 5,0	95,0 ± 5,0
		После лечения	40,0 ± 11,2	60,0 ± 11,2
2	Туберкулез бронхов: инфильтрация	До лечения	40,0 ± 11,2	35,0 ± 10,9
		После лечения	5,0 ± 5,0*	20,0 ± 9,2*
	Язвенные изменения	До лечения	0 ± 4,5	0 ± 4,5
		После лечения	0 ± 4,5	0 ± 4,5
	Контактная кровоточивость	До лечения	0 ± 4,5	5,0 ± 5,0
		После лечения	0 ± 4,5	5,0 ± 5,0
	Диссеминированный процесс	До лечения	0 ± 4,5	5,0 ± 5,0
		После лечения	0 ± 4,5	5,0 ± 5,0

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

У пациентов основной группы выявлено уменьшение выраженности признаков неспецифического катарального эндобронхита у 55,0 ± 11,4% (11 человек), частота снизилась в 2,1 раза. Также отмечалось уменьшение выраженности и частоты специфических туберкулезных изменений. В контрольной группе улучшение отмечено у 30,0 ± 10,5%, частота неспецифических изменений слизистой оболочки бронхов уменьшилась в 1,6 раз.

**Таблица 7**

Изменения клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне стандартной противотуберкулезной терапии (%)

№	Цитология		Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	МБТ	До лечения	95,0 ± 5,0	95,0 ± 5,0
		После лечения	45,5 ± 11,4	65,0 ± 10,9
2	Лимфоциты	До лечения	36,4 ± 4,8	34,2 ± 4,5
		После лечения	24,3 ± 3,6	28,5 ± 3,4
3	Макрофаги	До лечения	32,8 ± 5,1	31,2 ± 6,2
		После лечения	48,9 ± 6,7*	33,2 ± 5,8*
4	Нейтрофилы	До лечения	21,2 ± 3,3	22,1 ± 4,4
		После лечения	12,2 ± 2,2*	19,2 ± 2,1*

\* – уровень статистической значимости различий показателей у больных основных и контрольных подгрупп после проведения терапии –  $p < 0,05$

У пациентов основной группы отмечено снижение частоты обнаружения МБТ в лаважной жидкости в 2,1 раза, уменьшение количества лимфоцитов в 1,5 раза, нейтрофилов – в 1,8 раз, незначительное увеличение числа макрофагов, что может свидетельствовать об уменьшении неспецифической воспалительной реакции. В контрольной группе частота обнаружения МБТ снизилась в 1,5 раза, число лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов существенно не изменилось.

При применении препарата Хиксозид побочное действие было отмечено в 3 случаях у пациентов, получавших ингаляции ежедневно. Больные отмечали следующие симптомы, появившиеся на 2-й неделе терапии: головная боль и сухость во рту, возникающие после ингаляции и длящиеся несколько часов, тошноту. У всех 3 пациентов отмечалась умеренная гиперферментемия АлАТ, АсАТ, повышение уровня непрямого билирубина. Пациенты были консультированы неврологом и терапевтом. Токсическая реакция не требовала прерывания лечения, была купирована назначением курса инъекций эссенциале. После завершения курса ингаляций пациенты жалоб не предъявляли, уровень ферментов нормализовался. В связи с потенциальным риском возникновения токсической реакции при ежедневных ингаляциях, в дальнейшем Хиксозид назначался пациентам через день.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных больных активным туберкулезом легких, получавших лечения Хиксозидом, показал его эффективность у пациентов с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Отмечено более выраженное и быстрое купирование бронхолегочной симптоматики, гипертермического синдрома, положительная рентгенологическая динамика (в виде закрытия мелких участков деструкции, уменьшения размеров и закрытия каверн, значительного рассасывания инфильтрации, уменьшении количества очагов отсева), уменьшение частоты бактериовыделения, выявляемого различными методами, у пациентов прошедших курс ингаляционной терапии по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную химиотерапию. На фоне лечения Хиксозидом при бронхоскопии выявлено значительное уменьшение признаков неспецифического эндобронхита, что подтверждает saniрующее действие препарата на бронхи. У пациентов, имевших осложнения в виде туберкулеза бронхов также отмечалось значительное рассасывание специфической инфильтрации слизистой оболочки бронхов, что может свидетельствовать об эффективности препарата при данном виде осложнений, но требует дополнительного исследования с увеличением выборки пациентов с указанной патологией. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости выявлено снижение количества нейтрофилов и увеличение количества макрофагов, что говорит об уменьшении выраженности экссудативного компонента воспаления и усилении продуктивного.

### **Выводы:**

1. Назначение препарата Хиксозид в составе комплексного лечения туберкулеза, при сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, способствует быстрому купированию клинической симптоматики у пациентов, в частности, бронхолегочного и гипертермического синдрома.

2. Препарат Хиксозид оказывает противовоспалительное и антимикробное действие, что проявляется более быстрым рассасыванием инфильтрации, уменьшением частоты и выраженности деструкции легочной ткани, сокращением бактериовыделения, уменьшением неспецифического воспаления в бронхах.

3. Применение Хиксозида при туберкулезе бронхов способствует значительному рассасыванию специфической инфильтрации слизистой оболочки бронхов и купированию неспецифического эндобронхита, что может свидетельствовать об эффективности препарата при данном виде осложнений.

## Список использованной литературы

1. Цитологическая картина бронхоальвеолярных смывов у больных туберкулезом легких с сопутствующим эндобронхитом / Л.В. Бурухина, М.С. Ждакаев, И.В. Перминова, И.М. Пеленева // Материалы науч. сессии. – Пермь, 2001. – С. 68-69.
2. Визель А.А. Особенности неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом органов дыхания / А.А. Визель, Э.Д. Гизатуллина // Рос. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 29-33.
3. Глушков Р.Г. Новый комбинированный противотуберкулезный препарат Хиксозид / Р.Г. Глушков, Г.Б. Соколова // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 5-6. – С. 11-13.
4. Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства, представляющие собой композицию производных хиноксалин-1,4-диоксида с известными противотуберкулезными препаратами, Патент РФ RU 2209067 / М.И. Глушков, Г.Б. Перельман, Г.Б. Соколова [и др.]. – Бюл. изобрет. – 2003. – № 21. – С. 35-39
5. Новый подход к химиотерапии туберкулеза. Оригинальное комбинированное противотуберкулезное средство Диоксазид / Р.Г. Глушков, Г.Б. Соколова, Л.Ю. Крылова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 3. – С. 20-25.
6. Дубынина В.П. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей / В.П. Дубынина. – М.: ООО «Интер-Этон», 2006. – 44 с.
7. Жилин Ю.Н. Аэрозольтерапия хронического бронхита и туберкулеза легких: метод. рек. для врачей / Ю.Н. Жилин // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 5. – С. 48-51.
8. Кирьянова В.В. Физиотерапия больных туберкулезом органов дыхания / В.В. Кирьянова, А.Н. Левашов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 1. – С. 37-48.
9. Ловачева О.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике и оценке эффективности лечения больных туберкулезом легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ловачева О.В. – М., 1993. – 78 с.
10. Логунова И.В. Экспериментальное исследование биодоступности комбинированного препарата Диоксазид / И.В. Логунова, Н.С. Богомолова, В.В. Чистяков // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 1. – С. 29-32.
11. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5-14.
12. Пеленева И.М. Биохимические критерии бронхоальвеолярных смывов у больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхитом / И.М. Пеленева, М.С. Ждакаев, И.В. Перминова // Молодежная наука Прикамья–2000: материалы науч. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов. – Пермь, 2000. – Т. 3. – С. 62-63.
13. Селизарова Е.М. Активный туберкулез бронхов при туберкулезе органов дыхания / Е.М. Селизарова, Д.С. Судомоин, И.А. Табанакова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 10. – С. 16-17.
14. Степанян И.Э. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания / И.Э. Степанян, Г.В. Щербакова, Е.П. Кубракова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 11. – С. 12–18.
15. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии: учеб. пособие для врачей / под ред. А.К. Ивановой. – СПб., 2009. – 108 с.
16. Фрейдович А.И. Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза / А.И. Фрейдович. – М.: Медпрактика, 2001. – 95 с.

17. Шмелев Е.И. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, Е.Е. Калинина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 8. – С. 57-60.
18. Clinical and Bronchoscopic Features in Endobronchial Tuberculosis / J.Y. An, J.E. Lee, H.W. Park [et al.] // Tuberc. Respir. Dis. – 2006. – Vol. 60 (5). – P. 532-539.
19. Clinical Application of Bronchoscopy in Diagnosis of Tracheobronchial Tuberculosis | F. Jin, D. Mu, D. Chu [et al.] // J. of US China Medical Science. – 2009. – Vol. 6 (6). – P. 25-29.