

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.23:578.834.1:616.24-002.5

ГРНТИ 76.29.35+76.29.53+34.25.42

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Специальность ВАК 3.3.6

Поступила в редакцию / Received 16.09.2024

Принята к публикации / Accepted 25.10.2024

Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Карпов А. В.^{1,2}, Гудзь П. А.^{1,2}, Труфанова Е. Д.¹

¹ *Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)*

² *Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии
(Великий Новгород, Россия)*

Аннотация В статье рассматривается проблема сочетанной инфекции туберкулеза и новой коронавирусной инфекции в условиях пандемии. Поиск эффективных средств для лечения больных туберкулезом и новой коронавирусной инфекции, а также профилактика осложнений данных заболеваний является приоритетным для врачей фтизиатров и инфекционистов. Фармакологический класс регуляторов внутренних защитных систем организма, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам. Представителем данного класса является отечественный препарат Глутоксим. Основными фармакологическими эффектами данного препарата являются усиление антимикробной терапии, в том числе повышение доступности микроорганизма (возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и в дальнейшем, преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов, а также устранение дисбаланса редокс-гомеостаза. В статье показана эффективность Глутоксима в лечении больных туберкулезом и новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *туберкулез, коронавирусная инфекция, редокс-гомеостаз, дисбаланс, адъювант*

Для цитирования: Карпов А. В., Гудзь П. А., Труфанова Е. Д. Применение препарата Глутоксим в комплексном лечении сочетанной инфекции туберкулеза и новой коронавирусной инфекции // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 618-624. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Research Article

USE OF THE GLUTOXIM DRUG IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMBINED INFECTION OF TUBERCULOSIS AND NEW CORONAVIRUS INFECTION

Karpov A. V.^{1,2}, Gudz P. A.^{1,2}, Trufanova E. D.¹

¹ *Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)*

² *Novgorod Clinical Specialized Center for Phthisiopulmonology (Veliky Novgorod, Russia)*

Abstract The article discusses the problem of combined infection of tuberculosis and new coronavirus infection during the pandemic. The search for effective means for the treatment of patients with tuberculosis and new coronavirus infection, as well as the prevention of complications of these diseases is a priority for phthisiologists and infectious disease specialists. The class of regulators of the body's internal defense systems, according to their pharmacological activity, belong to antibiotic adjuvants. A representative of this class is the domestic Glutoxim drug. The main pharmacological effects of this drug are the antimicrobial therapy enhancement, including increasing the availability of the microorganism (pathogen) to the action of drugs and, subsequently, overcoming the drug resistance of microorganisms, as well as eliminating the imbalance of redox homeostasis. The article shows the effectiveness of Glutoxim in the treatment of patients with tuberculosis and new coronavirus infection.

Keywords: *tuberculosis, coronavirus infection, redox homeostasis, imbalance, adjuvant*

For citation: Karpov A. V., Gudz P. A., Trufanova E. D. Use of the glutoxim drug in the complex treatment of combined infection of tuberculosis and new coronavirus infection // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 618-624. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).618-624

Введение

В конце декабря 2019 года в Китае в городе Ухане случилось событие, ставшее причиной самой значимой пандемии начала 21 века. Оно было связано с распространением нового вируса SARS-Cov-2, который вызвал заболевание, получившее официальное название COVID-19 [1].

Пандемия COVID-19 вызвала колоссальные последствия, как в области здравоохранения, так и в социально-экономической сфере страны, но при этом не сделала менее актуальным самое древнее хроническое инфекционное заболевание, которое существует с человечеством более тысячи лет, а именно туберкулез. Он также, как и COVID-19, инфицирует преимущественно органы дыхания, и это создает условия для взаимно отягощающего влияния этих заболеваний на организм человека.

В настоящее время вопрос, касающийся сопутствующего протекания коронавирусной инфекции туберкулеза, до сих пор волнует клиницистов, подтверждением чего является большое количество работ, опубликованных по этой теме [2]. Новое заболевание оказало заметное влияние на глобальную уязвимость и восприимчивость к туберкулезу, не только за счет общего сокращения доступа к медицинской помощи и роста бедности, но и за счет глобальной иммуносупрессии вызванной как самой коронавирусной инфекцией, так и иммуносупрессивными препаратами, направленными на ее лечение [3]. До сих пор обсуждаются вопросы различия и сходства этих двух заболеваний, их иммунологические особенности, тонкости диагностики, клинические характеристики и эпидемические последствия для общественного здравоохранения в целом. Вскоре были найдены сходства между клеточным иммунным ответом на палочку Коха и вирус SARS-Cov-2, которые заключаются в преобладании специфических фагоцитов и CD4⁺T-лимфоцитов.

Недостаточная эффективность стандартной химиотерапии туберкулеза и нарастающая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к антибактериальным препаратам послужили основой к поиску новых фармакологических средств и методов, направленных на повышение защитных функций организма, влияющих на лечение и профилактику туберкулеза [4].

Установлено, что одним из факторов формирования лекарственной устойчивости является незавершенный фагоцитоз МБТ макрофагами [5]. В связи с этим, новым направлением в стратегии лечения туберкулеза становится поиск механизмов воздействия на макрофаг с целью активации его фагоцитарной функции. Путей воздействия на механизм активации в системе врожденного иммунитета несколько. Условно их можно разделить на две большие группы: физические и фармакологические.

В условиях хронического инфекционного заболевания, вызванного палочкой Коха, происходит нарушение редокс-гомеостаза, что ведет к развитию окислительного стресса и ухудшает не только процесс лечения, но и дальнейшие прогнозы пациента. В то же время при COVID-19 в организме человека также увеличивается содержание свободных радикалов (активных форм кислорода), которые приводят к мембранно-деструктивным процессам, связанным с активацией перекисного окисления липидов и белков. Изменение показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты отмечается и в крови больных ВИЧ-инфекцией. Наличие у больных ВИЧ-инфекции и туберкулеза сопровождается развитием мультирезистентности к противотуберкулезной химиотерапии, оказывает взаимное отягощающее действие и способствует развитию коморбидных заболеваний [6]. В таких условиях, когда у больного диагностируется сочетание туберкулеза, COVID-19, а в некоторых случаях и ВИЧ-инфекции, приводящее к отягощенному течению заболевания, представляется целесообразным направить лечение на восстановление редокс-гомеостаза [7].

Цель статьи – показать эффективность фармакологического класса регуляторов внутренних защитных систем организма на примере отечественного препарата Глутоксим.

Фармакологический класс регуляторов внутренних защитных систем организма, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам. Представителем данного класса является отечественный препарат Глутоксим. Основными фармакологическими эффектами данного препарата являются усиление антимикробной терапии, в том числе повышение доступности микроорганизма (возбудителя заболевания) к действию лекарственных препаратов и в дальнейшем, преодоление лекарственной устойчивости микроорганизмов, а также устранение дисбаланса редокс-гомеостаза. Известно, что он является синтетическим аналогом окисленного глутатиона и вместе с восстановленной формой образует на клеточном уровне одну из основных редокс систем, осуществляющих регуляцию различных клеточных функций [8]. Данный лекарственный препарат обладает иммуностимулирующей активностью и находит применение в терапии различных инфекционных заболеваний, а также имеется опыт применения Глутоксима в качестве сопутствующего средства при лучевой терапии рака шейки матки [9].

Имеются данные о способности данного препарата усиливать антимикробный эффект противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид, рифампицин, также он способен снижать цитотоксический эффект антимикобактериальных средств, способствуя стимуляции активности фагоцитоза, улучшению переносимости специфической терапии, предупреждает обострение хронического гепатита при применении гепатотоксических противотуберкулезных препаратов, а при медикаментозном поражении печени позволяет продолжать химиотерапию в полном

объеме, что позволяет повысить эффективность лечения по основным критериям излечения туберкулеза [10].

Материалы и методы

За время пандемии в Новгородском клиническом специализированном центре фтизиопульмонологии пролечено 84 пациента с сочетанной инфекцией туберкулеза и новой коронавирусной инфекцией. Из пролеченных больных с сочетанной инфекцией – 18% женщин и 82% мужчин. 51,2% больных имели множественную лекарственную устойчивость. У 21,4% пациентов дополнительно диагностирована и ВИЧ-инфекция (таблица 1). Всем больным назначался Глутоксим внутримышечно (в/м) по 60 мг 1 раз/сут. ежедневно в первые 10 дней, последующие 20 дней – через день.

Таблица 1. Структура больных с сочетанной инфекцией туберкулез и COVID-19 в 2019 – 2021 гг.

№ п/п	Характеристики выборки больных	Количество человек (процентов)
1	Общее число <i>пациентов учреждения</i> , перенесших туберкулез и новую коронавирусную инфекцию	84 чел.
1.1	Возраст	
	18-40 лет	35 (41,7%)
	41-60 лет	28 (33,3%)
	Старше 60 лет	6 (7,1%)
1.2	Среди них доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью	43 (51,2%)
1.3	Среди них больные – туберкулёз + ВИЧ инфекция + COVID-19	18 (21,4%)
1.4	Течение заболевания:	
	- легкое	82 (97,6%)
	- тяжелое	2
1.5	Осложнения:	
	- пневмонии	2
	- обострение хронических заболеваний	2

Обсуждение результатов

В 2020 году доля пациентов с сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез среди пролеченных больных увеличилась к уровню 2019 года на 25,3%. Кроме того, 2,2% больных во время химиотерапии туберкулеза переболели COVID-19. В 2021 году не значительно (на 7,9%) уменьшилась к уровню 2020 года доля пациентов с сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез среди пролеченных больных (таблица 2). При этом в 6 раз вырос удельный вес больных, переболевших COVID-19 во время химиотерапии туберкулеза. В течение года 9 раз применялись ограничения по COVID-19.

Таблица 2. Структура пролеченных больных в стационарах ГБУЗ «НКСЦФП» 2019-2021 гг.

	2019 год	2020 год	2021 год
Больные туберкулезом, из них:	91,8%	89,7%	89,5%
с сочетанной инфекцией ВИЧ+туберкулез+COVID-19	16,8%	21,4%	19,7%
с туберкулез+COVID-19	0	2,2%	13,2%
с бронхолегочными заболеваниями (микобактериоз, ХОБЛ, рак легкого)	4,6%	3,5%	4,1%
с неподтвержденной активностью туберкулеза	3,6%	6,8%	6,4%

Всем пациентам с сочетанной инфекцией назначался Глутоксим. 97,6% пациентов чувствовали себя хорошо, находились в удовлетворительном состоянии, уровень сатурации кислорода в крови при ежедневном измерении составлял 97-99%. Осложнений течения туберкулезного процесса и коронавирусной инфекции ни у кого из них не наблюдалось. Отмечено, что у данной группы больных за время пребывания в стационаре отмечалось меньшее количество побочных реакций на проводимую терапию по сравнению с больными, получавшими основное лечение. В 2021 году с диагнозом новая коронавирусная инфекция умер 1 больной (2 к/дня), поступивший в тяжелом состоянии, и 1 больной умер от других причин в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Только эти пациенты имели неблагоприятное течение. Полученные данные имеют обнадеживающие результаты в отношении эффективности применения данного адъювантного препарата и перспективу его дальнейшего изучения и применения в клинической практике.

Вывод

В целом, адъюванты, такие как Глутоксим, во фтизиатрии представляются как необходимые средства патогенетической терапии – лечения конкретного фтизиатрического пациента, направленного на усиление (оптимизацию, восстановление, нормализацию редокс-гомеостаза) защитных свойств его организма (уже больного, пораженного сочетанной инфекцией туберкулеза и коронавирусной инфекции). Важно, что адъювантные средства не могут заменить этиотропную химиотерапию – противотуберкулезные препараты, воздействующие непосредственно (на микроорганизм) и поражающие инфекционный патоген. Вместе с тем, как показано в исследовании, адъювантные средства патогенетической терапии, такие как Глутоксим, также имеют существенное значение, поскольку реализуют эффективное воздействие на макроорганизм (больного человека), осуществляя эффекты усиления и восстановления его защитных функций, что приводит к сокращению сроков обезвреживания и окончательной элиминации патогенов из организма (т. е. выздоровления пациента от туберкулеза и коронавирусной инфекции).

Список литературы

1. Джарман О. Оценка рецидивов туберкулеза в условиях новой коронавирусной инфекции // Медицина и организация здравоохранения. 2023. 8 (1). 71-81. DOI: 10.56871/MHCO.2023.86.49.007
2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Шорохова В. А. Особенности туберкулеза легких у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 // Современные проблемы науки и образования. 2023. 4. 90. DOI: 10.17513/spno.32737
3. Лебедева И. Б., Осинцева И. Ю., Бондаренко Т. Е., Пьянзова Т. В., Брусина Е. Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. 6 (3). 71-84. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84
4. Байтелиева А. К., Чубаков Т. Ч. Латентная туберкулезная инфекция и коронавирусная инфекция // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. 5. 12-18. DOI: /10.17513/srms.1204
5. Бут П. Г., Муравьев Р. А., Фомина В. А., Роговина В. В. Внутриклеточное преобразование фагосом // Известия РАН. Серия биологическая. 2004. 6. 678-681.
6. Никитина О. А. Активность реакций липопероксидации-антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Acta biomedica scientifica. 2020. 5 (6). 124-132. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.14
7. Жирнова М. Ю., Львов С. Л., Анисимова Т. А. Туберкулез и COVID-19: проблемы диагностики и особенности ведения пациентов в условиях пандемии // StudNet: научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей. 2022. 5 (5). 148.
8. Герман А. А., Бойко А. В. Способ лечения мультирезистентного туберкулеза // Bulletin of Medical Internet Conferences=Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. 2 (11). 954.
9. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Богуш Е. А., Кирсанов В. Ю., Антонов В. Г. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp // Антибиотики и Химиотерапия. 2010. 55 (5-6). 18-23.
10. Маничева О. А., Соловьева Н. С., Антонов В. Г., Журавлев В. Ю., Мазохина С. В., Змазнова А. Е. Влияние Глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. 2014. 9. 89-96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25

References

1. Jarman O. Otsenka retsidivov tuberkuleza v usloviyakh novoy koronavirusnoy infektsii [Evaluation of tuberculosis relapses in the context of a new coronavirus infection] // Medicine and health care organization. 2023. 8 (1). 71-81. DOI: 10.56871/MHCO.2023.86.49.007
2. Komissarova O. G., Abdullaev R. Yu., Shorokhova V. A. Osobennosti tuberkuleza legkikh u bol'nykh, perenesshikh infektsiyu, vyzvannuyu SARS-CoV-2 [Features of lung tuberculosis in patients who have had an infection caused by SARS-CoV-2] // Modern problems of science and education. 2023. 4. 90. DOI: 10.17513/spno.32737
3. Lebedeva I. B., Osintseva I. Yu., Bondarenko T. E., Pyanzova T. V., Brusina E. B. COVID-19 v populyatsii bol'nykh tuberkulezom: epidemiologicheskaya i klinicheskaya kharakteristika [COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features] // Fundamental and Clinical Medicine. 2021. 6 (3). 71-84. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84

4. Baitelieva A. K., Chubakov T. Ch. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya i koronavirusnaya infektsiya [Latent tuberculosis infection and coronavirus infection] // Scientific review. Medical sciences. Biological series. 2021. 5. 12-18. DOI: 10.17513/srms.1204
5. But P. G., Muravyov R. A., Fomina V. A. Vnutrikletnoye preobrazovaniye fagosom [Intracellular transformation of phagosomes] // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2004. 6. 678-681.
6. Nikitina O. A. Aktivnost' reaktsiy lipoperoksidatsii-antioksidantnoy zashchity u bol'nykh s VICH-infektsiyey (obzor) [Activity of lipoperoxidation - antioxidant protection reactions in patients with HIV infection (review)] // Acta biomedical scientifica. 2020. 5 (6). 124-132. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.14
7. Zhirnova M. Yu., Lvov S. L., Anisimova T. A. Tuberkulez i COVID-19: problemy diagnostiki i osobennosti vedeniya patsiyentov v usloviyakh pandemii [Tuberculosis and COVID-19: diagnostic problems and features of patient management in a pandemic] // StudNet: scientific and educational journal for students and teachers. 2022. 5 (5). 148.
8. German A. A., Boyko A. V. Sposob lecheniya mul'tirezistentnogo tuberkuleza [Method for treating multidrug-resistant tuberculosis] // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). 2012. 2 (11). 954.
9. Bogush T. A., Dudko E. A., Bogush E. A., Kirsanov V. Yu., Antonov V. G. Glutoksim kak ingibitor fenotipa mnozhestvennoy lekarstvennoy rezistentnosti, assotsirovannoy s ekspressiyey Pgp [Glutoxime, as an inhibitor of multiple drug resistance phenotype associated with Pgp expression] // Antibiotics and Chemotherapy. 2010. 55 (5-6). 18-23.
10. Manicheva O. A., Solovieva N. S., Antonov V. G., Zhuravlev V. Yu., Mazokhina S. V., Zmaznova A. E. Vliyaniye Glutoksima na antimikobakterial'nyuyu aktivnost' izoniazida v otnoshenii lekarstvenno-ustoychivyykh shtammov Mycobacterium tuberculosis [Effect of Glutoxim on the antimycobacterial activity of isoniazid against drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis] // Tuberculosis and Lung Diseases. 2014. 9. 89-96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25

Информация об авторах

Карпов Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, главный врач, ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-5936-1229, Anatoly.Karpov@novsu.ru

Гудзь Петр Александрович – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, врач фтизиатр, ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-8570-0783, Petr.Gudz@novsu.ru

Труфанова Екатерина Дмитриевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-3733-2526, s246738@std.novsu.ru