

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦИРРИЗИНОВУЮ КИСЛОТУ, У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Д.С. Рясенский, А.В. Асеев, Н.А. Гришкина

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

## CLINICAL EFFICIENCY OF APPLICATION OF MEDICINES CONTAINING GLYCYRRHIZIN ACID IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

D.S. Riasenskii, A.V. Aseev, N.A. Grishkina

Повышение эффективности химиотерапии туберкулеза за счет использования различных патогенетических методов лечения является важной научной и практической задачей. Глицирризиновая кислота (ГК) оказывает разнообразные положительные эффекты на организм человека, стимулирует клеточный иммунитет, стабилизирует мембраны, активирует макрофагальное звено. Задачей нашего исследования было оценить клиническую эффективность применения препаратов, содержащих ГК, у больных туберкулезом легких. Использование препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту, в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии способствует ускорению рассасывания казеозного воспаления, сокращению объема поражения. Препараты Фосфоглив® и «Сироп корня солодки», включенные в схему лечения больных инфильтративным туберкулезом легких без распада, позволяют повысить эффективность проводимой противотуберкулезной химиотерапии.

**Ключевые слова:** туберкулез; Фосфоглив; сироп корня солодки, глицирризиновая кислота; химиотерапия

### Введение

Туберкулез остается ведущей причиной смерти при инфекционных заболеваниях в мире, это социально значимое заболевание. Основным методом лечения туберкулеза является этиотропная химиотерапия. Повышение эффективности химиотерапии туберкулеза за счет использования различных патогенетических методов лечения – важная научная и практическая задача. Одним из вариантов повышения эффективности противотуберкулезной терапии является воздействие на иммунную систему человека и улучшение общей резистентности организма [7, 8]. Преодоление нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов

Increasing the effectiveness of chemotherapy for tuberculosis through the use of various pathogenetic methods of treatment is an important scientific and practical task. Glycyrrhizic acid (GA) has a variety of positive effects on the human body, stimulates cellular immunity, stabilizes membranes, and activates the macrophage link. The objective of our study was to evaluate the clinical efficacy of the use of drugs containing GA in patients with pulmonary tuberculosis. The use of drugs containing glycyrrhizic acid in the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy helps to accelerate the resolution of caseous inflammation and reduce the volume of the lesion. The preparations "Phosphogliv" and "licorice root syrup", included in the treatment regimen of patients with non-decay infiltrative pulmonary tuberculosis, can increase the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy.

**Key words:** tuberculosis, phosphogliv, Licorice root syrup, glycyrrhizic acid, chemotherapy

также способствует повышению эффективности противотуберкулезной химиотерапии [4, 6]. Хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов и быстрая положительная динамика повышает приверженность больных к лечению [10, 11]. Выраженный эффект оказывает комплексное воздействие, однако использование большого количества различных препаратов патогенетической терапии не всегда возможно. Наибольший интерес представляют препараты, оказывающие положительное комплексное воздействие на иммунитет, побочные реакции, повышающие переносимость противотуберкулезной химиотерапии и тем самым повышающие ее эффективность.

Одним из возможных вариантов является использование препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту (ГК). Глицирризиновая кислота оказывает разнообразные положительные эффекты на организм человека, стимулирует клеточный иммунитет, стабилизирует мембраны, активирует макрофагальное звено [5]. ГК входит в состав различных препаратов, повышающих регенерацию и оказывающих заживляющий эффект, имеющих противовирусную активность, повышающих общую сопротивляемость организма [7, 9]. Во фтизиатрической практике обычно используют два препарата на основе соединений ГК: «Сироп корня солодки» и Фосфоглив®. Препарат «Сироп корня солодки» оказывает также противовоспалительное, общеукрепляющее и отхаркивающее действие [2, 5]. А препарат Фосфоглив® является гепатопротектором и часто используется у больных с нарушением функции печени [3].

Задачей нашего исследования было оценить клиническую эффективность применения препаратов, содержащих ГК, у больных туберкулезом легких.

### Материалы и методы

Нами было проведено клиническое экспериментальное рандомизированное открытое исследование. В исследование вошли 308 больных туберкулезом легких, проходивших обследование и лечение на базе Тверского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Расчет минимального количества наблюдений в соответствии с выбранным дизайном для обеспечения достаточной статистической мощности (при риске  $\alpha$ -ошибок 0,05 и  $\beta$ -ошибок 0,2) был произведен в лаборатории доказательной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. Диагноз туберкулеза легких был подтвержден с использованием рентгенологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов. Больные вошли в исследование в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: добровольное информированное согласие; очаговый или инфильтративный туберкулез легких без распада; отсутствие диагностированной острой (обострение хронической) сопутствующей соматической патологии; отсутствие диагностированной инфекционной или психической патологии; лечение по обоснованному I стандартному режиму (подтвержденному бактериологически).

Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии (ВИЧ, вирусные гепатиты, психические заболевания, острая соматическая патология); обострение хронических заболеваний; злоупотребление алкоголем или прием психоактивных веществ, появление распада, выявление множественной лекарственной устойчивости или индивидуальной непереносимости препаратов основного ряда.

Все пациенты были обследованы до назначения химиотерапии и на момент окончания интенсивной фазы основного курса химиотерапии (через 2 месяца от начала лечения, прием 60 доз комбинации противотуберкулезных препаратов).

Для сравнения клинической эффективности препаратов, содержащих ГК, все больные были разделены на группы. До начала основного курса противотуберкулезной химиотерапии пациенты были включены в группу 1, всего 308 человек. Больные, не получавшие препаратов, содержащих ГК, во время проведения противотуберкулезной химиотерапии составили группу 2, всего 184 человека. Больные, получавшие во время интенсивной фазы препарат «Сироп корня солодки», составили группу 3, всего 76 человек. Больные, получавшие во время интенсивной фазы препарат Фосфоглив®, составили группу 4, всего 48 человек.

Препарат «Сироп корня солодки» назначали с момента начала интенсивной фазы химиотерапии (в день приема первой дозы основного курса противотуберкулезной химиотерапии) по 10 мл три раза в день за час до еды. Препарат Фосфоглив® назначали с первого дня интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии, в течение 30 дней вводили внутривенно по 1 флакону Фосфоглива® (2,5 г) 2 раза в неделю и перорально по 2 капсулы 3 раза в день. Далее пероральный прием продолжали по такой же схеме до окончания интенсивной фазы химиотерапии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных средств Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Все результаты, полученные при обследовании, проверялись на предмет выявления эмпирических функций распределения и соответствие этих функций нормальной функции распределения Гаусса. Для обработки полученных значений использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение, а для нормально распределенных параметров – ошибку среднего арифметического. Доверительные границы определялись по вероятности ошибочного суждения, при этом достоверной считалась разница при  $p < 0,05$  [1].

### Результаты исследования

Клиническая эффективность применения препаратов, содержащих ГК, оценивалась на момент окончания интенсивной фазы основного курса химиотерапии по 1 режиму через 2 месяца от начала лечения (60 доз комбинации ПТП), были получены следующие сведения о бактериовыделении (табл. 1).

Проводимая терапия сопровождалась уменьшением бактериовыделения в 100% случаев, однако во всех группах добиться полного абациллирования всех больных не удалось. В группе больных, не получавших препаратов, содержащих ГК в составе комбинированной противотуберкулезной терапии (группа 2), массивное бактериовыделение не выявлялось.

Таблица 1. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии

Бактериовыделение	До лечения		После лечения					
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Массивное*	65	21,1	–	–	–	–	–	–
Умеренное**	189	61,4	17	9,2	5	6,6	1	2,0
Скудное***	54	17,5	53	28,8	16	21,0	8	16,7
Абациллирование			114	62,0	55	72,4	39	81,3
<b>Итого</b>	<b>308</b>	<b>100</b>	<b>184</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

Примечание: \* – более 10 кислотоустойчивых палочек на 1 поле зрения;  
 \*\* – от 1 до 10 кислотоустойчивых палочек на 1 поле зрения;  
 \*\*\* – от 10 до 99 кислотоустойчивых палочек на 100 полей зрения.

Умеренное бактериовыделение определялось у 17 человек, что составило 9,2%. Скудное бактериовыделение выявлено у 53 человек, что составило 28,8%. Абациллирование в данной группе удалось достигнуть у 114 человек, что составило 62,0%. В группе больных, получавших «Сироп корня солодки» (группа 3), массивное бактериовыделение также не определялось. Умеренное бактериовыделение выявлено у 5 больных, что составило 6,6%. Скудное бактериовыделение выявлено у 16 пациентов, что составило 21,0%. Абациллирование в данной группе удалось достичь у 55 человек, что составило 72,4% от всех больных четвертой группы. Среди пациентов, получавших препарат Фосфоглив® (группа 4), массивное бактериовыделение не выявлялось. Умеренное бактериовыделение было выявлено у 1 больного и составило 2,0%. Скудное бактериовыделение зарегистрировано у 8 больных, что составило 16,7%. Абациллирование было достигнуто у 39 пациентов группы 4, что составило 81,3% их общего количества.

Таким образом, во всех трех группах больных, обследованных после завершения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии, массивное бактериовыделение не определялось. При этом применение препаратов, содержащих ГК, позволило добиться снижения умеренного бактериовыделения с 9,2% у больных второй группы до 6,6% и 2,0% – больных третьей и четвертой групп соответственно ( $p < 0,05$ ). Скудное бактериовыделение в группах больных, получавших препараты, содержащие ГК, также выявлялось достоверно реже ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой больных, не получавших препараты, содержащие ГК: 28,8% – во второй группе, 21,0% – в третьей и 16,7% – в четвертой группе. Доля абациллирования в конце интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии у больных, получавших препараты, содержащие ГК, превышал соответствующий показатель больных, в комплексной терапии которых препараты, содержащие ГК, не применялись: во второй группе – 62,0%, а в третьей и четвертой – 72,4% и 81,3% соответственно.

Входившие в состав препарата Фосфоглив® фосфолипиды положительно повлияли на фосфолипидный состав плазмы крови и мембран мононуклеаров, что отразилось на их бак-

терицидной способности и, как следствие, на бактериовыделении обследованных пациентов. Значения сохраняющегося умеренного и скудного бактериовыделения в четвертой группе оказались достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) соответствующих показателей третьей группы. Применение препарата Фосфоглив® в комплексной терапии больных туберкулезом позволило добиться повышения доли абациллированных больных в конце интенсивной фазы на 19,3% относительно больных, не получавших препаратов, содержащих ГК, и на 8,9% – относительно больных, получавших «Сироп корня солодки».

Изменение объема рентгенологического поражения легких до и после лечения является одним из признаков эффективности терапии. Данные распространенности процесса у больных до лечения и после окончания интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии с использованием препаратов, содержащих ГК, и без их использования представлены в таблице 2. Одностороннее поражение с областью поражения до 1 сегмента у обследованных пациентов до лечения (группа 1) наблюдалось у 35 человек, что составило 11,4%. После лечения в группе больных, у которых не использовали препараты, содержащие ГК (группа 2), одностороннее поражение до 1 сегмента регистрировалось у 55 пациентов, что составило 29,9% всех больных данной группы. В группе больных в комплексной терапии, которые использовали препарат «Сироп корня солодки» (группа 3), одностороннее поражение с областью до 1 сегмента было у 35 больных, что составило 46,1%. В группе больных, в комплексной терапии которых использовали препарат Фосфоглив® (группа 4), одностороннее поражение с областью до 1 сегмента было у 23 больных, что составило 47,9% пациентов данной группы. Одностороннее поражение с областью от 2 до 3 сегментов до начала лечения было у 126 больных второй группы, что составило 40,9%. Во второй группе число пациентов с данной областью поражения было 102 человека и составляло 55,4% больных этой группы. В третьей группе одностороннее поражение с областью от 2 до 3 сегментов наблюдалось у 32 пациентов, что составило 42,1%. В четвертой группе данная область поражения регистрировалась у 20 больных, что составило 41,7%

Таблица 2. Рентгенологическая характеристика процесса

Область поражения		До лечения		После лечения					
		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одно легкое	До 1 сегмента	35	11,4	55	29,9	35	46,1	23	47,9
	От 2 до 3 сегментов	126	40,9	102	55,4	32	42,1	20	41,7
	Более 3 сегментов	64	20,8	6	3,3	–	–	–	–
Оба легких	До 1 сегмента	57	18,5	21	11,4	9	11,8	5	10,4
	От 2 до 3 сегментов	15	4,8	–	–	–	–	–	–
	Более 3 сегментов	11	3,6	–	–	–	–	–	–
<b>Итого</b>		<b>308</b>	<b>100,0</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

всех пациентов данной группы. Одностороннее поражение с областью поражения более 3 сегментов наблюдалось у 64 больных из первой группы, что составило 20,8%. Во второй группе данная область поражения наблюдалась у 6 пациентов и составляла 3,3% больных этой группы. В третьей и четвертой группах одностороннее поражение более 3 сегментов не выявлялось. Двустороннее поражение до лечения (группа 1) встречалось чаще всего с областью поражения до 1 сегмента у 57 пациентов, что составило 18,5% больных данной группы. У больных второй группы данная область поражения регистрировалась у 21 человека, что составило 11,4%. В третьей группе двустороннее поражение до 1 сегмента было у 9 человек и составило 11,8% больных данной группы. В четвертой группе данная распространенность туберкулезного процесса зарегистрирована у 5 пациентов, что составило 10,4% пациентов данной группы. Двустороннее поражение с областью от 2 до 3 сегментов и более 3 сегментов после окончания интенсивной фазы основного курса химиотерапии не наблюдалось.

Таким образом, после проведения интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии по основанному первому режиму положительная динамика казеозных изменений в виде частичного рассасывания и (или) отграничения специфической инфильтрации наблюдалось во всех группах. У больных, не получавших препаратов, содержащих ГК, доля двустороннего процесса сократилась с 26,9% до 11,4%. При использовании препарата «Сироп корня солодки» доля двустороннего процесса уменьшилась до 11,8%, а препарата Фосфоглив® – до 10,4%. Различия по этому признаку между обследованными после лечения группами статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом во всех случаях произо-

шло сокращение области поражения до одного сегмента. При одностороннем поражении область более 3 сегментов сохранилась только в группе больных, в комплексной терапии которых не использовали препаратов, содержащих ГК (группа 2). Область поражения от 2 до 3 сегментов при одностороннем поражении также достоверно чаще регистрировалась в группе больных, не получавших препаратов, содержащих ГК. Статистически значимых различий по данному признаку между группами больных, получавших препарат «Сироп корня солодки» (группа 3) и препарат Фосфоглив® (группа 4) выявить не удалось ( $p > 0,05$ ). Таким образом, можно заключить, что применение препаратов, содержащих ГК, в интенсивной фазе способствует ускорению рассасывания казеозных изменений и сокращению области поражения, при этом фосфолипиды, входящие в состав препарата Фосфоглив®, не оказали статистически значимого эффекта на изменение распространенности процесса после интенсивной фазы основного курса противотуберкулезной химиотерапии по сравнению с препаратом «Сироп корня солодки».

**Выводы**

Использование препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту, в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии способствует ускорению рассасывания казеозного воспаления, сокращению объема поражения. Препараты Фосфоглив® и «Сироп корня солодки», включенные в схему лечения больных инфильтративным туберкулезом легких без распада, позволяют повысить эффективность проводимой противотуберкулезной химиотерапии.

**Литература**

1. Елисеева И.И., Курышева С.В., Егорова И.И. Статистика. – М: Проспект; 2015.
2. Ермакова В.А., Самылина И.А., Ковалева Т.Ю. и др. Корни солодки: анализ фармакопейных требований // Фармация. – 2019. – № 6. – С. 16-19.
3. Ипатов О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / Под ред. академика РАМН А.И. Арчакова. – М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. – 318 с.
4. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42-50.

5. Маслов А.К., Назарова Г.Н., Сухенко Л.Т. Влияние экстракта из корня солодки на функциональную активность перитонеальных макрофагов мышей, зараженных внутрибрюшинно микобактериями туберкулеза // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15. – № 4. – С. 212-213.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
7. Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И. Влияние глицирризиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 10. – С. 35-40.
8. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Влияние гепатопротектора Фосфоглив® на спектр фосфолипидов мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – № 11. – С. 686-690.
9. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. – 1997. – № 9. – С. 691-701.
10. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А. и др. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С. 42-50.
11. Эльгали А.И., Асеев А.В., Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Отдаленные результаты лечения у больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – № 2. – С. 88-91.

#### Сведения об авторах

**Рясенский Дмитрий Сергеевич** – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Тел. +7 (920) 692-73-64

e-mail: meddim3@mail.ru

**Асеев Александр Владимирович** – заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

e-mail: aseev-alex@mail.ru

**Гришкина Наталья Анатольевна** – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

e-mail: meddim3@mail.ru