

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-002.5

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

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВУЮ КИСЛОТУ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170100, г. Тверь, Россия, Советская ул., д. 4

Эффективность этиотропной химиотерапии во многом определяется переносимостью противотуберкулезных препаратов (ПТП) и выраженностью нежелательных побочных эффектов. Известно об иммунопатологическом действии ПТП, которое также можно отнести к нежелательным эффектам противотуберкулезной химиотерапии. Изменение структуры и состава мембран мононуклеаров отражает их функциональную активность. Вторичная дезорганизация липидного бислоя вследствие действия ПТП является важным элементом развития иммуносупрессивных состояний при туберкулезе легких и требует специфической коррекции. В работу вошли результаты обследования 308 больных туберкулезом. Группу сравнения составили 36 здоровых добровольцев. Для оценки состояния мононуклеаров периферической крови и степени структурной дезорганизации их мембран использовали коэффициент разрушения мембран и холестерин-фосфолипидное отношение. Назначение препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту патогенетически обосновано и позволяет улучшить состояние мембран мононуклеаров, за счет этого снизить нежелательный мембранотоксический эффект противотуберкулезных препаратов первого ряда. При использовании препарата «Корень солодки» у больных очаговым и инфильтративным туберкулезом легких наблюдалось повышение эффективности этиотропной терапии по признаку абацилирования в конце интенсивной фазы основного курса химиотерапии с 61% до 72,4%, а использование препарата «Фосфоглив®» до 81,3%.

Ключевые слова: Туберкулез, липиды, противотуберкулезная химиотерапия, Глицирризиновая кислота, моноциты.

Для цитирования: Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В. Препараты, содержащие глицирризиновую кислоту в комплексной терапии больных туберкулезом легких. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(3): 118-122.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-3-118-122>.

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

DRUGS CONTAINING GLYCYRRHIZIC ACID IN COMPLEX THERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 170100, Tver, Russia

The effectiveness of etiotropic chemotherapy is largely determined by the tolerability of the TB drugs (TBD) and the severity of unwanted side effects. It is known about the immunopathological effect of TBD, which can also be attributed to the undesirable effects of anti-tuberculosis chemotherapy. Changes in the structure and composition of mononuclear membranes reflect their functional activity. Secondary disorganization of the lipid bilayer due to the action of TBD is an important element in the development of immunosuppressive conditions in pulmonary tuberculosis and requires specific correction. The paper has the results of a survey of 308 patients with tuberculosis included. The comparison group consisted of 36 healthy volunteers. The membrane destruction coefficient and cholesterol-phospholipid ratio were used in order to assess the state of peripheral blood mononuclear cells and the degree of structural disorganization of their membranes. The prescription of preparations containing glycyrrhizic acid is pathogenetically substantiated and allows improving the state of the membranes of mononuclear cells, thereby reducing the undesirable membrane-toxic effect of first-line anti-tuberculosis drugs. There was an increase in etiotropic therapy intensity on the basis of abacilation at the end of the intensive phase of the main course of chemotherapy from 61% to 72.4% when using Licorice Root, and to 81.3% when using Fosfogliv® in patients with focal and infiltrative pulmonary tuberculosis.

Key words: tuberculosis lipids; anti-tuberculosis chemotherapy; Glycyrrhizic acid; monocytes.

For citation: Riasenskii D.S., Grishkina N.A., Aseev A.V. Drugs containing glycyrrhizic acid in complex therapy for pulmonary tuberculosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(3): 118-122. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-3-118-122>.

For correspondence: Riasenskii Dmitrii Sergeevich, Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Phthisiology; e-mail: meddim3@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 06.06.2019

Accepted 30.09.2019

Введение

Несмотря на значительные успехи в борьбе с туберкулезом в Российской Федерации, он остается важной медицинской проблемой. Все еще сохраняется высокий уровень заболеваемости, распространенности и смертности населения от данного

Для корреспонденции: Рясенский Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии; e-mail: meddim3@mail.ru

заболевания. Повышение эффективности лечения новых случаев заболевания служит основным фактором, определяющим возможность разрыва эпидемической цепочки передачи инфекции [11]. Результативность лечения впервые выявленных пациентов в России пока еще недостаточно высокая и составляет по показателям абациллирования 66,5%, по закрытию деструкции 61,7% [11].

Эффективность этиотропной химиотерапии во многом определяется переносимостью противотуберкулезных препаратов (ПТП). Количество и выраженность нежелательных побочных эффектов зависит от комбинации препаратов и индивидуальных особенностей больного туберкулезом. Для препаратов первого ряда, составляющих основу этиотропной терапии, наиболее хорошо изучены гепатотоксический, диспепсический и нейротоксический эффекты [2-4]. Известно об иммунопатологическом действии ПТП, которое также можно отнести к нежелательным эффектам противотуберкулезной химиотерапии [8]. Среди факторов определяющих эффективность терапии и исход заболевания, важную роль играет состояние иммунной защиты. Иммунные реакции при туберкулезе носят преимущественно клеточный характер, ключевая роль в которых отводится мононуклеарам. Изменение структуры и состава мембран мононуклеаров отражает их функциональную активность. Вторичная дезорганизация липидного бислоя вследствие цитотоксического действия ПТП является важным элементом развития иммуносупрессивных состояний при туберкулезе легких и требует специфической коррекции. Одним из веществ, нормализующих соотношение основных классов фосфолипидов в мембранах клеток является глицирризиновая кислота (ГК) [2]. ГК является основным тритерпеновым сапонином, выделяемым из экстракта корней солодки голой, и входит в состав различных препаратов. Для этого соединения характерен широкий спектр фармакологической активности, позволяющий использовать препараты, содержащие ГК в качестве иммуностропных, гепатопротекторных, противовирусных и противовоспалительных средств [2, 10].

Цель исследования – повышение эффективности этиотропной терапии туберкулеза легких за счет включения в патогенетическую терапию препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту.

Материалы и методы

В работу вошли результаты обследования 308 больных туберкулезом. Группу сравнения составили 36 здоровых добровольцев. Все пациенты с туберкулезом легких получали основной курс противотуберкулезной химиотерапии в Тверском областном противотуберкулезном диспансере в период с 2012 по 2017 г. Все пациенты, вошед-

шие в исследование, соответствовали следующим критериям включения и исключения из исследования. Критерии включения: возраст от 25 до 60 лет, добровольное информированное согласие, очаговый или инфильтративный туберкулез легких без распада. Критерии исключения: отказ от продолжения лечения, выявление сопутствующей патологии (ВИЧ, вирусные гепатиты, психические заболевания), появление распада, выявление множественной лекарственной устойчивости или индивидуальной непереносимости препаратов 1 ряда. Здоровые добровольцы обследованы на базе поликлиники Тверского медицинского университета.

Клиническое и инструментальное обследование больных проводили на базе Тверского областного противотуберкулезного диспансера. Диагноз туберкулеза и сведения о лекарственной чувствительности подтверждены с использованием рентгенологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов. Определение липидного спектра мембран и концентрацию ПТП мононуклеаров периферической крови проводили на базе Тверского государственного университета. Кровь для данного исследования забирали из кубитальной вены утром, до приема пищи. Определение основных фракций общих и фосфолипидов выполняли методом проточной тонкослойной хроматографии [7]. Для определения противотуберкулезных препаратов в мононуклеарах нами использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Это универсальный метод анализа имеет высокую чувствительность и позволяет одновременно определять концентрацию нескольких лекарственных веществ. Для него характерны достаточно высокая селективность, точность и воспроизводимость. За основу методики взята методика определения изониазида, пиразинамида и рифампицина в плазме крови предложенная Л.А. Кожановой [12] в модификации Е.М. Поляновой [6]. Значение отдельных фракций липидного спектра считали в процентах от суммы всех фракций. Концентрацию ПТП измеряли в единицах оптической плотности, получаемых при УФ детектировании анализируемых образцов.

Все больные получали противотуберкулезную терапию по 1 стандартному режиму, включающему изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в стандартных дозировках в соответствии с массой тела больного. Лекарственные препараты назначались перорально и парентерально. При развитии побочных реакций проводили дезинтоксикационную и корригирующую терапию.

В зависимости от проводимой патогенетической терапии все обследованные лица и результаты их обследования были разделены на 5 групп. В первую группу, использованную, как группа срав-

нения (группа 1), вошли здоровые добровольцы, всего 36 человек. Показатели состояния мембран мононуклеаров этой группы являются контрольными. Во вторую группу (группа 2) были включены все больные туберкулезом до начала проведения этиотропной химиотерапии, всего 308 человек. В третью группу (группа 3) включены 184 больных туберкулезом в комплексной терапии которых не использовали препараты ГК. Обследование пациентов этой группы проводили через 2 мес от начала этиотропной терапии (конец интенсивной фазы основного курса). В четвертую группу (группа 4) вошли больные, обследованные в конце интенсивной фазы химиотерапии, в комплексном лечении которых использовали препарат, содержащий ГК «корень солодки», всего 76 человек. В пятую группу (группа 5) были включены больные туберкулезом легких обследованные в конце интенсивной фазы химиотерапии в комплексной терапии которых использовали препарат ГК «Фосфоглив®», всего 48 человек.

Для оценки состояния мононуклеаров периферической крови и степени структурной дезорганизации их мембран использовали упрощенный коэффициент деструкции мембран и холестерин-фосфолипидное отношение [4]. Коэффициент деструкции мембран, предложенный В.К. Макаровым (Макаров В.К., патент РФ № 2167424, 2001) является интегральным показателем состояния клеточных мембран и представляет собой производное коэффициента проницаемости мембран и коэффициента активности фосфолипаз. Его значения обратно пропорциональны степени выраженности структурной и функциональной дезорганизации липидного бислоя. Холестерин фосфолипидное отношение, условно названное «коэффициент активности лецитин-холестерол-ацилтрансферазы», отражает соотношение основных классов полярных и неполярных липидов и свидетельствует о структурной целостности мембран иммунокомпетентных клеток.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных средств Statistica 10 и Microsoft Excel. Для обработки полученных значений использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (сигма), а для нормально распределенных параметров ошибку среднего арифметического (m). Сравнение двух групп осуществляли с использованием Т-критерия Стьюдента. Доведительные границы определялись по вероятности ошибочного суждения, при этом достоверной разницы считалась при $p < 0,05$ [1]. Средние величины, статистические показатели сравнения средних арифметических величин, подтверждающие достоверность различий анализируемых показателей, приведены в тексте.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты соотношений основных липидных фракций мембран мононуклеаров периферической крови представлены в таблице. Результаты исследования показали изменения структуры мембран мононуклеаров у больных туберкулезом до начала этиотропной терапии (группа 2) по сравнению со здоровыми лицами (группа 1). Холестерин-фосфолипидное отношение в группе 2 было достоверно выше, чем в группе 1 ($p < 0,01$). Цифровые значения данного соотношения были $0,75 \pm 0,1$ в группе 1, и $0,93 \pm 0,1$ в группе 2. При этом коэффициент деструкции мембран в этих группах имел схожее значение: $14,26 \pm 1,5$ и $14,93 \pm 1,5$ соответственно. Достоверных различий по этому признаку выявить не удалось ($p > 0,05$). В конце интенсивной фазы основного курса приема противотуберкулезных препаратов (группа 3) отмечается уменьшение коэффициента деструкции мембран более чем в 2 раза относительно группы 2 до $6,74 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). А холестерин-фосфолипидное отношение выросло ещё больше до $1,01 \pm 0,1$, и стало достоверно выше соответствующего показателя в группе 2 ($p < 0,01$). Выявленные изменения свидетельствуют об активации фосфолипазы А₂, накоплении мембранодеструктивных фракций лизофосфолипидов и снижении устойчивости мононуклеаров, что приводит к уменьшению их функциональной активности. Показатели состояния мембран мононуклеаров коррелируют с уровнем изониазида и пиперазинамида, обнаруженном у больных после проведения интенсивной фазы химиотерапии. Эффективность лечения к концу интенсивной фазы основного курса группы 3 по признаку абациллирования составила 61%. Таким образом, у больных туберкулезом, получающих этиотропную терапию, выявлены признаки цитотоксического эффекта ПТП на мононуклеары. Возможно, развивающаяся при этом вторичная иммуносупрессия не позволяет получить полный эффект этиотропной терапии.

Больные группы 4 получали пероральный препарат «Корень солодки» в виде сиропа по 15 мл 4 раза в сутки в течение всего курса интенсивной фазы химиотерапии. Данный препарат обладает так же отхаркивающим действием, что положительно сказывалось на разрешении бронхолегочного синдрома и улучшало состояние больных.

В этой группе наблюдали понижение коэффициента деструкции мембран до $11,92 \pm 1,1$. Данное значение оставалось достоверно ниже, чем у здоровых и пациентов больных туберкулезом легких до начала лечения ($p < 0,01$), однако так же было достоверно выше, чем у пациентов, не получавших препараты, содержащие ГК ($p < 0,01$). В группе 4 было выявлено понижение холестерин-фосфолипидного отношения до $0,94 \pm 0,1$, что при-

Холестерин-фосфолипидное отношение и коэффициент деструкции мембран

Сравниваемые группы	n	Наименование коэффициентов		Абацилирование %
		СХ/ФЛ	ФХ ² /СМ х ЛФЛ	
Группа 1	36	0,75 ± 0,1	14,26 ± 1,5	-
Группа 2	308	0,93 ± 0,1	14,93 ± 1,2	-
Группа 3	184	1,01 ± 0,1	6,74 ± 0,4	62,0%
Группа 4	76	0,94 ± 0,1	11,92 ± 1,1	72,4%
Группа 5	48	0,70 ± 0,1	24,49 ± 2,1	81,3%

ближается к значению у пациентов группы 2, но достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). При этом уровень ПТП в мононуклеарах остался неизменным и достоверно не отличался от соответствующего показателя в группе 3. Таким образом, можно говорить о положительном эффекте ГК на мембраны мононуклеаров, улучшении их функциональной активности и повышении иммунологической резистентности, не связанном с уровнем ПТП. Это так же подтверждается процентом абациллирования в группе 4, который составил 73%, что достоверно выше, чем в группе 2 ($p < 0,01$).

В группе 5 использовали препарат, содержащий ГК «Фосфоглив®» в двух формах: парентеральной и пероральной. В течении первых 20 сут больные получали фосфоглив в виде раствора для внутривенных инъекций. Разовая доза содержала 120 мг фосфатидилхолина и 60 мг ГК. Далее переходили на пероральное введение фосфоглива: по 2 капсулы 4 раза в сутки в течении всего срока интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Наличие в препарате липидной фракции фосфатидилхолина создавало условия для более быстрого восстановления мембран иммуноцитов, а также оказывало положительный эффект на состояние гепатобилиарной системы.

В данной группе наблюдали значительное повышение коэффициента деструкции мембран в группе 5 до $24,49 \pm 2,1$, что достоверно выше по сравнению с аналогичным значением в остальных группах ($p < 0,01$). Холестерин-фосфолипидное отношение так же достоверно отличалось от данного отношения в других группах ($p < 0,01$) и составило $0,70 \pm 0,1$. Данные значения лучше соответствующих показателей не только у пациентов группы 2, но и у пациентов группы 1. Это объясняется тем, что в состав фосфоглива кроме ГК входил фосфатидилхолин, непосредственно влияющий на липидный спектр. Кроме того, в первой фазе лечения препарат вводился внутривенно, а это значительно повышало биодоступность ГК и способствовало более выраженному иммуностропному эффекту. В группе 5 был выявлен наибольший процент аба-

циллирования, составивший 81,3%, что достоверно выше соответствующего показателя в группах 3 и 4 ($p < 0,01$), при этом содержание ПТП в мононуклеарах оставалось неизменным и достоверно не отличалось от группы 3 и 4.

Таким образом, у больных с очаговым и инфильтративным туберкулезом легких, при лечении по первому стандартному режиму, назначение перорального препарата «Корень солодки», содержащего глицирризиновую кислоту, позволило уменьшить выраженность деструкции мембран мононуклеаров, при неизменной концентрации в них противотуберкулезных препаратов, а назначение комбинации парентеральной и пероральной формы препарата «фосфоглив» содержащего глицирризиновую кислоту и фосфатидилхолин позволило значительно улучшить липидный спектр и структуру мембран мононуклеаров. Это сопровождалось повышением эффективности химиотерапии по признаку абациллирования в конце интенсивной фазы основного курса с 62,0% до 72,4% и 81,3% соответственно.

Выводы

У больных туберкулезом легких, получающих этиотропную терапию, выявлены признаки деструкции мембран мононуклеаров связанные с накоплением в них изониазида и пипразинамида.

Назначение препаратов, содержащих глицирризиновую кислоту, патогенетически обосновано и позволяет улучшить состояние мембран мононуклеаров, за счет этого снизить нежелательный мембранотоксический эффект противотуберкулезных препаратов первого ряда.

При использовании препарата «Корень солодки» у больных очаговым и инфильтративным туберкулезом легких наблюдалось повышение эффективности этиотропной терапии по признаку абациллирования в конце интенсивной фазы основного курса химиотерапии с 62,0% до 72,4%, а использование препарата «Фосфоглив®» до 81,3%.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева И.И., Курышева С.В., Егорова И.И. *Статистика*. М.; Проспект, 2015.
2. Ипатова О.М. *Фосфогливы: механизм действия и применение в клинике*. М.; Издательство; 2005.
3. Лысов А.В., Мордык А.В., Затворницкий В.А., Кондра А.В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006; (9): 45-4.
4. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. *Биохимия человека*. М.; Мир, 1993.
5. Мишин В.Ю. Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. *Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии*. М.; Компьютербург, 2004.
6. Полянская Е.М. *Определение противотуберкулезных препаратов методом ВЭЖХ для оценки их фармакокинетики и анализ её соответствия генетическим предикторам у больных туберкулезом лёгкого*. Магистерская диссертация.
7. Рясенский Д.С., Макаров В.К. Применение компьютерных программ для денситометрии липидного состава крови. *Фармация*. 2008; (1): 5-3.
8. Серебрякова В.А., Васильева О.А., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Стрелис А.К. и др. Пролиферативный и секреторный ответ мононуклеарных лейкоцитов на комбинированное воздействие этамбутола и микобактериального антигена. *Медицинская иммунология*. 2009; (11): 153-7
9. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; (5): 42-3
10. Толстик Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицерризиновая кислота. *Биоорганическая химия*. 1997; (9): 691-10.
11. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., Шерстнев С.В., Цветков А.И. Мульти дисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; (1): 34-8
12. Kozhanova, L.A. *Determination of anti-tuberculosis drugs in human serum by HPLC // Proceedings of 8-th Analytical Russian-German-Ukrainian Symposium (ARGUS): Monograph series of the international conferences on analytical chemistry. 31 August – 5 September 2003. Hamburg, 2003. P.79-4*
3. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatvornitsky V.A., Kondrya A.V. About adverse neurotoxic reactions during chemotherapy of tuberculosis and their treatment. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2006; (9): 45-4. (in Russian)
4. Marie R., Grenner D., Mayes P., Rodwell V. *Human biochemistry [Biokhimiya cheloveka]*. Moscow; Mir; 1993. (in Russian)
5. Mishin V.Yu. Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. Side effect of anti-tuberculosis drugs with standard and individualized chemotherapy regimens [Pobochnoe deystvie protivotuberkulyoznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii]. Moscow; Computerburg; 2004. (in Russian)
6. Polyanskaya E.M. Determination of anti-TB drugs by HPLC to assess their pharmacokinetics and analysis of its compliance with genetic predictors in patients with pulmonary tuberculosis. Master's dissertation. P.66 (in Russian)
7. Riasenskii D.S., Makarov V.K. Application of computer programs for densitometry of lipid composition of blood. *Farmatsiya*. 2008; (1): 5-3. (in Russian)
8. Serebryakova V.A., Vasilyeva O.A., Urazova O.I., Novitsky V.V., Voronkova O.V., Strelis A.K. et al. The proliferative and secretory response of mononuclear leukocytes to the combined effects of ethambutol and mycobacterial antigen. *Meditinskaya immunologiya*. 2009. (11): 153-7 (in Russian)
9. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Unwanted adverse reactions to the mainstream TB drugs. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; (5): 42-3 (in Russian)
10. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Schulz E.E., Pokrovsky A.G. Glycyrhizinic acid. *Bioorganicheskaya khimiya*. 1997; (9): 691-10 (in Russian)
11. Sherstneva TV, Skornyakov S.N., Podgaeva V.A., Sherstnev S.V., Tsvetkov A.I. Multi-disciplinary approach in the work on building adherence to treatment of tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; (1): 34-8 (in Russian)
12. Kozhanova, L.A. Determination of anti-tuberculosis drugs in human serum by HPLC // Proceedings of 8-th Analytical Russian-German-Ukrainian Symposium (ARGUS): Monograph series of the international conferences on analytical chemistry. 31 August – 5 September 2003. Hamburg, 2003. P.79-4

Поступила 06.06.2019

Принята в печать 30.09.2019

Сведения об авторах:

Гришкина Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии; **Асеев Александр Владимирович**, доктор мед. наук, зав. каф. фтизиатрии.

REFERENCES

1. Eliseeva I.I., Kuryshva S.V., Egorova I.I. *Statistics [Statistika]*. Moscow; Prospekt, 2015. (in Russian)
2. Ipatova O.M. *Phosphogliv: mechanism of action and applica-*