

Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом

Е. П. МЫШКОВА¹, С. В. СКЛЮЕВ^{1,2}, Е. М. ЖУКОВА¹, Д. В. КРАСНОВ^{1,2}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность применения препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое включено 69 пациентов с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, с наличием респираторных жалоб и изменений трахеобронхиального дерева по данным фиброbronхоскопии. Всем пациентам проводили полное клинико-функциональное обследование, а также посредством анализа опросников рассчитывали индекс одышки по mMRC, определяли тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Пациенты были рандомизированы в две группы. Основную составили 30 человек; дополнительно к противотуберкулезной терапии они получали через небулайзер ингаляции препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, по 5 мл 2 раза в сутки 10 дней подряд, 20 процедур. Группа контроля (39 человек) получала индивидуальную химиотерапию согласно чувствительности возбудителя со стандартным муколитическим лечением. Обследование проводили до курса мукоактивного препарата (I визит), затем по окончании курса – через 10 сут (II визит) и через 30 сут (III визит) от момента включения в исследование. Значимость различий (*p*) определяли при *p* < 0,05 с помощью χ^2 Пирсона, точного теста Фишера, *u*-критерия Манна – Уитни, парного теста Вилкоксона.

Результаты. Отмечено повышение эффективности лечения больных данной категории по критериям: исчезновение или уменьшение респираторных симптомов (на 10-е сут от начала лечения), раннее купирование воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве [на 30-й день от начала лечения у 24 (73,4%) в основной группе, у 10 (25,1%) – в группе сравнения (RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90)].

Ключевые слова: мукоактивная терапия, деструктивный туберкулез легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, воспаление трахеобронхиального дерева

Для цитирования: Мышкова Е. П., Склюев С. В., Жукова Е. М., Краснов Д. В., Петренко Т. И. Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-31-36>

Experience of using a combination mucoactive drug during chemotherapy in patients with MDR/XDR tuberculosis

Е. П. MYSHKOVA¹, S. V. SKLYUEV^{1,2}, E. M. ZHUKOVA¹, D. V. KRASNOV^{1,2}, T. I. PETRENKO^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of the medication containing a 7% NaCl solution and 0.1% sodium hyaluronate in patients with destructive pulmonary tuberculosis and multiple/extensive drug resistance (MDR/XDR) and inflammatory changes in the tracheobronchial tree.

Subjects and methods. A prospective randomized controlled study was carried out, which included 69 patients with destructive pulmonary tuberculosis and MDR/XDR and respiratory complaints and changes in the tracheobronchial tree detected by fibrobronchoscopy. All patients underwent a complete clinical and functional examination, and by analyzing the questionnaires, the mMRC dyspnea index was calculated, the CAT test was performed, and the response to treatment was assessed using the Likert scale. The patients were randomly divided into two groups. The main group included 30 patients; in addition to anti-tuberculosis therapy, through a nebulizer, they received inhalation with the solution containing 7% NaCl and 0.1% sodium hyaluronate, 5 ml 2 times a day for 10 consecutive days, 20 inhalations. The control group (39 people) received individual chemotherapy according to the resistance profile with standard mucolytic treatment. The examination was carried out before the course with the mucoactive drug (visit I), then at the end of the course – after 10 days (visit II) and after 30 days (visit III) from the moment of inclusion in the study. The significance of differences (*p*) was determined at *p* < 0.05 using χ^2 Pearson, Fisher's exact test, Mann-Whitney test, and paired Wilcoxon test.

Results. There was an increase in the effectiveness of treatment of patients in this category according to the following criteria: disappearance or decrease of respiratory symptoms (on the 10th day from the start of treatment), early regression of inflammatory changes in the tracheobronchial tree (on the 30th day from the start of treatment in 24 (73.4%) patients in the main group, in 10 (25.1%) patients in the comparison group (RR = 3.34; 95% CI 2.78-3.90)].

Key words: mucoactive therapy, destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR, inflammation of the tracheobronchial tree

For citations: Myshkova E.P., Sklyuev S.V., Zhukova E.M., Krasnov D.V., Petrenko T.I. Experience of using a combination mucoactive drug during chemotherapy in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 31-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-31-36>

Для корреспонденции:
Мышкова Елена Павловна
E-mail: myshkova@ngs.ru

Correspondence:
Elena P. Myshkova
Email: myshkova@ngs.ru

Несмотря на возможности современных режимов химиотерапии (ХТ), увеличивается число больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких (ТЛ) с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [4]. МЛУ/ШЛУ-туберкулез, как правило, сочетается с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева [1, 6].

Бронхиальная обструкция часто сопутствует ТЛ. Нарушение дренажной функции бронхов способствует сохранению «резервуара» инфекции, оказывает отрицательное влияние на репаративные процессы [2, 10]. Опыт применения муколитиков в качестве препаратов патогенетической направленности при туберкулезе недостаточен. Мукоактивные препараты условно делят на две группы. К группе истинных муколитиков, которые нормализуют вязкоэластические свойства бронхиального секрета, относятся генно-инженерный муколитик дорназа-альфа, N-ацетилцистеин и амброксол гидрохлорид. К группе гиперосмолитиков – гипертонический раствор хлорида натрия и ингаляционный маннитол, их прием позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, ускорив тем самым продвижение слизи по дыхательным путям [5].

Российские и международные исследования показали хорошие результаты применения гипертонической солевой терапии в лечении больных с неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы [3, 8, 9, 11–14]. Перспективным направлением в клинической медицине является ингаляционное применение комбинированных мукоактивных препаратов. Доказано, что препараты на основе комбинации гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты оказывают положительное влияние на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению, улучшают мукоцилиарный клиренс, функцию легких, а также обладают противовоспалительным действием [15, 16, 17].

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия (ГГ), у больных деструктивным ТЛ с МЛУ/ШЛУ и воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы

Исследование проспективное рандомизированное контролируемое проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, в которое было включено 69 пациентов с ТЛ с МЛУ/ШЛУ.

Критерии включения: пациенты с наличием респираторных жалоб (кашель с трудно отделяемой мокротой, одышка), ТЛ в фазе распада с

МЛУ/ШЛУ МБТ с длительностью заболевания более 6 мес., воспалительных изменений трахеобронхиального дерева, выявленных при бронхоскопии, приверженности к лечению. Критерии не включения: ВИЧ-положительный статус, беременность, кормление грудью, эмпиема плевры, бронхоплевроторакальные свищи, наличие трех и более эпизодов респираторной инфекции в течение последних 12 мес. или эпизода респираторной инфекции менее чем за 30 дней до начала исследования, острая коронарная недостаточность и/или неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое > 100 мм рт. ст.).

Всем пациентам проводили клиническое, эндоскопическое обследование, анализировали полученные данные опросников: mMRC, тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Результаты пациентов оценивали в контрольных точках: включение в исследование (I визит), через 10 сут (II визит) и через 30 сут (III визит). После одобрения больного для участия в исследовании и рандомизации проводился осмотр врачом-пульмонологом с назначением симптоматической терапии в соответствии с результатом рандомизации.

Для оценки степени воспаления бронхов проводили фибробронхоскопию (I и III визиты). При фибробронхоскопии визуально оценивали степень и характер воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева. Воспалительные изменения в бронхах описывали по классификации М. В. Шестериной [7], различая по характеру процесса (катаральный, гнойный), по локализации (диффузный одно- и двусторонний, ограниченный), по степени воспаления (1, 2, 3-я степени).

Всем пациентам проводили противотуберкулезную терапию (ПТТ) с учетом лекарственной устойчивости возбудителя согласно приказу Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г., большинство (40 (57,9%) из 69) пациентов получали лечение по V режиму ХТ, остальные – по IV режиму.

Пациенты были рандомизированы в основную группу ($n = 30$) и группу сравнения ($n = 39$). Пациенты основной группы, кроме противотуберкулезной ХТ, получали через небулайзер ингаляции препарата, содержащего гипертонический раствор NaCl (7 мг) с гиалуроновой кислотой (490 мг) 2 раза в день: через 2 ч после приема противотуберкулезных препаратов утром и через 1 ч после ужина. Лечение проводили 10 дней подряд. Пациенты группы сравнения получали ХТ согласно лекарственной чувствительности возбудителя со стандартным муколитическим лечением.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019, Statistica 10.0 и SPSS 22.0. При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая, стандартная ошибка сред-

ней ($X \pm m$). Нормальность распределения определяли по тесту Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий (p) рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона, u -критерия Манна – Уитни (U), парного теста Вилкоксона (W), анализа выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 5, использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 35 (50,7%), женщин – 34 (49,3%). Возраст пациентов – от 18 до 66 лет. Продолжительность лечения ТЛ до момента включения в исследование составила от 6 мес. до 1 года у 42 (60,9%), от 2 до 5 лет – у 19 (27,5%), более 5 лет – у 8 (11,6%) пациентов.

Клинические формы ТЛ были: инфильтративная – у 37 (53,6%), фиброзно-кавернозная – у 20 (29,0%), диссеминированная – у 12 (17,4%). У 49 (71,01%) пациентов специфический процесс характеризовался как распространенный двусторонний. У всех 69 (100%) пациентов отмечались распад легочной ткани и бактериовыделение. МЛУ МБТ выявлена у 63% пациентов, ШЛУ МБТ – у 37%. По клиническим формам туберкулеза, распространенности процесса и характеру лекарственной устойчивости МБТ у пациентов обе группы сопоставимы. Сопутствующие заболевания были у 61 (88,4%) больного, у 37 (53,6%) из них отмечались по 2 или 3 сопутствующих заболевания. Преобладали (52; 75,4%) пациенты с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы: ХОБЛ – у 23 (44,2%) пациентов, вторичный бронхообструктивный синдром – у 10 (19,2%), бронхоэктазы – у 19 (36,5%). По спектру и частоте сопутствующих заболеваний между группами значимых различий не выявлено.

Все больные обеих групп имели респираторные жалобы. Редкий малопродуктивный кашель был у 16 (53,3%) пациентов основной группы и у 21 (53,8%) – группы сравнения, продуктивный кашель – у 14 (46,7%) и у 18 (46,2%) по группам соответственно.

Через 10 дней лечения (на II визите) выявлено, что в основной группе (завершен курс препарата ГГ) редкий малопродуктивный кашель купирован у всех больных, частый продуктивный кашель сохранялся у 5 (6%) пациентов, при этом его интенсивность и частота значительно снизились. Средний срок купирования респираторных симптомов в основной группе составил $8,93 \pm 2,90$ дня, что на $32,95 \pm 4,83$ дня меньше, чем в группе сравнения [$p < 0,001$, Log Rank (Mantel-Cox)], рис. 1. Пациенты основной группы указывали, что уже после 2-3 ингаляций почувствовали облегчение дыхания, улучшение отхождения мокроты, уменьшение ча-

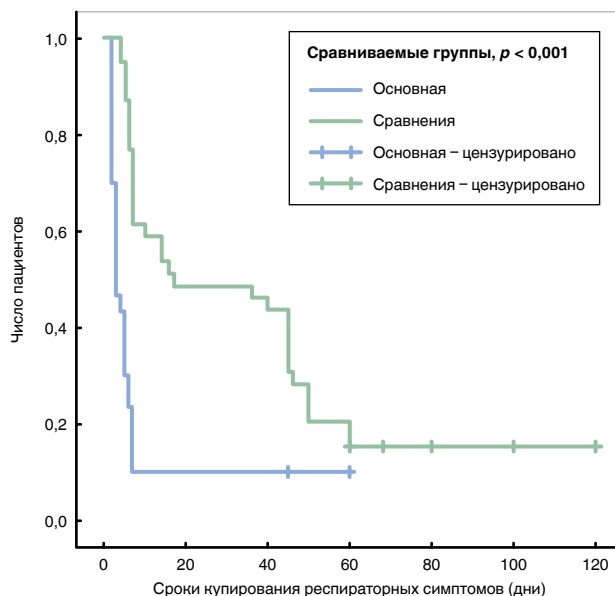


Рис. 1. Динамика купирования респираторных симптомов на фоне лечения в обеих группах

Fig. 1. Changes in the relief of respiratory symptoms during treatment in both groups

стоты кашля, возможность непрерывного сна и повышение переносимости физической нагрузки. В группе сравнения на II визите у 16 (41,01%) пациентов сохранялся редкий малопродуктивный кашель, у 14 (35,9%) – частый продуктивный кашель.

При оценке данных заполняемых опросников выявлено, что в основной группе установлено значимое снижение баллов опросников уже ко II визиту исследования ($p < 0,001$, W). В последующем (на III визите) дальнейшее снижение баллов сохранялось ($p = 0,025$, W), что свидетельствует об улучшении самочувствия пациентов. В группе сравнения также отмечалось снижение баллов: значимые различия показателей опросников зафиксированы уже на II визите, но индекс одышки по шкале mMRC стал меньше только к III визиту. Динамика данных представлена в таблице.

Анализ с помощью шкалы Ликерта ответов пациентов о полученном лечении показал, что в основной группе из 30 пациентов терапию положительно оценили 28 (93,3%) пациентов, 3 (10%) – как «немного лучше», 25 (83,3%) – «значительно лучше», лишь 2 (6,7%) не отметили изменений. За этот период в группе сравнения из 39 пациентов положительную динамику отмечали 30 (76,9%) пациентов ($p = 0,58$, χ^2): 10 (25,6%) – как «немного лучше», 20 (51,3%) – «значительно лучше», 9 (23,1%) – не отметили изменений. Таким образом, число пациентов, оценивающих эффект от терапии как «значительно лучше», статистически значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения (25/30 и 20/39; $p = 0,03$, χ^2).

При эндоскопическом исследовании диффузное поражение бронхов диагностировано у всех

Таблица. Данные используемых опросников ($X \pm m$) в динамике
Table. Changes in the data of the used questionnaires ($X \pm m$)

Параметры	I визит		II визит		III визит	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Одышка по шкале mMRC, баллы	1,60 ± 0,12	1,79 ± 0,12	1,10 ± 0,13 ^I	1,74 ± 0,13	0,93 ± 0,13 ^I	1,23 ± 0,07 ^{I,II}
p U	0,38		0,003		0,001	
CAT, баллы	18,87 ± 1,16	19,10 ± 1,18	13,63 ± 1,13 ^I	18,36 ± 1,12 ^I	11,40 ± 1,67 ^{I,II}	14,77 ± 0,97 ^{I,II}
p U	0,94		0,006		0,026	

Примечание: ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, выявлены внутригрупповые значимые различия: по показателями шкалы mMRC в группе сравнения между I-III визитами ($p < 0,001$, W), II-III визитами ($p < 0,002$, W); в основной группе уже между I-II визитами ($p < 0,001$, W), по показателями шкалы CAT в каждой из групп между показателями всех визитов I-II, I-III, II-III ($p < 0,05$, W)

69 (100%) больных. Диффузный катаральный эндобронхит 1-й степени в основной группе – у 28 (93,3%), в группе сравнения – у 37 (94,9%) пациентов, диффузный атрофический эндобронхит 1-й степени воспаления – у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 2 (5,1%) – группы сравнения. Деформация бронхов отмечена у 10 (33,3%) пациентов основной группы и у 12 (30,8%) – группы сравнения. Локальные воспалительные изменения – у 26 (86,7%) и у 32 (82,1%) пациентов основной и группы сравнения ($p = 0,89$; χ^2). Из них дренажный гнойный эндобронхит 1-2-й степени диагностирован у 20 (66,7%) и 32 (82,1%) пациентов ($p = 0,57$; χ^2), локальный катаральный эндобронхит различной степени воспаления – у 6 (20,0%) и у 8 (20,5%) пациентов основной и группы сравнения соответственно. Динамика воспалительных изменений бронхиального дерева представлена на рис. 2.

При контрольной бронхоскопии на III визите отмечено сохранение воспалительных локальных изменений бронхов у 4 (13,3%) пациентов основной группы и у 27 (69,2%) – группы сравнения ($p = 0,025$, ТТФ, RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90), значимо увеличилось число пациентов с заключением «без патологии». При анализе выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера, где в качестве исхода случая использовали срок купирования воспалительных изменений в бронхиальном дереве, выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами: увеличение сроков купирования воспалительных изменений бронхов и уменьшение числа успешных случаев в группе сравнения [$p = 0,001$ (Log Rank (Mantel-Cox))].

Закключение

Включение в качестве дополнительной терапии комбинированного препарата ГГ в ПТТ способствует

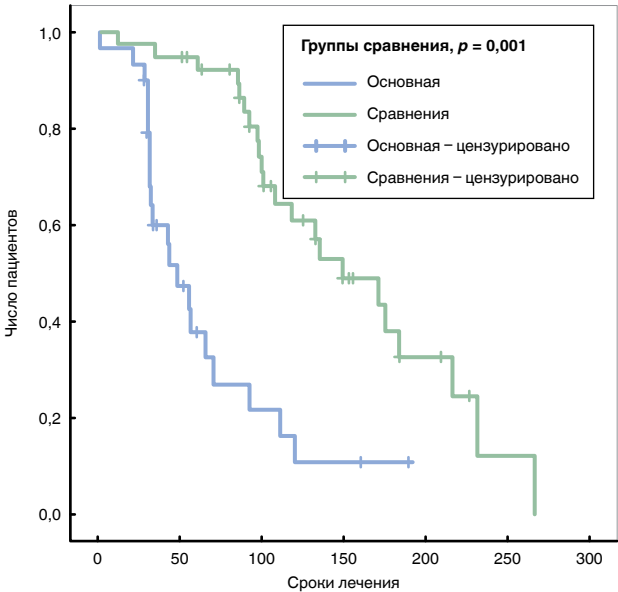


Рис. 2. Динамика воспалительных изменений трахеобронхиального дерева у пациентов обеих групп
Fig. 2. Changes in the inflammatory changes of the tracheobronchial tree

ет повышению эффективности лечения воспалительных изменений трахеобронхиального дерева ($p = 0,025$, ТТФ, RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90) у больных ТЛ с МЛУ/ШЛУ МБТ.

В группе пациентов, получавших ГГ, по сравнению с контролем, отмечены укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания в 3 раза [$p < 0,001$, Log Rank (Mantel-Cox)], увеличение частоты случаев купирования клинических проявлений (ОШ = 16,67 95%-ный ДИ 12,85-20,48).

Препарат ГГ имеет хороший профиль безопасности и переносимости, ни в одном случае не потребовалась его отмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Жукова Е. М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 72-74.
2. Жукова Е. М., Баранчукова А. А. Оптимизация выявления хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 62-63.
3. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы // Терапевтический архив. - 2017. - № 8. - С. 118-120.
4. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. - Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. - 62 с.
5. Петрова Д. В., Рудакова Д. М., Реутская Е. М., Петаева Е. М., Соснова О. Л., Михель С. Д., Кытманова С. И., Митусова И. В., Попова Ю. А. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 44-47.
6. Серов О. А., Колпакова Т. А. Диффузные изменения бронхов у больных туберкулезом легких, нуждающихся в резекционном хирургическом лечении // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 137-138.
7. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. - М.: ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.
8. Шерман В. Д., Одинаева Н. Д., Черняк А. В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб® и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом // Siberian Medical Review. - 2019. - № 2. - С. 102-106. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-102-106.
9. Gao P, Gibson P. G., Zhang J, He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD // Clin. Respir. J. - 2013. - Vol. 7, № 1. - P. 101-109.
10. Geldenhuys H. D., Kleynhans W., Buckerfield N., Tameris M., Gonzalez Y., Mahomed H., Hussey G., Hanekom W., Hatherill M. Safety and tolerability of sputum induction in adolescents and adults with suspected pulmonary tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2012. - Vol. 31, № 4. - P. 529-537.
11. Herro-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. - 2018. - Vol. 31, № 5. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
12. Kellett F., Robert N. M. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis // Respir. Med. - 2011. - № 105. - P. 1831-1835.
13. Krishtafovich A. A., Puchkova T. V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. - 2003. - № 10. - P. 17-20 (in Russian).
14. Tarrant B. J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis // Respiriology. - 2017. - № 22. - P. 1084-1092.
15. Turino G. M., Cantor J. O. Hyaluronan in respiratory injury and repair // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - № 167. - P. 1169-1175.
16. Venge P., Pedersen B., Hakansson L., Hallgren R., Lindblad G., Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - № 153. - P. 312-316.
17. Zahm J. M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue // Matrix Biol. - 2011. - Vol. 30, № 7-8. - P. 389-395.
1. Zhukova E.M. Impact of leading specific and non-specific factors on the development of bronchial obstruction in respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 72-74. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Baranchukova A.A. Optimization of detection of chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 62-63. (In Russ.)
3. Ignatova G.L., Antonov V.N. New opportunities of inhalation therapy in inflammatory respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 8, pp. 118-120. (In Russ.)
4. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Izdatelsko-Poligraficheskii Tsentr NGMU Publ., 2019, 62 p.
5. Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Mikhel S.D., Kytmanova S.I., Mitusova I.V., Popova Yu.A. Experience of using inhaled hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, no. 4, pp. 44-47. (In Russ.)
6. Serov O.A., Kolpakova T.A. Diffusive bronchial changes in pulmonary tuberculosis patients in need of surgery resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 137-138. (In Russ.)
7. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthysiology. National guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
8. Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Study of the efficacy and tolerability of the Gianeb® medical device and 7% NaCl hypertonic solution in children with cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*, 2019, no. 2, pp. 102-106. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-2-102-106.
9. Gao P, Gibson P.G., Zhang J, He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin. Respir. J.*, 2013, vol. 7, no. 1, pp. 101-109.
10. Geldenhuys H.D., Kleynhans W., Buckerfield N., Tameris M., Gonzalez Y., Mahomed H., Hussey G., Hanekom W., Hatherill M. Safety and tolerability of sputum induction in adolescents and adults with suspected pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 4, pp. 529-537.
11. Herro-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2018, vol. 31, no. 5, doi: 10.1089/jamp.2017.1443.
12. Kellett F., Robert N.M. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.*, 2011, no. 105, pp. 1831-1835.
13. Krishtafovich A.A., Puchkova T.V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2003, no. 10, pp. 17-20 (In Russ.).
14. Tarrant B.J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017, no. 22, pp. 1084-1092.
15. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 167, pp. 1169-1175.
16. Venge P., Pedersen B., Hakansson L., Hallgren R., Lindblad G., Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, no. 153, pp. 312-316.
17. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix Biol.*, 2011, vol. 30, no. 7-8, pp. 389-395.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Мышкова Елена Павловна

врач-фтизиатр 2-го туберкулезного легочного отделения.
Тел.: 8 (383) 203-83-57.
E-mail: myshkova@ngs.ru

Скляев Сергей Валерьевич

кандидат медицинских наук,
заведующий эндоскопическим отделением.
E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,
заместитель директора по клинике.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
E-mail: info@nsk-niit.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Elena P. Myshkova

Phthisiologist of the 2nd Pulmonary Tuberculosis Department.
Phone: +7 (383) 203-83-57.
Email: myshkova@ngs.ru

Sergey V. Sklyuev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: sklyuev.sergey@gmail.com

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Email: info@nsk-niit.ru

Поступила 19.09.2019

Submitted as of 19.09.2019