

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.4](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.4)

Ю. В. Просветов, А. Ю. Гусарова, С. С. Барінов, А. В. Гусарова

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

Yu. V. Prosvetov, A. Yu. Gusarova, S. S. Barinov, A. V. Gusarova

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

КОРЕКЦІЯ ДЕЯКИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Correction of some side effects to anti-tuberculosis therapy in modern conditions

Реферат

Введення. Туберкульоз не ліквідовано в жодній країні світу. Провідне місце в цій боротьбі відіграє хіміотерапія. В останні два десятиліття суттєво зріс рівень резистентного до протитуберкульозних препаратів туберкульозу, що сприяло зростанню загальної кількості побічних реакцій, часто важких та поширених.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування та якості життя хворих на туберкульоз легень, на підставі наукового обґрунтування і розробки способів медикаментозної корекції токсичних побічних реакцій (ПР) протитуберкульозної терапії.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 818 випадків ускладнень від застосування протитуберкульозних препаратів (ПТП), які зафіксовані у пацієнтів, що лікувалися в умовах Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру впродовж 2012–2016 рр. Реєстрація випадків ПР з роками зростала, що було пов'язано із підвищенням уваги до фармаконагляду.

Результати. При лікуванні пацієнтів на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до ПТП побічні реакції виникли у 48,8% випадках, при хіміорезистентних формах – у 51,2%. З ускладненнями на ПТП переважали хворі з резистентними формами процесу, що були віднесені до 4 категорії лікування. Їх частка склала 55,1%, що на 10,2% більше, ніж хворих зі збереженою чутливістю. У структурі ПР переважали гепатотоксичні реакції – 36,0%, які найчастіше (28,0%) були пов'язані зі застосуванням піразинамиду та які приходили до норми від застосування

Abstract

Introduction. Tuberculosis has not been eradicated in any country in the world. Chemotherapy plays a leading role in this fight. In the last two decades, the level of chemoresistant tuberculosis has increased significantly, contributing to an increase in the total number of side effects, often severe and widespread.

Purpose of the study. Improving the effectiveness of treatment and quality of life of TB patients. This is based on scientific substantiation and development of methods for drug correction of toxic side effects of anti-TB therapy.

Materials and methods. 818 cases of complications from the use of anti-TB therapy were analyzed among patients treated at Zaporizhzhia Regional Clinical TB Dispensary between 2012 and 2016. Side effects increased over these years, due to an increased attention to pharmacovigilance.

Results. During the treatment of patients with pulmonary TB with preserved sensitivity to anti-TB therapy, side effects occurred in 48,8% of cases and in chemoresistant forms 51,2%. Patients with resistant forms of the process which were assigned to the 4th category of treatment predominated with complications of anti-TB therapy. Their percentage was 55,1%, which was 10,2% more than patients with preserved sensitivity. The structure of side effects was dominated by hepatotoxic reactions (36,0%) which were most often (28,0%) associated with the use of pyrazinamide and later returned to normal from the use of ademethionine. In total, the use of pyrazinamide resulted in 40,4% of cases of side effects.

адеметіоніну. Всього від використання піразинаміду виникло 40,4% випадків ПР.

Висновки. Курсове застосування адеметіоніну сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників, регресії симптомів токсичного ураження печінки, підвищує якість життя хворих на хіміорезистентний туберкульоз з токсичними побічними реакціями, що суттєво скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, підвищує ефективність лікування та комплаєнтність хворих.

Ключові слова: туберкульоз, терапія, побічні реакції.

Conclusions. The course of ademethionine helps to normalize clinical and laboratory parameters, regression of symptoms of toxic liver disease and improves the quality of life of patients with chemoresistant tuberculosis with toxic side effects of anti-TB therapy, which significantly reduces the length of hospital stay and increases treatment efficiency with compliance.

Keywords: tuberculosis, therapy, side effects.

ВСТУП

Туберкульоз на даний час не ліквідовано в жодній країні світу. Сталася непрогнозована ситуація. Інфекція вийшла з-під контролю. Причиною такої ситуації стало передчасне послаблення боротьби з цією недугою багатьма урядами світу. Зараз третина населення світу інфікована мікобактеріями туберкульозу. Протягом життя захворіти на активну форму туберкульозу здатна кожна десята людина. Від цієї хвороби в світі кожні 10 секунд помирає одна особа, а кожні 4 секунди одна людина стає хворою на цю інфекцію. Понад 1% населення земної кулі щорічно інфікується туберкульозом.

Світовий медичний загал поставив перед собою амбітне завдання – подолання епідемії туберкульозу (ТБ) у світі. Медики України не залишилися осторонь цієї проблеми і вважають подолання епідемії туберкульозу в державі однією з провідних завдань сьогодення. Задля вирішення цієї мети вдосконалюються різні методи діагностики та лікування. Провідне місце в цій боротьбі відіграє хіміотерапія (ХТ) [11]. Незважаючи на значні здобутки сучасної фтизіатрії, відсоток хворих, що успішно завершують лікування, залишається незадовільним. Так, успішне лікування нового випадку, за даними звіту Глобального контролю за туберкульозом 2019 р., повинно становити 85%. Стосовно ж лікарсько-стійкого туберкульозу (МЛС-ТБ) цей показник не перевищує 56% [12].

З виникненням МЛС-ТБ, особливо в 90-х роках ХХ століття, з'явилась необхідність у застосуванні протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду та препаратів резерву [1]. Це сприяло зростанню загальної кількості побічних реакцій (ПР), нерідко важких та поширених, частота яких при застосуванні цих препаратів сягала 85–97%. Відомо, що вищезазначені препарати, окрім того, ще й менш ефективні та більш токсичні для хворих. Значний рівень побічних реакцій на ПТП II ряду та резерву негативно впливає на якість життя хворих. Окрім негативних соціально-побутових факторів та

некомплаєнтності хворих, незадовільна переносимість ПТП займає провідне місце серед предикторів невдачі лікування хворих на туберкульоз [2, 5, 8, 9]. Виникнення ПР залежить також і від наявності супутніх захворювань, що спостерігається у 69–82% пацієнтів [6].

У 2/3 хворих на туберкульоз лікування ускладнюється різними за важкістю та патогенезом ПР. Ці реакції на ПТП є найпоширенішою причиною формування неповноцінних схем лікування. Переривання хіміотерапії (ХТ) при лікуванні ТБ може сягати 11,3%, що пов'язують як із соціальними факторами, так й з незадовільною переносимістю ПТП [7]. Це сприяє набуттю хіміорезистентності, поширенню її спектру та формуванню невиліковних форм ТБ. Існують дані, які вказують на те, що виникнення двох чи більше ПР є фактором, які гальмують знебацелення [1].

Структура побічних реакцій на ПТП за клінічними проявами є неоднорідною. Визначити препарат, який став причиною ПР, достатньо складно. У структурі ПР значну питому вагу складають ускладнення з боку травної системи, зокрема гепатотоксичні реакції, серед яких 36–54% припадає на неспецифічний реактивний гепатит та 16–28% – на медикаментозний гепатит [6, 9].

Туберкульозний процес та довготривалий прийом антимікобактеріальної терапії (АМБТ), особливо у хворих з незадовільною переносимістю ліків, призводить до виникнення окислювального стресу, розвитку ендогенної інтоксикації, ушкодженню клітинних мембран внутрішніх органів, зростанню симпатикотонії та загального напруження структур вегетативної нервової системи, що порушує реактивні та адаптивні механізми організму [8].

У разі інтенсифікації вільно-радикального перекисного окислення (ВРПО) пошкоджуються білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти власних тканин організму. Існує достатньо робіт, що присвячені перекислому окисленню ліпідів (ПОЛ). Поряд з цим, треба відзначити вагому роль у розвитку змін в різних органах, які пов'язані з утворенням продуктів окислювальної модифікації білків

(ОМВ) – перекісного окислення білків (ПОБ). Продукти фрагментації окислювальних білків, як і самі модифіковані білки, мають надзвичайно негативне спрямування та виступають у ролі маркерів ендогенної інтоксикації [3]. Проте, роль цих патогенетичних механізмів у виникненні токсичних побічних реакцій (ТПР) вивчена ще недостатньо.

Врівноважує оксидативні процеси система антиоксидантного захисту (АОЗ), стан якої може оцінюватися за рівнем токоферолу, каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази, церулоплазміну та інших ферментних і неферментних антиоксидантів крові. Щодо забезпечення АОЗ, звертає на себе увагу також тіол-дисульфідні сполуки. До них відносять глутатіон (трипептид, який утворений цистеїном, глютаміном та гліцином), SH- та SS-групи білків та ферменти – глутатіонтрансфераза (знешкоджує ксенобіотики), глутатіонпероксидаза (знешкоджує радикали) і глутатіонредуктаза (відновлює глутатіон). У фізіологічних умовах ця система чітко врівноважена. При вираженому оксидативному стресі можливе зрушення в системі SH/SS у бік зменшення вільних SH-груп та накопиченням у подальшому продуктів ПОЛ і ПОБ, що посилює оксидативний стрес. Є низка робіт, які вказують на першочергову роль саме тіол-дисульфідної системи захисту організму від ВРПО та від чужорідних речовин [3]. Проте, роль цих показників при ТПР антимікобактеріальної терапії ХР ТБ вивчено недостатньо. У наш час існують рекомендації щодо симптоматичної корекції ПР, але ефект від такої терапії не є довготривалим.

Зараз ми ще не маємо достатнього досвіду щодо використання антиоксидантних препаратів у хворих з ТПР при лікуванні хіміорезистентного туберкульозу. Це спонукає до необхідності подальшого вивчення механізмів виникнення ускладнень ХТ та дослідження окислювального стресу у хворих з ТПР, пошуку шляхів корекції цих порушень за допомогою антиоксидантів з широким спектром фармакологічної дії.

Серед перспективних препаратів з універсальною гепатопротекторною дією при більшості ТПР антимікобактеріальної терапії ТБ викликає інтерес адеметіонін (адеметіоніну 1,4-бутандисульфонат). Засіб відіграє провідну роль у проміжному метаболізмі і є попередником таких важливих сполук, як холін, цистеїн, таурин, глутатіон, коензим-А та інші, виявляючи антиоксидантні властивості з універсальними протективними можливостями. Цитопротекторні, антихолестатичні та детоксикаційні властивості адеметіоніну можуть бути актуальними при терапії лікарсько-індукованих захворювань печінки [3, 4, 10].

Відомо, що у хворих на ХРТБ існує висока вірогідність наявності коморбідної патології [6].

Інколи достеменно невідомо, чим викликані токсичні побічні реакції АМБТ – це ускладнення коморбідної патології чи особливість функціонування детоксикаційної системи організму. Виникає необхідність у відокремленні проявів токсичних побічних реакцій АМБТ від проявів інтоксикаційного синдрому, зумовленого основним захворюванням.

Важливим є також вивчення структури порушення комплаєнтності хворими на ТБ та визначення ролі ускладнень АМБТ у порушенні режимів лікування, а також пошуку шляхів щодо підвищення мотивації та формування прихильності хворих до лікування [2, 5, 9].

МЕТА РОБОТИ

Підвищення ефективності лікування та якості життя хворих на туберкульоз легень, на підставі наукового обґрунтування і розробки способів медикаментозної корекції токсичних побічних реакцій протитуберкульозної хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для визначення структури побічних реакцій у різних категорій хворих на ТБ легень (ТБЛ) проведено ретроспективний аналіз 818 випадків ускладнень на застосування ПТП, які були зафіксовані у пацієнтів, що лікувалися в умовах Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру (ЗОПТКД) впродовж 2012–2016 рр. Зафіксовано 43 випадки ПР у 2012 р., 161 – у 2013 р., 173 – у 2014 р., 225 – у 2015 р. та 216 випадків у 2016 р. Кількість випадків реєстрації ПР поступово зростала, що, ймовірно, було пов'язано із підвищенням уваги до фармаконагляду. При лікуванні пацієнтів на ТБЛ зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП побічні реакції виникли у 399 (48,8%) випадках, при хіміорезистентних формах – у 419 (51,2%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Більш детально було проаналізовано 225 випадків ПР у 2015 р. Серед хворих на ХРТБ, які лікувалися за IV категорією, зафіксовано 124 (55,1%) випадки від загальної кількості. При лікуванні повторних випадків ТБЛ, що були віднесені до II категорії, ПР зафіксовано у 21 (9,3%) випадку, а серед хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до ПТП ускладнення АМБТ було зафіксовано у 80 (35,6%) випадках.

Найбільш часто фіксувалися гепатотоксичні реакції (81 пацієнт – 36,0%) та були пов'язані із застосуванням: піразинамід – 63 (28,0% від загальної кількості випадків), рифампіцину – 14 (6,2%), ізоніазиду – 2 (0,9%) та етіонамід – 2 (0,9%).

Диспепсичні явища спостерігались у 23 (10,2%) випадках: на протіонамід – 12 (5,3%), ПАСК – 8 (3,6%), рифампіцин – 2 (0,9%), моксіфлоксацин – 1 (0,4%).

Ототоксичні реакції зафіксовано у 21 (9,3%) випадках: на канаміцин – у 19 (8,4%), капреоміцину – у 2 (0,9%).

Нефротоксичні реакції – 19 (8,4%) випадках: капреоміцин – у 9 (4,0%), канаміцин – у 10 (4,4%).

Підвищення рівня сечової кислоти мало місце у 18 (8,0%) випадках та було пов'язано зі застоюванням піразинамиду.

Порушення з боку нервової системи зафіксовано у 20 (8,8%) пацієнтів: на циклосерин – у 12 (5,3%), ізоніазид – у 5 (2,2%), лінезолід – у 3 (1,3%).

Гіпотиреоз мав місце у 5 (2,2%) випадках при застосуванні ПАСК.

Гіпертермія від застосуванні рифампіцину спостерігалась у 2 (0,9%) хворих.

Порушення зору від етамбутолу – у 4 (1,8%), увеїт, пов'язаний із рифампіцином – у 1 (0,4%).

Кардіалгія, яку було асоційовано з прийомом етамбутолу – 1 (0,4%) випадок та гіпокаліємія від застосування капреоміцину – 1 (0,4%) випадок.

Фотодерматит виник у 1 (0,4%) пацієнта та був пов'язаний із застосуванням левофлоксацину.

Алергічні реакції спостерігались в 17 (7,5%) випадках: піразинамід – 10 (4,4%), рифампіцин – 6 (2,6%), ізоніазид – 1 (0,4%).

Таким чином, найбільш часто фіксувалися ТПР з боку печінки та шлунково-кишкового тракту – 104 (46,2%) випадки від загальної кількості ускладнень. Найчастіше ПР були пов'язані зі застосуванням піразинамиду – 91 (40,4%) випадок.

Оскільки 36% хворих на ТБ, які отримували АМБТ, мали гепатотоксичні ПР, виникла необхідність у застосуванні саме в цих випадках гепатопротекторного засобу. Ми звернули увагу на адеметіонін. Як вже зазначалося, засіб відноситься до препаратів універсальної гепатопротекторної дії і має досить широке застосування в різних сферах медицини. Проте, у фтизіатричній

практиці зазначений засіб не має широкого використання.

Обстежено 90 хворих на ХРТБ (з ПР на АМБТ 61 та 29 – без ПР), що лікувалися у КУ «Запорізький ОПТКД» ЗОР протягом 2015–2017 рр. Контрольну групу склали 23 практично здорових осіб – донорів крові: середній вік склав $(36,1 \pm 1,68)$ років; чоловіків було 22 (68,7%), жінок – 10 (31,3%). Групи хворих та здорових осіб були відповідні, що дозволило проводити коректні порівняння. Пацієнти, у свою чергу, були розподілені на 4 групи:

- 1-а група – 31 хворий на ХРТБ легень із ПР на АМБТ, які отримували адеметіонін у пігулках;

- 2-а група – 30 хворих на ХРТБ легень із ПР на АМБТ, які не отримували адеметіоніну;

- 3-я група – 29 хворих на ХРТБ легень, без ПР на АМБТ та проявів ендогенної інтоксикації;

- 4-а група – 23 практично здорових осіб – донорів крові.

Критерії виключення: поширена резистентність до ПТП, хворі за 60 років, супутня патологія з боку інших органів і систем (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічні захворювання, виявлення іншої тяжкої конкуруючої хвороби), ВІЛ, вірусні гепатити.

Лікування хворих на ХРТБ проводили із застосуванням ПТП згідно з діючим на той час наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз».

Додаткове патогенетичне лікування для корекції біохімічних порушень у хворих 1-ї групи складалось зі застосування препарату адеметіоніну протягом 2-х місяців у дозі 800 мг/добу (по 400 мг/2 р.).

Хворі в групах з відповідним типом специфічного процесу та по відношенню до здорових осіб за статтю та віком суттєво не відрізнялись, чоловіки і жінки в групах зустрічались з однаковою частотою (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком та статтю

Показник	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29		4-а група, n = 23	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	24	77,4	22	73,3	21	72,4	17	73,9
Жінки	7	22,6	8	26,7	8	27,6	6	26,1
Середній вік	39,32 ± 1,69		37,84 ± 1,62		39,39 ± 1,70		36,09 ± 1,68	

Примітка: * – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$)

При розподілі за клінічними формами туберкульозу встановлено, що серед хворих усіх груп переважали інфільтративна (ІТ) та дисемінована

(ДТ) форми ТБЛ. У групах ці клінічні форми зустрічались майже з однаковою частотою (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу

Клінічна форма	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вогнищева	2	6,5	1	3,3	2	6,9
Інфільтративна	17	54,8	15	50,0	19	65,5
Дисемінована	12	38,7	14	46,7	8	27,6

Профіль резистентності в першій групі був: до ізоніазиду і рифампіцину (HR) – у 19 (45,1%); ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу (HRE) – у 11 (35,5%); ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду (HREZ) – у 6 (19,4%). У другій – HR у 12 (40,0%), HRE – у 13 (43,3%), HREZ – у 5 (16,7%). В третій – HR – у 15 (51,7%), HRE – у 9 (31,0%), HREZ – у 5 (17,3%) (табл. 3).

Групи також були репрезентативними за кількістю та типом токсичних побічних реакцій АМБТ. В обох групах переважали диспепсичні явища, гепатотоксичні реакції та порушення з боку центральної нервової системи. Розподіл хворих за кількістю та типом ПР представлений у таблиці 4.

Ураження гепатобіліарної системи було одним з найчастіших ускладнень внаслідок застосування АМБТ в нашому дослідженні. Тому було проаналізовано динаміку лабораторних показників стану печінки. Достовірне зниження АЛАТ після лікування зафіксовано лише в 1-й групі, причому у хворих цієї групи, які отримували адеметіонін) рівень цього показника після лікування був достовірно нижчий за показники хворих, які отримували тільки ПТП. Статистично значиме зниження рівня тимолової проби та АсАТ після лікування було зафіксовано тільки у хворих 1-ї групи, які отримували в якості гепатопротекторного засобу адеметіонін (табл. 5).

Таблиця 3

Розподіл хворих за профілем хіміорезистентності

Препарати	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HR	14	45,1	12	40,0	15	51,7
HRE	11	35,5	13	43,3	9	31,0
HREZ	6	19,4	5	16,7	5	17,3

Таблиця 4

Розподіл хворих за типом та кількістю побічних реакцій на протитуберкульозні препарати

ПР	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Диспепсичні явища	30	96,8	28	93,3
Артралгії	12	38,7	10	33,3
Гепатотоксичні реакції	22	70,9	21	70,0
Вестибулотоксичні	6	19,3	5	16,7
Порушення з боку ЦНС	18	58,1	19	63,3
Нефротоксичні реакції	5	16,1	4	13,3

Таблиця 5

Характеристика показників функції печінки у хворих з токсичними побічними реакціями антимікобактеріальної терапії (M ± m)

Фермент	Період	1-а група, n = 31	2-а група, n = 30	3-я група, n = 29
АЛАТ, ммоль/л (N 0,68)	До лікування	1,009 ± 0,148	0,947 ± 0,099	0,564 ± 0,04
	Після лікування	*0,517 ± 0,051**	0,776 ± 0,074**	0,603 ± 0,039
АсАТ, ммоль/л (N 0,45)	До лікування	0,623 ± 0,071	0,645 ± 0,062	0,491 ± 0,04
	Після лікування	*0,41 ± 0,046	0,569 ± 0,058	0,514 ± 0,058
Тимолова проба, ОД	До лікування	2,749 ± 0,29	2,833 ± 0,363	1,373 ± 0,124
	Після лікування	*1,612 ± 0,165**	2,036 ± 0,207**	1,52 ± 0,095

Також, з метою встановлення патогенетичних зв'язків токсичних побічних ускладнень АМБТ при лікуванні хіміорезистентного туберкульозу у хворих було досліджено стан глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи (табл. 6).

Так, у обох групах хворих з токсичними ПР антимікобактеріальної терапії було зафіксовано зниження активності каталази до початку лікування. Токсичні ПР зумовили подальше зниження цього показника у хворих 2-ї групи. Цей показник у хворих 1-ї групи після лікування був достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи. Рівень відновленого глутатіону мав тенденцію до зниження внаслідок токсичних ПР у хворих 2-ї групи, які отримували АМБТ без включення адеметіоніну, та був достовірно вищим після застосування у хворих 1-ї групи адеметіоніну. Також було зафіксовано достовірні

відмінності рівнів показників глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.

Так, рівні активності цих ферментів були достовірно вищі після лікування хворих 1-ї групи, що отримували в якості патогенетичної корекції токсичних побічних реакцій АМБТ адеметіоніну в порівнянні з показниками хворих 2-ї групи, в яких активність цих ферментів, після лікування не змінилась.

Зазначені в таблиці показники хворих на туберкульоз з гарною переносимістю ПТП були близькі до даних здорових осіб. Застосування гепатопротектору хворим 1-ї групи суттєво підвищувало показники, що вивчалися, за двомісячної терапії до показників здорових осіб та хворих з гарною переносимістю АМБТ на відміну від пацієнтів 2-ї групи.

Таблиця 6

Характеристика стану глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи

Фермент	Період	1-а група, n = 31	2-а група, n = 30	3-я група, n = 29	4-я група, n = 23
Активність каталази, мкат/г/хв	До лікування	2,947 ± 0,267	3,084 ± 0,284	4,834 ± 0,338	4,355 ± 0,344
	Після лікування	*3,869 ± 0,283**	2,787 ± 0,19**	4,669 ± 0,27	
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	До лікування	1,076 ± 0,118	1,127 ± 0,124	1,346 ± 0,159	1,557 ± 0,153
	Після лікування	*1,493 ± 0,131**	1,033 ± 0,146**	1,214 ± 0,168	
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	До лікування	1,496 ± 0,183	1,502 ± 0,186	2,031 ± 0,268	2,426 ± 0,275
	Після лікування	*2,132 ± 0,253**	1,461 ± 0,192**	1,853 ± 0,221	
ГП, МО/г Нв	До лікування	12,021 ± 1,874	12,174 ± 1,808	15,357 ± 1,742	19,886 ± 1,567
	Після лікування	*17,265 ± 1,774**	11,908 ± 1,696**	14,094 ± 1,951	
ГТ, ммоль/хв/г Нв	До лікування	157,363 ± 18,236	153,47 ± 17,066	181,468 ± 12,452	191,336 ± 11,011
	Після лікування	*186,804 ± 14,656	147,967 ± 11,653	178,212 ± 15,455	
SH-групи, опт. щільн/г білка	До лікування	4,894 ± 0,369	4,936 ± 0,45	5,773 ± 0,507	6,58 ± 0,361
	Після лікування	*6,082 ± 0,388	4,781 ± 0,459	5,554 ± 0,452	

Примітка: * – відмінність показників достовірна до та після лікування ($p < 0,05$); ** – відмінність показників в порівнюваних групах після закінчення лікування достовірна

ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів, у яких було зафіксовано ускладнення на протитуберкульозні препарати, переважають хворі з резистентними формами процесу, яких було віднесено до 4 категорії лікування. Частка таких хворих склала 55,1%, що на 10,2% більше ніж хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю, що можна пов'язати з більш значною токсичністю препаратів II ряду та резерву, а також з більш тривалим режимом терапії резистентних форм туберкульозу.

2. У структурі побічних реакцій переважали гепатотоксичні реакції – 81 (36,0%), які найчастіше (63 випадки – 28,0%) були пов'язані зі застосуванням у схемах лікування піразинаміду, та які приходили до норми при курсовому

призначенні адеметіоніну. Всього з використанням піразинаміду було пов'язано 91 (40,4%) випадків токсичних побічних реакцій.

3. Застосування адеметіоніну у комплексній терапії хворих на МЛС-ТБ відновлює баланс у глутатіоновому ланцюгу тіол-дисульфідної ланки антиоксидантної системи, сприяє значному (на 42,0%) збільшенню відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, в порівнянні з контролем, підвищенню на 46,4% рівня відновленого глутатіону на тлі зниження вмісту його окисленої форми на 29,3% ($P < 0,05$).

4. Курсове введення адеметіоніну сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників, регресії симптомів токсичного ураження печінки, підвищує якість життя хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень з токсичними

побічними ускладненнями антимікобактеріальної терапії, що суттєво скорочує термін перебу-

вання хворих у стаціонарі, підвищує ефективність лікування та комплаєнтність хворих.

REFERENCES

1. Byalik IB, Cherenko SA, Petrenko VM et al. Reserves for improvement of polychemotherapy results in patients with ineffectively treated previously and chronic destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2010; 1: 43–46.
2. Velikaya OV, Akulova AV. Assessment of the quality of life of women patients with pulmonary tuberculosis using the SF-36 questionnaire. *Nauchnye vedomosti*. 2015; 16 (213): 110–115.
3. Gubergrits NB, Fomenko PG, Golubova OA et al. «Fatal chain» and ademetonine. *Modern Gastroenterology*. 2014; 4: 106–120.
4. Denisov OS. Influencing of donors of nitric oxide on intensity of synthesis of no in patients whith the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis during realization of an intensive phase of a chemotherapy. *Ukrainian Chemothrapeutic Journal*. 2010; 1-2 (23): 40–42.
5. Aniskina EA, Makarov II, Strakhov KA et al. Study of quality of life of patients with pulmonary tuberculosis. *Medicinskaya ekologiya*. 2012; 4: 58–62.
6. Kolpakova TA. The problem of comorbidity in the clinic of lung tuberculosis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2011; 2 (78): 48–51.
7. Melnyk VM, Novozhilova IA, Matusevich VG et al. The effectiveness of treatment of patients with newly detected tuberculosis and factors, worsening it nowadays. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2008; 2: 55–59.
8. Petrenko VI, Protsyuk RG. The problem of tuberculosis in Ukraine. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2015; 2 (21): 16–29.
9. Pyatnochka IT, Kornaha SI, Thoryk NV. About attitude to the treatment of TB patients. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2015; 1: 108–111.
10. Snegovoy AV, Manzyuk LV. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Opukholi zhenskoj reprodukativnoj sistemy*. 2010; 2: 47–52.
11. Feshchenko YuI, Litvinenko NA, Grankina NV et al. Treatment of patients with multidrugresistant and extensively drug resistant tuberculosis depending on the composition of individualized regimens: immediate and longterm results. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021; 4 (47): 7–15. doi:10.30978/TB-2021-4-7.
12. World Health Organization (WHO). *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: WHO; 2020. – P. 283.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2022