



Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью

Л.А. ШОВКУН¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, Е.Д. КАМПОС¹, Н.Ю. НИКОЛЕНКО⁵, Т.А. СЕВОСТЬЯНОВА^{5,6},
И.М. ФРАНЧУК¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, РФ

³ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁵ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города
Москвы», Москва, РФ

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,
Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: предупреждение и купирование гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных 160 больных, получавших противотуберкулезные препараты и дополнительно морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат (Тиотриазолин) (группа ТТЗ) или фосфоглив (группа сравнения (ГС)).

Результаты. Через 4 месяца в группе ТТЗ установлено снижение частоты токсических реакций на противотуберкулезную терапию, подавление синдрома цитолиза и холестаза по уровню ферментов АлАТ и АсАТ, ЩФ, нормализация уровня билирубина и его фракций, улучшение белково-синтетической функции печени. В группе ТТЗ достигнута нормализация системы антиоксидантной защиты и свободно-радикального окисления (СРО), а в группе сравнения показатели СРО не имели положительных изменений. У пациентов группы ТТЗ отмечалось более выраженное по сравнению с группой сравнения рассасывание инфильтрации, закрытие участков деструкции, снижение частоты бактериовыделения через 4 месяца после начала лечения.

Ключевые слова: туберкулез, множественная, пре-широкая и широкая лекарственная устойчивость, морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат, гепатотоксические реакции, патогенетическая терапия, свободно-радикальное окисление.

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 13–21. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>

Therapy for Prevention and Relief of Hepatotoxic Reactions in Patients with Drug Resistant Tuberculosis

L.A. SHOVKUN¹, D.A. KUDLAY^{2,3,4}, E.D. KAMPOS¹, N.YU. NIKOLENKO⁵, T.A. SEVOSTYANOVA^{5,6},
I.M. FRANCHUK¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health,
Moscow, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The objective: prevention and relief of hepatotoxic reactions to antituberculosis drugs in patients with infiltrative destructive pulmonary tuberculosis with multiple, pre-extensive and extensive drug resistance.

Subjects and Methods. Clinical and laboratory data of 160 patients receiving antituberculosis drugs and additionally morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (Thiotriazolin) (TTZ Group) or Phosphogliv (Comparison Group (CG)) were comparatively analyzed.

Results. After 4 months, TTZ Group showed a decrease in frequency of toxic reactions to antituberculosis therapy, suppression of cytolysis and cholestasis syndrome as evidenced by decreased levels of ALT and AST enzymes, alkaline phosphatase, normalization of bilirubin levels and its fractions, and improved liver protein-synthetic function. In TTZ Group, normalization of the antioxidant defense system and free radical oxidation (FRO) was achieved, while in the comparison group, FRO rates did not show positive changes. Patients in TTZ Group showed more pronounced resorption of infiltration, healing of destruction sites, decrease in the frequency of bacterial excretion 4 months after the start of treatment versus Comparison Group.

Key words: tuberculosis, multiple, extensive and extensive drug resistance, morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate, hepatotoxic reactions, pathogenetic therapy, free radical oxidation.

For citation: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Kampos E.D., Nikolenko N.Yu., Sevostyanova T.A., Franchuk I.M. Therapy for prevention and relief of hepatotoxic reactions in patients with drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 13–21. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>

Для корреспонденции:

Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru

Correspondence:

Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Введение

Важнейшей задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, но при назначении препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза отмечается частое возникновение токсических реакций, которые оказывают неблагоприятное воздействие на исход терапии, так как способствуют прерыванию курса лечения, увеличению сроков лечения, формированию фиброза и больших посттуберкулезных изменений [13]. Частота развития нежелательных реакций (НР) при проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ) может достигать 65%. Одними из самых частых и тяжелых являются гепатотоксические реакции, которые могут возникать при приеме бедаквилина, фторхинолонов, деламаида. Среди механизмов, вызывающих гепатотоксические реакции, особое внимание следует уделить повышенной активности свободно-радикального окисления на фоне гипоксии, выраженной воспалительной реакции, метаболическим нарушениям, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов [14, 15, 16]. Поэтому поиск эффективных препаратов с выраженными гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами является актуальным. Одним из таких препаратов является морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат. В клинических исследованиях было установлено его влияние на снижение частоты гепатотоксических реакций, а также известны его гепатопротекторные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства [1, 3, 6, 7, 8, 10]. Влияние препарата на свободно-радикальное окисление связано в первую

очередь с усилением гликолитических путей синтеза АТФ, которые в условиях гипоксии являются наименее кислородозатратными. Наличие в формуле тиоловой группы, связывающей супероксид анион-радикал и гидроксильный радикал, наиболее агрессивные активные формы кислорода (АФК), препятствует их связыванию с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков мембраны клеток, что способствует мембранопротекторному антиоксидантному действию. Тиоловая группа, связывая АФК, защищает от их избытка чувствительные остатки цистеина – Cys 252, Cys 154 и Cys 61 в его ДНК-связывающих доменах, усиливает экспрессию генов, ответственных за их синтез. Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат способствует сохранению баланса между окислением и восстановлением тиореданина, являющегося фактором, активирующим транскрипцию NF-карра В, регулирующего продукцию супероксиддисмутазы, а также оказывающего влияние на процессы клеточного апоптоза и препятствует окислению тиореданина, вследствие чего тормозит каскад реакций, приводящих клетку к гибели. Изучена гепатопротекторная эффективность препарата, связанная с его антиоксидантным и мембраностабилизирующим, цитопротекторным действием, уменьшающим явления цитолиза, что нашло применение при лечении больных с вирусными гепатитами, хроническими токсическими гепатитами, механической желтухой, желчекаменной болезнью, циррозом печени [2, 3, 9, 11, 12]. Восстановление функции клеток печени подтверждалось нормализацией уровня цитолитических показателей, снижением содержания щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина и его фракций в сыворотке крови, что указывает на уменьшение

выраженности холестаза [11, 12]. Таким образом, антиоксидантное, мембранопротекторное, гепатопротекторное действия препарата морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат делает его перспективным средством для предупреждения и купирования гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты, используемые при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких.

Цель исследования

Предупреждение и купирование гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы

Критериями включения являлось: наличие впервые выявленного инфильтративного деструктивного туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ; подписание информированного согласия на участие в исследовании. К критериям невключения относили повышенную чувствительность к препарату морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат и его компонентам; беременность и лактацию; возраст младше 18 и старше 60 лет; наличие онкологических заболеваний, хронических и острых сопутствующих заболеваний печени, а также клинически значимых отклонений лабораторных показателей, любых других сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных повлиять на результаты исследования; алкоголизм и наркоманию.

Было обследовано 160 больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ, преШЛУ и ШЛУ в возрасте от 18 до 53 лет, которые были рандомизированы в основную группу (ОГ), получавшую морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат, и в группу сравнения (ГС), не получавших его. Все пациенты получали химиотерапию туберкулеза (ХТТ) согласно стандартным режимам при МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» [4]. Пациенты ОГ получали препарат по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день в течение 4 месяцев ХТТ с момента начала исследования. Пациенты ГС получали стандартное сопровождение ХТТ – фосфоглив по 1 капсуле 3 раза в день с момента начала исследования. При появлении у пациентов любой из групп средней и тяжелой степени тяжести гепатотоксической реакции им назначался в/в гептрал по 400 мг 1-2 раза в день до нормализации показателей.

Всем пациентам было проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям [4]: оценка состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (определение активности каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов,

миелопероксидазы в нейтрофилах, супероксид-дисмутазы в эритроцитах, интенсивность хемилиминисценции плазмы крови). Мониторинг и оценка тяжести нежелательных реакций (НР) проводились по клиническим рекомендациям «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» [5]. Контроль клиничко-лабораторных показателей осуществлялся до начала исследования, через 2 и 4 месяца.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей (метод Клоппера-Пирсона). Уровень статистической значимости различий (p) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

В ОГ на фоне лечения отмечалась значительная положительная динамика клинических симптомов уже через 2 месяца, более значимо – через 4 месяца (табл. 1). Частота симптомов гепатотоксических реакций в ОГ через 2 месяца лечения была значительно ниже, чем в ГС. Через 4 месяца лечения в ОГ симптомы не выявлялись, в то время как в ГС некоторые пациенты сохраняли жалобы на тошноту и рвоту (20%), боли в правом подреберье (7,5%), расстройство стула (7,5%) (табл. 1).

До начала лечения в обеих группах преобладал туберкулезный процесс с признаками поражения более 2 сегментов легкого. У всех пациентов имелась деструкция, в том числе в виде крупной полости распада и очагов отсева. У всех пациентов было установлено бактериовыделение, более чем у половины пациентов микобактерии туберкулеза определялись методом бактериоскопии. Через 4 месяца в ОГ значительно снизилась распространенность процесса, частота мелкой деструкции и крупных полостей распада, выраженность отсева, бактериовыделение сохранялось лишь у 12% пациентов в посевах. В ГС отмечалась менее выраженная динамика, распространенность процесса осталась практически прежней. У 60% пациентов через 4 месяца сохранялись отсева и деструкция, крупные полости распада выявлялись чаще, чем в ОГ, бактериовыделение через 4 месяца определялось у 37,5% пациентов, в том числе у 25% – при бактериоскопии (табл. 2).

До начала лечения уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы находился в пределах нормы у пациентов обеих групп, отмечалось снижение уровня общего белка и альбумина. Уровень общего белка и альбумина на протяжении терапии существенно не изменялся у пациентов ГС, в то время как у пациентов ОГ через 4 месяца показатели достигли нормальных значений (табл. 3). Через 2 месяца лечения динамика биохимических

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у больных в группах
Table 1. Changes in clinical symptoms in the groups of patients

Жалобы	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Проявления туберкулеза						
Слабость	100	37,5 [26,9-46,0]***	12,5 [6,2-21,8]***	100*	87,5 [78,2-93,9]***	80 [69,6-89,1]***
Лихорадка	85,0 [75,3-92,0]	27,5 [18,1-38,5]***	10,0 [4,4-18,8]***	85,0 [75,3-92,0]	76,3 [65,4-85,0]***	50,0 [38,6-61,4]***
Кашель	100	47,5 [36,2-59,0]***	15,0 [8,0-24,7]***	100	85,0 [75,3-92,0]***	70,0 [58,7-79,7]***
Выделение мокроты	100	43,8 [34,7-52,3]***	15,0 [8,0-24,7]***	100	72,5 [61,4-81,9]***	52,5 [41,0-63,8]***
Одышка	50,0 [38,6-61,4]	31,3 [21,4-42,6]	10,0 [4,4-18,8]***	57,5 [45,9-68,5]	35,0 [24,7-46,5]	35,0 [24,7-46,5]**
Боли в грудной клетке	50,0 [38,6-61,4]	23,8 [15,0-34,6]*	7,5 [2,8-15,6]***	65,0 [53,5-79,4]	45,0 [33,9-56,5]	35,0 [24,7-46,5]***
Снижение аппетита	60,0 [48,4-70,8]	35,0 [24,7-46,5]*	0***	52,5 [41,0-63,8]	30,0 [20,3-41,3]*	20,0 [11,9-30,4]***
Проявления гепатотоксических реакций						
Тошнота, рвота	0	7,5 [2,8-15,6]***	0**	0	25,0 [16,0-35,9]***	20,0 [11,9-30,4]***
Боли в правом подреберье	0	3,8 [0,8-10,6]***	0**	0	20,0 [11,9-30,4]***	7,5 [2,8-15,6]***
Расстройство стула	0	0**	0**	0	10,0 [4,4-18,8]***	7,5 [2,8-15,6]***

*статистически значимое различие показателя с таковым до лечения внутри группы при $p < 0,05$;

**статистически значимое различие показателей между группами при $p < 0,05$.

Также – для таблиц 2, 3

* the difference of the parameter versus the one before treatment is statistically significant, $p < 0.05$;

** the differences in parameters between the groups are statistically significant, $p < 0.05$.

The same for Tables 2 and 3

Таблица 2. Динамика рентгенологических симптомов и частоты бактериовыделения в группах
Table 2. Changes in X-ray signs and frequency of bacillary excretion in the groups

Рентгенологический признак	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Распространенный процесс	85,0 [75,3-92,0]	76,3 [65,4-85,0]	50,0 [38,6-61,4]***	85,0 [75,3-92,0]	80,0 [69,6-89,1]	78,6 [68,2-87,1]**
Деструкция легочной ткани	100	52,5 [41,0-63,8]***	35,0 [24,7-46,5]	100	76,3 [65,4-85,0]	70,0 [58,7-79,7]***
Крупные полости распада	85,0 [75,3-92,0]	35,0 [24,7-46,5]*	20,0 [11,9-30,4]***	81,3 [70,1-89,1]	43,8 [34,7-52,3]*	41,3 [32,4-52,8]***
Очаги отсева	100	56,3 [44,7-67,3]***	25,0 [16,0-35,9]*	100	60,0 [48,4-70,8]***	60,0 [48,4-70,8]***
Бактериоскопия	65 [53,5-75,3]	33,8 [23,6-45,2]*	0**	66,3 [54,8-76,5]	48,8 [37,4-60,2]***	25,0 [16,0-35,9]***
Посев на среду Левенштейна-Йенсена	100	43,8 [34,7-52,3]***	12,5 [6,2-21,8]***	100	76,3 [65,4-85,0]	37,5 [22,7-54,2]***

показателей крови имела статистически значимые различия в ОГ и ГС (табл. 3).

Через 2 месяца в ОГ у большинства больных 45/80 (56,3% [95% ДИ: 44,7-67,3]) результаты находились в пределах нормы. У 35/80 (43,7% [95% ДИ: 32,7-55,3]) пациентов наблюдались изменения легкой степени биохимических показателей, а средней и тяжелой

степени не отмечалось. В то время как в ГС у 2/80 (2,5% [95% ДИ: 0,3-8,7]) пациентов выявлено тяжелое поражение печени, что потребовало отмены противотуберкулезных препаратов. У 27/80 (33,7% [95% ДИ: 23,6-45,2]) выявлены нарушения средней степени тяжести, легкой степени изменения отмечались у 38/80 (47,5% [95% ДИ: 36,2-59,0]) больных, нормальные

Таблица 3. Динамика показателей биохимического исследования крови в группах
Table 3. Changes in blood chemistry parameters in the groups

Показатель	Основная группа (n=80), М [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), М [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
АлАТ (МЕ/мл)	28,4 [24,0-32,8]	46,6 [42,5-50,7]***	22,5 [18,9-26,1]***	28,1 [23,1-33,1]	102,9 [96,5-108,3]***	41,4 [46,5-56,3]***
АсАТ (МЕ/мл)	37,9 [34,7-41,1]	42,5 [38,9-46,1]***	26,6 [22,5-30,7]***	34,3 [28,2-40,4]	97,5 [84,7-109,7]***	48,2 [44,7-72,7]***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,1 [7,9-10,3]	15,5 [14,8-16,2]***	13,7 [10,9-17,5]***	5,6 [4,6-7,0]	32,5 [29,7-35,4]***	25,5 [22,7-28,5]***
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	136,4 [122,4-180,0]	170,2 [157,1-183,3] **	117,8 [101,6-126,8]**	141,3 [129,6-154,6]	200,8 [192,6-209,5] **	188,1 [175,3-202,0]**
Общий белок (г/л)	51,6 [47,3-55,9]	60,5 [58,0-63,8]***	65,5 [63,0-68,8]***	53,1 [47,3-58,9]	53,6 [49,2-58,0]**	54,6 [49,0-60,2]**
Альбумин (г/л)	31,5 [27,1-35,6]*	41,3 [38,2-44,4]***	44,3 [41,2-47,4]***	30,6 [26,6-34,5]	30,3 [24,4-36,2]**	32,3 [26,4-38,2]**

Таблица 4. Степень изменения биохимических показателей крови через 2 месяца исследования в группах
Table 4. The degree of change in blood chemistry parameters after 2 months of the study in the groups

Показатели	Основная группа (n=80)				Группа сравнения (n=80)			
	Тяжесть поражения печени М (ДИ)							
	Норма (n=45)	Легкая степень (n=35)	Средняя степень (n=0)	Тяжелая степень (n=0)	Норма (n=13)	Легкая степень (n=38)	Средняя степень (n=27)	Тяжелая степень (n=2)
АЛТ (Ед/л)	24,8 [21,8-26,6]	78,6 [74,5-80,1]	—	—	22,6 [19,6-22,4]	89,6 [84,6-91,4]	110,2 [105,2-111,7]	190,4 [180,0-198,9]
АСТ (Ед/л)	22,5 [20,8-24,0]	69,0 [66,4-72,6]	—	—	25,1 [20,4-30,6]	78,4 [75,5-80,6]	108,1 [104,5-109,8]	160,8 [151,0-168,6]
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,6 [11,5-14,8]	20,3 [18,0-22,1]	—	—	11,0 [9,5-13,5]	32,6 [29,1-33,4]	52,3 [48,4-54,5]	76,8 [70,2-83,5]
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	92,5 [85,5-99,8]	200,5 [195,0-204,6]	—	—	88,3 [79,1-95,5]	242,0 [226,5-250,2]	356,0 [340,4-365,2]	502,4 [480,0-524,6]

Примечание: – нет данных, так как нет таких пациентов.
Note: – no data since there were no such patients.

Таблица 5. Степень изменения биохимических показателей крови через 4 месяца исследования в группах
Table 5. The degree of change in blood chemistry parameters after 4 months of the study in the groups

Показатели	Основная группа (n=80)				Группа сравнения (n=80)			
	Тяжесть поражения печени М (ДИ)							
	Норма (n=66)	Легкая степень (n=14)	Средняя степень (n=0)	Тяжелая степень (n=0)	Норма (n=30)	Легкая степень (n=34)	Средняя степень (n=16)	Тяжелая степень (n=0)
Аланинамино- трансфераза (Ед/л)	27,5 [24,2-28,1]	46,6 [44,2-48,5]	—	—	28,1 [26,3-29,2]	58,6 [55,1-60,8]	112,2 [100,4-124,0]	—
Аспартатамино- трансфераза (Ед/л)	24,2 [20,5-26,2]	38,0 [36,4-38,9]	—	—	23,6 [21,2-25,0]	44,7 [40,8-45,7]	104,0 [92,9-116,0]	—
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,6 [8,6-11,1]	18,2 [27,4-30,0]	—	—	12,8 [10,8-14,6]	26,8 [24,8-27,9]	46,8 [44,0-49,5]	—
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	70,6 [64,6-71,5]	178,2 [167,5-180,6]	—	—	74,2 [72,1-78,0]	220,0 [214,6-227,8]	348,2 [340,2-353,6]	—

* уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения; p<0,05
* level of statistical significance of differences in rates between Main Group and Comparison Group, p<0.05

показатели – лишь у 13/80 (16,3% [95% ДИ: 9,0-26,2]) (табл. 4). Различия сохранялись и через 4 месяца лечения (табл. 5). Тяжелых реакций не было в обеих группах, но в ГС изменения биохимических показателей крови средней степени тяжести определялись у 20% [95% ДИ: 11,9-30,4], легкой степени – у 42,5% [95% ДИ: 31,5-54,1], нормальные показатели – лишь у 37,5% [95% ДИ: 26,9-49,0]. В ОГ у большинства пациентов отмечалась нормализация биохимических показателей (82,5% [95% ДИ: 72,4-90,1]), легкие отклонения показателей отмечались лишь у 17,5% [95% ДИ: 9,0-27,6]. У всех пациентов ОГ и у большинства в ГС отмечался смешанный тип лекарственных поражений печени с умеренным повышением активности АЛТ и соотношения АЛТ/ЩФ. У 2 пациентов ГС отмечалась гепатоцеллюлярная форма с тяжелым поражением и значительным повышением уровня АЛТ, АЛТ/ЩФ и билирубина. В обоих случаях потребовалась полная отмена противотуберкулезной терапии. В ОГ непрерывность курса лечения сохранялась у всех пациентов.

До начала терапии у пациентов обеих групп были выявлены существенные нарушения показателей свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови была повышена у пациентов обеих групп, одновременно отмечалось снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов. Активность каталазы плазмы значительно превышала нормальный показатель, что может являться результатом разрушения мембран эритроцитов и выхода внутриклеточной каталазы из клетки, активность миелопероксидазы нейтрофилов

у пациентов обеих групп также превышала аналогичный показатель у здоровых доноров. Таким образом, выявлялась высокая активность прооксидации и снижение уровня АОЗ, что приводило к повреждению клеточных мембран и могло способствовать как усилению воспалительных экссудативных явлений в легочной ткани, так и учащению НР на противотуберкулезные препараты, связанные с повреждением собственных клеток организма, в том числе и гепатоцитов. На фоне лечения в ГС показатели СРО и АОЗ значимо не менялись, что способствовало сохранению гиперэкссудации, медленной регрессии клинических симптомов, сохранению высокой частоты деструкции и бактериовыделения. Превалирование процессов прооксидации над антиоксидантными процессами способствовало также возникновению гепатотоксических реакций, что приводило к прерыванию лечения и неблагоприятно сказывалось на эффективности терапии.

В ОГ уже через 2 месяца достоверно улучшились показатели АОЗ, повысилась активность внутриклеточной каталазы, что может быть связано с мембраностабилизирующим действием препарата, а также супероксиддисмутазы. В то же время отмечалось снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов и уровня интенсивности хемилюминесценции плазмы крови как интегрального показателя воспаления и активности СРО. Через 4 месяца показатели проксидации лишь незначительно превышали норму, в то время как показатели антиоксидантной защиты достигли уровня здоровых доноров, что свидетельствует об оптимизации процессов свободно-радикального окисления (табл. 6).

Таблица 6. Динамика некоторых показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в группах
Table 6. Changes in some parameters of free-radical oxidation and antioxidant defense in the groups

Показатель	Основная группа (n=80), М [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), М [95% ДИ]			Здоровые доноры (n=20) М [95% ДИ]
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	
Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	4516,3 [4349,2-4675,5]**	4124,1 [4036,2-4288,1]**	3622,6 [3412,2-3833,0]**	4501,3 [4333,2-4669, 5]**	4470,3 [4204,2-4508,5]**	4512,2 [4305,9-4718,5]**	3214,6 [3058,4-3370,7]
Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг/мин.)	2,3 [2,2-2,4]**	2,2 [2,1-2,3]**	1,6 [1,4-1,8]**	2,4 [2,2-2,6]**	2,5 [2,4-2,6]**	2,6 [2,4-2,8]**	1,2 [1,0-1,4]
Каталаза плазмы (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х л)	46,9 [43,5-50,4]**	40,5 [38,5-43,0]**	30,2 [27,0-33,3]*	45,2 [42,1-48,3]**	46,9 [43,6-50,2]**	43,0 [40,0-46,0]**	31,8 [29,3-34,3]
Каталаза эритроцитов (мкмоль Н ₂ О ₂ /мин. х мгНв)	63,8 [59,2-68,3]**	91,2 [80,3-101,5]**	129,5 [125,2-133,8]*	64,4 [60,1-68,7]**	68,2 [62,7-75,3]**	72,5 [68,2-76,7]**	138,6 [124,4-152,7]
Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	3,6 [1,8-5,3]**	7,0 [5,5-8,5]*	13,0 [11,5-14,5]*	3,4 [1,6-5,2]**	5,5 [3,3-7,7]**	6,1 [4,3-7,9]**	12,3 [11,1-13,6]

* статистическая значимость различий показателей между группами при $p < 0,05$
** статистическая значимость различий показателей в группе (ОГ или ГС) и здоровыми донорами $p < 0,05$
* the differences in parameters between the groups is statistically significant, $p < 0.05$
** differences in parameters between the group (MG or CG) and healthy donors are statistically significant, $p < 0.05$

Таблица 7. Динамика УЗ-признаков патологии печени у больных в группах
Table 7. Changes in ultrasound signs of the liver disorder in the groups of patients

УЗ признак	Основная группа (n=80), Р [95% ДИ]			Группа сравнения (n=80), Р [95% ДИ]		
	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения	До лечения	Через 2 месяца лечения	Через 4 месяца лечения
Диффузные изменения в печени	15,0 [5,7-29,8]	12,5 [6,2-21,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**	15,0 [5,7-29,8]	47,5 [36,2-59,0]*.**	51,3 [36,1-68,5]*.**
Неоднородная структура печени	15,0 [5,7-29,8]**	15,0 [5,7-29,8]	12,5 [6,2-21,8]*.**	10,0 [4,4-18,8]*.**	18,8 [10,9-29,0]*.**	17,5 [9,9-27,2]*.**
Изменения желчевыводящих путей						
Утолщение стенки желчного пузыря	15,0 [5,7-29,8]	15,0 [5,7-29,8]	15,0 [5,7-29,8]	25,0 [12,7-41,2]	25,0 [16,0-35,9]**	20,0 [11,9-30,4]*.**
Неоднородное содержимое пузыря	10,0 [4,4-18,8]*.**	5,0 [1,4-12,3]*.**	5,0 [1,4-12,3]*.**	10,0 [4,4-18,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**	12,5 [6,2-21,8]*.**

* статистически значимые различия показателей до и после лечения внутри группы при $p < 0,05$
** статистически значимые различия показателей между группами, при $p < 0,05$
* differences before and after the treatment are statistically significant within the group, $p < 0.05$
** the differences in parameters between the groups are statistically significant, $p < 0.05$

По результатам ультразвукового исследования через 4 месяца лечения у пациентов ОГ частота диффузных изменений печени достоверно не менялась, в то время как в ГС этот показатель значительно увеличился, что может быть связано с высоким уровнем прооксидации, оказывающей повреждающее действие на мембраны гепатоцитов (табл. 7).

Закключение

Полученные данные показывают, что препарат морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат предупреждает и купирует частоту гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты за счет подавления синдрома цитолиза и оптимизации процессов СРО и АОЗ. Важно отметить, что его

назначение с первых дней противотуберкулезной терапии значительно снижает степень тяжести гепатотоксических реакций, позволяет избежать развития тяжелых поражений печени и может служить гепатопротекторным адьювантным средством. Назначение препарата обеспечивает непрерывность основного курса химиотерапии, за счет чего улучшаются показатели рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения. При этом не было случаев развития нежелательных реакций на сам препарат морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат. Перечисленные свойства делают его использование обоснованным и целесообразным при лечении больных инфильтративным деструктивным туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ или ШЛУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // Новости медицины и фармации. – 2007. – Т. 206, № 2. – С. 67-68.
2. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Гаревская Ю.А. и др. Антиоксидантная терапия – важнейший компонент патогенетического лечения воспалительных заболеваний // Врач. – 2015. – № 3. – С. 54-59.
3. Киношенко Е.И., Никонов В.В., Белая И.Е., Коломиец В.И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Т. 80, № 1. – С. 47-60.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ, 2022.
5. Клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых». РНМОТ, 2022.

REFERENCES

1. Belenichev I.F., Mazur I.A., Voloshin N.A. et al. Mechanism of anti-ischemic and antioxidant action of thiotriazoline. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2007, vol. 206, no. 2, pp. 67-68. (In Russ.)
2. Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Garevskaya Yu.A. et al. Antioxidant therapy is the most important component of pathogenetic treatment of inflammatory diseases. *Vrach*, 2015, no. 3, pp. 54-59. (In Russ.)
3. Kinoschenko E.I., Nikonov V.V., Belaya I.E., Kolomiets V.I. Integrated approach to therapy of myocardial infarction combined with nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2017, vol. 80, no. 1, pp. 47-60. (In Russ.)
4. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. ROF Publ., 2022.
5. *Klinicheskiye rekomendatsii Lekarstvennyye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslykh*. [Guidelines on the management of drug-induced liver disorders (DILD) in adults]. RNMOT Publ., 2022.

6. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.1, № 28. – С. 81-86.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Симаненков В.И. и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН – 1» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8. – С. 10-18.
8. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. и др. Применение цитопротектора Тиотриазолин в кардиологической практике // Врач. – 2015. – № 5. – С. 52-54.
9. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М. Тиотриазолин в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология и кардиохирургия. – 2016. – № 3. – С. 36-43.
10. Савченко С.А., Филиппов А.Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 27. – С. 1638-1643.
11. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 15. – С. 90-94.
12. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 6-15.
13. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 44-49.
14. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Туберкулез легких и свободно-радикальное окисление // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 56-62.
15. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 4. – С. 58-64.
16. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Franchuk I.M. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (XDR) lung tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – № 62 Suppl. – P. PA4747.
17. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Campos E.D., Franchuk I.M. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54. – № 63 Suppl. – P. PA2970.
6. Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 1, no. 28, pp. 81-86. (In Russ.)
7. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Simanenkov V.I. et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2020, no. 8, pp. 10-18. (In Russ.)
8. Potupchik T., Veselova O., Evert L. et al. Use of the cytoprotector Thiotriazoline in cardiology practice. *Vrach*, 2015, no. 5, pp. 52-54. (In Russ.)
9. Romanova I.S., Kozhanova I.N., Gavrilenko L.N., Sachek M.M. Thiotriazoline in the integrated treatment of patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i Kardiokirurgiya*, 2016, no. 3, pp. 36-43. (In Russ.)
10. Savchenko S.A., Filippov A.E. Proceedings of the Symposium Thiotriazoline: Cardioprotection from the Position of Evidence-Based Medicine within the framework of the Russian National Congress of Cardiologists. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2017, no. 27, pp. 1638-1643. (In Russ.)
11. Topchik N.V., Toporkov A.S. Possibilities of using Thiotriazoline as a metabolic therapy agent. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2015, no. 15, pp. 90-94. (In Russ.)
12. Khazanov A.I. Current problems of viral and alcoholic liver diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2002, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.)
13. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 44-49. (In Russ.)
14. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Pulmonary tuberculosis and free-radical oxidation. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 2, pp. 56-62. (In Russ.)
15. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 58-64. (In Russ.)
16. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Franchuk I.M. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (XDR) lung tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2018, vol. 52. 18, no. 62, suppl., pp. PA4747.
17. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Campos E.D., Franchuk I.M. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes. *European Respiratory Journal*, 2019, vol. 54. no. 63, suppl., pp. PA2970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет»
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
Тел.: + 7 (863) 250-42-00

Шовкун Людмила Анатольевна
Д. м. н., профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
К. м. н., доцент кафедры туберкулеза
E-mail: campos84@mail.ru

Франчук Ирина Михайловна
К. м. н., ассистент кафедры
туберкулеза
E-mail: franchuk_im@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022
Phone: + 7 (863) 250-42-00

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Campos
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Tuberculosis Department
Email: campos84@mail.ru

Irina M. Franchuk
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Tuberculosis Department
Email: franchuk_im@mail.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры
фармакологии Института фармации, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНИЦ Институт
иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры
фармакогнозии и промышленной фармации факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ
имени М.В. Ломоносова
E-mail: D624254@gmail.com

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения
города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Николенко Николай Юрьевич

Канд. фарм. наук,
научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail: nynikolenko@me.com

Севостьянова Татьяна Александровна

Д. м. н., зам. заведующего филиалом Детского отделения
по амбулаторно-поликлинической работе, доцент кафедры
фтизиатрии ИКМ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
E-mail: sewata@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute,
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial
Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov
Moscow State University
Email: D624254@gmail.com

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control
of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05

Nikolay Yu. Nikolenko

Candidate of Pharmacological Sciences, Leading Researcher
of Scientific Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com

Tatiana A. Sevostyanova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Pediatric Branch
for Out-patient and Polyclinic Activities, Associate Professor
of Phthysiology Department Clinical Medicine Institute,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: sewata@yandex.ru

Поступила 03.11.2024

Submitted as of 03.11.2024