



¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет

² Институт
иммунологии
ФМБА России

³ Московский
городской научно-
практический центр
борьбы с туберкулезом
Департамента
здравоохранения
Москвы

Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких

Л.А. Шовкун, д.м.н., проф.¹, Д.А. Кудлай, д.м.н., проф.²,
Н.Ю. Николенко³, Е.Д. Кампос, к.м.н.¹, И.М. Франчук¹

Адрес для переписки: Людмила Анатольевна Шовкун, lshovkun@mail.ru

Для цитирования: Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. и др. Терапия сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-12-18

Цель исследования – оценить эффективность препарата Фосфоглив в терапии сопровождения и предупреждения нежелательных реакций у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза.

Материал и методы. Нежелательные реакции изучали у 76 пациентов, принимавших Фосфоглив (основная группа), и 68 пациентов, получавших Эссенциале форте Н (группа сравнения). Все больные находились на режиме I химиотерапии.

Результаты. Через два месяца терапии в основной группе нежелательные реакции легкой степени (по международной шкале СТСАЕ) отмечались в 16 (21,1%) случаях (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 12,5–31,9), средней степени – в восьми (10,5%) (95% ДИ 4,7–19,7), в группе сравнения – в 17 (25,0%) (95% ДИ 15,3–37,0) и 15 (22,1%) случаях (95% ДИ 12,9–33,7) соответственно. Кроме того, в группе сравнения у четырех (5,9%) пациентов (95% ДИ 1,6–14,4) отмечались тяжелые нарушения. Спустя четыре месяца лечения в основной группе нежелательные реакции легкой степени были зарегистрированы лишь у восьми пациентов, в группе сравнения – у 18 (26,4%) (95% ДИ 16,5–38,5), средней степени – у семи (10,3%) (95% ДИ 4,2–20,1). На фоне лечения как через два, так и через четыре месяца в группе сравнения состояние системы свободнорадикального окисления свидетельствовало о сохранявшейся высокой активности. В основной группе уже через два месяца соответствующие показатели нормализовались. В основной группе терапия оказалась более эффективной, чем в группе сравнения: спустя четыре месяца лечения полости распада сохранялись у 6,6 (95% ДИ 2,2–14,7) и 25% пациентов (95% ДИ 15,3–37,0) соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез легких, нежелательные реакции, Фосфоглив

Лечение туберкулеза легких представляет сложную задачу и в большинстве случаев зависит от переносимости химиотерапии. Развитие нежелательных реакций (НР) со стороны различных органов и систем неизбежно приводит к прерыванию или прекращению приема противотуберкулезных препаратов. Целесообразность терапии сопровождения, способной предупредить развитие и снижать частоту и выраженность НР, на фоне химиотерапии не вызывает сомнений. НР часто наблюдаются со стороны органов желудочно-кишечного тракта, особенно печени [1–5].

Противотуберкулезные препараты, характеризующиеся более выраженной токсичностью, в той или иной степени вызывают поражение печени. При этом активация свободнорадикального окисления (СРО) служит главным пусковым патогенетическим механизмом, разрушающим мембраны клеток печени при возникновении НР на фоне противотуберкулезной терапии [6].

Для купирования гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов применяются различные лекарственные средства [2, 4, 5, 7, 8]. Однако, по нашему мнению, одним из наиболее перспективных средств,



позволяющих предупредить развитие, а также снизить частоту и выраженность НР, является Фосфоглив – соединение фосфатидилхолина (ФХ) и тринатриевой соли глицерризиновой кислоты (ГК). Включение Фосфоглива в терапию сопровождения у больных туберкулезом наиболее оправданно, поскольку препарат обладает уникальным сочетанным действием и влияет на различные звенья цитотоксических и иммунопатологических состояний, что скорее всего связано в большей степени с его воздействием на свободнорадикальные процессы [9–12].

ФХ (действующее вещество фосфолипидов) – основной структурный элемент клеточных и внутриклеточных мембран, восстанавливающий их структуру и функции при повреждении и оказывающий цитопротективный эффект. ФХ ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени.

ГК обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, гепатопротективным действием, а также антиоксидантной активностью, обусловленной ингибированием протеинкиназы С, усиливающей перекисное окисление липидов (ПОЛ) через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Связываясь с прооксидантом простагландином Е2, ГК инактивирует ферменты, инициирующие ПОЛ в клетках печени, и снижает уровень свороточных трансаминаз. Ее антиоксидантные свойства объясняются особенностями химического строения молекулы – концевым расположением глюкуроновой кислоты в углеводной цепи молекулы гликозида [9, 13, 14].

Таким образом, Фосфоглив относится к препаратам, сочетающим в себе механизмы действия двух биологических активных природных соединений (ФХ и ГК) с мембранопротективным, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Фосфоглив в схеме терапии сопровождения и предупреждения НР у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с подтвержденной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ).

Материал и методы исследования

Научное наблюдательное исследование проведено на базе ГБУ РО «Противотуберкулезный клинический диспансер» г. Ростова-на-Дону. В исследовании участвовали 144 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Всем пациентам назначали лечение по режиму I химиотерапии (интенсивная фаза), согласно приказу Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951.

Больные были разделены на две группы – основную и группу сравнения. 76 пациентов основной группы получали Фосфоглив в качестве терапии сопровождения по две капсулы три раза в день в течение четырех месяцев. 68 пациентам группы сравнения назначали Эссенциале форте Н по две капсулы три раза в день.

Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, беременность, контакт с больными туберкулезом с подтвержденной лекарственной устойчивостью в анамнезе, установленная лекарственная устойчивость выделяемых МБТ, алкоголизм, наркомания в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, ВИЧ-инфекция.

Распределение по клиническим формам туберкулеза было следующим. Преобладал инфильтративный туберкулез – 52 (68,4%) пациента основной группы и 46 (67,7%) больных группы сравнения. Диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 24 (31,6%) больных основной группы и 22 (32,3%) пациентов группы сравнения.

До начала лечения пациентам обеих групп проводили клиническое, инструментально-лабораторное обследование, включавшее биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТФ), общий билирубин, щелочная фосфатаза), лучевые методы (рентгенография, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки), микробиологические методы (световая и люминесцентная микроскопия мазка мокроты, посев на среду Левенштейна – Йенсена и ВАСТЕС MGIT 960), молекулярно-генетические методы – ТВ-Биочип, оценку состояния системы СРО и антиоксидантной защиты (определение активности каталазы плазмы крови, каталазы эритроцитов, миелопероксидазы в нейтрофилах, интенсивность хемилюминесценции плазмы крови). Показатели контролировали спустя два и четыре месяца лечения. Мониторинг и оценку тяжести НР проводили по международной пятибалльной шкале СТСАЕ [15]. Данные представляли с учетом общепринятых рекомендаций [16]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Microsoft Office Excel 2010. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М для абсолютных величин и Р – для относительных, доверительный интервал (ДИ) для абсолютных и относительных показателей методом Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости различий (р) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения в основной группе общая слабость отмечалась у 63 (81,6%) пациентов (95% ДИ 71,0–89,6), снижение аппетита – у 45 (59,2%) (95% ДИ 47,3–70,4),

пульмонология



Таблица 1. Динамика частоты клинических симптомов при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, % (95% ДИ)

Симптомы	Основная группа (n = 76)			Группа сравнения (n = 68)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Слабость	81,6 (71,0–89,6)*	40,8 (29,7–52,7)*	7,9 (3,0–16,4)*	82,4 (71,2–90,5)*	55,9 (43,3–67,9)*	25,0 (15,3–37,0)*
Снижение аппетита	59,2 (47,3–70,4)*	34,2 (23,7–46,0)*	0*, **	53,0 (40,5–65,2)*	29,4 (19,0–41,7)	20,6 (11,7–32,1)*, **
Тошнота	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	25,0 (15,3–37,0)*	19,1 (10,6–30,5)**
Рвота	0	0**	0**	0*	8,8 (3,3–18,2)*, **	4,4 (0,9–12,4)**
Боль в животе	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	20,6 (11,7–32,1)*, **	5,9 (1,6–14,4)**
Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м ²)	48,6 (37,0–56,7)*	21,1 (12,5–31,9)*	4,0 (0,82–11,1)*, **	44,1 (32,1–56,7)	30,9 (20,2–43,3)	20,6 (11,7–32,1)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

в группе сравнения – у 56 (82,4%) (95% ДИ 71,2–90,5) и 37 (53,0%) больных (95% ДИ 40,5–65,2) соответственно. Дефицит массы тела зарегистрирован у 37 (48,6%) больных основной группы (95% ДИ 37,0–60,4) и 30 (44,1%) – группы сравнения (95% ДИ 32,1–56,7). Через два месяца лечения в обеих группах зафиксировано достоверное уменьшение общей слабости, а в основной группе – частоты снижения аппетита и дефицита массы тела. В обеих группах отмечались признаки гепатотоксических реакций. Восемь (10,5%) пациентов основной группы (98% ДИ 4,7–19,7) предъявляли жалобы на тошноту и боль в животе. В группе сравнения у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0) наблюдалась тошнота, у 14 (20,6%) (95% ДИ 11,7–32,1) – боль в животе, у шести (8,8%) – рвота (95% ДИ 3,3–18,2). Через четыре месяца лечения в основной группе отмечалось значительное улучшение клинических симптомов. Общая слабость сохранялась лишь у шести (7,9%) пациентов (95% ДИ 3,0–16,4), дефицит массы тела – у трех (4,0%) (95% ДИ 0,82–11,1). Нарушения аппетита, тошнота, рвота, боль в животе не выявлены ни у одного

пациента. В то же время в группе сравнения жалобы на слабость сохранялись у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0), снижение аппетита и массы тела отмечалось у 14 (20,6%) больных (95% ДИ 11,7–32,1). Имели место признаки гепатотоксических реакций: тошнота у 13 (19,1%) пациентов (95% ДИ 10,6–30,5), боль в животе – у четырех (5,9%) (95% ДИ 1,6–14,4), рвота – у трех (4,4%) больных (95% ДИ 0,9–12,4) (табл. 1).

До начала лечения в обеих группах у большинства пациентов отмечались преимущественно нормальные показатели биохимического исследования крови. Незначительное повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы у шести (7,9%) пациентов основной группы (95% ДИ 3,0–16,4) и четырех (5,9%) больных группы сравнения (95% ДИ 1,6–14,4) могло быть обусловлено влиянием на печеночную паренхиму туберкулезной интоксикации. Значения общего билирубина и ГГТФ находились в пределах нормы. Через два месяца лечения в основной группе наблюдалось незначительное повышение уровней АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТФ. В группе сравнения повышение

аналогичных показателей было достоверно более значимым (табл. 2).

В основной группе НР легкой степени (по международной шкале СТСАЕ) на противотуберкулезные препараты зарегистрированы в 16 (21,1%) случаях (95% ДИ 12,5–31,9), средней степени – в восьми (10,5%) (95% ДИ 4,7–19,7). Выраженность побочных реакций не требовала отмены противотуберкулезной химиотерапии. В то же время в группе сравнения пациентов с НР на противотуберкулезные препараты было значительно больше: нарушения легкой степени выявлены в 17 (25,0%) случаях (95% ДИ 15,3–37,0), средней степени – в 15 (22,1%) (95% ДИ 12,9–33,7), тяжелые нарушения – в четырех (5,9%) (95% ДИ 1,6–14,4). В шести (8,8%) случаях (95% ДИ 3,3–18,2) потребовалась отмена противотуберкулезных препаратов для восстановления функции печени (табл. 3).

Через четыре месяца лечения в основной группе уровни печеночных трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и ГГТФ достоверно снизились, достигнув у большинства больных нормальных значений. НР легкой степени (незначительное повы-



шение уровней АЛТ и АСТ) зарегистрированы лишь у восьми пациентов. В группе сравнения нарушения легкой степени сохранялись у 18 (26,4%) больных (95% ДИ 16,5–38,5), средней степени – у семи (10,3%) (95% ДИ 4,2–20,1). Тяжелые НР на противотуберкулезные препараты в обеих группах отсутствовали (табл. 2 и 3).

На фоне проводимого лечения как через два, так и через четы-

ре месяца в группе сравнения состояние системы СРО и антиоксидантной защиты достоверно не изменилось. Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и активность миелопероксидазы оставались повышенными, что свидетельствовало о сохранявшейся высокой активности СРО. Активность каталазы в эритроцитах практически не изменилась, оставалась сниженной, что говорило о низком

уровне антиоксидантной защиты. Повышенный уровень каталазы плазмы свидетельствовал о разрушении клеточных мембран (каталаза является внутриклеточным ферментом). Процесс проокислации преобладал над антиоксидантным процессом, что приводило к повреждению мембран гепатоцитов и клинически проявлялось в более частом возникновении выраженных нежелательных гепатотоксичес-

Таблица 2. Динамика показателей биохимического исследования крови при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н

Показатель	Основная группа (n = 76) М (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) М (95% ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
АЛТ, ЕД/л	39,6 (29,9–40,5)*	45,8 (35,2–53,1)**	26,4 (23,8–29,5)*, **	41,3 (40,6–42,0)*	68,0 (62,2–75,3)*, **	46,7 (40,8–53,1)*, **
АСТ, ЕД/л	27,8 (26,1–29,4)*	42,5 (35,2–55,7)*, **	28,3 (23,6–32,2)*, **	26,6 (25,0–27,2)*	73,4 (66,1–80,7)*, **	59,2 (47,4–68,6)**
Общий билирубин, мкмоль/л	7,5 (5,8–10,3)*	15,8 (12,0–17,3)*, **	8,4 (6,2–8,9)*, **	8,0 (6,8–9,9)*	22,8 (19,0–24,3)*, **	14,2 (11,9–16,5)*, **
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150,2 (145,8–162,0)*	176,4 (162,4–188,0)*	138,8 (122,6–145,1)*, **	142,1 (135,3–158,0)*	200,3 (189,6–224,6)*	170,8 (162,6–179,5)*, **
ГГТФ, ЕД/л	38,4 (36,0–40,5)*	51,8 (47,9–54,4)*	35,3 (30,8–41,7)*, **	35,3 (35,1–37,6)*	65,4 (52,6–73,0)*	50,6 (45,9–57,2)*, **

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Таблица 3. Частота и тяжесть нежелательных реакций (по международной шкале СТСАЕ) при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, % (95% ДИ)

Показатель	Основная группа (n = 76)			Группа сравнения (n = 68)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Норма	92,1 (83,6–97,0)*	68,4 (56,8–78,6)*	89,5 (80,3–95,3)*, **	94,1 (85,6–98,4)*	47,0 (34,8–59,6)*	63,3 (50,7–64,6)**
Легкая степень	7,9 (3,0–16,4)	21,1 (12,5–31,9)	10,5 (4,7–19,7)	5,9 (1,6–14,4)*	25,0 (15,3–37,0)*	26,4 (16,5–38,5)
Средняя степень	0*	10,5 (4,7–19,7)*	0*, **	0*	22,1 (12,9–33,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Тяжелая степень	0	0**	0	0*	5,9 (1,6–14,4)*, **	0*
Отмена противотуберкулезных препаратов	0	0**	0	0*	8,8 (3,3–18,2)*, **	0*

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.



ких реакций. Для их купирования приходилось прерывать курс лечения. Как следствие – более медленное рассасывание инфильтрации и сохранение деструкции легочной ткани и бактериовыделения.

В основной группе на фоне проводимого лечения уже через два месяца отмечалось достоверное умеренное снижение интенсивности хемилюминесценции плазмы и активности миелопероксидазы, что свидетельствовало об уменьшении активности воспаления. Через четыре месяца показатели слегка превысили норму. Кроме того, отмечалась положительная динамика показателей антиоксидантной защиты: активность каталазы в эритроцитах возросла, а каталазы плазмы крови снизилась, что могло быть следствием уменьшения повреждающего действия активных форм кислорода и стабилизации клеточных мембран и клинически способствовало лучшей переносимости противотуберкулезной терапии, более быстрому закрытию полостей распада и абациллированию (табл. 4).

До начала лечения по выраженности инфильтрации, частоте деструкции и отсева сравниваемые группы достоверно не различались. Распространенный

процесс с поражением более двух сегментов отмечался у большинства пациентов – 52 (68,4%) случая (95% ДИ 56,8–78,6) в основной группе и 49 (72,1%) (95% ДИ 59,9–82,3) в группе сравнения, распад легочной ткани – 56 (73,7%) (95% ДИ 62,3–83,1) и 51 (75,0%) случая (95% ДИ 63,0–84,7) соответственно. Через два месяца лечения частота деструкции в основной группе достоверно снизилась в 1,9 раза, признаки распада легочной ткани зафиксированы в 29 (38,2%) случаях (95% ДИ 27,3–50,0). В группе сравнения аналогичные показатели составили 1,4 раза (до 52,9%) (95% ДИ 40,5–65,2) и 36 случаев. Через четыре месяца лечения в основной группе признаки мелкой деструкции определялись лишь у пяти (6,6%) пациентов (95% ДИ 2,2–14,7). В группе сравнения распад легочной ткани сохранялся у 17 (25,0%) больных (95% ДИ 15,3–37,0) (табл. 5).

До начала лечения бактериовыделение наблюдалось у 58 (76,3%) пациентов основной группы (95% ДИ 65,2–85,3) и 51 (75,0%) пациента группы сравнения (95% ДИ 63,0–84,7). Методом световой бактериоскопии МБТ выявлены у 39 (51,3%) пациентов основной группы (95% ДИ 39,6–62,7) и 38 (55,8%) больных группы сравнения (95% ДИ 43,3–67,9).

Через два месяца терапии выделение МБТ снизилось в обеих группах. В основной бактериовыделение, выявляемое посевом на жидкие и плотные питательные среды и молекулярно-генетическим методом, сохранялось у 29 (38,2%) пациентов (95% ДИ 27,3–50,0), в группе сравнения – у 30 (44,2%) больных (95% ДИ 32,1–56,7). У семи (10,3%) пациентов группы сравнения (95% ДИ 4,2–20,1) МБТ определялись в мазках.

Через четыре месяца лечения у всех пациентов основной группы зафиксировано полное прекращение бактериовыделения. У семи (10,3%) пациентов группы сравнения (95% ДИ 4,2–20,1) выделение МБТ сохранялось (табл. 6). Таким образом, Фосфоглив положительно влияет на проявление двух ведущих синдромов лекарственного повреждения печени – цитолитического и холестатического, о чем свидетельствует снижение индикаторных печеночных ферментов.

Определение уровня показателей процессов СРО в организме позволяет раскрыть влияние Фосфоглива на ключевые механизмы повреждения печени в ходе терапии противотуберкулезными препаратами – окислительный стресс и воспаление и свидетельствует об антиокси-

Таблица 4. Динамика показателей СРО и антиоксидантной защиты при проведении стандартной и комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н

Показатель	Основная группа (n = 76) М (95%ДИ)			Группа сравнения (n = 68) М (95%ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови, имп/6 с	4466,7 (4214,3–4528,8)*	4024,1 (3936,2–4188,1)*, **	3726,4 (3512,3–3880,2)*, **	4510,7 (4335,2–4672,5)	4486,3 (4234,2–4538,5)**	4504,2 (4305,9–4710,1)**
Каталаза плазмы, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × л	44,1 (42,0–46,3)*	41,5 (39,5–44,0)*, **	37,0 (34,5–39,0)*, **	45,6 (42,6–48,5)	49,9 (46,6–53,2)**	46,3 (42,8–49,8)**
Каталаза эритроцитов, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × мгНв	66,1 (62,3–69,9)*	89,2 (78,3–99,5)*, **	111,2 (104,1–118,3)*, **	64,5 (60,0–69,0)	67,2 (61,7–74,3)**	72,4 (68,2–76,6)**
Миелопероксидаза, у.е./мг/мин	2,6 (2,4–2,8)*	2,2 (2,1–2,3)*, **	1,8 (1,7–2,0)*, **	2,6 (2,3–2,9)	2,6 (2,4–2,8)**	2,4 (2,2–2,6)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.



Таблица 5. Динамика рентгенологических симптомов в легких при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, %

Рентгенологический признак	Основная группа (n = 76) Р (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) Р (95% ДИ)		
	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Ограниченный процесс (инфильтрация < 2 сегментов)	31,6 (21,4–43,3)*	51,3 (39,6–62,7)	69,9 (58,1–79,6)*. **	27,9 (17,7–40,2)*	35,3 (24,1–47,8)	44,2 (32,1–56,7)*. **
Распространенный процесс (инфильтрация > 2 сегментов)	68,4 (56,8–78,6)*	48,7 (37,0–60,4)	30,1 (20,3–41,9)*. **	72,1 (59,9–82,3)*	64,7 (52,2–75,9)	55,8 (43,3–67,9)*. **
Распад легочной ткани	73,7 (62,3–83,1)*	38,2 (27,3–50,0)*	6,6 (2,2–14,7)*. **	75,0 (63,0–84,7)*	52,9 (40,5–65,2)	25,0 (15,3–37,0)*. **
Отсев	48,7 (37,0–60,4)*	27,6 (18,0–39,1)	6,6 (2,2–14,7)*. **	44,2 (32,1–56,7)*	35,3 (24,1–47,8)	25,0 (15,3–37,0)**

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика частоты бактериовыделения при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением Фосфоглива и Эссенциале форте Н, %

Метод исследования мокроты на МБТ	Основная группа (n = 76) Р (95% ДИ)			Группа сравнения (n = 68) Р (95% ДИ)		
	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения	до начала лечения	через два месяца лечения	через четыре месяца лечения
Бактериоскопия	51,3 (39,6–62,70)*	0*, **	0*, **	55,8 (43,3–67,9)*	10,3 (4,2–20,1)*. **	8,8 (3,3–18,2)*. **
Посев на среду Левенштейна – Йенсена	76,3 (65,2–85,3)*	27,6 (18,0–39,1)*	0*, **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Посев на жидкие среды (ВАСТЕС)	76,3 (65,2–85,3)*	27,6 (18,0–39,1)*	0*, **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)**
Полимеразная цепная реакция	76,3 (65,2–85,3)*	38,2 (27,3–50,0)*	0*, **	75,0 (63,0–84,7)*	44,2 (32,1–56,7)*	10,3 (4,2–20,1)*. **

* Уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения внутри группы $p < 0,05$.

** Уровень статистической значимости различий показателей между основной группой и группой сравнения $p < 0,05$.

дантном и противовоспалительном эффектах Фосфоглива, что сопровождается снижением НР со стороны печени (прежде всего с проявлениями цитолиза).

Выводы

Применение Фосфоглива в составе комплексной терапии больных

активным туберкулезом легких способствует снижению частоты и выраженности нежелательных реакций и сохранению непрерывности курса лечения, что может быть связано с антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием препарата.

Включение Фосфоглива в схему комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких способствует повышению эффективности лечения, о чем свидетельствуют показатели рассасывания инфильтрации, закрытия полостей распада, абациллирования. ☺

Литература

1. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018. № 3. С. 43–48.
2. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94. № 5. С. 42–45.
3. Bright-Thomas R.J., Gondker A.R., Morris J., Ormerod L.P. Drug-related hepatitis in patients treated with standard anti-tuberculosis chemotherapy over a 30-year period // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016. Vol. 20. № 12. P. 1621–1624.



4. Saha A., Shanthi F.X.M., Winston A.B. et al. Prevalence of hepatotoxicity from antituberculosis therapy: a five-year experience from South India // J. Prim. Care Community Health. 2016. Vol. 7. № 3. P. 171–174.
5. Wu S., Xia Y., Lu X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 30. № 3. P. 540–545.
6. Шенелев А.П., Шовкун Л.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии. Ростов-на-Дону, 2012.
7. Иванова Д.А., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Николенко Н.Ю. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017. № 4. С. 22–27.
8. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. № 2. С. 72–78.
9. Арчаков А.И., Ипатов О.М., Торховская Т.И. Теоретические основы применения эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты в медицине. Симпозиум «Опыт клинического применения отечественного гепатопротектора «Фосфоглив». 8-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2001.
10. Буевров А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита у особых групп пациентов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 4. С. 3–9.
11. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/PO3-12) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 57–68.
12. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Влияние гепатопротектора «Фосфоглив®» на спектр фосфолипидов мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. № 11. С. 686–690.
13. Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н. и др. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив» // Биомедицинская химия. 2012. Т. 58. № 5. С. 564–572.
14. Ипатов О.М., Зыкова М.Г., Прозоровский В.Н. и др. Возможности использования фосфолипидной наносистемы с глицирризиновой кислотой («Фосфоглив») для оптимизации лекарственных препаратов – на примере доксорубицина и будесонида // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. № 2. С. 185–193.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
16. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011.

Accompanying and Prevention Therapy of Undesirable Reactions in Patients with Pulmonary Tuberculosis

L.A. Shovkun, MD, PhD, Prof.¹, D.A. Kudlay, MD, PhD, Prof.², N.Yu. Nikolenko³, Ye.D. Campos, PhD¹, I.M. Franchuk¹

¹ Rostov State Medical University

² Institute of Immunology of FMBA of Russia

³ Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of Moscow

Contact person: Lyudmila A. Shovkun, lshovkun@mail.ru

Objective of the study – to evaluate the effectiveness of the use of the drug Phosphogliv for the accompanying and prevention therapy of adverse reactions in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with confirmed drug sensitivity to mycobacterium tuberculosis.

Material and methods. Adverse reactions were studied when Phosphogliv was prescribed in 76 patients and in the comparison group in 68 patients who received Essentiale forte N, all patients were on chemotherapy regimen I.

Results. After 2 months in the main group, mild adverse reactions (according to the international scale STSAE), had 16 (21.1%) patients (95% CI 12.5–31.9), moderate severity – 8 (10.5%) patients (95% CI 4.7–19.7); in the comparison group – mild – 17 (25.0%) patients (95% CI 15.3–37.0), moderate – 15 (22.1%) patients (95% CI 12.9–33.7), 4 (5.9%) patients (95% CI 1.6–14.4) had severe disorders. After 4 months of treatment in the main group, mild adverse reactions were detected only in 8 patients, in the comparison group – in 18 (26.4%) patients (95% CI 16.5–38.5), moderate degree – in 7 (10.3%) patients (95% CI 4.2–20.1). During treatment, both after 2 and 4 months, in the comparison group, the state of the free radical oxidation system indicated a continuing high activity. In the main group after 2 months the indicators returned to normal. In patients of the main group, higher efficacy of treatment of pulmonary tuberculosis was established compared with the comparison group: after 4 months of treatment, the cavities preserved in 6.6% (2.2–14.7) and 25.0% (15.3–37.0), respectively ($p < 0.05$).

Key words: pulmonary tuberculosis, adverse reactions, Phosphogliv

Фосфоглив®

hns Фармстандарт

Забота о печени С УДВОЕННОЙ СИЛОЙ



Реклама



Единственный гепатопротектор с противовоспалительной активностью^{1,4}



Обладает антиоксидантным и антифибротическим действием^{1,2,3}



Применяется на всех стадиях поражения печени^{1,2,3}



Способствует восстановлению клеточных мембран¹

1. Данные из Инструкции по медицинскому применению препарата Фосфоглив 2. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/PO2-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицерризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГТК. 2017; 2 (27): 34-43 3. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягур» (PHG-M2/PO3-12). РЖГТК. 2017; № 27 (3): 57-68 4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом // Лечебное дело. - № 3. - С. 66-74

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ