

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ РЕГУЛЯТОРА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**Елена Михайловна ЖУКОВА¹, Владимир Александрович КРАСНОВ¹, Вениамин Абрамович ХАЗАНОВ²**¹ФГУ Новосибирский НИИ туберкулеза Росмедтехнологий
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а²ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Для изучения эффективности включения «Янтарь-антитокс» в комплексную терапию больных туберкулезом легких проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. У большинства из наблюдаемых 107 пациентов туберкулез легких характеризовался выраженностью клинических проявлений, обширностью специфических и деструктивных изменений в легких. Пациенты, рандомизированные на 2 идентичные по полу, возрасту, характеру процесса группы, получали равнозначную комплексную (противотуберкулезную и патогенетическую) терапию. 51 больному основной группы дополнительно назначали «Янтарь-антитокс» по 1 таблетке 3 раза в день. 56 больных контрольной группы получали плацебо по 1 таблетке 3 раза в день. «Янтарь-антитокс» и плацебо применялись в ранние сроки комплексной терапии, продолжительность курса—4 недели. Туберкулез легких сопровождался активацией процессов липидной пероксидации в сыворотке крови, повышением активности каталазы. Комплексное лечение больных контрольной группы способствовало положительной клинико-рентгенологической динамике, однако сопровождалось гепатотоксическим побочным эффектом лекарственной терапии, высокой активностью процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. При включении в комплексную терапию «Янтарь-антитокс» в качестве патогенетического средства по наиболее важным показателям эффективности лечения (частоте прекращения бактериовыделения и закрытия полостей) достигнуты лучшие (на 26,4% и 18,6% соответственно) результаты, чем в контроле. При отсутствии собственных побочных эффектов, регулятор энергетического обмена янтарь-антитокс, судя по нормализации аланин- и аспаратаминотрансферазы, каталазы и уровня малонового диальдегида в сыворотке, предупреждал негативное гепатотоксическое действие противотуберкулезной химиотерапии, не корректное применяемыми витаминами, в том числе и с антиоксидантным действием.

Ключевые слова: янтарь-антитокс, туберкулез легких, комплексная терапия, гепатотоксичное действие.

Согласно современным представлениям, молекулярными механизмами развития воспаления при инфекционных заболеваниях различной этиологии являются метаболические и митохондриальные дисфункции, а также сопряженная с ними интенсификация свободнорадикального окисления липидов биологических мембран [1–5]. В связи с этим наряду с этиотропной химиотерапией специалисты придают большое значение адыювантным средствам, корректирующим неблагоприятные метаболические сдвиги в очаге поражения, окружающих тканях, а также жизненно важных органах и системах организма, не затронутых напрямую патологическим процессом.

В последние годы в литературе обсуждается вопрос применения в терапии инфекционных патологий регулятора энергетического обмена препарата «Янтарь-антитокс», содержащего в качестве действующего вещества митохондриальный субстрат янтарную кислоту [3, 6, 7]. Препарат снижает явления интоксикации, свя-

занные с течением инфекционного процесса, а также вызванные интенсивной лекарственной терапией, оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и актопротекторное действие. Механизм действия янтаря-антитокса связан с поддержанием активности сукцинатдегидрогеназы, предупреждением снижения скорости либо разобщения окислительного фосфорилирования [3, 6]. В последние годы получены убедительные данные, демонстрирующие системный фармако-экономический эффект препарата в терапии различных патологических состояний; на фоне применения янтаря-антитокса совокупная цена профилактики или лечения заболевания снижается минимум на 25%, в зависимости от специфики патологии [8, 9]. Выраженные клинические проявления туберкулезного процесса, высокая частота распространенных деструктивных процессов, немалая стоимость этиопатогенетической терапии указывают на целесообразность применения янтаря-антитокса во фтизиатрии.

Жукова Е.М. — канд.м.н., старш.н.с. научного отдела группы дифференциальной диагностики туберкулеза, e-mail: 2749398@ngs.ru

Краснов В.А. — д.м.н., проф., директор, e-mail: nniit@sinet.ru

Хазанов В.А. — д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярной фармакологии, e-mail: vkh@pharm.tsu.ru

Цель исследования — оценить влияние комплексной терапии с включением янтаря-антитокса на результаты лечения больных туберкулезом легких.

Материал и методы

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета Новосибирского НИИ туберкулеза, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. В исследовании на основании добровольного информированного согласия участвовали 107 больных, находившихся на стационарном лечении в Новосибирском НИИ туберкулеза. Преобладали пациенты в возрасте до 50 лет — 92 человека (86%). Мужчин было 65 (60,7%), женщин — 42 (39,3%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 93 (86,9%) пациентов, рецидив заболевания — у 4 (3,7%) и хроническое течение болезни — у 10 (9,3%). По клиническим формам состав больных был однородным, в подавляющем большинстве (70,1%) диагностирован инфильтративный туберкулез, диссеминированный процесс наблюдался у 9 (8,4%), фиброзно-кавернозный — у 14 (13,1%), очаговый — у 1 (0,9%), казеозная пневмония — у 6 (5,6%), туберкулема — у 2 (1,9%) пациентов. Бактериовыделение установлено у 88 (82,2%) пациентов, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — у 33 (30,8%). Значительная распространенность (более 3-х сегментов) туберкулезного процесса отмечена у 87 (81,3%) человек, деструктивные изменения — у 93 (86,9%). Следует обратить внимание на то, что у наблюдаемых больных туберкулез легких характеризовался выраженностью клинических проявлений, обширностью специфических и деструктивных изменений в легких.

Всем больным проводили динамические клинические, рентгенологические, лабораторные обследования. Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой [10], антиоксидантной системы — по активности каталазы в сыворотке крови [11]. Определение содержания в сыворотке крови

антиоксидантов церулоплазмина (ЦП), трансферрина (ТФ), а также биохимические исследования проводили на системном автоматизированном анализаторе Konelab 20. В работе применяли биохимические наборы и контрольные материалы Konelab компании Thermo Clinical Labsystems, Финляндия. Контролем результатов исследования прооксидантно-антиоксидантной системы служили данные обследования группы условно здоровых лиц (ГУЗЛ) ($n = 32$).

Комплексная терапия включала этиотропные и патогенетические средства. Всем больным с первых дней в интермиттирующем режиме (2 раза в неделю) назначали противотуберкулезные препараты. Преимущественно использовали четырехкомпонентную схему прерывистой химиотерапии: внутривенное капельное введение изониазида и рифампицина, прием за 1,5 часа до инфузии пиразинамида и внутримышечное введение за 1 час до инфузии стрептомицина. В качестве средств патогенетической терапии всем пациентам назначали витамин Е, аскорбиновую кислоту, аскорутин и рибоксин.

Изучение эффективности янтаря-антитокса проводилось в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования. Все пациенты были разделены на 2 идентичные по полу, возрасту и характеру инфекционного процесса клинические группы: 1-ю (основную) группу составили 51 человек, которым в ранние сроки терапии назначали дополнительно янтарь-антитокс по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды на протяжении 4-х недель. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 56 больных, которые на фоне терапии получали плацебо по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды на протяжении 4-х недель. Назначение янтарь-антитокса или плацебо начиналось по завершении курса патогенетической терапии антиоксидантами, период которого составлял 6–7 недель.

Состав лекарственного препарата «Янтарь-антитокс» (регистрационный № ЛС-002722, производитель Томская фармацевтическая фабрика) — 0,2 г янтарной кислоты и микрокристаллическая целлюлоза до 0,5 г. Состав плацебо — микрокристаллическая целлюлоза.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете SPSS 12.0 (SPSS Inc.). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M —

среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки распределения исследуемых количественных показателей пользовались критерием согласия Колмогорова — Смирнова. Для проверки достоверности различий между исследуемыми группами, в которых данные распределялись по нормальному закону, пользовались t -критерием Стьюдента. Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$. Достоверность различий в случае, если закон распределения исследуемых показателей отличался от нормального, проверяли при помощи критерия χ^2 Пирсона, U -критерия Манна — Уитни (в случае независимых совокупностей) и W -критерия Уилкоксона (в случае зависимых совокупностей).

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка комплексной лекарственной терапии больных туберкулезом легких с использованием янтаря-антитокса показала более выраженную положительную динамику клинических, рентгенологических и лабораторных показателей под действием препарата — регулятора энергетического обмена. Так, через 3 месяца лечения симптомы интоксикации исчезли у 30 (75%) из 40 больных основной группы и лишь у 24 (52,2%) из 46 — контрольной ($p < 0,03$). У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й отмечено сокращение срока нормализации температуры тела: 3,0 и 4,5 недели соответственно ($p < 0,01$). Янтарь-антитокс способствовал нормализации СОЭ пациентов: средний срок возвращения показателя к норме составлял 2,5 мес. в 1-й группе и 3,2 — во 2-й ($p < 0,05$).

К 6-му месяцу лечения микобактерии туберкулеза перестали определяться у 78% (у 32 из 41) лиц 1-й группы и у 55,3% (у 26 из 47) — 2-й, $p < 0,03$. По завершении лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у 90,2% больных основной группы и лишь у 63,8% — контрольной, $p < 0,01$. Средний срок абациллирования в основной и контрольной группах оказался одинаковым: $3,1 \pm 0,4$ месяца, ($p > 0,05$).

Сходным образом в оппозитных группах происходило абациллирование больных с множественной лекарственной устойчивостью. Важно отметить, что у пациентов, получавших янтарь-антитокс, по завершении стационарного этапа прекращение

бактериовыделения наблюдалось в 2 раза чаще, чем у лиц, получавших плацебо (76,9% и 35%, соответственно, $p < 0,05$).

Анализ динамики инфильтративных и очаговых изменений легочной ткани по рентгенологическим данным свидетельствует об отсутствии различий между группами при контроле через 2 месяца. Через 4 месяца лечения значительное рассасывание воспалительных изменений легочной ткани отмечено у 100% пациентов основной и у 89,3% — контрольной группы ($p < 0,05$).

Частота закрытия полостей распада подтверждает факт лучшей репарации легочной ткани в группе больных, получавших дополнительно регулятор энергетического обмена. В первые 3 месяца лечения закрытие полостей произошло с одинаковой частотой по группам. Однако к 6 месяцам исчезновение полостей распада в 1-й группе констатировано в большем проценте случаев, чем во 2-й: в 57,1% и 33,3% соответственно, $p < 0,02$. Лучшие темпы закрытия каверн в основной группе сохранялись до завершения лечения, когда исчезновение полостных изменений зарегистрировано у 83,3% больных основной группы и лишь у 64,7% — контрольной, $p < 0,04$.

Одной из причин, лимитирующей эффективность лечения туберкулеза, является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, зачастую обусловленная их гепатотоксичностью. О переносимости проводимой противотуберкулезной терапии судили по клинической симптоматике и результатам динамических биохимических исследований функции печени. Выраженные признаки побочного действия химиопрепаратов, сопровождавшиеся клинической симптоматикой плохой переносимости и заставлявшие прерывать или изменять режим терапии, отмечены с одинаковой частотой в основной и контрольной группах: 13,7% и 12,5% соответственно, $p > 0,05$. Важно указать, что изменение схемы лечения потребовалось у большинства (6 из 7) больных контрольной группы и лишь у одного из 7 пациентов основной группы ($p < 0,03$). Включение янтаря-антитокса в комплексную терапию позволило более полноценно проводить лечение больных при сохранении назначенного режима.

При анализе биохимических показателей (табл. 1) между группами выявлено различие по динамике ферментов — маркеров поражения печени аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Таблица 1

Динамика изменения активности АЛТ и АСТ у больных 1-й и 2-й групп ($M \pm m$; ЕД/л)

Фермент	До лечения		К 3 месяцу лечения		По завершении лечения	
	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)
АЛТ	30,7 ± 4,1	39,4 ± 8,5	26,7 ± 2,3 ^{*1}	45,9 ± 7,9	26,3 ± 2,4	26,2 ± 2,6
АСТ	34,1 ± 2,6	38,0 ± 4,3	35,7 ± 1,7	50,6 ± 7,6 ^{*3}	34,6 ± 1,6	38,3 ± 5

Примечание: диапазон нормальных значений 0–40 ЕД/л; здесь и в таблицах 2 и 3: отличие от значения соответствующего показателя контрольной группы достоверно ^{*1} — при $p < 0,05$, ^{*2} — при $p < 0,01$; отличие от значения соответствующего показателя до лечения достоверно: ^{*3} — при $p < 0,05$, ^{*4} — при $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика изменения лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатель	До лечения		По завершении лечения	
	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)
Содержание общего белка (г/л)	71,2 ± 0,9	74,3 ± 1,5	77,4 ± 1,1 ^{*2, *4}	72,1 ± 1,0
Содержание общего билирубина (мкмоль/л)	10,5 ± 0,7	9,3 ± 0,7	6,7 ± 0,3 ^{*1, *4}	8,2 ± 0,5
Активность γ -глутамилтранспептидазы (ЕД/л)	35,8 ± 5,4	37,2 ± 5,1	31,4 ± 3,6	30,1 ± 3,5
Содержание фибриногена (г/л)	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2 ± 0,1 ^{*1, *4}	2,7 ± 0,2
Тимоловая проба	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,4	1,52 ± 0,2 ^{*1, *4}	2,73 ± 0,4
Содержание γ -глобулина	15,3 ± 1,1	19 ± 0,5	15,5 ± 0,6 ^{*1}	18,3 ± 0,9
Протромбиновый индекс	93 ± 1,1	96,1 ± 1,1	94,6 ± 1,5	90,3 ± 1,8 ^{*3}
Содержание мочевины (моль/л)	6,1 ± 0,3	5,1 ± 0,3	4,6 ± 0,2 ^{*4}	4,7 ± 0,2

Сдвиги активности АЛТ и АСТ у больных контрольной группы имели односторонний характер: через 3 месяца показатели превысили верхнюю границу нормы, превосходя исходные величины на 16,5% и 33,2% соответственно ($p > 0,05$ и $p < 0,05$). Повышение показателей активности аминотрансфераз отражало негативное влияние противотуберкулезной терапии на функцию печени [12]. В основной группе активность АЛТ через 3 месяца лечения даже несколько уменьшилась (на 13%), а АСТ — не отличалась от исходного ($34,1 \pm 2,6$ ЕД/л и $35,7 \pm 1,7$ ЕД/л), при этом активность АЛТ была ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Средние значения основных лабораторных параметров больных групп сравнения в процессе лечения не выходили за рамки допустимых вариантов нормы. Динамика исследуемых лабораторных показателей представлена в **таблице 2**.

В основной группе статистически значимым было улучшение ряда показателей, характеризующих функциональное состояние

печени (тимоловой пробы, содержания общего белка, фибриногена, общего билирубина). У пациентов контрольной группы динамика указанных показателей была не значимой. Сравнение лабораторных данных больных основной и контрольной групп по завершении лечения (**табл. 2**) свидетельствует о значимом различии следующих показателей: тимоловой пробы, содержания общего белка, γ -глобулина, фибриногена, общего билирубина.

Полученные данные подтверждают обнаруженную ранее способность янтаря-антитокса предупреждать поражение печени при действии различного рода токсикантов, в том числе противотуберкулезных препаратов [12], а также выявленное в совместных исследованиях с И.М. Лариной восстановление структурных изменений внутренних органов (печени, сердца, почек) экспериментальных животных под действием регулятора энергетического обмена [13].

В качестве дополнительных критериев оценки влияния метаболического средства «Янтарь-антитокс» на течение туберкулеза

Таблица 3

Динамика изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы больных 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатель	До лечения		К 3 месяцу лечения		Здоровые (n = 32)
	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)	1 группа (n = 38)	2 группа (n = 37)	
Активность каталазы (мкат/л)	127,5 \pm 6,2 ^{*6}	121,9 \pm 7,2 ^{*6}	97,3 \pm 3,8 ^{*4, *1}	110,5 \pm 5,2	100,2 \pm 3,3
Содержание МДА (мкмоль/л)	3,14 \pm 0,45 ^{*5}	3,18 \pm 0,31 ^{*5}	2,57 \pm 0,21	2,76 \pm 0,19 ^{*5}	2,21 \pm 0,12
Содержание ЦП (мг/дл)	33,7 \pm 4,01	31 \pm 1,3	34,8 \pm 2,7	33,4 \pm 1,8	30 \pm 0,7
Содержание ТФ (г/л)	2,56 \pm 0,2	2,52 \pm 0,3	2,77 \pm 0,36	2,71 \pm 0,16	2,7 \pm 0,12
Отношение ЦП/ТФ	16,1 \pm 3,1	18,2 \pm 3,8	15 \pm 2,4	13,3 \pm 1,1	11,7 \pm 0,6

Примечание: отличие от значения соответствующего показателя у здоровых доноров достоверно:

^{*5} — при $p < 0,05$, ^{*6} — при $p < 0,01$.

в процессе комплексной терапии наблюдаемых пациентов были изучены показатели прооксидантно-антиоксидантной системы (табл. 3).

При поступлении у больных обеих групп выявлено увеличение концентрации в плазме крови вторичного продукта перекисного окисления липидов — МДА и компенсаторное повышение активности каталазы. Отмеченные изменения отражали специфику изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса организма при туберкулезном процессе [4, 5].

В контрольной группе в ходе лекарственной терапии отмечено сохранение негативных явлений в системе антиперекисной защиты организма — повышение (относительно группы условно здоровых лиц) концентрации МДА в плазме крови ($p < 0,05$). Активность каталазы не отличалась от величины данного показателя группы условно здоровых лиц. Зарегистрирован неизменный уровень церулоплазмينا и трансферрина. Вероятно, длительное течение патологического процесса и дополнительная нагрузка прооксидантами — химиотерапевтическими препаратами — способствовали сохранению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. Стабильный уровень белков — переносчиков в клетку ионов железа и меди (церулоплазмينا и трансферрина), вероятно, отражает сохранность при патологии и лечении противотуберкулезными препаратами синтетических процессов в печени и подчеркивает взаимосвязь наблюдаемых изменений процессов липидной перекисидации с течением инфекционного процесса и влиянием химиотерапии.

При исследовании динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса после курса лечения янтарем-антиоксом (к 3-м месяцам лечения в 1-й группе) наблюдали снижение каталазной активности до нормальных значений (на 23,7%, $p < 0,01$). Следует обра-

тить внимание, что в указанный срок показатель активности каталазы пациентов, получавших янтарь-антиокс, значимо ($p < 0,05$) отличался от такового больных оппозитной группы. В основной группе отмечена нормализация концентрации в крови МДА; неизменным оставалось содержание церулоплазмينا и трансферрина. Очевидно, янтарь-антиокс нивелировал не только активацию процессов липидной перекисидации, связанную с течением туберкулезного процесса, но и предупреждал прооксидантное действие противотуберкулезных препаратов [12].

Таким образом, включение янтаря-антиокса в противотуберкулезную терапию на этапе завершения курса лечения антиоксидантами ограничивало развитие побочного гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов, позволяло более полноценно проводить лечение при сохранении назначенного режима; сам янтарь-антиокс не оказывал негативного воздействия на пациентов. В результате применения янтаря-антиокса отмечены более выраженные, чем в контроле, положительные сдвиги важнейших показателей эффективности лечения туберкулеза — частоты прекращения бактериовыделения и закрытия полостей.

Наши результаты согласуются с данными исследований В.С. Деркач [14], свидетельствующими об улучшении результатов лечения больных туберкулезом легких, об устранении осложнений противотуберкулезной терапии с помощью сукцината натрия — физиологически активного производного янтарной кислоты. Можно предположить, что клиническая эффективность препарата связана с нормализацией активности быстрого метаболического кластера митохондрий, адекватным потребностям клеток уровнем продукции макроэргов и достаточным обратным переносом электронов в дыхатель-

ной цепи, обеспечивающим восстановленность глутатиона — важнейшего элемента антиоксидантной защиты [2, 3, 6, 12].

Заключение

Включение препарата «Янтарь-антитокс» в комплексную терапию больных туберкулезом легких способствует коррекции про-оксидантно-антиоксидантного дисбаланса, снижает побочное гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов, позволяет полноценно проводить лечение при сохранении назначенного режима, приводит к ускорению клинико-рентгенологической инволюции специфического процесса.

Литература

1. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // Вопросы мед. химии. 2000. 46. (2). 110–116.
Shepelev A.P., Kornienko I.V., Shestopalov A.V., Antipov A.Yu. Role of free radical oxidation in infectious diseases pathogenesis // *Voprosy med. khimii.* 2000. 46. (2). 110–116.
2. Кондрашова М.Н., Каминский Ю.Г., Маевский Е.И. Митохондрии в патологии. Пушкино: ПНЦ РАН, 2001. 220 с.
Kondrashova M.N., Kaminskiy Yu.G., Maevskiy E.I. Mitochondrions in pathology. Puschino: PNC RAN, 2001. 220 p.
3. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Регуляторы энергетического обмена: Материалы симпозиума. М.; Томск, 2002. 3–16.
Hazanov V.A. Pharmacological regulation of energy metabolism // *Energy metabolism regulators: Symposium materials.* М.; Tomsk, 2002. 3–16.
4. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остропрогрессирующему течению туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2006. (8). 53–57.
Kaminskaya G.O., Abdullaev R.U., Serebryannaya B.A. Qualitative evaluation of metabolic shifts, accompanying acutely progressing clinical course of lung TB // *Probl. tuberkulyoza i boleznei lyogkikh.* 2006. (8). 53–57.
5. Перельман М.И. Фтизиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 506 с.
Perelman M.I. Phtisiatriya: natsionalnoe rukovodstvo. М.: GEOTAR-Media, 2007. 506 p.
6. Хазанов В.А. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты // Регуляторы энергетического обмена: Материалы симпозиума. Томск, 2004. 3–7.
Hazanov V.A. Energy metabolism moderators. Clinicopharmacological aspects // *Energy metabolism regulators: Symposium materials.* Tomsk, 2004. 3–7.
7. Лукашова Л.В. Микст-инфекция — иксодовый клещевой боррелиоз и хронический описторхоз: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2006.
Lukashova L.V. Mixt-infection—ixodidae tick-borne borreliosis and chronic opisthorchiasis: Author's abstract of doctor of medical science dissertation. Novosibirsk, 2006.
8. Шешунов И.В., Мазина Н.К., Хазанов В.А., Мазин П.В. Фармако-экономические эффекты регуляторов энергетического обмена как фактор улучшения качества медицинской помощи // Экономика здравоохранения. 2006. (12). 39–46.
Sheshunov I.V., Mazina N.K., Hazanov V.A., Mazin P.V. Pharmacoeconomic effects of energy metabolism moderators, as medical care quality improvement factor // *Ekonomika zdavoohraneniya.* 2006. (12). 39–46.
9. Мазина Н.К., Хазанов В.А., Шешунов И.В. Клинико-экономическое обоснование технологии регуляции энергетического обмена с позиций системной фармакодинамики // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2007. Прил. 1. 65–72.
Mazina N.K., Hazanov V.A., Sheshunov I.V. Clinicoeconomic substantiation of energy metabolism moderation technology from a position of systemic pharmacodynamics // *Bull. eksperim. biol. med.* 2007. Suppl. 1. 65–72.
10. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. хим. 1987. (1). 118–122.
Gavrilov V.B., Gavrilova A.P., Mazhul L.M. Analysis of detection methods of lipid peroxidation products in blood serum with thiobarbituric acid test // *Vopr. med. khim.* 1987. (1). 118–122.
11. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. (1). 16–19.
Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method of catalase activity detection // *Lab. delo.* 1988. (1). 16–19.
12. Хазанов В.А., Васильев К.Ю. Возрастные особенности гепатопротекторного действия митохондриальных субстратов при стрессе и интоксикации // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2005. Прил. 1. 54–60.
Hazanov V.A., Vasilyev K.Yu. Age-related specifics of hepatoprotective activity of mitochondrial substrates in stress and intoxication // *Bull. experim. biol. med.* 2005. Suppl. 1. 54–60.
13. Ларина И.М., Хазанов В.А., Мазина Н.К., Шенкман Б.С. Энергетический обмен при действии факторов космического полета: перспектива применения регуляторов митохондриальных функций для коррекции нарушений метаболизма // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: Материалы V Российского симпозиума. Томск, 2006. 16–25.

Larina I.M., Hazanov V.A., Mazina N.K., Shenkman B.S. Energy metabolism in affection of space flight factors: perspective of mitochondrions functions regulators using for corrections of metabolism disorder // *Regulatory energeticheskogo obmena. Kliniko-pharmakologicheskie aspekti: Matreialy V Rossiyskogo simposiuma.* Tomsk, 2006. 16–25.

14. *Деркач В.С.* Эффективность сукцината натрия при химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // *Туберкулез.* Киев, 1983. 127 с.

Derkach V. S. The effectiveness of sodii succinates at chemotherapy of TB patients with destructive pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis.* Kiev, 1983. 127 p.

THE EFFECTIVENESS OF ENERGY METABOLISM MODERATOR INCLUSION IN COMPLEX THERAPY OF LUNG TUBERCULOSIS SUFFERERS

Elena Michailovna ZHUKOVA¹, Vladimir Aleksandrovich KRASNOV¹, Veniamin Abrahmovich HAZANOV²

¹*Novosibirsk tuberculosis research institute
81a, Ohotzkaya str., Novosibirsk, 630040*

²*Pharmacology research institute SB RAMS
3, Lenin prospect, Tomsk, 634028*

For the studying of effectiveness of «Yantar-antitox» inclusion in complex therapy of tuberculosis sufferers, a randomized placebo-controlled trial was conducted. Tuberculosis in most of the 107 patients was characterized with intensity of clinical presentations, extensiveness of specific and destructive lungs alterations. Patients, randomized in two groups, identical by sex, age and character of pathologic process, received equivalent complex (etiotropic and pathogenetic) therapy. «Yantar-antitox» was prescribed additionally in dosage regimen of 1 tablet 3 times per day to the 51 patients of main group. 56 patients of the control group received placebo the same dosage regimen. 4 weeks length «Yantar-antitox»/placebo course was applied in early period of the complex therapy. The lung tuberculosis is accompanied with lipid peroxidation processes activation in the blood serum, catalase activity elevation. Complex treatment of the control group subjects promoted positive clinicoröntgenologic course of disease, but was accompanied with hepatotoxic drug therapy adverse effect, lipid peroxidation in blood serum. When «Yantar-antitox» was included in complex therapy, as pathogenic drug, better results were reached for the most important treatment effectiveness indices (rates of bacterioexcretion termination and cavities closure) – sequentially 26.4% and 18.6% higher, in comparison with control. Having no own adverse effects, energy metabolism regulator «Yantar-Antitox», according to normalization alanine aminotransferase and aspartataminotransferase, malonic dialdehyde and catalase levels in serum, prevented negative hepatotoxic anti-tuberculosis chemotherapy effect, which can not be compensated with used vitamins, including antioxidant activity manifesting ones.

Keywords: «Yantar-antitox», lung tuberculosis, complex therapy, hepatotoxic effect.

Zhukova E.M. — Candidate of Medicine, senior research fellow of science department of TB differential diagnosis work group, e-mail: 2749398@ngs.ru

Krasnov V.A. — Doctor of Medical Sciences, professor, head, e-mail: nniit@sibnet.ru

Hazanov V.A. — Doctor of Medical Sciences, professor, chief of molecular pharmacology laboratory, e-mail: vkh@pharm.tsu.ru