

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЖЛИВОСТІ ТА НАПРЯМКИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

І. І. ГРЕК^{1, 2}, проф. М. М. КОЧУЄВА¹, д-р мед. наук В. Г. ПСАРЬОВА³,
доц. О. Л. ЯКОВЕНКО¹, доц. Г. І. КОЧУЄВ¹, доц. А. В. РОГОЖИН^{1, 2}

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

³ Сумський державний університет, Україна

Проаналізовано літературні джерела щодо проблеми вивчення можливостей і напрямків патогенетичної терапії при туберкульозній інфекції. Патогенетична терапія є важливим етапом комплексного лікування туберкульозу та сприяє прискоренню зворотного розвитку запалення, відновленню адекватної імунної відповіді, посиленню репаративних процесів в організмі, запобіганню формуванню виражених залишкових змін, а також попередженню побічних реакцій на протитуберкульозні препарати.

Ключові слова: туберкульоз, патогенетична терапія, антиоксиданти, імуномодулятори.

Патогенетична терапія є важливим етапом комплексного лікування туберкульозу, яка сприяє прискоренню зворотного розвитку запалення, відновленню адекватної імунної відповіді, посиленню репаративних процесів в організмі, запобіганню формуванню виражених залишкових змін, а також попередженню виникнення побічних токсичних реакцій на протитуберкульозні препарати, збереженню безперервності курсу лікування.

До медикаментозних методів патогенетичного впливу належать дезінтоксикаційна, протизапальна, десенсибілізуюча, антиоксидантна терапія, імунотерапія, застосування антигіпоксантив, ангіопротекторів, гормональних препаратів, регуляторів обмінних процесів, вітамінів, а також терапія супроводу, спрямована на попередження та усунення побічних реакцій внаслідок хіміотерапії [1–5].

Призначення засобів патогенетичної терапії має ґрунтуватися на результатах комплексного аналізу стану хворого, який враховує форму, фазу, клінічний перебіг, особливості патоморфозу, що залежать від стану імунної системи, вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту, обміну речовин та енергетичного обміну.

При туберкульозі ознаки вторинного імунодефіциту та функціональної недостатності імунокомпетентних клітин спостерігаються у переважній більшості хворих. Слід зазначити й здатність протитуберкульозної терапії спричиняти пригнічення імунітету, що посилює наявні порушення [6–10]. Таким чином, зумовлюється доцільність використання імуномодуючої терапії у складі комплексного лікування туберкульозу.

Одним зі шляхів ефективної та безпечної терапії вторинної імунологічної недостатності є персоналізований підхід до лікування. Фактором, що дає змогу індивідуалізувати підхід до патогенетичного лікування туберкульозу, є характер запалення в ураженому органі.

Тип реагування організму на впровадження патогену залежить від безлічі чинників. З одного боку, алельний поліморфізм генів цитокінів зумовлює «імунологічну конституцію», що передбачає схильність до того чи іншого типу реакції, з іншого — на особливості імунної відповіді впливають фактори зовнішнього середовища, раніше перенесені захворювання, характеристики інфекційного агента.

Продуктивний тип запалення спостерігається при переважанні імунної відповіді за клітинним типом. Він характеризується відносно задовільним співвідношенням субпопуляцій лімфоцитів, помірними порушеннями балансу цитокінів, адекватною продукцією інтерлейкіну (ІЛ) 1 β , ІЛ-2, ІЛ-12, фактору некрозу пухлини (ФНП) α , інтерферону (ІФН) γ , що призводить до розвитку гіперчутливості уповільненого типу і формування щільної клітинної гранульоми. Утворені щільні вогнища часто на тлі фіброзу сприяють сповільненій регресії запальних змін, що може призводити до хронізації процесу.

У свою чергу, ексудативний тип тканинної реакції з'являється при недостатності клітинної й переважанні гуморальної імунної відповіді, з високою активністю реакцій негайного типу. Порушується процес формування туберкульозної гранульоми, у крові різко збільшується кількість низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), IgG, IgM, IgE, активуються аутоімунні процеси, відзначається високий рівень неспецифічної нейтрофільної імунної відповіді, підвищується судинна проникність, спостерігаються казеозне переродження і деструкція тканини, що виявляється більш гострим перебігом із вираженою клінічною симптоматикою. Для ексудативного запалення характерним є зменшення кількості лімфоцитів CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, індексу CD4+/CD8+, зниження концентрації ІФН- γ ,

що призводить до порушень клітинних кооперацій. Відзначається надмірна активність прозапальних цитокінів. Така картина спостерігається при дисрегуляції імунної відповіді та зниженні опірності організму до мікобактерій або за наявності підвищеної чутливості організму до збудника туберкульозу [11–15].

Неоднорідність імунних реакцій у хворих на активний туберкульоз легень визначає важливість індивідуалізованого, диференційованого підходу до імунотерапії. У сучасній фтизіатричній практиці використовуються різні препарати, що впливають на імунну систему.

При тяжкому перебігу туберкульозу із серйозними порушеннями в імунній системі патогенетично виправданим є використання препаратів цитокінів. Введення рекомбінантного ІЛ-2 сприяє активації макрофагів, посиленню їх фагоцитуючої здібності й ефективній елімінації збудника, активізує проліферацію Т-лімфоцитів, підсилює цитотоксичну активність лімфоцитів і NK-клітин [16–18]. Препарати ІЛ-1 β , що є коstimулятором продукції ІЛ-2, мають властивість підвищувати функціональну активність нейтрофілів, індукувати диференціювання попередників Т-лімфоцитів, посилювати ІЛ-2-залежну проліферацію клітин, збільшувати антитілоутворення [13, 15, 16].

При явищах функціональної недостатності імункомпетентних клітин, яка часто стає причиною торпідного перебігу туберкульозу, можуть застосовуватися препарати тимусу великої рога тої худоби, а також синтетичні, які відтворюють структуру гормонів тимусу або їх фрагментів. Препарати тимусного походження і їх синтетичні аналоги чинять стимулюючу дію на імунну систему, підсилюють проліферацію і диференціювання попередників Т-лімфоцитів у зрілі імункомпетентні клітини, нормалізують взаємодію Т- і В-лімфоцитів, інтенсифікують фагоцитуючу здатність нейтрофілів. Є дані про посилення продукції імунорегуляторних цитокінів Th-1 лімфоцитами, в тому числі ІЛ-2 і ІФН- γ [15–17]. Однак слід зазначити, що застосування цієї групи препаратів не показано у хворих зі значними порушеннями в імунній системі й вираженим дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів, адже у такому випадку стимуляція пригніченого імунітету може призвести до посилення імунної недостатності [12, 17, 18].

Важливим фактором є відновлення нормальної активності моноцитарно-макрофагальної системи, наявність у якій функціональної недостатності призводить до порушень формування туберкульозної гранульоми, елімінації мікобактерій і прогресування туберкульозного процесу. У зв'язку з цим раціональним є використання препаратів, що стимулюють фагоцитоз та вироблення ендogenous інтерферонів, зокрема ІФН- γ , який є найважливішим цитокіном, що регулює повноцінну клітинну імунну відповідь. При його нестачі активується Th-2-шлях, що призводить до надмірної активації гуморальної ланки імунітету і формування гіпер-

ексудації, яка сприяє посиленню деструктивних явищ у легеневої тканині. Застосування у хворих на туберкульоз препаратів, що діють на інтерфероногенез, допомагає відновленню адекватної адаптивної імунної відповіді, яка позитивно впливає на клінічний перебіг туберкульозного процесу і підвищення ефективності протитуберкульозної терапії [11–13, 18].

Глутоксим, який належить до класу тіопое-тинів, має здатність регулювати тіоловий обмін клітин, надаючи цитопротекторний ефект, а також впливати на процеси синтезу фосфоровмісних макроергічних сполук, необхідних для нормального функціонування внутрішньоклітинних регуляторних систем. Зміна динаміки фосфорилювання ключових білків системи сигнальної трансдукції і транскрипційних факторів імункомпетентних клітин зумовлює імуномодулюючу дію препарату, що включає оптимізацію цитокінового статусу та активацію системи фагоцитозу. Застосування препарату сприяє зменшенню вираженості ексудативного компонента запалення, регулює експресію генів α -ланцюга ІЛ-2, ФНП- α , ІФН- α і ІФН- γ , здійснюючи позитивну модифікацію біологічної відповіді клітин і диференційований вплив на процеси проліферації, диференціювання й запрограмованої загибелі клітин. Глутоксим стимулює продукцію макрофагами ендogenous антибіотиків – катіонних антимікробних пептидів, дефензинів і каталепидинів, посилюючи бактерицидний ефект. Препарат сприяє посиленню кістково-мозкового кровотворення і відновлення у периферичній крові рівнів нейтрофілів та моноцитів, збільшує ендogenous продукцію еритропоєтину. Відома здатність глутоксиму ініціювати реакцію трансформації ізоніазиду у фармакологічно активну форму – ізонікотинову кислоту, що підвищує ефективність терапії [19, 20].

Метилурацил є похідним піримідину, який має здатність стимулювати лейкопоез, фагоцитарну реакцію клітинних елементів сполучної тканини, протизапальну дію й анаболічну активність. Він сприяє нормалізації обміну нуклеїнових кислот, прискорює процеси тканинної регенерації, клітинні та гуморальні фактори імунітету. Застосування цього препарату при туберкульозі сприяє посиленню репаративних процесів, прискорює рубцювання порожнин розпаду, зменшує токсичну дію протитуберкульозних засобів [19–21].

Деринат (натрієва сіль деполімеризованої нативної низькомолекулярної ДНК) має імунотропну дію, що полягає у збільшенні кількості ефекторних і регуляторних Т-лімфоцитів, загальних і активованих В-лімфоцитів, активації комплементу, зменшенні вмісту ЦІК. Препарат позитивно впливає на фагоцитоз, посилюючи адгезію і збільшуючи активність нейтрофілів та макрофагів. Застосування деринату в комплексній терапії пацієнтів знижує негативний вплив протитуберкульозних препаратів та покращує клінічну динаміку [21].

Не менш важливим у патогенетичній терапії туберкульозу є відновлення адекватного балансу прооксидативних і антиоксидантних процесів. Вільнорадикальне окислення, що приводить до утворення активних форм кисню (АФК), є захисним механізмом, спрямованим на знищення мікобактерій. АФК беруть участь у біоенергетичних процесах, підтримці гомеостазу, окисленні та детоксикації екзо- і ендогенних сполук та здатні впливати на імунні реакції. Однак мікобактерії туберкульозу мають унікальну систему ферментативного антиоксидантного захисту, яка в поєднанні з антиоксидантними факторами клітинної стінки (вуглеводи, білкові молекули і пептиди, що містять SH-групи, фенольні гліколіпіди та ін.) робить їх вельми стійкими до дії бактерицидних радикальних факторів, що генеруються фагоцитуючими клітинами макроорганізму. Внаслідок невибіркової дії АФК, до яких належать супероксиданіон-радикал, гідроперекисний і гідроксильний радикали, синглетний кисень і перекис водню, здатні пошкоджувати власні клітини організму. Превалювання прооксидативної над антиоксидантним захистом, який забезпечується активністю внутрішньоклітинних ферментів — супероксиддисмутази, каталази, ферментів редокс-системи глутатіону, може призвести до формування тяжкого перебігу туберкульозу з вираженими некротичними явищами тканин, що супроводжуються утворенням порожнин розпаду і масивним бактеріовиділенням. АФК здатні блокувати інгібітори протеаз, підвищуючи активність еластази, яка руйнує еластин, білки екстрацелюлярної мембрани і сурфактанту, що також сприяє виникненню деструкцій. Активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) сприяє посиленню синтезу колагену, що призводить до надмірного фіброзу легеневої тканини, уповільнення процесів розсмоктування, формування фіброзних порожнин, погіршення біодоступності лікарських препаратів [22–24].

Природним антиоксидантом є α -токоферол (вітамін Е), який інгібує окислення жирних кислот і запобігає руйнуванню мембранних структур вільними радикалами. Антирадикальна активність α -токоферолу пов'язана з наявністю у структурі молекули гідроксильної групи та метильних груп, які послаблюють зв'язок водню з киснем. Взаємодіючи з перекисними радикалами, α -токоферол пригнічує процеси ПОЛ. Однак при окисленні α -токоферолу утворюються хроманоксильні радикали, здатні вести далі ланцюг вільнорадикального окислення. Нейтралізуються ці радикали аскорбіновою кислотою, яка відновлює їх у вихідний токоферол, а окислена аскорбінова кислота, у свою чергу, редукується відновленим глутатіоном. Тому застосування у клінічній практиці α -токоферолу має супроводжуватися призначенням пацієнту аскорбінової кислоти або аскорутину, щоб уникнути стимулювання прооксидативних процесів [25, 26].

Широко застосовується тіосульфат натрію, вживання якого сприяє відновленню дисульфід-

них зв'язків, що утворюються при окисленні SH-груп білкових молекул. Цей препарат бере участь у регуляції тіолдисульфідної рівноваги в організмі, сприяє підвищенню рівня ендогенних тіолів, що супроводжується зменшенням окислювально-відновлювального потенціалу, і, таким чином, посилює резистентність клітинних мембран до активних радикалів, надаючи мембраностабілізуючу і захисну дію [27, 28].

Наявність у молекулі N-ацетилцистеїну сульфгідрильних груп дає змогу реалізовувати не тільки симптоматичну відхаркувальну дію за рахунок розриву дисульфідних зв'язків мукополісахаридів мокротиння, що приводить до зменшення в'язкості слизу, а й системну антиоксидантну, захисну і протизапальну дію. Застосування N-ацетилцистеїну сприяє підвищенню рівня внутрішньоклітинного глутатіону, що підсилює відновлення гідроперекисів поліненасичених жирних кислот за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидазної і глутатіон-S-трансферазної систем, а також сприяє поліпшенню функції сурфактанту та зменшенню активності цитокінів — медіаторів запалення. Пряма антиоксидантна дія N-ацетилцистеїну зумовлена взаємодією сульфгідрильної групи практично з усіма АФК, включаючи найбільш агресивні форми, зокрема гідроксильний і супероксиданіон-радикал [29].

Відома також антиоксидантна активність препаратів бурштинової кислоти, що підвищує активність глутатіон-залежних антиоксидантних ферментів — глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і глутатіон-S-трансферази. Крім того, будучи інтермедіатором циклу Кребса, вона підтримує сукцинатдегідрогеназу і сукцинатаоксидазу його ланки, активує процеси окислення, які постачають електрони для дихального ланцюга мітохондрій, забезпечує швидкий ресинтез АТФ. Застосування препаратів бурштинової кислоти у хворих на туберкульоз сприяє закриттю порожнин розпаду і припиненню бактеріовиділення, а також зниженню ризику лікарських гепатитів, зумовлених прийомом протитуберкульозних препаратів, особливо в період адаптації пацієнта до терапії [5, 19, 21].

Глутоксим здатний, крім імуномодулюючої дії, впливати на тіолдисульфідний обмін і окислювально-відновлювальний метаболізм клітини, що пов'язаний зі штучною стабілізацією дисульфідного зв'язку у структурі молекули. Це дає змогу багаторазово посилити фізіологічні ефекти, властиві природному немодифікованому окисленому глутатіону. Антиоксидантна дія препарату зумовлена рецептор-опосередкованим посиленням експресії глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гемоксигенази-1 і підвищенням внутрішньоклітинного рівня відновленого глутатіону, що зміцнює захист клітинних структур від токсичної дії радикалів [19–21].

Селен — есенціальний елемент, основною біологічною функцією якого є антиоксидантний за-

хист. Установлено його позитивний вплив на перебіг кардіоваскулярної патології, незамінною є роль селену у функціонуванні імунної системи, описана його можливість сповільнювати швидкість розвитку ВІЛ-інфекції, доведено позитивний вплив цього елемента на обмін тиреоїдних гормонів [30–31]. Позитивні ефекти селену на організм людини пов'язані з його феноменальними антиоксидантними властивостями. Основою механізму дії цього елемента є його близькість за хімічними властивостями до сірки. Він, по суті, є її хімічним двійником, однак більш активним. Це пов'язано з його більш високою електронною донорською активністю, ніж у сірки і, як наслідок, — із більш активним захопленням вільних радикалів і гідроперексидів SeH-групами, що зумовлює більш виражений антиоксидантний ефект. Слід особливо відзначити, що селен, подібно до цинку і на відміну від інших металів зі змінною валентністю, поводить себе тільки як антиоксидант і майже ніколи як прооксидант [30, 32]. Свій вплив на організм селен реалізує через систему селенопротеїнів. У вільному стані за антиоксидантними властивостями селен не виділяється серед інших антиоксидантів (вітамін А, Е, С, цинк), однак коли він входить до структури білків (селенопротеїни), то його антиоксидантні ефекти значно зростають. Основна функція селенопротеїнів — запобігання активації і генерації вільних форм кисню і гідроперексидів. За допомогою селенопротеїнів регулюється функція комплексів редуктаз. На молекулярному рівні є більш тонкі механізми взаємодії [30–33]. Також селенвмісні протеїни мають ряд каталітичних та ферментативних властивостей. Наприклад, функцією селензалежного ферменту глутатіонпероксидази (GPX) є підтримання стабільної внутрішньоклітинної концентрації відновленого глутатіону. Найбільш вивченою є цитозольна GPX (GPX1). Доведено, що GPX1 відіграє основну протективну роль при розвитку окислювального стресу. Внутрішньоклітинний і тканинний рівні GPX1 також впливають на активність апоптичних шляхів та фосфорилування протеїнкінази [31,33]. Іншими важливими селенопротеїнами є тіоредоксинредуктази (TrxR), які належать до сімейства піридинових оксидоредуктаз. TrxR відрізняються широкою субстратною специфічністю: крім тіоредоксину, вони відновлюють багато низькомолекулярних сполук. Окислені гідроперекиси є ключовими ферментами метабо-

лізму селену. Функції інших селенопротеїнів менш вивчені. Відомо, що селенопротеїни H відіграють роль редоксзалежного регулятора транскрипції для генів глутатіону і детоксикації. Селенопротеїни K є антиоксидантами переважно в кардіоміоцитах. Селенопротеїни P — основне позаклітинне джерело селену [30, 34–37]. У хворих на туберкульоз легень визначається зниження рівня селену у крові. Позитивний ефект препаратів селену в лікуванні хворих на туберкульоз легень сприяє нормалізації вмісту селену у крові, усуненню дисбалансу в системі «окисний стрес — антиоксидантний захист» та підвищенню ефективності протитуберкульозної терапії [35–37].

Різноманітні дослідження патоморфологічних особливостей перебігу туберкульозу на сучасному етапі обґрунтували принципове значення патогенетичної терапії і створили передумови для індивідуалізованого підходу до неї залежно від характеру стану імунітету і системи вільнорадикального окислення й антиоксидантного захисту [33, 34, 37].

Застосування патогенетичних засобів, спрямованих на нормалізацію процесів вільнорадикального окислення, також має враховувати характер туберкульозного процесу і баланс між прооксидацією і антиоксидантним захистом. При ексудативному типі запалення призначення антиоксидантної терапії показано у фазу інтенсивної терапії з метою попередження розпаду легеневої тканини, генералізації процесу. При продуктивному запаленні застосування антиоксидантів у невеликих дозах сприяє не тільки зменшенню шкідливої дії на клітини, але й зниженню впливу АФК на колаgenoутворення, що приводить до поліпшення розсмоктування інфільтративних змін і перешкоджає формуванню фіброзу і щільних вогнищ [34–37].

Таким чином, на сьогодні залишається актуальним вивчення напрямів патогенетичної терапії хворих на туберкульоз легень. З огляду на відмінності у стані імунного статусу, показниках системи вільнорадикального окислення й антиоксидантного захисту, застосування комбінацій препаратів, які мають імуномодуляторні та антиоксидантні ефекти у хворих на туберкульоз, є патогенетично виправданим і може сприяти поліпшенню лікування за показниками розсмоктування інфільтрацій, закриття порожнин і абацилювання, а також зменшення частоти побічних токсичних реакцій.

Список літератури

1. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Опанасенко М. С.* Не-ефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. К.: Видавництво «Ліра-К», 2019.
2. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis / Z. Saito et al. // BMC infectious diseases. 2016. Vol. 16 (1). P. 668. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2000-6>
3. Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis / D. V. Krasnov et al. // Thoracic surgery clinics. 2019. Vol. 29 (1). P. 47–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.005>
4. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study / C. D. Tweed et al. // BMC medicine. 2018. Vol. 16 (1). P. 46. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1033-7>
5. *Демидик С. Н., Вольф С. Б.* Иммунокоррекция

- в комплексном лечении туберкулеза легких. Гродно: ГрГМУ, 2016.
6. Immunotherapy for non-responders among patients of spinal tuberculosis / A. Gupta, A. Gupta, A. Kumar, S. Arora // *The Indian J. of tuberculosis*. 2016. Vol. 63 (2). P. 79–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2015.07.006>
 7. Huang C. Y., Hsieh W. Y. Efficacy of Mycobacterium vaccae immunotherapy for patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017. Vol. 13 (9). P. 1960–1971. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1335374>
 8. Potential of adjunctive Mycobacterium w (MIP) immunotherapy in reducing the duration of standard chemotherapy against tuberculosis / M. Chahar et al. // *The Indian J. of tuberculosis*. 2018. Vol. 65 (4). P. 335–344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.08.004>
 9. Mycobacterium w immunotherapy for treating pulmonary tuberculosis – a systematic review / S. Pandie, M. E. Engel, Z. S. Kerbelker, B. M. Mayosi // *Current pharmaceutical design*. 2014. Vol. 20 (39). P. 6207–6214. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140905150215>
 10. Зайков С. В., Пликанчук О. В. Перспективи застосування імуномодулювальних засобів при туберкульозі органів дихання // *Раціональна фармакотерапія*. 2008. № 3 (2). URL: <http://rpt.health-ua.com/article/136.html>
 11. Liu C. H., Liu H., Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion // *Cellular & molecular immunology*. 2017. Vol. 14 (12). P. 963–975. doi: <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.88>
 12. Immune response to mycobacterium tuberculosis: A narrative review / M. De Martino, L. Lodi, L. Galli, E. Chiappini // *Frontiers in Pediatrics*. 2019. Vol. 7. doi:10.3389/fped.2019.00350
 13. Huang L., Russell D. G. Protective immunity against tuberculosis: what does it look like and how do we find it? // *Current opinion in immunology*. 2017. Vol. 48. P. 44–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.001>
 14. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. Vol. 5 (12). doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
 15. Steigler P., Verrall A. J., Kirman J. R. Beyond memory T-cells: mechanisms of protective immunity to tuberculosis infection // *Immunology and cell biology*. 2019. Vol. 97 (7). P. 647–655. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12278>
 16. Ernst J. D. Mechanisms of M. tuberculosis Immune Evasion as Challenges to TB Vaccine Design // *Cell host & microbe*. 2018. Vol. 24 (1). P. 34–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.004>
 17. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection / R. Domingo-Gonzalez, O. Prince, A. Cooper, S. A. Khader // *Microbiology spectrum*. 2016. Vol. 4 (5). URL: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016>. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TB2-0018-2016>
 18. Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud / J. L. Torres-Castiblanco, J. A. Carrillo, D. Hincapi-Urrego, A. Rojas-Villarraga. 2018. Vol. 38 (1). P. 17–26. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3458>
 19. Роль патогенетичної терапії в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз / Л. Д. Тодоріко та ін. // *Буковинський медичний вісн*. 2011. № 3 (59). С. 253–255.
 20. Карнов В. Препарат глутоксим в комплексном лечении туберкулеза легких // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2014. № 4. С. 37–42.
 21. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармус Принт, 2008.
 22. Antioxidants: Friend or foe? / R. Sarangarajan et al. // *Asian Pacific J. of tropical medicine*. 2017. Vol. 10 (12). P. 1111–1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.017>
 23. Сливка В. І. Пероксидне окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз легень // *Буковинський медичний вісн*. 2013. № 4 (68). С. 188–190.
 24. Бутов Д. О. Динаміка показників оксидантно-антиоксидантної системи у процесі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // *Інфекційні хвороби*. 2013. № 2. С. 85–88.
 25. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis / L. Grobler, S. Nagpal, T. D. Sudarsanam, D. Sinclair // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. № 6. CD006086. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006086.pub4>
 26. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients / E. Seyedrezazadeh et al. // *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2008. Vol. 13 (2). P. 294–298. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x>
 27. Hatzios S. K., Bertozzi C. R. The regulation of sulfur metabolism in Mycobacterium tuberculosis // *PLoS pathogens*. 2011. Vol. 7 (7). e1002036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002036>
 28. Hydrogen sulfide stimulates Mycobacterium tuberculosis respiration, growth and pathogenesis / V. Saini et al. // *Nature communications*. 2020. Vol. 11 (1). P. 557. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14132-y>
 29. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches / I. Elbini Dhouib et al. // *Life sciences*. 2016. Vol. 151. P. 359–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>
 30. Effect of selenium supplementation on antioxidant markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Hasani et al. // *Hormones (Athens, Greece)*. 2019. Vol. 18 (4). P. 451–462. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00143-3>
 31. Surai P. F., Kochish I. I. Nutritional modulation of the antioxidant capacities in poultry: the case of selenium // *Poultry science*. 2019. Vol. 98 (10). P. 4231–4239. doi: <https://doi.org/10.3382/ps/pey406>
 32. Avery J. C., Hoffmann P. R. Selenium, selenoproteins, and immunity // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (9). P. 1203. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10091203>
 33. Selenium, selenoproteins and viral infection / O. M. Guillin, C. Vindry, T. Ohlmann, L. Chavatte // *Nutrients*.

2019. Vol. 11 (9). P. 2101. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092101>
34. Qian F., Misra S., Prabhu K. S. Selenium and selenoproteins in prostanoid metabolism and immunity // Critical reviews in biochemistry and molecular biology. 2019. Vol. 54 (6). P. 484–516. doi: <https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1717430>
35. Serum selenium levels in tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis / B. A. Muzembo et al. // J. of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS). 2018. Vol. 50. P. 257–262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.07.008>
36. Immune modulatory and anti-oxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis / M. I. Hussain et al. // Pakistan J. of pharmaceutical sciences. 2019. Vol. 32 (Suppl. 2). P. 779–784.
37. Micronutrient levels of tuberculosis patients during the intensive phase, a prospective cohort study / B. E. Feleke, T. E. Feleke, D. Mekonnen, M. B. Beyene // Clinical nutrition ESPEN. 2019. Vol. 31. P. 56–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.03.001>

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗМОЖНОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

И. И. ГРЕК, М. Н. КОЧУЕВА, В. Г. ПСАРЕВА, Е. Л. ЯКОВЕНКО,
Г. И. КОЧУЕВ, А. В. РОГОЖИН

Проанализированы литературные источники по проблеме изучения возможностей и направлений патогенетической терапии при туберкулезной инфекции. Патогенетическая терапия является важным этапом комплексного лечения туберкулеза и способствует ускорению обратного развития воспаления, восстановлению адекватного иммунного ответа, усилению репаративных процессов в организме, предотвращению формирования выраженных остаточных изменений, а также предупреждению побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: туберкулез, патогенетическая терапия, антиоксиданты, иммуномодуляторы.

MODERN VIEW ON POSSIBILITIES AND DIRECTIONS OF PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

I. I. HREK, M. M. KOCHUIEVA, V. G. PSAROVA, O. L. YAKOVENKO,
H. I. KOCHUIEV, A. V. ROHOZHYN

Published reports on the problem of studying the possibilities and directions of pathogenetic therapy in tuberculosis infection have been analyzed. Pathogenetic therapy is an important stage in the comprehensive treatment of tuberculosis and it helps to accelerate the reversal of inflammation, restore adequate immune response, enhance reparative processes in the body, prevent the formation of severe residual changes, and prevent the adverse reactions to anti-tubercular medications.

Key words: tuberculosis, pathogenetic therapy, antioxidants, immunomodulators.

Надійшла 26.02.2021