

ВПЛИВ ІНТЕНСИВНОЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

В.П. Шаповалов¹, Б.І. Квасницький¹, В.М. Мельник²

¹ Буковинська державна медична академія, Чернівці, ² Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Щоденний прийом хворими із вперше діагностованим туберкульозом легень антимікобактеріальних препаратів суттєво впливає на кислотно-лужний стан в призводить до ушкодження натрій-залежних механізмів ацидифікації сечі. Рекомендовано призначення переривчастих режимів поліхіміотерапії із застосуванням нефропротекторів.

Ключові слова: туберкульоз легень, функція нирок, антимікобактеріальна поліхіміотерапія.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.П. Шаповалов, Б.И. Квасницкий, В.М. Мельник

Резюме. Ежедневный прием больными с впервые диагностированным туберкулезом легких антимикобактериальных препаратов существенно влияет на кислотно-основное состояние и способствует повреждению натрийзависимых механизмов ацидификации мочи. Рекомендовано назначение прерывистых режимов полихимиотерапии с применением нефропротекторов.

Ключевые слова: туберкулез легких, функция почек, антимикобактериальная полихимиотерапия.

THE INFLUENCE OF INTENSIVE ANTIMYCOBACTERIAL POLYCHEMOTHERAPY ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

V.P. Shapovalov, B.I. Kvasnitsky, V.M. Melnyk

Summary. The daily administration of antimycobacterial drugs in patients with newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis essentially influences an acid-base equilibrium and results in damage of sodium-dependent mechanisms of urine acidification. We recommend an intermittent regimens of a polychemotherapy with application of nephroprotective medications.

Key words: pulmonary tuberculosis, renal function, antimycobacterial polychemotherapy.

Адреса для листування:

Шаповалов Валерій Петрович

58000, Чернівці, вул. Івана Богуня, 18

Буковинська державна медична академія МОЗ України

ВСТУП

Сучасні стандартизовані режими антимікобактеріальної терапії передбачають застосування в інтенсивній фазі 4–5 антимікобактеріальних препаратів [1]. Однак є дані, які підтверджують, що це негативно позначається на результатах лікування, оскільки внаслідок інтоксикації, спричиненої туберкульозним процесом та токсичною дією антимікобактеріальних препаратів, перенапружуються компенсаторно-адаптаційні механізми організму, частота побічних реакцій препаратів підвищується до 10–28%. Серед цих механізмів провідні місця займають токсико-алергічний вплив на паренхіму нирок та нейротоксична дія [2]. В літературі відсутні дані про вплив сучасної інтенсивної антимікобактеріальної поліхіміотерапії на функцію нирок у хворих на туберкульоз.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 39 хворих (чоловіків — 28 (71,79%), жінок — 11 (28,21%)) із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень з торпідним

перебігом захворювання без патології нирок (1-ша група) та 15 здорових (чоловіків — 11 (73,33%), жінок — 4 (26,67%)) осіб (2-га група). Вік обстежених обох груп — 18–54 роки. За віково-статевими ознаками особи обох груп були співставними ($p > 0,05$).

У 1-й групі інфільтративний туберкульоз діагностовано у 25 (64,1%) пацієнтів, дисемінований — у 14 (35,9%). Деструкція патологічного процесу спостерігалася в усіх хворих, туберкульоз дренажних бронхів — у 7 (17,95%). Бактеріовиділювачів було 36 (92,31%), з них первинна резистентність до антимікобактеріальних препаратів виявлена у 7 (19,44%) хворих, причому до стрептоміцину — у 2 (28,57%), ізоніазиду — у 2 (28,57%), ізоніазиду та стрептоміцину — в 1 (14,29%), рифампіцину — в 1 (14,29%), рифампіцину та стрептоміцину — в 1 (14,29%).

Туберкульозна інтоксикація була виражена в усіх хворих, причому від слабких її проявів — у 24 (61,54%) до помірних — у 15 (38,46%).

Вентиляційна недостатність діагностована в усіх хворих: змішаний тип — у 26 (66,67%),

рестриктивний — в 11 (28,21%), обструктивний — у 2 (5,13%) хворих.

Функцію нирок досліджували в усіх обстежених за кліренс-методом оцінки спонтанного нічного дванадцятигодинного діурезу [3], що дозволяє вивчити діяльність судинно-клубочкового та каналцевого відділів нефрону. Хворих 1-ї групи вперше обстежували протягом перших днів госпіталізації, тобто до початку призначення антимікобактеріальної терапії, вдруге — через $(2,29 \pm 0,14)$ міс лікування, тобто після завершення інтенсивної фази лікування, втретє — наприкінці стаціонарного лікування або через $(5,35 \pm 0,21)$ міс з моменту госпіталізації. Осіб 2-ї групи обстежували однократно, отримані результати прийняті за норму.

Протягом $(2,29 \pm 0,14)$ міс в інтенсивній фазі хворим призначали 4–5 антимікобактеріальних препаратів, до яких збереглася чутливість мікобактерій туберкульозу, зокрема ізоніазид у дозі 0,45 г на добу, рифампіцин — 0,6 г, піразинамід — 2 г, етамбутол — 1,2 г, стрептоміцин — 0,75–1 г. У підтримувальній фазі протягом $(4,97 \pm 0,43)$ міс пацієнтам призначали 3 антимікобактеріальних препарата щоденно, а саме ізоніазид, рифампіцин і піразинамід або етамбутол у таких самих дозах, окрім тих хворих, у яких розвинулася резистентність до зазначених препаратів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel-97», зокрема визначали середню $(M \pm m)$, t-критерій Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані екскреторної функції нирок у обстежених представлені в табл. 1, згідно з даними якої, до

лікування нічний діурез у хворих 1-ї групи перевищував контрольні величини на 70,06% $((13,69 \pm 0,67)$ мл проти $(8,05 \pm 0,61)$ мл, $t=6,2245$, $p<0,001$), концентрація креатиніну в сечі була зниженою на 31,47%, або з $(13,09 \pm 0,85)$ ммоль/л до $(8,97 \pm 0,48)$ ммоль/л, $t=4,2206$, $p<0,001$.

Водночас спостерігали підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові, яка перевищувала показники в осіб 2-ї групи на 33,46% $((109,73 \pm 3,72)$ мкмоль/л проти $(82,22 \pm 2,03)$ мкмоль/л, $t=6,4915$, $p<0,001$). Концентраційний індекс ендogenous креатиніну знижувався на 48,66% порівняно з контролем — з $(159,22 \pm 7,11)$ од. до $(81,75 \pm 3,57)$ од., $t=9,7374$, $p<0,001$. Підвищення вмісту креатиніну в плазмі крові було зумовлено зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, яка була на 13,23% меншою, ніж в осіб 2-ї групи, або складала $(124,6 \pm 3,29)$ мл/хв проти $(108,12 \pm 2,75)$ мл/хв ($t=3,8433$, $p<0,001$). За наявності таких змін діяльності судинно-клубочкового відділу нефрону високий рівень кінцевої сечі був наслідком зменшення (на 5,13%) каналцевої реабсорбції води з $(94,58 \pm 0,68)\%$ до $(89,45 \pm 0,7)\%$, $t=5,2566$, $p<0,001$. Концентрація білка в сечі значно підвищувалась і перевищувала контрольні показники в 12,13 разу $((0,097 \pm 0,006)$ г/л проти $(0,008 \pm 0,001)$ г/л, $t=14,6315$, $p<0,001$), що призводило до 20,63-разового збільшення виділення білка з сечею (з $(0,064 \pm 0,007)$ мг/кг за 12 год до $(1,32 \pm 0,09)$ мг/кг за 12 год, $t=13,9135$, $p<0,001$), а екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, була в 23,92 разу більшою, ніж у контролі $((1,22 \pm 0,08)$ мг/100 мл проти $(0,051 \pm 0,002)$ мг/100 мл, $t=14,6079$, $p<0,001$).

Таблиця 1

Характеристика екскреторної функції нирок у хворих із деструктивним туберкульозом легень в процесі лікування

Показник	2-га група	1-ша група		
		Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
Діурез, мл/кг за 12 год	$8,05 \pm 0,61$	$13,69 \pm 0,67$ $p<0,001$	$12,80 \pm 0,74$ $p<0,001$; $p_2>0,3$	$14,35 \pm 0,86$ $p<0,001$; $p_1>0,5$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	$13,09 \pm 0,85$	$8,97 \pm 0,48$ $p<0,001$	$9,72 \pm 0,56$ $p<0,01$; $p_2>0,2$	$8,56 \pm 0,72$ $p<0,01$; $p_1>0,5$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	$82,22 \pm 2,03$	$109,73 \pm 3,72$ $p<0,001$	$113,62 \pm 4,15$ $p<0,001$; $p_2>0,5$	$117,90 \pm 4,38$ $p<0,001$; $p_1>0,1$
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	$159,22 \pm 7,11$	$81,75 \pm 3,57$ $p<0,001$	$85,55 \pm 3,62$ $p<0,001$; $p_2>0,3$	$72,60 \pm 3,15$ $p<0,001$; $p_1>0,05$
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	$124,6 \pm 3,29$	$108,12 \pm 2,75$ $p<0,001$	$106,48 \pm 2,94$ $p<0,01$; $p_2>0,5$	$101,25 \pm 2,18$ $p<0,001$; $p_1>0,05$
Реабсорбція води, %	$94,58 \pm 0,68$	$89,45 \pm 0,7$ $p<0,001$	$90,24 \pm 0,78$ $p<0,01$; $p_2>0,3$	$86,15 \pm 0,91$ $p<0,001$; $p_1<0,01$
Концентрація білка в сечі, г/л	$0,008 \pm 0,001$	$0,097 \pm 0,006$ $p<0,001$	$0,085 \pm 0,005$ $p<0,001$; $p_2>0,1$	$0,102 \pm 0,009$ $p<0,001$; $p_1>0,5$
Екскреція білка, мг/кг за 12 год	$0,064 \pm 0,007$	$1,32 \pm 0,09$ $p<0,001$	$1,09 \pm 0,07$ $p<0,001$; $p_2<0,05$	$1,46 \pm 0,08$ $p<0,001$; $p_1>0,2$
Екскреція білка, мг/100 мл клубочкового фільтрату	$0,051 \pm 0,002$	$1,22 \pm 0,08$ $p<0,001$	$1,02 \pm 0,06$ $p<0,001$; $p_2<0,05$	$1,44 \pm 0,09$ $p<0,001$; $p_1>0,05$

Примітки: p — ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p_1 — ступінь достовірності різниці показників при першому і третьому обстеженні; p_2 — ступінь достовірності між першим і другим обстеженням.

Отже, у пацієнтів з вперше діагностованим захворюванням з легеневою деструкцією до початку лікування екскреторна функція нирок характеризувалася підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові до верхньої межі норми, що було зумовлено зменшенням швидкості клубочкової фільтрації і супроводжувалося розвитком протеїнурії. Водночас спостерігалася дисфункція каналцевого відділу нефрону — зниження реабсорбції води зі зменшенням концентраційної здатності нирок.

За результатами другого обстеження встановлено, що через $(2,29 \pm 0,14)$ міс лікування (див. табл. 1) змінені показники видільної функції нирок характеризувалися сталістю, оскільки всі показники між першим і другим обстеженням (p_2) статистично вірогідно не відрізнялися.

Третє дослідження (див. табл. 1), яке проводили наприкінці стаціонарного лікування, виявило, що на тлі антимікобактеріальної терапії показники екскреторної функції нирок порівняно з контролем відзначалися явним погіршенням. Наприкінці стаціонарного лікування показники екскреторної функції нирок, хоч і не нормалізувалися на тлі антимікобактеріальної терапії, але суттєво не погіршувалися порівняно з першим і другим дослідженням ($p > 0,05$), за винятком значного порушення реабсорбції води. Цей показник на момент виписки хворих знизився порівняно з першим дослідженням з $(89,45 \pm 0,7)\%$ до $(86,15 \pm 0,91)\%$, або на $3,69\%$ ($t = 2,8744$, $p_1 < 0,01$).

При виписуванні хворих із стаціонару нічний дванадцятигодинний діурез перевищував контрольні показники в 1-й групі на $43,9\%$ ($(14,35 \pm 0,86)$ мл/кг за 12 год проти $(8,05 \pm 0,61)$ мл/кг за 12 год, $t = 5,9751$, $p < 0,001$), концентрація креатиніну в плазмі крові — на $30,26\%$ ($(117,9 \pm 4,38)$ мкмоль/л проти $(82,22 \pm 2,03)$ мкмоль/л, $t = 7,3909$, $p < 0,001$), концентрація білка в сечі — в $12,75$ разу ($(0,102 \pm 0,009)$ г/л проти $(0,008 \pm 0,001)$ г/л, $t = 10,3806$, $p < 0,001$), екскреція білка — в $22,81$ разу ($(1,46 \pm 0,08)$ мг/кг за 12 год проти $(0,064 \pm 0,007)$ мг/кг за 12 год, $t = 17,3836$, $p < 0,001$), а стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату протеїнурія — в $28,24$ разу ($(1,44 \pm 0,09)$ мг/100 мл проти $(0,051 \pm 0,002)$ мг/100 мл, $t = 15,4295$, $p < 0,001$). Решта показників, що характеризують діяльність клубочкового й каналцевого відділів нефрону, при третьому обстеженні були нижчими за контрольні величини в 1-й групі: концентрація креатиніну в сечі — на $34,61\%$ ($(8,56 \pm 0,72)$ ммоль/л проти $(13,09 \pm 0,85)$ ммоль/л, $t = 4,0666$, $p < 0,001$), концентраційний індекс ендогенного креатиніну — в $2,19$ разу ($(72,6 \pm 3,15)$ од. проти $(159,22 \pm 7,11)$ од., $t = 11,1386$, $p < 0,001$), швидкість клубочкової фільтрації — на $18,74\%$ ($(101,25 \pm 2,18)$ мл/хв проти $(124,6 \pm 3,29)$ мл/хв, $t = 5,9163$, $p < 0,001$), реабсорбція води — на $8,91\%$ ($(86,15 \pm 0,91)\%$ проти $(94,58 \pm 0,68)\%$, $t = 7,4208$, $p < 0,001$). Особливо звертала на себе увагу динаміка

змін останнього показника — реабсорбція води знижувалася не тільки порівняно з контролем, але й була вірогідно ($p < 0,001$) меншою, ніж при першому обстеженні (на $8,91\%$). Це свідчило про подальше погіршення функції ниркових каналців, що не пов'язано з туберкульозним процесом, який не прогресував у жодного хворого, а, на наш погляд, було зумовлено негативним впливом антимікобактеріальних препаратів на ниркові каналці.

Таким чином, в динаміці стандартного антимікобактеріального лікування негативний тренд функціональної діяльності судинно-клубочкового апарату нефрону залишався сталим, а порушення реабсорбції води і пов'язаної з нею концентраційної здатності нирок виявляло явну спрямованість до прогресування.

Функція ниркового транспорту натрію і калію у хворих із деструктивним туберкульозом легень в процесі стандартного лікування наведена в табл. 2, згідно з даними якої встановлено, що у хворих до лікування стандартизоване за об'ємом клубочкової фільтрації виділення натрію з сечею знижувалося на $34,81\%$ і концентрація його в сечі становила $((98,17 \pm 3,17)$ ммоль/л проти $(150,58 \pm 5,13)$ ммоль/л ($t = 8,6910$, $p < 0,001$). Така сама тенденція відзначена при всіх обстеженнях. Причому нормальний рівень абсолютної екскреції натрію $((1,24 \pm 0,06) - (1,25 \pm 0,05)$ мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату) був зумовлений обмеженням фільтраційного завантаження нефронів. Необхідно звернути увагу на те, що впродовж всього терміну лікування у хворих відзначали постійний дисбаланс більшості показників ниркового транспорту натрію.

Більше того, знижувалися показники абсолютного транспорту натрію, зокрема його відносної реабсорбції в каналцях нирок $((98,71 \pm 0,16)$ проти $(99,94 \pm 0,05)\%$, $t = 7,6837$, $p < 0,001$), зменшувався концентраційний індекс натрію до $(0,73 \pm 0,04) - (0,91 \pm 0,06)$ од. проти $(1,09 \pm 0,04)$ од. ($p < 0,001 - 0,02$), кліренс натрію мав тенденцію до збільшення (з $(8,76 \pm 0,32)$ до $(13,05 \pm 0,47)$ мл/кг/12 год, $p < 0,001$).

Особливо слід відзначити, що наприкінці стаціонарного лікування нирковий транспорт натрію погіршувався відносно вихідних даних, а також зазнавали додаткового зниження такі показники, як концентрація в плазмі крові, фільтраційний заряд, абсолютна і відносна реабсорбція натрію та коефіцієнт співвідношення концентрації натрію і калію в сечі (див. табл. 2). Водночас спостерігалася підвищення концентрації в сечі та екскреції натрію і калію, а також достовірне і суттєве (на $32,87\%$) збільшення кліренсу натрію з $(8,76 \pm 0,32)$ до $(13,05 \pm 0,47)$ мл/кг за 12 год ($t = 7,5449$, $p < 0,001$). За наявності таких змін зниження концентрації натрію в плазмі крові поєднувалося зі зниженням коефіцієнта співвідношення концентрації натрію і калію в сечі, а зниження екскреції натрію поєднувалося з підвищенням виділення нирками калію.

Характеристика ниркового транспорту натрію і калію у хворих із деструктивним туберкульозом легень в процесі лікування

Показник	2-га група	1-ша група		
		Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	150,58±5,13	98,17±3,17 p<0,001	103,70±3,46 p<0,001; p ₂ >0,2	118,22±3,98 p<0,01; p ₁ <0,001
Екскреція натрію, ммоль/кг за 12 год	1,21±0,04	1,34±0,05	1,33±0,06 p>0,05; p ₂ >0,05	1,70±0,08 p<0,001; p ₁ <0,001
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	138,11±0,14	134,63±0,75 p<0,02	135,18±0,62 p<0,02; p ₂ >0,05	130,24±0,71 p<0,001; p ₁ <0,001
Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв	17,21±0,49	14,56±0,13 p<0,001	14,39±0,21 p<0,001; p ₂ >0,05	13,19±0,25 p<0,001; p ₁ <0,001
Абсолютна реабсорбція натрію, ммоль/хв	17,20±0,49	14,43±0,13 p<0,001	14,26±0,21 p<0,001; p ₂ >0,05	13,02±0,24 p<0,001; p ₁ <0,001
Відносна реабсорбція натрію, %	99,94±0,05	99,11±0,08 p<0,001	99,1±0,12 p<0,001; p ₂ >0,05	98,71±0,16 p<0,001; p ₁ <0,05
Концентраційний індекс натрію, од.	1,09±0,04	0,73±0,04 p<0,001	0,77±0,05 p<0,01; p ₂ >0,05	0,91±0,06 p ₁ <0,02
Кліренс натрію, мл/кг за 12 год	8,76±0,32	9,95±0,36	9,84±0,30 p<0,02; p ₂ >0,05	13,05±0,47 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція натрію, мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату	0,97±0,03	1,24±0,06 p<0,05	1,25±0,05 p<0,01; p ₂ >0,05	1,68±0,08 p<0,001; p ₁ <0,001
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	26,00±1,49	28,17±1,36	31,02±1,63 p<0,05; p ₂ >0,1	35,49±1,78 p<0,01; p ₁ <0,01
Екскреція калію, ммоль/кг за 12 год	0,21±0,01	0,39±0,03 p<0,001	0,40±0,04 p<0,02; p ₂ >0,05	0,51±0,05 p<0,001; p ₁ <0,05
Коефіцієнт співвідношення концентрації натрію та калію в сечі, од.	5,79±0,44	3,48±0,17 p<0,001	3,34±0,15 p<0,001; p ₂ >0,05	3,33±0,19 p<0,001

Примітки: p — ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p₁ — ступінь достовірності різниці показників при першому і третьому обстеженні; p₂ — ступінь достовірності між першим і другим обстеженням.

Таким чином, у хворих із вперше діагнованим деструктивним туберкульозом легень прояви нефропатії, які пов'язують з туберкульозною інтоксикацією [5, 6], локалізованою на рівні ниркових канальців, вкладаються також в рамки реалізації механізмів тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Це, на наш погляд, можна пояснити так: гіпонатріємія активує ренін-ангіотензинову систему (непрямою ознакою цього є зниження натрій-калієвого коефіцієнта сечі), що сприяє гломерулярній вазоконстрикції, зниженню швидкості клубочкової фільтрації та обмеженню фільтраційного заряду натрію. Цей механізм спрямований на підтримку натрієвого гомеостазу, але високий потенціал вазоконстрикції, зумовлений ангіотензиногенем II на рівні ниркових клубочків, призводить до вторинного ішемічного ушкодження канальцевих структур нефрону, що проявляється протеїнурією і призводить до порушення концентраційної здатності нирок.

Проте протягом 2 міс проведення протитуберкульозної хіміотерапії іонний гомеостаз не нормалізувався, а наприкінці лікування нирковий транспорт натрію погіршився навіть порівняно з показниками до лікування. Це, на наш погляд,

зумовлено зривом адаптаційно-компенсаторних механізмів на рівні ниркових канальців, коли вторинний ішемічний компонент реалізації тубулогломерулярного зворотного зв'язку призвів до значного ушкодження канальцевих відділів нефрону. При цьому нирки втрачали здатність утримувати параметри натрієвого гомеостазу, внаслідок чого розвивалася гіпонатріємія.

У табл. 3 наведена характеристика змін кислото-видільної функції нирок в процесі стандартної хіміотерапії у хворих із вперше діагнованим деструктивним туберкульозом.

Встановлено, що порушення ниркового транспорту натрію також вкрай негативно впливають на динаміку параметрів кислотовидільної функції нирок (див. табл. 3). Такий інтегральний показник ниркового кислотовиділення, як рН сечі, перевищував норму, поступово підвищувався і наприкінці лікування навіть зріс на 12,62% порівняно з першим обстеженням ((6,02±0,11) проти (5,28±0,1), t=5,3473, p<0,001).

Варто також звернути увагу на те, що пригнічення процесів ацидифікації сечі було пов'язане як зі зменшенням екскреції титрованих кислот в 2,05 разу проти норми ((0,64±0,05) і

Характеристика змін кислотовидільної функції нирок у хворих із деструктивним туберкульозом легень в процесі лікування

Показник	2-га група	1-ша група		
		Перше обстеження	Друге обстеження	Третє обстеження
pH сечі	4,68±0,08	5,28±0,10 p<0,001	5,26±0,09 p<0,001; p ₂ >0,5	6,02±0,11 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція титрованих кислот, ммоль/кг за 12 год	1,31±0,06	0,64±0,05 p<0,001	0,68±0,06 p<0,001; p ₂ >0,5	0,50±0,03 p<0,001; p ₁ <0,02
Екскреція аміаку, ммоль/кг за 12 год	2,35±0,12	0,96±0,09 p<0,001	1,02±0,1 p<0,001; p ₂ >0,5	0,49±0,05 p<0,001; p ₁ <0,02
Амонійний коефіцієнт, ум. од.	1,79±0,04	1,50±0,07 p<0,05	1,50±0,08 p<0,003; p ₂ >0,5	0,98±0,08 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція активних іонів водню, мкмоль/кг за 12 год	36,84±3,71	16,02±0,91 p<0,001	17,11±0,85 p<0,001; p ₂ >0,3	11,27±0,43 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція активних іонів водню, мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату	29,57±1,14	14,82±0,95 p<0,001	16,07±0,81 p<0,001; p ₂ >0,2	11,13±0,38 p<0,001; p ₁ <0,001
Екскреція титрованих кислот, ммоль/100 мл клубочкового фільтрату	1,05±0,05	0,59±0,03 p<0,001	0,64±0,04 p<0,001; p ₂ >0,2	0,49±0,05 p<0,001
Екскреція аміаку, ммоль/100 мл клубочкового фільтрату	1,89±0,08	0,89±0,06 p<0,001	0,96±0,08 p<0,001; p ₂ >0,5	0,48±0,04 p<0,001; p ₁ <0,001

Примітки: p — ступінь достовірності різниці показників відносно контролю; p₁ — ступінь достовірності різниці показників при першому і третьому обстеженні; p₂ — ступінь достовірності між першим і другим обстеженням.

(1,31±0,06) ммоль/кг за 12 год, t=8,5785, p<0,001) і на 21,88% між першим і третім обстеженнями ((0,64±0,05) і (0,5±0,03) ммоль/кг за 12 год, t=2,401, p<0,02), так і зі зниженням екскреції аміаку не тільки в 2,45 разу проти норми ((0,96±0,09) проти (2,35±0,12) ммоль/кг за 12 год, t=9,2667, p<0,001), а й в 1,96 разу між першим і третім обстеженням ((0,96±0,09) і (0,49±0,05) ммоль/кг за 12 год, t=4,565, p<0,001). Причому енергозалежні механізми амоніогенезу страждали більшою мірою, ніж ацидогенез. Так, якщо зменшення екскреції титрованих кислот при першому обстеженні хворих було меншим за контроль на 51,15% (t=8,5785, p<0,001), при другому — на 48,09% (t=7,4246, p<0,001), при третьому — на 61,83% (t=12,0748, p<0,001), то екскреція амонію хлориду була відповідно нижчою в 2,45, 2,3 та 4,8 разу (p<0,001). Переважне ураження дистальних канальцевих механізмів ниркового кислотовиділення свідчило про зміни амонійного коефіцієнта, який наприкінці лікування був на 45,25% нижчим від контролю ((0,98±0,08) проти (1,79±0,04) ум. од., t=9,0561, p<0,001).

Про тубулярну локалізацію uszkodження механізмів ацидифікації сечі свідчили зміни показників абсолютної та стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції активних іонів водню: якщо перша наприкінці лікування була нижчою за контроль в 3,27 разу ((11,27±0,43) проти (36,84±3,71) мкмоль/кг за 12 год, t=6,8464, p<0,001), то друга — тільки в 2,66 разу ((11,13±0,38) проти (29,57±1,14) мкмоль/100 мл, t=15,3454, p<0,001). Подібні зміни (на 53,33% нижчий від-

носно контролю рівень) були характерні й для стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції титрованих кислот (t=7,9196, p<0,001).

Зазначені зміни можна трактувати як стан на межі зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів функціонального стану нирок під впливом інтенсивного і тривалого застосування антимикобактеріальних препаратів, який внаслідок прогресуючого порушення кислотно-лужного гомеостазу негативно впливав на перебіг процесу і погіршував результати лікування [6].

Клінічна важливість прогресування синдрому пульморенальної дисфункції полягає в тому, що під час сучасної стандартної поліхіміотерапії організм втрачає здатність компенсувати респіраторні порушення кислотно-лужного гомеостазу шляхом збільшення ниркового кислотовиділення і підсилення регенерації бікарбонатного буфера, що призводить до декомпенсованого змішаного (респіраторно-ренального) ацидозу. Як відомо, стабільність pH крові необхідна для забезпечення функцій органів та внутрішньоклітинних ферментативних процесів. Зміни кислотно-лужного стану спричиняють активацію процесів внутрішньо-судинного згортання крові, зниження вмісту кисню в зв'язку з рестриктивним типом дихальної недостатності й використання гліколізу в процесах основного обміну призводять до розвитку метаболічного ацидозу [7]. При цьому механізми прогресування склеротично-проліферативних явищ в системі нирки-легені у свою чергу пов'язані з дисбалансом системи перекисного окислення ліпідів й протирадикального захисту [3, 6].

ВИСНОВКИ

Проведення сучасної поліхіміотерапії хворих з торпідним перебігом туберкульозного процесу легень призводить до погіршення показників синдрому пульморенальної дисфункції. Внаслідок цього сучасна поліхіміотерапія туберкульозу потребує проведення переривчастих режимів введення антимікобактеріальних препаратів, на якому наголошують деякі автори [1, 2, 8].

Одночасно із антимікобактеріальними препаратами під час поліхіміотерапії слід застосувати нефропротектори з антиоксидантними та фібринолітичними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М.* (1998) Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. Логос, Київ, 284 с.
2. *Бялик И.Б.* (1999) Современная фармакотерапия туберкулеза. Журн. практичного лікаря, 2: 45–49.
3. *Наточин Ю.В.* (1982) Основы физиологии почки. Медицина, Ленинград, 207 с.
4. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, Киев, 320 с.
5. *Шаповалов В.П., Квасницький Б.І., Самараш В.С.* (2001) Апробація біологічно-активної харчової домішки – спіруліна в клініці туберкульозу. Укр. мед. вісті, 1(1): 12.
6. *Щуцкая Е.И., Пряхина В.Н., Колтакова Т.А., Курилович Г.М.* (1991) Лекарственная нефропатия у больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза, 7: 48–51.
7. *Жалко-Титаренко В.Ф.* (1989) Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. Здоровье, Киев, 200 с.
8. *Старостенко Е.В., Андржеюк Н.И., Салпагаров А.М., Круглова Е.Г., Левченко Т.Н.* (1991) Пути повышения эффективности лечения больных легочным туберкулезом при уменьшенной медикаментозной нагрузке антибактериальными препаратами. Пробл. туберкулеза, 3: 34–37.