

К. Д. Мажак, О. А. Ткач, З. Р. Наконечний
ВПЛИВ ТІВОРТІНУ НА ДИНАМІКУ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

*Науково дослідний інститут епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Центр легеневого здоров'я»*

На сьогодні проблема підвищення ефективності антимікобактеріальної хіміотерапії (ХТ) хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) є дуже актуальною, тому що в Україні, як і в усьому світі, визначається тенденція до збільшення кількості хворих із МРТБ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) та з розширеною резистентністю (РРТБ), яка є однією із самих несприятливих форм захворювання, що супроводжується трансформацією патоморфозу та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [1-4].

Трансформація патоморфозу МРТБ в сучасних умовах в бік переважання казеозно-некротичних варіантів запалення з поширенням процесу на обидві легені, вираженою ендogenous інтоксикацією (ЕІ) суттєво утруднює курацію пацієнта та вимагає персоналізованого підходу до призначення ХТ. Ефективність призначеного етіотропного лікування у хворих на туберкульоз легень (ТБ) значною мірою залежить від вихідного стану функціонування ряду органів і систем, які беруть участь у метаболізмі препаратів, що входять до програмної ХТ, зокрема від детоксикаційної, трансформуючої спроможності печінки, оскільки у ній здійснюється пресистемний метаболізм та інактивація більшості антимікобактеріальних препаратів. Тому призначення стандартних гепатотропних засобів є обов'язковим у програмах лікування ТБ легень [5]. Обговорення того, яким чином найкраще оптимізувати ці аспекти лікування МРТБ, триває. На сьогодні перспективним напрямком вважається використання багатофункціональних засобів, таких, що безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти комбіновані властивості гепатопротекторів-детоксикантів [6, 7]. Одним із таких засобів є тівортін (L-аргінін). Це сучасний високоєфективний лікарський препарат, що володіє імуномодуючою, антиоксидантною, протиішемічною, антиагрегантною, мембраностабілізуючою, фібринолітичною, гепатопротекторною, антиоксидантною та ін. дією [6].

Мета роботи — оцінити ефективність впливу L-аргініну на динаміку біохімічних показників, клінічний перебіг у хворих на МРТБ та з РРТБ при застосуванні стандартних режимів хіміотерапії.

Матеріал та методи

У проспективному клініко-лабораторному дослідженні випадок-контроль вивчали дію режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у 80 хворих віком від 25 до 60 років ($36,7 \pm 3,4$) на нові і повторні випадки МРТБ, у тому числі з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів /поліпептидів (пре-РРТБ). Відповідно до завдань дослідження хворих розділено на дві групи: перша

(основна) група — 44 хворих, яким до АМБТ (на 10 - 12 день лікування) долучено безпосередній субстрат для синтезу оксиду азоту — аргініну гідрохлорид - тівортін (виробник ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), 4,2% розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів; після 10-денної перерви продовжили лікування ще 10 днів. Друга (контрольна) група (36 хворих) лікувалися лише за стандартизованими режимами ХТ. У всіх обстежених групах переважали чоловіки. Хворі обох груп не мали супутньої патології (ВІЛ, серцево-судинна патологія, ХОЗЛ, цукровий діабет), яка б могла вплинути на досліджувані показники. Групи порівняння формували за методом підбору відповідно до віку, статі, характеру і поширеності змін у легенях, профілю резистентності МБТ. Зіставність хворих між групами порівняння дозволила отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, які досліджувались. Всі хворі були обстежені до початку та після проведення інтенсивної фази ХТ згідно з чинним наказом МОЗ України. Ефективність патогенетичної терапії із застосуванням тівортину оцінювали в динаміці лікування за клінічною симптоматикою, рентгенологічною картиною, терміном припинення бактеріовиділення. окремими біохімічними показниками крові, рівнем ендogenous інтоксикації. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за загальною оксидантною активністю плазми крові (ЗОА), стан системи антиоксидантного захисту — каталази і церулоплазміну (ЦП). Структурну стійкість мембран еритроцитів визначали за кінетикою перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Ступінь вираженості ендogenous інтоксикації (ЕІ) оцінювали за вмістом молекул малої і середньої маси (МСМ). Вміст МСМ, каталази та рівень ЦП, інтенсивність ПГЕ, ЗОА визначали загальноприйнятими методами.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз обчислювалися за допомогою програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel). Визначалися середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Результати

Клінічний перебіг захворювання хворих обох груп був тяжким за рахунок виразного інтоксикаційного синдрому: 52,5 % хворих госпіталізовано в середньотяжкому і 29,5 % у тяжкому стані, про свідчать такі симптоми — лихоманка (10,5 %), субфебрилітет (38,8 %), рясне потовиділення (19,9 %), вологий (44,5 %) або сухий (25,5 %) кашель, біль в груд-

Динаміка біохімічних показників у хворих на МРТБ під час інтенсивної фази хіміотерапії при застосуванні тівортину ($M \pm m$)

Досліджувані показники і величина норми	Групи обстежених			
	Перша група(основна)		Друга група(контрольна)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість обстежених	44	44	36	36
Загальний білок (Г/л) 64–83	69,3 ± 2,24	75,4 ± 2,45	70,2 ± 2,51	73,2 ± 3,21
Білірубін (мкмоль/л) 15,6 ± 1,3	38,40 ± 2,51*	16,3 ± 2,2* [#]	37,9 ± 3,15*	23,1 ± 2,19**
АсАТ (од/л) 34,50 ± 2,33	41,41 ± 1,50*	37,7 ± 1,35* [#]	42,1 ± 1,55*	43,1 ± 5,1*
АлАТ (од/л) 38,6 ± 2,55	48,68 ± 1,50*	40,1 ± 1,90* [#]	48,3 ± 1,43*	46,4 ± 2,5*
Тимолова проба (од.) 3,2 ± 0,8	5,5 ± 1,90*	3,1 ± 0,38* [#]	5,4 ± 2,00*	4,2 ± 0,42* [#]
Сечовина (моль/л) 2,5–8,3	4,8 ± 0,55	3,6 ± 0,45* [#]	4,9 ± 0,61	4,4 ± 0,35
Креатинін (моль/л) 0,044–0,1	0,085 ± 0,005	0,047 ± 0,004* [#]	0,082 ± 0,006	0,068 ± 0,007
МСМ, ум. од. 0,21 ± 0,01	0,43 ± 0,02*	0,23 ± 0,004 ** [#]	0,42 ± 0,027*	0,29 ± 0,021**
ЗАО, % відсутня	25,7 ± 2,7*	4,0 ± 0,86* [#]	26,5 ± 1,80*	15,15 ± 1,35**
ПГЕ, % 2,5 ± 0,1	27,2 ± 0,67*	6,44 ± 0,54* [#]	28,8 ± 1,6*	13,6 ± 0,41**
ЦП, мкмоль/л 1,82 ± 0,16	2,82 ± 0,07*	2,10 ± 0,05* [#]	2,88 ± 0,09*	2,39 ± 0,14**
Каталаза, % 75,2 ± 1,10	36,52 ± 0,54*	72,1 ± 2,22* [#]	39,04 ± 2,21*	60,7 ± 2,72**

Примітки: * — вірогідні зміни порівняно з нормою ($p \leq 0,05$); # — вірогідні зміни порівняно до початку лікування ($p \leq 0,05$); & — вірогідні зміни порівняно з даними після лікування одними хіміопрепаратами ($p < 0,05$).

ній клітці (9,2 %), виразна загальна слабкість (64,5 %), відчуття нестачі повітря (22,5 %). Показник EI за вмістом МСМ становив у хворих I групи ($0,43 \pm 0,02$) ум. од., у хворих II групи — ($0,42 \pm 0,03$) ум. од., що вдвічі вище показників норми ($0,21 \pm 0,01$) ум. од., $p^1 < 0,1$; $p^2 < 0,1$. Встановлено, що на статистично значимому рівні від об'єму ураження легень залежали показники прооксидантно-антиоксидантних процесів, ПГЕ, МСМ. На тлі ХТ у хворих обох груп наставала виразна позитивна динаміка, яка відображалася в зниженні EI, ознак дихальної недостатності. У хворих, котрі отримували препарат з діючою речовиною L-аргініну гідрохлорид, поліпшення стану за клінічними проявами, об'єктивними ознаками та показниками додаткових інструментальних методів дослідження реєстрували раніше порівняно з пацієнтами, які отримували лише ХТ. Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалась позитивними змінами біохімічних показників (табл.), більш вираженими у I групі хворих.

Застосування тівортину в режимах ХТ сприяло зниженню у 2,5 рази рівня ключового показника EI — МСМ (у хворих контрольної групи у 2,1 рази); у 4,2 рази інтенсивності ПГЕ (за однієї ХТ — у 2,1), активності ЗАО плазми крові у 6,4 рази (в контрольній групі у 1,7 рази), підвищенню каталази в 2,0 рази (в контролі в 1,5 рази). В обох групах достовірно знизився рівень ЦП, в середньому в 1,2–1,3 рази, що позитивно впливає на зниження активності специфічного процесу в легеневій тканині. У хворих основної групи після проведеного комплексного лікування з включенням тівортину показники АлАТ і АсАТ не відрізнялись від показників норми, в той час, як у хворих контрольної групи були вірогідно вищими, як в порівнянні з основною групою, так і з показниками норми. Після проведеного лікування спостерігається регресія показника тимолової проби як у хворих основ-

ної (на 43,6 %), так і контрольної груп (на 23,8 %) порівняно з таким до лікування ($p < 0,001$, $p < 0,1$). Рівень загального білірубину до призначення тівортину був вірогідно підвищеним у 85,0 % хворих як основної, так і контрольної груп. Після лікування тівортин у хворих основної групи його рівень вірогідно знизився і був у півтори рази нижчим, ніж у хворих контрольної групи.

По завершенні інтенсивної фази ХТ частота припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками МРТБ при призначенні стандартних режимів ХТ становила 82,1 % і була нижчою в порівнянні з вимогами ВООЗ (85,0 %); за рентгенологічними даними зміну величини каверни констатовано у 51,6 % хворих, закриття каверни — лише у 12,6 %, а у 35,8 % після завершення інтенсивної фази ХТ динамічних змін в розмірах каверн не вдалося досягти. При застосуванні в режимах лікування тівортину констатовано зростання частоти припинення бактеріовиділення у 85,1 % хворих з новими випадками та досягнення позитивної рентгенологічної динаміки зі зміною величини каверни у 64,3 %; закриття — у 21,4 %, при рецидивах процесу у 69,9 %, 47,4 % і 10,5% відповідно. У решти хворих — 14,3 % (з новими) і 42,1 % (рецидивами) не вдалося досягти динаміки каверни за рахунок наявності полікавернозу з порожнинами великих розмірів.

Висновок

Застосування тівортину сприяє підвищенню ефективності інтенсивної фази лікування, достовірному зниженню ендогенної інтоксикації, попередженню розвитку токсико-алергічних реакцій на АМБП, підвищенню толерантності організму до ХТ, що обумовлює доцільність проведення подальших наукових досліджень для удосконалення індивідуального підходу щодо ведення випадку МРТБ на стаціонарному етапі.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update / WHO: Geneva, 2016;60 p.
2. Global tuberculosis control: WHO report 2016. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016;214 p.
3. Lucenko I, Riekstina V, Perevoscikovs J, et al. Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia. 2006–2010. Public Health Action. 2014;4(2): 54–58.
4. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО, и др. Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. Інфекційні хвороби. 2017;90:10–21.
5. Thomas A. Management of multidrug resistance tuberculosis in the field: tuberculosis research centre experience. The Indian Journal of Tuberculosis. 2007;54(3):117–124.
6. Тодоріко ЛД, Єременчук ІВ. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Актуальна інфектологія. 2015;(2):58–62.
7. Тодоріко Л. Д. Особливості еволюції імунотопогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2014;(3):16–20.