

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БЕСЕДА ЯРОСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 616-002.51-07-08

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, УСКЛАДНЕНИЙ
ГЕПАТОРЕНАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Роботу виконана в Одеському національному медичному університеті
МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Мацегора Ніна Анатоліївна,

Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри
фтизіопульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, завідувач кафедри
фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Панасюк Олексій Варфоломійович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», професор
кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «14» травня 2018 р. об 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «13» квітня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ситуація з туберкульозу в Україні залишається складною. Він посідає 5 місце серед причин смертності [Мельник В. П., Панасюк О. В., 2015; Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В., 2016; Петренко В. І., Тодоріко Л. Д., 2016]. За 2015–2016 роки захворюваність на всі форми активного туберкульозу разом з рецидивами серед усього населення України зменшилася з 70,5 до 67,6 на 100 тис. населення. Притому у м. Одесі захворюваність на туберкульоз зросла з 98,4 до 113,3 на 100 тис. населення, а по Одеській області – з 104,7 до 111,4 на 100 тис. населення [ЦГЗ МОЗ України, 2017].

Серед протитуберкульозних заходів для хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) найефективнішою є специфічна антимікобактеріальна терапія, що призначається у комбінації не менше, ніж 4-ма протитуберкульозними препаратами [Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620]. Однак при призначенні лікарських засобів нерідко виникають побічні реакції (ПР), і в першу чергу, з боку нирок (1,2–13 %) та з боку печінки (5–16 %) [Петренко В. І., Разнатовська Є. М., Радиш Г. В., 2014; Мельник В. П., Панасюк О. В., 2015; Фещенко Ю. І., 2008, 2016; Баласанянц Г. С., 2015].

Розвиток побічних реакцій є однією із причин перерв (6 %) та невдач лікування (11,3 %). Несистематичне лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю МБТ, особливо подовжене за причини його неефективності, є основним фактором для формування хіміорезистентних форм туберкульозу, які потрібно лікувати більшою кількістю ПТП і більш тривало [Кужко М. М., 2013; П'ятночка І. Т., 2016; Фещенко Ю. І., 2016, 2017; Зайков С. В., 2017; Петренко В. І., Тодоріко Л. Д., Шевченко О. С., 2017].

В останні роки з'явилися численні роботи, присвячені дослідженню клінічної (у тому числі прогностичної) значимості гепаторенальної дисфункції, основними проявами котрої є мікроальбумінурія (МАУ), порушення білкового обміну та ферментотворюючої функції печінки [Коваль С. Н., 2014; Пастушина А. І., 2015; Даніліна К. С., 2017; Іванов В. П., 2016; Кузнецова Е. С., 2015]. При туберкульозі вплив гепаторенальної дисфункції на ефективність лікування туберкульозу не вивчався.

За даними багатьох досліджень, МАУ (як основний прояв гепаторенальної дисфункції) віддзеркалює фільтраційну спроможність нефроцитів та є раннім прогностичним фактором ризику розвитку ушкоджень нирок та печінки [Рикало Н. А., 2010; Усов Л. А., 2012; Абрагамович О. О., 2012].

Підвищення рівня печінкових ферментів також є основним раннім маркером гепаторенальної дисфункції тому, що нирки та печінка активно знешкоджують (детоксикація) і виводять (елімінація) продукти фізіологічного обміну речовин [Таран О. І., 2014; Гоженко А. І., 2015; Munoz S. J., 2008]. Це дає перспективу вивчення різних методів ранньої діагностики гепаторенальної дисфункції, які дозволяють визначати її ступінь на стадії функціональних розладів. Поряд з іншими методами ранньої діагностики гепаторенальної дисфункції є визначення рівня МАУ,

котрий має чіткі градації та можливість об'єктивного вимірювання [Дідушко О. М., 2013; Грона Н. В., 2014; Зелвеян П. А., 2014].

Цей напрямок досліджень є актуальним, оскільки у знайденій літературі відсутні дослідження щодо поліпшення ефективності лікування хворих на туберкульоз із проявами гепаторенальної дисфункції.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології Одеського національного медичного університету: «Значення поліморфізму деяких генів прихильності до захворювання на туберкульоз в перебігу хвороби та ефективності її лікування» (№ державної реєстрації 0110U006662).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування в комплексному лікуванні різних схем патогенетичної терапії цитопротекторами залежно від ступеня вираженості гепаторенальної дисфункції.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-лабораторні та рентгенологічні особливості стану хворих на ВДТБЛ, що мають різні рівні гепаторенальної дисфункції.
2. Вивчити вплив антимікобактеріальної терапії на туберкульозний процес у легенях та на стан гепаторенальної системи у хворих на ВДТБЛ із мікроальбумінурією.
3. Встановити ефективність та переносимість антимікобактеріальної терапії у хворих на ВДТБЛ залежно від рівня гепаторенальної дисфункції.
4. Вивчити ефективність та переносимість схеми патогенетичної терапії на основі L-аргініну для хворих із низьким рівнем гепаторенальної дисфункції.
5. Вивчити ефективність та переносимість схеми патогенетичної терапії на основі L-аргініну для хворих із середнім рівнем гепаторенальної дисфункції.
6. Вивчити ефективність та переносимість патогенетичної терапії на основі L-аргініну та додаткового призначення силібініну для хворих із високим рівнем гепаторенальної дисфункції.
7. Розробити алгоритм ведення хворих на ВДТБЛ в залежності від рівня гепаторенальної дисфункції та диференційованому призначенні різних схем цитопротекторної терапії на основі L-аргініну та силібініну, додатково до стандартної АМБТ.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: динаміка показників ефективності лікування хворих на ВДТБ легень та прихованих ознак гепаторенальної дисфункції на тлі додаткового призначення до стандартної АМБТ різних схем патогенетичної терапії на основі L-аргініну.

Методи дослідження: з метою оцінки стану пацієнтів на етапах лікування були використані наступні методи обстеження: загальноклінічний, загальнолабораторний, визначення мікроальбумінурії, креатиніну крові й сечі, проба Реберга, аналіз крові на наявність антитіл до ВІЛ, аналіз мокротиння: бактеріоскопічним (на наявність кислотостійких бактерій (КСБ)) та бактеріологічним (на наявність МБТ) методами, визначення чутливості МБТ до

протитуберкульозних препаратів, електрокардіографія, рентгенологічні методи обстеження органів грудної порожнини та статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані щодо факторів, які є ознаками гепаторенальної дисфункції у хворих на ВДТБЛ: мікроальбумінурія різного ступеня враженості (супроводжується підвищенням діурезу на тлі зниження каналцевої реабсорбції), підвищення рівня печінкових ферментів (ознаки цитолізу гепатоцитів) та білірубину (внутрішньопечінкового холестазу).

Отримані наукові дані про те, що чим більш виражений рівень МАУ, тим більш частіше визначається наявність деструкцій, бактеріовиділення та внутрішньопечінковий холестаза, цитоліз гепатоцитів I ступеня.

Встановлено, що у хворих, які отримували стандартну АМБТ із гепаторенальною дисфункцією та низьким, середнім, високим ступенем МАУ – бактеріовиділення після інтенсивної фази АМБТ зберігається у 18,2 %, 25,0 % та 31,8 % хворих, рентгенологічні зміни в легнях у вигляді наявності деструкцій зберігаються без змін у 31,8 %, 40,0 % та 47,4 % хворих відповідно.

Отримані наукові дані вказують, що стандартна АМБТ, яка проводилась протягом 2-х місяців без застосування патогенетичної терапії, може призводити до збільшення ступеня вираженості МАУ у 80,3 % хворих та протеїнурії у 38,8 %, появи одиничних зернистих циліндрів у 21,7 %, зниження щільності сечі у 25,1 % хворих ($p < 0.05$), появи ознак цитолізу гепатоцитів I–II ступенів та внутрішньопечінкового холестазу; гепаторенальна дисфункція прогресує переважно у хворих з високим рівнем МАУ.

Встановлено, що додаткове призначення до стандартної АМБТ різних схем цитопротекторної терапії на основі L-аргініну сприяє зменшенню або усуненню ознак гепаторенальної дисфункції у хворих на ВДТБ легень у процесі хіміотерапії за рахунок усунення ознак цитолізу гепатоцитів і внутрішньопечінкового холестазу, попередження циліндрурії, нормалізації діурезу на тлі активації реабсорбції каналцевої частини нефронів та збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зниження рівнів мікроальбумінурії, підвищення концентраційної властивості нирок.

Науково обґрунтовано підвищення ефективності лікування у хворих на ВДТБЛ ускладненого гепаторенальною дисфункцією у разі додаткового призначення до стандартної АМБТ різних схем патогенетичної терапії на основі L-аргініну, залежно від ступеня вираженості МАУ, порівняно з призначенням стандартної терапії без патогенетичного лікування бактеріовиділення припиняється у 93,7 %, проти 61,8 % хворих, порожнини розпаду загоюються на тлі розсмоктування та/або ущільнення вогнищевих і інфільтративних змін у 59,0 %, проти 35,7 % хворих відповідно.

Розроблений алгоритм ведення хворих на ВДТБ легень ускладнений гепаторенальною дисфункцією, оснований на визначенні рівня МАУ та диференційованому призначенні різних схем патогенетичної терапії на основі L-аргініну, додатково до стандартної АМБТ.

Практичне значення отриманих результатів. Науково-практична цінність роботи полягає в розробці алгоритму ведення хворих на ВДТБ легень, оснований на

визначенні рівня МАУ та диференційованому призначенні різних схем патогенетичної терапії на основі L-аргініну, додатково до стандартної АМБТ.

Розроблені діагностичні та лікувальні методики впроваджені в практичну діяльність відділень Одеської обласної туберкульозної клінічної лікарні, в навчальний процес таких кафедр Одеського національного медичного університету: загальної та клінічної фармакології; загальної та клінічної патологічної фізіології; фтизіопульмонології; клінічної імунології, генетики і медичної біології.

Новизна та пріоритетність проведених досліджень підтверджені Державними Патентами України:

1. на винахід «Спосіб диференційованої нефрогепатопротекторної терапії та профілактики захворювань нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень», м. Одеса, 2015 рік.

2. На корисну модель «Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень», м. Одеса, 2015 рік.

3. На корисну модель «Спосіб диференційованої нефрогепатопротекторної терапії та профілактики захворювань нирок, що виникають при проведенні етіотропного протитуберкульозного лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень», м. Одеса, 2015 рік.

Особистий внесок здобувача. Дисертантові належить організація дослідження, його наукове обґрунтування, літературний та патентний пошук, здійснено планування роботи, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження. Здобувачем безпосередньо здійснено вибір методів дослідження, загально-клінічні методи дослідження, ведення та контроль лікування хворих. Проведено статистичну обробку, аналіз і узагальнення одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць та рисунків, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу, проведено впровадження матеріалів роботи та їх апробацію, патентування. Висновки та практичні рекомендації сформульовані сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства» (м. Одеса, 2012 р.), міжрегіональної науч. – пр. конф. с международным участием, посв. 130-летию доклада Р. Коха о возбудителе туберкулеза (м. Тверь, 2012 р.), міжнародній науково-практичній конф. «Актуальні питання сучасної медицини, наукові дискусії» (м. Київ, 2012 р.), матеріалах V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), матеріалах міжнародній науково-практичній конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (м. Одеса, 2013 р.), Південноукраїнської науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції» (м. Одеса, 2014 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із яких 5 статей (в тому числі 2 у міжнародних виданнях, 2 у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, 1 Патент України на винахід), та 4 тези доповідей на науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 187 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 4 рисунками та 41 таблицями. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, методик дослідження та лікування, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 214 джерел, з яких 58 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Відповідно до мети та завдань дослідження було обстежено 183 хворих на ВДТБ легень, у яких було діагностовано до початку лікування гепаторенальну дисфункцію за рівнем мікроальбумінурії (МАУ) низького, середнього та високого ступеня й котрі розпочали лікування з 2011 по 2017 роки включно на базі Одеської обласної туберкульозної клінічної лікарні в активній фазі туберкульозного процесу. Вік хворих які перебували під наглядом відзначався в межах від 23 до 60 років та більшість з них були чоловіки. Строк лікування складав 6 міс.

Було проведене проспективне обсерваційне дослідження. Критерії включення: хворі на нові випадки туберкульозу легень із чутливістю до основних антимікобактеріальних препаратів (АМБП); установлення до початку лікування гепаторенальної дисфункції на основі різних ступенів МАУ; збереження нормальних розмірів, щільності та ехогенності паренхіми печінки за результатами УЗД дослідження; відсутність за даними УЗД дослідження ознак хронічного панкреатиту; відсутність у анамнезі зловживання алкоголем; добровільна згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: резистентність до антимікобактеріальних препаратів (мульти-, полірезистентний та із розширеною резистентністю туберкульоз); відсутність до початку лікування наявності МАУ; інша супутня патологія у стані декомпенсації, ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити В та/або С.

Відповідно до поставлених завдань, хворих з гепаторенальною дисфункцією розподілили на групи порівняння.

Хворим 1-шої групи (61 хворий) призначали виключно стандартну АМБТ без патогенетичного лікування, направлену на корекцію МАУ. Хворих залежно від рівнів МАУ розподілили на такі групи порівняння: 1А – 22 особи із низьким рівнем МАУ; група 1Б – 20 осіб із середнім рівнем МАУ; група 1В – 19 хворих із високим рівнем МАУ;

2-га група – 57 хворих із низьким рівнем МАУ, котрим додатково до стандартної АМБТ від її початку призначалося 2 курси L-аргініну гідрохлориду (1 раз на місяць) за схемою: внутрішньовенно у дозі 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень протягом 2-х тижнів (6 процедур) потім через 1 місяць курс повторюється;

3-тя група – 34 хворих із середнім рівнем МАУ, котрим додатково до стандартної АМБТ від її початку призначалися курси L-аргініну гідрохлориду за методикою 2-ї групи, потім продовжували прийом L-аргініну аспартату у вигляді сиропу за схемою: по 5 мл усередину тричі на добу до кінця АМБТ;

4-та група – 31 хворий із високим рівнем МАУ, котрим додатково до стандартної АМБТ від її початку призначалися курси L-аргініну відповідно до методики 3-ї групи, котрі доповнювалися призначенням силібініну протягом АМБТ за схемою: пероральне введення у дозі 35 мг тричі на добу.

Дизайн дослідження передбачав проведення 2-х етапів.

Етап перший: порівняння ефективності лікування у хворих, що отримували лише стандартну АМБТ, але мали різні рівні МАУ, для обґрунтування диференційованого призначення різних схем патогенетичної терапії (між хворими 1А, 1Б, 1В груп), визначення стану гепаторенальної системи у хворих до та у процесі лікування.

Етап другий: порівняння ефективності лікування між пацієнтами, що мали однакові рівні МАУ від початку лікування, але відрізнялися призначеним лікуванням (приєднанням до стандартної АМБТ різних схем патогенетичної терапії залежно від рівня МАУ), визначення стану гепаторенальної системи у хворих до та у процесі лікування між хворими 2-ї та 1А групи; 3-ї та 1Б групи; 4-ї та 1В групи.

Хворі між групами порівняння не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю специфічного процесу у легенях, кількістю та розмірами деструкцій, наявністю бактеріовиділення на початку лікування, функціональним станом печінки та нирок, що дозволило отримати достовірні дані стосовно ефективності лікування. При цьому більшість пацієнтів мали на початку лікування виражені ознаки інтоксикаційного та бронхо-легеневого синдромів, наявне бактеріовиділення.

Для моніторингу лікування туберкульозу та його переносимості використовували методи дослідження, що регламентовані Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України від 18.08.2010 р. № 684; від 21.12.2012 р. № 1091; від 04.09.2014 р. № 620): вивчення анамнестичних даних; огляд і фізикальне обстеження хворих; рентгенологічне обстеження (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія (за показаннями)); загальні аналізи крові та сечі; біохімічне дослідження крові з визначенням рівня білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), рівнів цукру в крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну; мікробіологічні: виявлення кислотостійких бактерій у мокротинні бактеріоскопічно методом флоатції (при фарбуванні за Цилем-Нільсеном); виділення МБТ молекулярно-генетичними (GeneXpert MTB Rif) та бактеріологічними методами (засів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до ПТП I ряду); інструментальні: електрокардіографія, функція зовнішнього дихання, фібробронхоскопія (за показаннями), УЗД дослідження із визначенням змін розміру та ехогенності паренхіми печінки, ознак хронічного панкреатиту до початку лікування; аналіз крові на наявність антитіл до ВІЛ. Усі дослідження виконували на початку, в процесі та в кінці лікування відповідно до календаря моніторингу за УКПМД «Туберкульоз».

Для виконання задач дослідження та визначення стану гепаторенальної системи на початку лікування та 1 раз на місяць або за показаннями частіше, додатково досліджували: рівень МАУ в сечі; у біохімічному дослідженні крові –

показники ГГТП, лужної фосфатази, тимолової проби, загального білка, амілази, креатиніну, сечовини; пробу Реберга. У кожного хворого вивчали детальний анамнез щодо підтвердженого факту зловживання алкоголем. Такі дослідження проводились з метою виключення наявної хронічної печінкової чи ниркової недостатності від початку лікування та з метою динаміки інволюції функціональних порушень гепаторенальної системи на тлі застосування різних схем патогенетичної терапії.

Рівень МАУ диференціювали залежно від ступеня початкової протеїнурії: низький рівень МАУ – 20–79 мг/л; середній рівень МАУ – 80–149 мг/л; високий рівень МАУ – 150–300 мг/л.

Усіх хворих лікували за стандартним режимом АМБТ для випадків зі збереженою чутливістю МБТ до антимікобактеріальних препаратів, що регламентовано УКПМД «Туберкульоз». Лікування функціональних порушень гепаторенальної системи, що у першу чергу було діагностовано визначенням різних рівнів МАУ без ознак хронічної печінкової та ниркової недостатності, включало застосування різних схем L-аргініну (за формами введення та тривалістю) та силібініну, які наведені в описанні груп.

Ефективність проведеного лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази АМБТ за показниками припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних проявів хвороби, загоєння порожнин розпаду у легенях; переносимість лікування оцінювали за показниками стану гепаторенальної системи протягом усього курсу АМБТ.

Результати та їх обговорення. В усіх хворих, що увійшли у дослідження, до початку АМБТ при наявності низького та високого рівня МАУ – патологічних змін з боку біохімічних показників не визначалося.

Таким чином, туберкульоз супроводжувався тільки ренальною дисфункцією, і це стало обґрунтуванням щодо додаткового призначення до АМБТ таким хворим L-аргініну, який за даними [І. І. Топчій, 2013; А. І. Гоженко, 2013; М. М. Потяженко, 2015] має нефропротекторну дію.

При виявленні МАУ на високому рівні у 13 хворих реєструвалися ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів гепатоцитів. Підвищення рівня АЛТ, АСТ, ГГТП, лужної фосфатази було діагностовано у 26 % хворих, підвищення рівня загального білірубину – у 8 % хворих.

Отримані результати говорять про кореляцію між високим рівнем МАУ та змінами функції печінки, що стало обґрунтуванням для додаткового призначення таким хворим силібініну.

Силібінін відповідно до інструкції та за даними [К. Л. Юр'єв, 2010] має виражену гепатопротекторну дію.

У хворих з новими випадками туберкульозу на момент завершення АМБТ порівняно зі станом до початку лікування зникають скарги, притаманні для туберкульозу у 84,4 %, відбувається інволюція змін, виявлених при фізикальному обстеженні – у 76,9 %, показники гемограми нормалізуються у 72,1 %, на кінець інтенсивної фази АМБТ бактеріовиділення припиняється у 77,7 % та порожнини розпаду загоюються у 47,3 % хворих.

Динаміка показників гепаторенальної системи до та після завершення АМБТ у хворих із новими випадками та наявністю МАУ

Показник	Частота та середні рівні різних показників до та після АМБТ			
	До лікування		На момент завершення АМБТ (через 6 місяців)	
Частота різних показників				
	Абс.	%	Абс.	%
Протеїнурія або гіалінові циліндри	0	0	23	37,7 ± 2,8*
Рівень МАУ (++++)	19	31,1 ± 2,7	50	81,9 ± 6,5*
Зернисті циліндри	0	0	13	21,3 ± 1,9*
Середні рівні різних показників				
Діурез, л/доб	1,62 ± 0,1		2,44 ± 0,3	
Проба Реберга	ШКФ, мл/хв	102,2 ± 2,1	87,7 ± 3,8	
	КР, %	98,9 ± 0,3	98,1 ± 0,2	
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	16,12 ± 1,64		23,81 ± 1,83*	
– прямий	4,19 ± 0,86		9,74 ± 0,33*	
-непрямий	12,93 ± 1,52		14,07 ± 1,53*	
АЛТ, ммоль/(год×л)	0,48 ± 0,012		2,06 ± 0,12*	
АСТ, ммоль/(год×л)	0,35 ± 0,017		1,44 ± 0,14*	
ГГТП, од/л	18,44 ± 1,21		42,21 ± 2,76*	
Лужна фосфатаза, ммоль/(год×л)	2,12 ± 0,95		4,64 ± 0,29*	
Тимолова проба, од	3,26 ± 0,22		6,58 ± 0,46*	
Загальний білок, г/л	74,14 ± 1,88		82,23 ± 2,67*	
Цукор, ммоль/л	4,90 ± 0,27		5,52 ± 0,42	
Амілаза, мг/(с·л)	4,8 ± 0,37		6,9 ± 0,53	
Сечовина, ммоль/л	3,1 ± 0,42		8,2 ± 0,74*	
Креатинін, ммоль/л	0,052 ± 0,009		0,098 ± 0,008*	

Примітка. * – відмінність показника до та після АМБТ (p<0,05).

Водночас визначений суттєвий негативний вплив АМБТ на стан гепаторенальної системи (виникнення побічних реакцій різного ступеня вираженості), ставить під сумнів безпечність АМБТ без додаткового призначення патогенетичних схем, спрямованих на нормалізацію зрушених показників (табл. 1).

На момент завершення інтенсивної фази АМБТ у хворих із високим, середнім та низьким рівнем МАУ бактеріовиділення припиняється у 66,7 %, 61,5 % та 57,1 %, порожнини розпаду загоюються у 30,0 %, 38,5 % та 38,5 % (p>0,05), але після проведеного лікування протеїнурія та гіалінові циліндри з'являються у 18,2 %,

35,0 % та 63,2 %, зернисті циліндри – у 13,6 %, 20,2 % та 31,6 %, щільність сечі знижується у 13,6 %, 25,0 % та 36,8 % хворих відповідно ($p < 0,05$). Такі результати свідчать про значні функціональні розлади гепаторенальної системи на тлі АМБТ у хворих в першу чергу із високим рівнем МАУ, порівняно із низьким та середнім рівнями МАУ.

Оскільки визначений позитивний вплив АМБТ на туберкульозний процес, але значний негативний її вплив на стан гепаторенальної системи, було вивчено ефективність та переносимість АМБТ у хворих із різними рівнями МАУ. У хворих, котрі мають різні рівні МАУ, ефективність лікування не відрізняється (рис. 1).

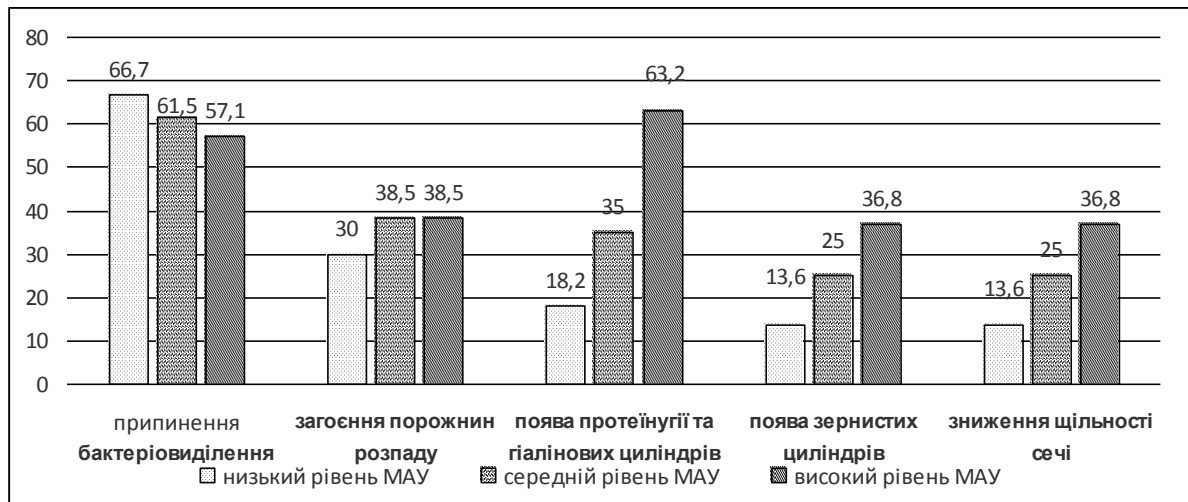


Рис. 1. Ефективність та переносимість антимікобактеріальної терапії (без застосування патогенетичних засобів) у хворих із різними рівнями МАУ

На момент завершення основного курсу АМБТ з'являються протеїнурія та гіалінові циліндри у 37,7 %, зернисті циліндри – у 21,3 % хворих, кількість пацієнтів із високим рівнем МАУ збільшується із 27,3 % до 57,5 % ($p < 0,05$). Встановлена тенденція до зниження швидкості клубочкової фільтрації та збільшення діурезу ($p > 0,05$). В аналізі крові зростають вище референтних значень середні рівні загального білірубіну, усіх печінкових ферментів та підвищуються до граничних референтних значень середні рівні білкових фракцій, креатиніну, сечовини ($p < 0,05$). Ефективність лікування хворих із низьким рівнем МАУ, котрим додатково до АМБТ застосовували L-аргінін внутрішньовенно за схемою (2-га група), наступна: клінічні прояви хвороби зникли у 78,0 %, нормалізувались зміни фізикальних даних у 85,0 % та показники гемограми – у 91,2 % хворих. У процесі лікування не було визначено підвищення рівня показників гепаторенальної системи (побічні реакції на тлі додаткового призначення L-аргініну внутрішньовенно за схемою не виникли). У даних хворих, у порівнянні з тими, котрим застосовували тільки АМБТ (група 1А), у процесі лікування бактеріовиділення припинилось у 93,9 % проти 66,7 % та порожнини розпаду загоїлись у 51,5 % проти 30,0 % хворих, відповідно, а протеїнурія, гіалінові та зернисті циліндри у сечі визначались тільки у 18,2 % та змінення щільності сечі діагностували у 13,6 % хворих, котрим застосовували тільки АМБТ ($p < 0,05$), (рис. 2).

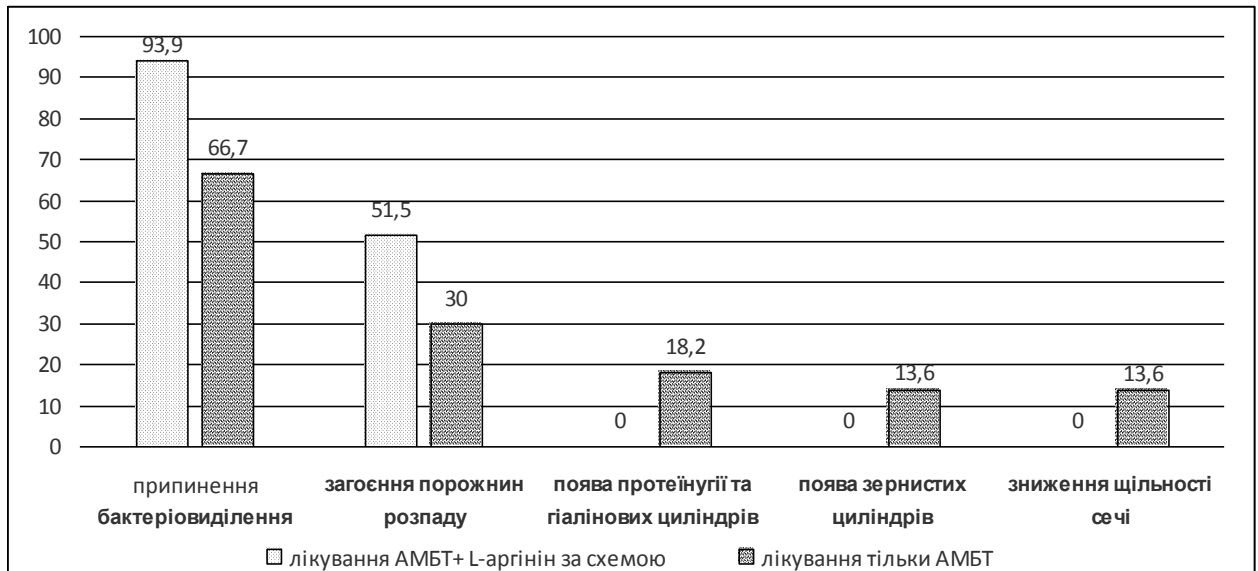


Рис. 2. Ефективність та переносимість курсу L-аргініну додатково до антимікобактеріальної терапії у хворих із низьким рівнем МАУ

Ефективність лікування хворих із середнім рівнем МАУ, котрим додатково до АМБТ застосовували L-аргініну вигляді ступінчастої терапії (3-тя група), наступна: клінічні прояви хвороби зникли у 86,2 %, нормалізувались зміни фізикальних даних у 89,2 % та показники гемограми – у 94,2 % хворих.

У процесі лікування не було визначено підвищення рівня показників гепаторенальної системи (побічні реакції на тлі додаткового призначення L-аргініну внутрішньовенно за схемою не виникли). У даних хворих, порівняно із тими, котрим застосовували тільки АМБТ (група 1Б), у процесі лікування отримано наступне (рис. 3).

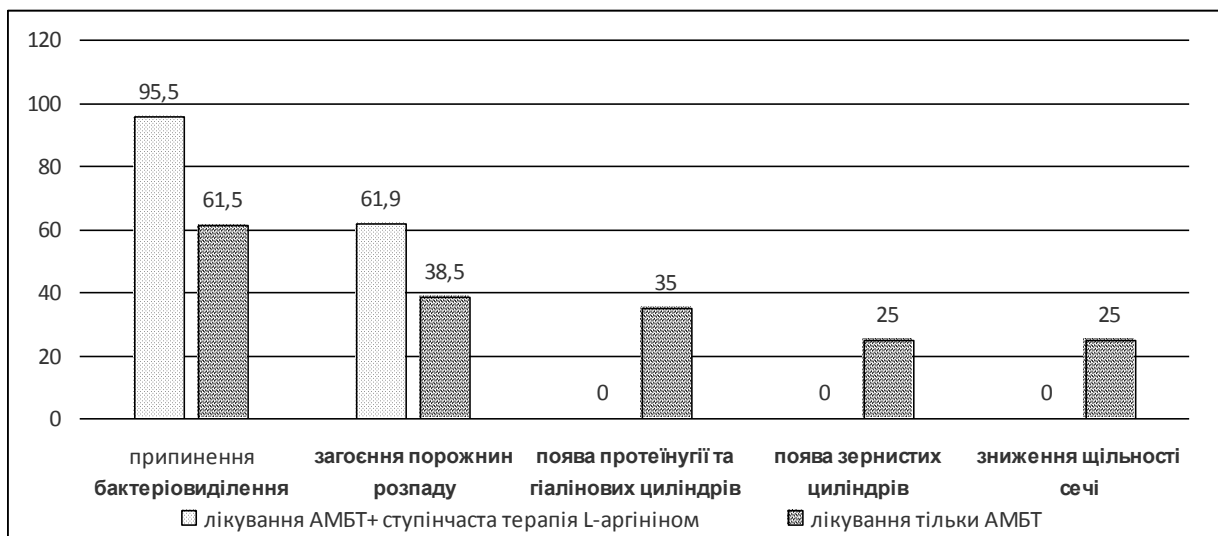


Рис. 3. Ефективність та переносимість ступінчастої терапії L-аргініном додатково до антимікобактеріальної терапії у хворих із середнім рівнем МАУ

Між порівняльними групами хворих, бактеріовиділення припинилось у 95,5 % проти 61,5 % та порожнини розпаду загоїлись у 61,9 % проти 38,5 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), а протеїнурія, гіалінові, зернисті циліндри та змінення щільності сечі визначались лише у хворих, котрим застосовували виключно АМБТ ($p < 0,05$), (рис. 3).

Ефективність лікування хворих із високим рівнем МАУ, котрим додатково до АМБТ застосовували L-аргінін у вигляді ступінчастої терапії та силібінін (4-та група): клінічні прояви хвороби зникли у 90,8 %, нормалізувались зміни фізикальних даних у 92,9 % та показники гемограми – у 93,6 % хворих.

У процесі лікування не було визначено підвищення рівня показників гепаторенальної дисфункції (побічні реакції на фоні додаткового призначення L-аргініну внутрішньовенно за схемою не виникли).

У даних хворих, порівняно із тими, котрим застосовували тільки АМБТ (група 1В), отримані наступні результати (рис. 4).

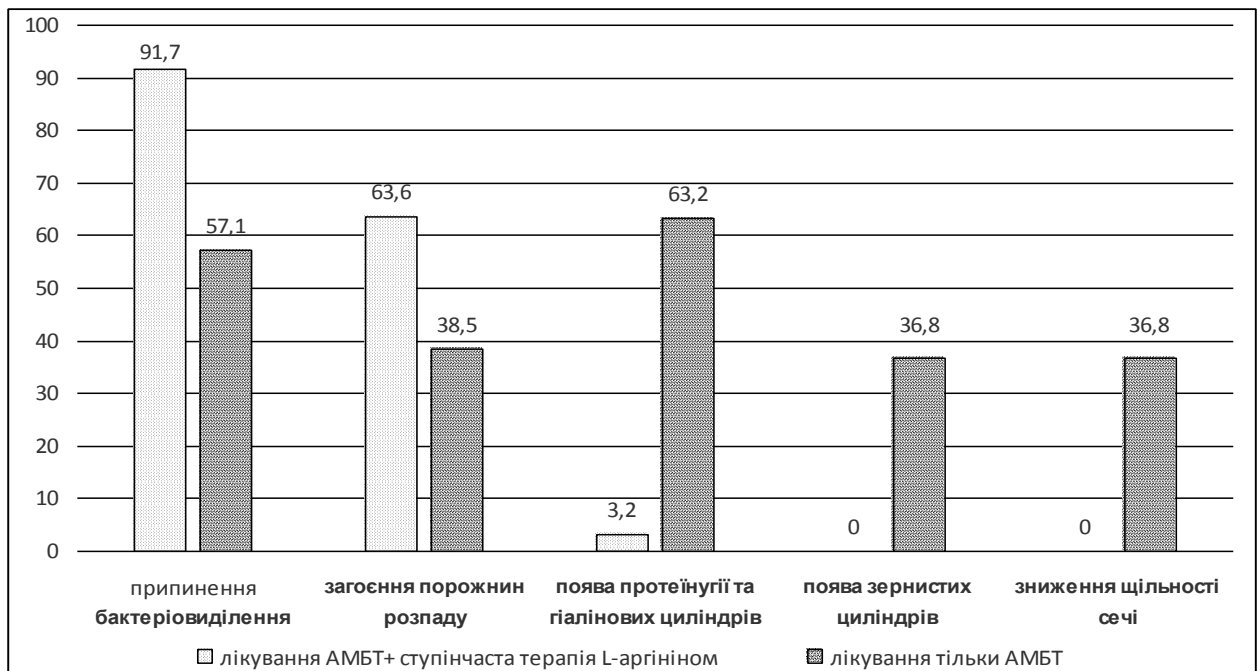


Рис. 4. Ефективність та переносимість ступінчастої терапії L-аргініном та додаткове призначення силібініну до антимікобактеріальної терапії у хворих із високим рівнем МАУ

У процесі лікування між групами порівняння бактеріовиділення припинилось у 91,7 % проти 57,1 % та порожнини розпаду загоїлись у 63,6 % проти 38,5 % хворих, відповідно ($p < 0,05$), а протеїнурія, гіалінові циліндри визначались у 3,2 % проти 63,2 % пацієнтів, а зернисті циліндри та змінення щільності сечі діагностували тільки у 36,8 % хворих, котрим застосовували виключно АМБТ ($p < 0,05$), (рис. 4.).

На підставі отриманих результатів розроблено алгоритм діагностики і лікування хворих з ВДТБ легень, ускладнений гепаторенальною дисфункцією (рис. 5).

Діагностичний алгоритм, диференційована лікувальна тактика ведення хворих на ВДТБ легень, ускладненого гепаторенальною дисфункцією.

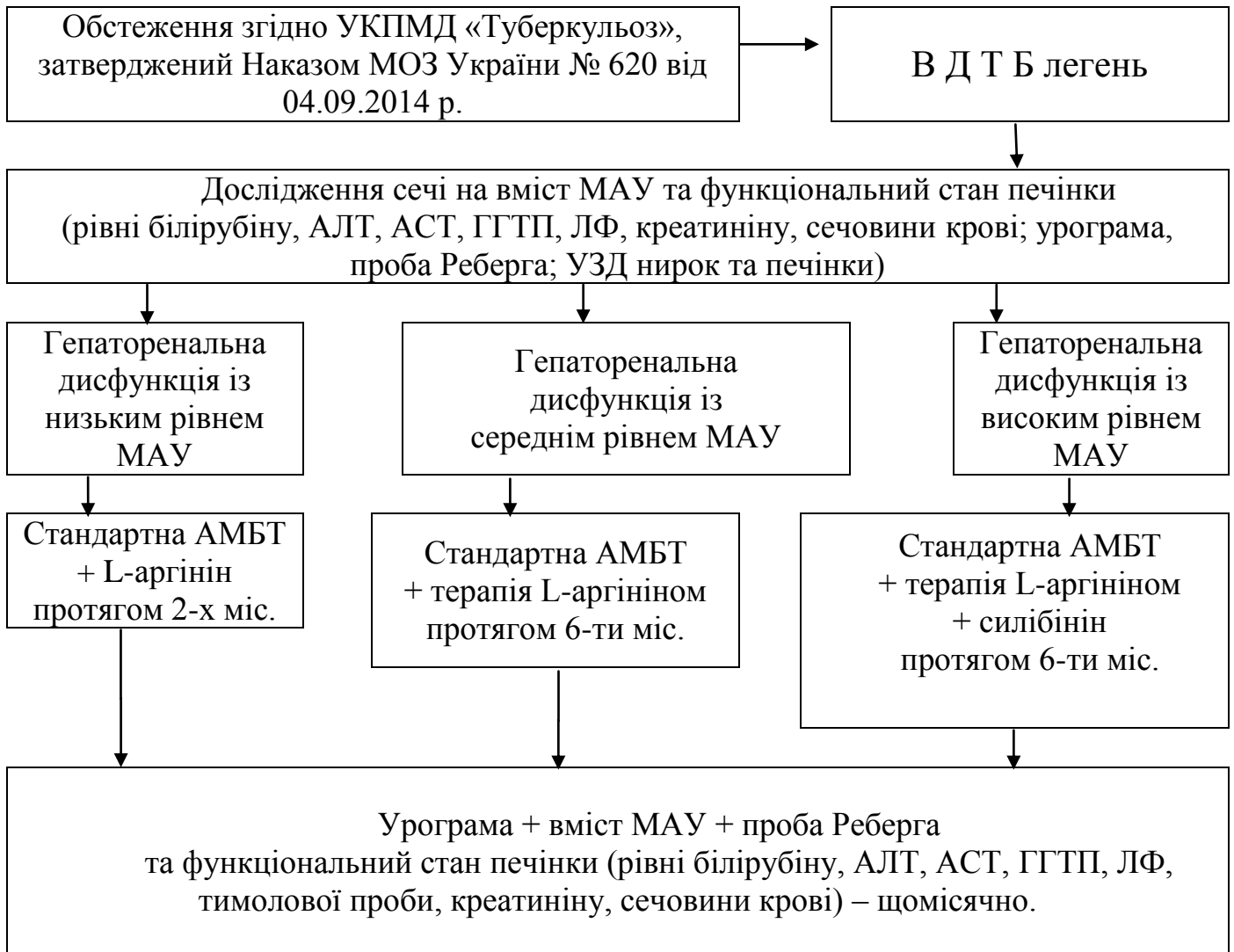


Рис. 5. Діагностичний алгоритм, диференційована лікувальна тактика ведення хворих на ВДТБ легень, ускладненого гепаторенальною дисфункцією

Таким чином, отримано позитивні клінічні результати лікування хворих на ВДТБ легень, у яких була виявлена гепаторенальна дисфункція.

Запропоновано алгоритм ведення таких хворих, який дозволив поліпшити переносимість АМБТ і підвищити ефективність лікування хворих з новими випадками ВДТБ легень за показниками припинення бактеріовиділення на 31,9 % та загоєння порожнин розпаду на 23,3 %.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової задачі щодо підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом додаткового призначення до антимікобактеріальної терапії різних схем цитопротекторної терапії залежно від

ступеня вираженості гепаторенальної дисфункції.

1. При високому рівні мікроальбумінурії туберкульозний процес, окрім ренальної дисфункції, супроводжується підвищенням рівня АлАТ, АсАТ, ГГТП, лужної фосфатази у 33,3 % хворих, підвищенням рівня загального білірубіну – у 31,6 % хворих та наявністю порожнин розпаду у 68,4 % хворих. Туберкульозний процес при наявності низького та середнього рівня мікроальбумінурії у більшості хворих проявляється тільки ренальною дисфункцією та у 45,2 % хворих – без ознак деструкції у легенях.

2. Антимікобактеріальна терапія дозволяє досягти припинення бактеріовиділення у 89,1 % та загоєння порожнин розпаду у 76,0 % хворих. У той же час виникають побічні реакції різного ступеня вираженості: у сечі з'являються протеїнурія та гіалінові циліндри у 37,7 %, зернисті циліндри – у 21,3 % хворих, кількість пацієнтів із високим рівнем МАУ збільшується із 27,3 % до 57,5 % ($p < 0,05$). У аналізі крові зростають на 48,7 % вище референтних значень середні рівні загального білірубіну, усіх печінкових ферментів та підвищуються до граничних референтних значень середні рівні білкових фракцій, креатиніну, сечовини ($p < 0,05$).

3. Ефективність антимікобактеріальної терапії у хворих із гепаторенальною дисфункцією та низьким, середнім, високим рівнем МАУ суттєво не відрізняється: бактеріовиділення припиняється після закінчення інтенсивної фази лікування у 66,7 %, 61,5 % та 57,1 %, порожнини розпаду загоюються у 30,5 %, 38,5 % та 38,5 % хворих відповідно ($p > 0,05$), а на момент закінчення основного курсу хіміотерапії визначається вилікування у 66,7 % хворих, лікування завершене у 27,9 % хворих, при цьому антимікобактеріальна терапія викликає функціональні розлади гепаторенальної системи: протеїнурія та гіалінові циліндри з'являються у 18,2 %, 35,0 % та 63,2 %, зернисті циліндри – у 13,6 %, 20,2 % та 31,6 %, щільність сечі знижується у 13,6 %, 25,0 % та 36,8 % хворих відповідно ($p < 0,05$); середні рівні загального білірубіну, АлАТ, АсАТ, ГГТ збільшуються вище референтних значень у 68,2 %, 65,0 % та 100 % хворих відповідно ($p < 0,05$).

4. У хворих із низьким рівнем мікроальбумінурії внутрішньовенне введення L-аргініну гідрохлориду за схемою додатково до стандартної АМБТ дозволяє досягти припинення бактеріовиділення у 97,0 % і загоєння порожнин розпаду у 87,9 % хворих ($p < 0,05$), та попереджає появу протеїнурії, гіалінових та зернистих циліндрів у сечі ($p < 0,05$). На момент завершення основного курсу АМБТ, вилікування визначається у 57,9 %, лікування завершене – у 40,4 % хворих.

5. У хворих із гепаторенальною дисфункцією та середнім рівнем мікроальбумінурії терапія L-аргініном додатково до стандартної АМБТ (внутрішньовенне введення L-аргініну гідрохлориду за схемою, із наступним переходом на прийом внутрішньо L-аргініну аспартату) дозволяє досягти припинення бактеріовиділення у 95,5 % і загоєння порожнин розпаду у 53,0 % хворих ($p < 0,05$), а протеїнурія, гіалінові, зернисті циліндри та змінення щільності сечі визначаються лише у хворих, котрим застосовували виключно АМБТ ($p < 0,05$). На момент завершення основного курсу АМБТ, вилікування визначається у 94,1 %, лікування завершене – у 2,9 % хворих.

6. У хворих із гепаторенальною дисфункцією та високим рівнем

мікроальбумінурії терапія L-аргініном разом з додатковим призначенням силібініну дозволяє отримати високі результати: бактеріовиділення припиняється у 95,8 % та порожнини розпаду загоюються у 81,8 % ($p < 0,05$), а протеїнурія, гіалінові циліндри з'являються лише у 3,2 % пацієнтів, а зернисті циліндри та змінення щільності сечі – у 36,8 % хворих, котрим застосовували виключно АМБТ ($p < 0,05$). На момент завершення основного курсу АМБТ, вилікування визначається у 77,4 % та лікування завершено у 19,4 % хворих.

7. Для хворих на ВДТБЛ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів при наявності гепаторенальної дисфункції, додатково до стандартної АМБТ, розроблений алгоритм призначення різних схем цитопротекторної терапії на основі L-аргініну та силібініну, залежно від рівня МАУ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім хворим із новими випадками туберкульозу легень слід проводити визначення ознак гепаторенальної дисфункції, що включає в себе, крім загально прийнятих методів, обов'язкове динамічне спостереження за рівнем мікроальбумінурії:

- у разі наявності гепаторенальної дисфункції, на фоні антимікобактеріальної терапії потрібно призначати різні схеми патогенетичної терапії на основі L-аргініну та силібініну, залежно від рівня мікроальбумінурії:

- при гепаторенальної дисфункції та низькому рівні МАУ від 20 до 79 мг/л протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії призначається L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно у дозі 100 мг 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень, курсом 6 процедур, потім через 1 місяць курс повторюється;

- при гепаторенальної дисфункції та середньому рівні МАУ від 80 до 149 мг/л призначається терапія L-аргініном: 2 курси L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно, із наступним переходом до кінця основного курсу на L-аргінін аспартат внутрішньо по 1 ч. л. (5 мл) тричі на добу;

- при гепаторенальної дисфункції та високому рівні МАУ від 150 до 300 мг/л, призначається комбіноване застосування терапії L-аргініном: 2 курси L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно, із наступним переходом до кінця основного курсу на L-аргінін аспартат внутрішньо по 1 ч. л. (5 мл) тричі на добу та силібініном в дозі 35 мг тричі на добу протягом усього курсу антимікобактеріальної терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis / A. Asmolov, S. Poliakova, J. Beseda, V. Batashova-Galinskaia // Buletinul academiei de stiinte a Moldovei stiinte medicale. – 2013. – № 1 (37). – P. 157–159. (Пошукач: Підбір клінічного матеріалу, написання окремих фрагментів тексту). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.

2. Беседа Я. В. Клиническая эффективность донатора оксида азота в

комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких и нарушениями выделительной функции почек / Я. В. Беседа, С. А. Полякова // Український науково – медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 4 (76). – С. 44–48. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

3. Беседа Я. В. Эффективность застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Беседа // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1 (16). – С. 28–32. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

4. Беседа Я. В. Диагностическое значение исследований генов ферментов детоксикации и микроальбуминурии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких / Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2 (22). – С. 65-70. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

5. Analysis of the causes of violations of the functional state of kidneys in patients which for the first time diagnosed of pulmonary TB (literature review, observation of the authors) / N. A. Matsegora, Ya. V. Beseda, O. M. Leonenko-Brodetska, O. Ya. Lekan // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – № 6 (11). – P. 657-679. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, написання окремих фрагментів тексту). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

6. Пат. 110300 UA, МПК А61К 31/198 (2006.01) А61Р 13/12 (2006.01) G01N 33/49 (2006/01). Спосіб диференційованої нефрогепатопротекторної терапії та профілактики захворювань нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Мацегора Н. А., Беседа Я. В. ; заявник Одеський національний медичний університет. – № а 2014 10903 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

7. Беседа Я. В. Совершенствование комплексного лечения больных туберкулезом легких / А. К. Асмолов, В. Д. Смоквин, Я. В. Беседа // Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия) : материалы Межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 130-летию доклада Р. Коха о возбудителе туберкулеза. – Тверь, 2012. – С. 19–20. *(Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту).*

8. Беседа Я. В. Ренопротекторный эффект L-аргинина у больных впервые выявленным туберкулезом легких / Я. В. Беседа // Матеріали V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – К., 2013. – С. 85.

9. Беседа Я. В. Динамика показателей гемодинамики у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании L-аргинина / Я. В. Беседа, В. Я. Беседа // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Одеса, 2013. – С. 25–28. *(Пошукач: участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих*

результатів).

10. Беседа Я. В. Исследование диагностических подходов в изучении функциональных нарушений почек у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / Н. А. Мацегора, В. Я. Беседа // Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції : тези доп. ІХ Південноукраїнської наук.-практ. конф. – Одеса, 2014. – С. 139–141. (*Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту*).

АНОТАЦІЯ

Беседа Я. В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений гепаторенальною дисфункцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової задачі, пов'язаної із з'ясуванням основних ланок патогенезу формування коморбідного стану, що включає хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) та гепаторенальну дисфункцію. Урахування клініко-біохімічних показників та функціонального стану нирок і печінки при призначенні цитопротективних препаратів на тлі курсу специфічної антибактеріальної протитуберкульозної терапії дозволило підвищити ефективність лікування хворих на ВДТБЛ легень.

Призначення L-аргініну як цитопротектора при мінімальних порушеннях фільтраційної та/або реабсорбційної функції нирок із низьким рівнем підвищення МАУ від 20 до 79 мг/л протягом інтенсивної фази протитуберкульозної терапії сприяє нормалізації функції нирок та підвищенню результатів лікування (припинення бактеріовиділення на 27,2 % та загоєння порожнин розпаду на 21,5 % більш ніж при застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії); при середньому рівні підвищення МАУ від 80 до 149 мг/л більш ефективним є тривалий курс (протягом 6 міс.) L-аргініну (припинення бактеріовиділення на 34,0 % та загоєння порожнин розпаду на 23,4 % більш ніж при застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії); при високому рівні підвищення МАУ від 150 до 300 мг/л, який супроводжують явища цитолізу гепатоцитів та внутрішньопечінкового холестазу, доцільним є комбіноване призначення L-аргініну та гепатопротектору силібініну (припинення бактеріовиділення на 34,6 % та загоєння порожнин розпаду на 25,1 % більш ніж при застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії).

Розроблено практичні рекомендації та діагностичний алгоритм і лікувальна тактика щодо диференційованого застосування запропонованих комплексів лікування хворих ВДТБЛ в поєднанні з проявами гепаторенальної дисфункції.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, клініко-біохімічні особливості перебігу, мікроальбумінурія.

АННОТАЦИЯ

Беседа Я. В. Эффективность лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, осложненным гепаторенальной дисфункцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и новое решение научной задачи, связанной с выяснением основных звеньев патогенеза формирования коморбидного состояния, которое включает впервые диагностированный туберкулез легких (ВДТБЛ) и гепаторенальную дисфункцию. Учет клинико-биохимических показателей функционального состояния печени и почек у больных ВДТБЛ при назначении цитопротективных препаратов на фоне курса специфической антибактериальной противотуберкулезной терапии позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом.

Всего обследовано 183 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Группы сравнения были подобраны соответственно степени микроальбуминурии (МАУ): 1 группа – 61 больной, получали стандартную противотуберкулезную терапию; 57 больным 2 группы с низким уровнем МАУ на фоне АМБТ назначались два внутривенных курса L-аргинина; 34 больным 3 группы со средним уровнем МАУ L-аргинин назначался в течение всего курса лечения туберкулеза; 31 больным 4 группы с высоким уровнем МАУ курс лечения дополнялся назначением силибинина.

Назначение L-аргинина в качестве цитопротектора при минимальных нарушениях фильтрационной и/или реабсорбционной функции почек с низким уровнем повышения МАУ от 20 до 79 мг / л в течение интенсивной фазы АМБТ способствовал нормализации функции почек и повышению результатов лечения; при среднем уровне МАУ от 80 до 149 мг / л более эффективным был длительный курс (в течение 6 мес.) L-аргинина; при высоком уровне повышения МАУ от 150 до 300 мг / л, который сопровождали явления цитолиза гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза – комбинированное назначение L-аргинина и гепатопротектора силибинина. У больных, которые принимали цитопротективную терапию, отмечалась положительная динамика заживления деструкций на 23,3 % и прекращение бактериовыделения на 31,9 % больше чем в группе принимавшей стандартную противотуберкулезную терапию.

Определение дифференцированного подхода при назначении цитопротекторов обеспечивает положительный эффект в течении всего курса противотуберкулезной химиотерапии и должно проводиться с учетом клинического течения, а также динамики уровня МАУ.

Разработаны практические рекомендации по дифференцированному применению предложенных комплексов лечения больных ВДТБЛ в сочетании с проявлениями гепаторенальной дисфункции.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, клинико-биохимические особенности течения, микроальбуминурия.

ABSTRACT

Beseda Ya. V. Efficiency of Curing Patients from First Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Amplified with Hepatorenal Dysfunction. – Manuscript.

Thesis paper to obtain the scientific level of the Candidate of Medical Sciences under the specialty 14.01.26 – Phthiology – State Institution «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi under the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The Thesis Paper contains theoretical grounding and new solution of the scientific problem concerning finding out the main comorbid condition pathogenesis types, that includes persons suffering from first diagnosed pulmonary tuberculosis (FDPT) and hepatorenal dysfunction. Taking into account clinical and biochemical indexes and functional condition of liver and kidney of persons suffering from FDPT upon assigning cytoprotective medications on the background of a course of specific antibacterial anti-tuberculosis therapy enables to increase the efficiency of treatment of persons suffering from tuberculosis.

In total 183 patients suffering from first diagnosed pulmonary tuberculosis were examined. Comparison groups were matched in accordance with the microalbuminuria (MAU) grade: 1st group – 61 patient, received standard anti-tuberculosis therapy; 57 patients of the 2nd group with low MAU level on the background of anti-microbacterial therapy were assigned two intravenous courses of L-arginine; 34 patients of the 3rd group with the middle MAU level were assigned L-arginine throughout the whole course of tuberculosis treatment; 31 patients of the 4th group with high MAU level had their treatment course supplemented with Silibinin.

Assigning L-arginine as cytoprotector upon minimal impairment of renal filtration and/or reabsorption functions with low MAU increase level from 20 to 79 mg/l during the intensive phase of anti-microbacterial therapy assisted in normalization of renal functions and increase of treatment results; upon the middle MAU level from 80 to 149 mg/l, long course (during 6 months) of L-arginine was more effective; upon high level of MAU increase from 150 to 300 mg/l accompanied by occurrences of cytolysis of hepatocyte and intrahepatic cholestasis – combined assigning of L-arginine and Silibinin hepatoprotector. Patients receiving cytoprotective therapy had a positive dynamics of destructions healing on 23,3 % and cease of bacteria emission on 31,9 % more than at the group receiving standard anti-tuberculosis therapy.

Finding of a differentiated approach upon assigning of cytoprotectors ensures positive effect throughout the whole course of anti-tuberculosis chemical therapy and must be applied taking into account the clinical progression and MAU level dynamics.

Practical recommendations on differentiated application of proposed complexes of treatment of persons suffering from FDPT combined with the signs of hepatorenal dysfunction have been developed.

Key words: first diagnosed pulmonary tuberculosis, clinical and biochemical peculiarities of progression, microalbuminuria.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- АЛТ – аланінамінотрансфераза;
АМБП – антимікобактеріальні препарати;
АМБТ – антимікобактеріальна терапія;
АСТ – аспартатамінотрансфераза;
ВДТБЛ – вперше діагностований туберкульоз легень;
ГГТП – γ -глутамілтранспептідаза;
КСБ – кислотостійкі бактерії;
МАУ – мікроальбумінурія;
МБТ – мікобактерії туберкульозу;
ПР – побічні реакції;
УКПМД – Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги.

Підписано до друку 10.04.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 25.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua