

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

БЕСЕДА ЯРОСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 616-002.51-07-08

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

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Мацегора Ніна Анатоліївна
доктор медичних наук, професор



Одеса 2018

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ....	12
1.1. Аналіз причин розвитку гепаторенальної дисфункції у хворих на ВДТБЛ..	12
1.2. Діагностичне та прогностичне значення виявлення мікроальбумінурії до патології нирок.....	21
1.3. Обґрунтування призначення L-аргініну і силібініну з метою профілактики та лікування функціональних порушень нирок та печінки.....	24
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.....	30
2.1. Загальноклінічні методи обстеження хворих на ВДТБЛ.....	30
2.1.1. Дослідження мокрот у хворих на ВДТБЛ.....	31
2.1.2. Загальні лабораторні та біохімічні дослідження хворих на ВДТБЛ.....	34
2.1.3.Рентгенологічне обстеження хворих на ВДТБЛ.....	36
2.2. Методики лікування хворих на ВДТБЛ.....	36
2.3. Математичний аналіз результатів спостережень.....	39
РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	40
3.1. Клініко - епідеміологічні показники	40
3.2. Загально - клінічна характеристика хворих.....	41
3.3. Показники рівня мікроальбумінурії.....	43
3.4. Характеристика біохімічних показників.....	45
3.5. Показники загального аналізу крові.....	48
3.6. Показники дослідження мокротиння на МБТ.....	50
3.7. Клініко - рентгенологічна характеристика хворих.....	51
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ.....	54
4.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання.....	54

4.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки.....	58
4.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін.....	67
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ З ПАРЕНТЕРАЛЬНИМ ВИКОРИСТАННЯМ L-АРГІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	74
5.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання.....	74
5.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки.....	78
5.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін.....	82
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО (ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ТА ПЕРОРАЛЬНОГО) ВИКОРИСТАННЯ L-АРГІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	89
6.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання.....	89
6.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки.....	93
6.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін.....	101
РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ВИКОРИСТАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ПРЕПАРАТІВ СИЛІБІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ.....	106
7.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання.....	106
7.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки.....	110
7.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін.....	118
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	123
ВИСНОВКИ.....	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
ДОДАТОК А. КОПІЇ ПАТЕНТІВ, АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ВДТБЛ	– вперше діагностований туберкульоз легень
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептідаза
ГРД	– гепаторенальна дисфункція
ІФ	– інтенсивна фаза лікування
КР	– канальцева реабсорбція
КСБ	– кислотостійкі бактерії
КХТ	– курс хіміотерапії
ЛФ	– лужна фосфатаза
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МАУ	– мікроальбумінурія
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
ОКХТ	– основний курс хіміотерапії
ПР	– побічні реакції
ПТП	– протитуберкульозні препарати
УЗД	– ультразвукова діагностика
УКПМД	– Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЦД	– цукровий діабет
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
NO	– оксид азоту

ВСТУП

Актуальність теми. Туберкульоз посідає одне із перших місць серед хронічних інфекційних захворювань щодо поширеності, тяжкості перебігу, труднощів діагностики, лікування та несприятливого прогнозування [18, 67, 94, 83, 101, 131-135].

Серед протитуберкульозних заходів найефективнішою є специфічна антибактеріальна терапія, що призначається у комбінації не менше, ніж 4-х препаратів [128, 138]. Однак при призначенні лікарських засобів нерідко виникають ускладнення у вигляді небажаних побічних реакцій і, в першу чергу, з боку органів детоксикації та елімінації, тобто нирок (1,2-13 %) [2, 19, 25, 56, 65] та печінки (5-16 %) [16, 30, 31, 64], що сприяє формуванню супутньої загальносоматичної та більш складної коморбідної патології [98, 136, 139].

Одночасне призначення ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу може сприяти розвитку гепаторенального синдрому у хворих з вперше виявленим туберкульозом легень [1, 75, 86, 106, 129, 174, 194, 200].

Розвиток нефро- та гепатотоксичних побічних реакцій призводить до скорочення строків лікування хворих, невдалого (11,3 %) та перерваного лікування (6 %), формування хіміорезистентних форм ТБ і тим самим ще більше погіршуючи прогнози до повного одужання хворих [136, 139].

З'явилися численні роботи, присвячені дослідженню клінічної (у тому числі прогностичної) значимості мікроальбумінурії (МАУ), яка віддзеркалює фільтраційну спроможність нефроцитів [29, 40, 55, 62]. Зацікавленість проблемою пояснюється тим, що МАУ розцінюють як один з ранніх несприятливих прогностичних ознак і факторів ризику розвитку ушкоджень нирок [85, 89, 90, 197, 198].

Слід зазначити, що МАУ зустрічається не тільки при патологічних змінах ниркових клубочків, але й при ушкодженнях інтерстиції каналців внаслідок порушення реабсорбції білків [99, 118]. При цьому, МАУ поєднується з підвищеною екскрецією альбумінів, імуноглобулінів (IgG) й виявляється на тлі

автоімунної патології, що може формуватися як специфічна так і неспецифічна загальна реакція токсико-алергійного генезу, але її також не вдається виявити рутинними методами. МАУ визнана незалежним фактором найбільш ранньої ознаки ураження нирок [170, 213, 201,].

Це дає перспективу більш ранньої діагностики і вивчення можливих методів нефропротекції, яка на стадії функціональних розладів (без серйозного органічного ураження) максимально ефективна й здатна не тільки сповільнити, але й призупинити патологічний процес у нирках або навіть сприяти його зворотньому розвитку.

Таким чином, мікроальбумінурія та генетичні маркери – це достовірні діагностичні критерії, відображаючи прихильність до можливості виникнення патології нирок на тлі прийому ПТП.

Однак при дослідженні хворих на туберкульоз цей діагностичний комплекс досі не застосовувався. Не досліджувалася також ефективність диференційованої ранньої цитопротективної терапії хворих на ВДТБ легень.

Невирішеність вищезазначених питань зумовила доцільність та актуальність обраного напрямку досліджень та мету роботи.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, 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). Дисертант є співвиконавцем зазначеної НДР.

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 білірубіну (внутрішньопечінкового холестазу).

Отримані наукові дані про те, що чим більш виражений рівень МАУ, тим більш частіше визначається наявність деструкцій, бактеріовиділення та внутрішньопечінковий холестаз, 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 легенях 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 одержаних 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 міжнародної науково-практичної конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (м. Одеса, 2013 р.), Південноукраїнської науково-практичної 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У всьому світі в 2015 році було зареєстровано 10,4 мільйона нових випадків захворювання на туберкульоз (56% серед чоловіків, 34 % серед жінок і 10 % серед дітей). За прогнозом ВООЗ чисельність хворих у світі до 2020 року збільшиться до 200 мільйонів. [94, 101, 135]. В Україні в 2015 році на обліку знаходилося 30151 хворий із різними формами туберкульозу, серед яких число бактеріовиділювачів досягло 59.2 % [18, 39, 131-134, 137], це пояснює складність епідеміологічної ситуації, оскільки зберігається високий рівень загрози зараження великої кількості населення.

Вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень визначений в Україні у 2014 році в 25543, а у 2015 р. – в 23896 осіб, що склало 54,7 % та 79.3 % відповідно від усіх зареєстрованих хворих, із них за статтю у 2015 році склали: жінки – 30.6 %, чоловіки – 69.4 %. Ці цифри свідчать про високий рівень захворюваності на ВДТБ легень (в 2014 р. – 59.5; в 2015 р. – 55.9 на 100 тис. населення), що визначає актуальність питання своєчасного виявлення та адекватного лікування нових випадків даного захворювання [83, 87, 94, 101, 102, 135].

1.1. Аналіз причин розвитку гепаторенальної дисфункції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Провідна роль у якісному та ефективному лікуванні ВДТБ легень належить рівню функціонування процесів детоксикації та елімінації в організмі людини, до яких відносяться сечовидільна і гепатобіліарна системи [37, 71, 99, 118].

Порушення функціонального стану нирок у хворих на ВДТБ легень може розвиватися внаслідок: а) під впливом перебігу туберкульозної інфекції (специфічні та неспецифічні реакції) [30, 33, 64, 98, 136, 147, 164] (20,5 %); б) внаслідок нефротоксичної та гепатотоксичної дії призначеної

багатокомпонентної протитуберкульозної терапії (1,2-13 %) [3, 7, 97, 73, 74, 165, 203], г) внаслідок комплексного впливу декількох негативних факторів (48,7 %) [140, 141, 159, 166, 182, 208, 211, 214].

До факторів ризику розвитку функціональної патології нирок належать:

- вроджені вади розвитку;
- артеріальна гіпертензія;
- тютюнопаління, алкоголізм;
- наркоманія, токсикоманія;
- серцева недостатність, ожиріння;
- анемія;
- цукровий діабет;
- нефротоксичні антибіотики, протитуберкульозні хіміопрепарати, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати та ін.;
- вплив на організм вуглеводнів, гемолітичних отрут, сполук бензолу і важких металів [38, 82, 81, 61, 122, 151, 177, 183-185, 190, 206].

Ризиками розвитку гепатоцелюлярної патології є: алкоголізм, наркоманія, супутні захворювання печінки (вірусні гепатити), антибактеріальні, протитуберкульозні хіміопрепарати та ін.. [38, 84, 116, 150, 178, 188, 191, 192, 204,].

Таким чином, дані літератури свідчать, що до початку захворювання на ВДТБ легень має місце спільність факторів ризику виникнення функціональних розладів нирок та печінки, обумовлених генетичною схильністю, порушенням соматичного стану хворих, шкідливими звичками та ін.

Наступний фактор ризику – інтоксикаційно-запальний синдром, обумовлений інфекційним чинником, він сприяє погіршенню стану хворого, підвищенню температури тіла, виникненню запальних змін у складі крові, наростанню ознак інтоксикації. Якщо первинним є біологічний чинник – мікобактерія туберкульозу, то інтоксикаційно-запальний синдром розвивається вже на початкових етапах хвороби. Розвиток специфічного запального процесу при туберкульозі проходить загально прийняті стадії: альтерації, ексудації та

проліферації, але має свої особливості – супроводжується розпадом тканин і токсемією, розладами системного метаболізму та зниженням активності процесів антиоксидантного захисту, накопиченням речовин перекисного окислення ліпідів, формуванням імунологічної відповіді [41, 52, 60, 63, 120]. У кров потрапляють продукти деградації білків, гліколіпідні комплекси, ендотоксини мікобактерії, підвищується рівень глобулінів та імунних комплексів «антиген-антитіло».

Нирки та печінка активно знешкоджують і виводять продукти фізіологічного обміну речовин, але в умовах патологічного процесу, внаслідок накопичення надлишку їх, збільшується навантаження на систему детоксикації та елімінації, використовуються навіть й резерви, що сприяє розвитку гепаторенальної дисфункції [117, 108, 180, 194, 200].

Разом із тим, за даними авторів [34, 96, 63, 107, 121], при туберкульозі відбувається не тільки специфічний, але й неспецифічний запальний процес, який значно впливає на функціональний стан системи детоксикації та елімінації. Він характеризується також формуванням неспецифічної загальної реакції організму інфекційно – алергічного характеру в різних органах та тканинах, що відбувається у вигляді універсального патофізіологічного процесу, який проходить при різних захворюваннях, в основі чого також лежить неспроможність локальних бар'єрів з подальшою генералізацією захисних реакцій організму.

Суттєвим фактором розвитку гепаторенальної дисфункції є призначення антимікобактеріальної терапії (АМБТ), яка відноситься до потенційно ятрогенної категорії [98, 106, 117, 129, 177] .

Згідно з наказом МОЗ України від 04.09.2014 року № 620 [128], особливості фармакотерапії хворих на ВДТБ легень вимагають активного і раннього застосування комбінації до 4 лікарських засобів одночасно, протягом 2 місяців, а при необхідності – до 4-х із наступною підтримувальною терапією. Проведення протитуберкульозної хіміотерапії та специфічної хіміопрофілактики часто спричиняє виникненню різних побічних реакцій [11, 15, 20, 57, 104, 136, 139]. Варто відзначити, що однією із найчастіших (11-12%) причин відмови від

лікування чи перервами у ньому є поява скарг на: дизуричні явища (8 %), біль у попереку, погіршення самопочуття, гіркота в горлі, жовтяницю (12%), біль у правому підребер'ї та ін. [30, 31, 118, 149, 203].

За Наказом МОЗ України [128], у перші два місяці (інтенсивна фаза лікування) ПТТ включає: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол. Водночас, поряд із високою протитуберкульозною активністю, препарати цього ряду мають нефро-, гепато-, нейротоксичну дію та інші побічні ефекти.

Так, серед побічних реакцій (ПР) при застосуванні ізоніазиду, можна відзначити вплив його на нервову систему у вигляді периферичної невропатії, інтоксикаційних психозів, порушення чутливості, м'язових посмикувань аж до судом, ураження мотонейронів до можливого порушення функції дихальної мускулатури. Відносно інших органів і систем ПР ізоніазиду впливають на роботу гепатобіліарної, сечовидільної систем, шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, дискомфорт у животі), серцево-судинну систему (порушення серцевої провідності), надниркові зміни у вигляді дисменореї, гінекомастії, під'єм системного та легеневого артеріального тиску [98, 157, 161, 162, 164, 179, 181]. За роботами Ю. І. Фещенко (2008 рік), причиною гепатотоксичності ізоніазиду відзначається утворення його метаболіту - N-ацетілізоніазіда, який надає токсичну дію на роботу печінки. При біохімічному обстеженні крові у 10–20% хворих на туберкульоз єдиним раннім проявом функціональних порушень гепатобіліарної системи є підвищення активності трансаміназ, коли клінічні ознаки ще відсутні [136, 139].

Використання рифампіцину при лікуванні хворих на ВДТБ легень також може призводити до токсичного ураження гепатоцитів з порушенням білкової та ферментоутворюючої функцій. За даними авторів [98, 124, 136, 191, 203], у 2% хворих розвиваються гепатотоксичні реакції, у 14% — транзиторне підвищення рівня трансаміназ і білірубіну в сироватці крові. У той же час, рифампіцин відноситься до нефротоксичних препаратів, що разом з гепатотоксичним впливом може призвести до розвитку нирково-печінкової недостатності.

Побічні реакції при застосуванні етамбутолу виражаються в токсичній дії на зоровий нерв (порушення відчуття кольору, випадання полів зору, розмитість). Етамбутол впливає на центральну і периферичну нервову систему - хворі відзначають виникнення головного болю, слабкість, парестезії, судом, порушення орієнтації, відчуття оніміння [7, 27].

Застосування піразинаміду може привести до виникнення цілого ряду побічних реакцій у 1-10% хворих на ВДТБ легень [98, 74, 139]. Алергічні ПР за типом ідіосинкразії маніфестують у вигляді свербежу, шкірних висипів, нудотою, яка може доходити до блювання. ПР при дії на нервову систему можуть бути причиною підвищеної збудливості, порушення сну, запаморочення, головного болю, депресії, галюцинацій, судом. Вплив на сечовидільну систему носить дозозалежний характер, виражається в гіперурикемічному синдромі і часто супроводжується артралгією. Патогенетично та клінічно варіанти ПР з боку нирок відзначаються розвитком тубуло-інтерстиціального нефриту [118, 142-144].

Відповідно до спостережень Центру моніторингу побічних реакцій лікарських засобів у світі, частота виникнення ПР серед протитуберкульозних препаратів не однакова: етамбутола — 10,2%, рифампіцина — 26,7%, ізоніазиду — 29,2%, піразинаміду — 9,8%. Частота виникнення ПР при комбінованому призначенні ПТП у світі становить близько 10–15% [136, 139].

За даними МОЗ України, прояви ПР препаратів відмічені за частотністю: етамбутолу – 5,8%, ізоніазиду – 13,5%, рифампіцину – 24,9% та піразинаміду – 33,1% [95, 135]. У зв'язку з розвитком виразних ПР у хворих на туберкульоз, погіршенням функціонування систем детоксикації, елімінації та інших ускладнень хіміотерапії, виникає необхідність зміни схем призначення протитуберкульозних препаратів або відмови від подальшого використання деяких ПТП, або ж хворі самі відмовляються від продовження призначеного курсу лікування, що призводить до формування більш тяжких хіміорезистентних форм ТБ [7, 98, 103, 136, 146, 148, 155, 156].

Дослідженнями авторів [2, 3, 191, 203, 204] встановлено, що зміни у фармакодинаміці препаратів так само можуть бути обумовлені порушенням

видільної функції нирок, тому що виділення антибіотиків здійснюється як нирками, так і печінкою [1, 7, 106, 171]. Метаболізовані фракції препаратів частіше мають більш виражену токсичність та тривалу циркуляцію їх високих концентрацій [7, 98, 136]. Це на прикладі ізоніазиду було підтверджено у роботі професорів В. Й. Кресюна, П. Б. Антоненка і співавторами кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (2015). Авторами встановлено, що зниження частоти токсичних ускладнень і підвищення ефективності хіміотерапії залежать від індивідуальних особливостей метаболізму основних хіміотерапевтичних засобів, зроблено висновки про необхідність враховувати швидкість екскреції та фенотип ацетилювання призначених протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, піразинамід, рифампіцин) [3].

У експериментальних роботах [16] були досліджені 2 групи морських свинок, яким призначали чотири протитуберкульозні препарати: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол та два протитуберкульозні препарати: ізоніазид і рифампіцин. У результаті дослідження морфологічних змін в тканинах нирок показали, що у морських свинок обох груп тканина епітелію звивистих каналців була набряклою у стані зернистої дистрофії. Дистрофічні зміни клітин звивистих каналців у групі з 4 застосовуваними ПТП були більш вираженими і нагадували гіаліново-крапельну дистрофію. Після проведеного гістохімічного дослідження клітин обстежених тварин в обох групах виявлено пригнічення детоксикаційних, концентраційних та елімінаційних функцій.

Схожі результати були отримані в дослідженнях інших авторів [15]. У щурів, на тлі курсового прийому рифампіцину і гентаміцину, пошкодження на рівні каналців і клубочків нирок проявилися зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, процесів реабсорбції і протеїнурії, зменшенням осмотичного розбавлення сечі.

Дослідники припускають, що розвиток тубулярних дисфункцій пов'язаний з надмірною концентрацією препарату у просвіті каналців нирок. При оцінці клінічної специфіки реакцій нирок на токсичну дію антибіотиків було встановлено, що найменше порушується кислотно-видільна функція, а найбільше

змінюється концентраційна функція, так само порушується транспорт глюкози та реабсорбція альбуміну.

Авторами [11, 15, 16, 57, 98, 136] встановлено, що метаболізм протитуберкульозних хіміопрепаратів безпосередньо впливає на рівень розвитку реакцій у нирках і має різні шляхи. Негативно заряджена гломерулярна базальна мембрана легко зв'язується з позитивно зарядженими ПТП. По-перше, шляхом ендоцитозу, коли хімічна речовина переноситься до лізосом, викликаючи їх ферментативну деградацію і апоптоз, по-друге, заряд базальної мембрани нейтралізується, що є приводом до подальшої альбумінурії.

Існує й інше можливе пояснення альбумінурії при проведенні ПТТ і воно полягає в тому, що рибосоми мітохондрій під дією ПТП зупиняють ендопродукцію, що приводить до порушення прохідності іонних каналів і розвитку некрозу проксимальних каналців та зниженню процесів зворотного усмоктування електролітів, альбумінів та ін. [15, 16, 118, 109].

Встановлено, що під впливом токсичних речовин (у тому числі й медикаментозних) формується тубуло–інтерстиціальний нефрит (ТІН), який супроводжується ураженнями каналцевої частини нефронів. Для медикаментозно-індукованого ТІН показова моноклеарна еозинофільна інфільтрація на фоні набряку [118].

Морфологічними ознаками хронічного ТІН є інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами інтерстицію нирок, фіброзом інтерстицію, ділянками тубулярної атрофії та дилатації, наявністю у просвіті каналців колоїдних мас. Набряк та повнокров'я судинного русла є критеріями гострого ТІН ідіосинкратичного походження та при хронічному процесі відсутні.

Морфо-функціональні зміни в нирках носять дозозалежний характер. Головними клітинами інфільтратів є Т-лімфоцити, деякі з них – активовані, до 20 % клітин становлять плазмоцити.

Рубцювання формується дифузне або ділянками, судини в зонах активного запалення уражені, поза ними – не змінені. Симптоматика хронічного ТІН бідна

або взагалі відсутня. За результатами аналізів сечі виявляється протеїнурія з циліндрурією різного походження.

Поряд із нирками, печінка також бере активну участь у знешкодженні ряду ендогенних токсичних продуктів клітинного метаболізму або речовин, що надійшли ззовні. Гепатоцити є мішенню для будь-яких гепатотропних агентів [65, 99].

За даними С. Д. Подимової (2003), гепатит токсичної етіології супроводжується порушенням структури і функцій печінки, у вигляді жирової дистрофії тканин печінки і запально-некротичних змін, фіброзуванням. Крім того, є й зворотний зв'язок: причини, що призводять до розвитку стеатозу, нерідко можуть викликати запалення і некроз тканин печінки, найчастіше ці явища поєднуються із дрібнокрапельним ожирінням [99].

Про ятрогенні ураження печінки досліджується у роботах [7, 74, 97, 98, 139]. Авторами показано, що токсичний ефект ПТП може бути залежний як від дози, так й від індивідуальної чутливості окремих індивідуумів, тобто за типом ідіосинкразії. Метаболізм ліків у печінці має дві стадії. У першій стадії – в гладенькій ендоплазматичній сітці гепатоцитів – відбувається утворення полярних груп внаслідок окислювальних реакцій.

Утворені при цьому метаболіти, гепатотоксичні деривати, у деяких випадках можуть бути навіть більш активними, ніж самі лікарські засоби. Друга стадія печінкової біотрансформації включає зв'язування (кон'югацію) метаболітів першої фази з різними субстратами – глюкуронідами, сульфатом і глутатіоном.

Нетоксичні гідрофільні полярні сполуки, що утворилися, виводяться з сечею й жовчю [19, 65, 99, 193].

До молекулярних механізмів уражень нирок та печінки лікарськими препаратами належать [3, 25, 56, 57, 95, 99, 118, 152, 153, 190, 211]:

- перекисне окиснення ліпідів;
- утворення вільних радикалів;
- денатурація білків; блокування транспортної РНК;
- виснаження запасів АТФ;

- порушення функцій мітохондрій;
- утворення гаптенів; зв'язування з ядерними та цитоплазматичними молекулами (рис.1.1)



Рис.1.1. Причини порушення функціонального стану нирок та печінки у хворих на ВДТБ легень.

Ліки, які спричиняють ураження печінки, поділяють на дві групи:

- перша група – істинні гепатотоксини, що викликають облігатні реакції;
- друга – гепатотоксини, що залежать від ідіосинкразії з факультативними реакціями.

Реакції, які викликані препаратами першої групи, визначаються дозою та часом застосування ліків і розвиваються у більшості осіб.

Реакції, які виникають при застосуванні препаратів другої групи, не залежать від дози препарату, розвиваються лише в небагатьох осіб, які особливо чутливі до цього препарату [3, 74, 97, 98, 136].

Таким чином, формування функціональних порушень органів системи детоксикації та елімінації у хворих на ВДТБ легень має різноманітні походження. Отже, найважливішим фактором успішності лікування ВДТБ легень є, у першу чергу, своєчасна діагностика стану системи детоксикації й елімінації, тобто, функціонального стану нирок та печінки, із виявленням усіх факторів ризику та обрання профілактичної терапії можливих патологічних змін або лікуванням тих, що вже сформовані.

1.2. Діагностичне та прогностичне значення виявлення мікроальбумінурії та маркерів прихильності до патології нирок

Виникнення побічної дії протитуберкульозних препаратів частіше обумовлено порушенням функціонального стану органів детоксикації сечовидільної та гепатобіліарної системи у вигляді проявів симптомів інтоксикації, дизурічних явищ, жовтяниці, больовими синдромами та ін., що супроводжуються патологічними змінами аналізів сечі та крові. Проявом побічної дії ліків в процесі лікування вважаємо зниження фільтрації та реабсорбції, як і ранні, до клінічні прояви, можна виявити за допомогою виявлення рівня у сечі низькомолекулярних білків – альбумінів [21, 29, 55, 62, 170].

Існує припущення, що найбільш вірогідний патогенетичний механізм нефротоксичного ефекту, – це негативний вплив як на тубулярний епітелій нефрону, так і на кров'яні судини, та слід пам'ятати, що порушення ниркової тканини можуть не проявлятися клінічно, доки залишається до 30-40% нефронів [57, 118]. Враховуючи зазначене вище, варто звернути увагу на необхідність ранньої діагностики порушень роботи органів і систем хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Численні роботи [40, 62, 89, 197] присвячені дослідженню клінічної, у тому числі, прогностичної значимості мікроальбумінурії (МАУ), методів її виявлення та кількісного визначення, а також лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу з даним патологічним станом. МАУ є найважливішою ранньою ознакою ураження нирок, що відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальної дисфункції).

Прогресуюче збільшення рівня МАУ однозначно вказує на погіршення стану судин і, відповідно, обумовлює додаткове підвищення ризику розвитку різних патологічних станів і визначене клінічною ознакою ураження сечовидільної системи [55, 62, 85, 201]. Нерідко МАУ виникає при різних патологічних станах (інтоксикація лікарськими засобами, бактеріальна інтоксикація та ін.).

МАУ може свідчити про прогресування ниркової недостатності та генералізоване ушкодження судинної системи, дуже часто виступає ознакою первинних або вторинних органічних чи функціональних уражень тубулогломерулярного апарату нирок [118]. Мікроальбумінурія – виділення нирками альбуміну в кількості від 20 до 200 мкг/хвилину або від 30 до 300 мг/добу, виявити яку за допомогою звичайних лабораторних методів не вдається.

Підвищена екскреція альбумінів із сечею відображає патологію клубочкового апарату нирок [19, 37, 118].

Результатами досліджень [40, 85] встановлено, що для ведення хворих на цукровий діабет (ЦД) пропонується визначати екскрецію альбуміну із сечею, відповідно до сучасних рекомендацій. Визначати рівень МАУ у даної групи

пацієнтів необхідно не рідше одного разу на рік, відповідно до рекомендації ВООЗ.

Діабетична нефропатія в даний час детально вивчена: загально визнано, що її розвиток визначається дією факторів, частина з яких безпосередньо пов'язана з цукровим діабетом та частина – із супутньою патологією, наприклад, артеріальною гіпертензією та ін. Ранньою ознакою розвитку діабетичного гломерулосклерозу також є мікроальбумінурія [40, 89, 90, 197, 198].

Як правило, ДНП діагностують рано. Необхідно підкреслити, що екскрецію альбуміну із сечею, величини якої укладаються в межі МАУ, неможливо визначити за допомогою методів, що використовуються в рутинній клінічній практиці для виявлення білка в сечі: необхідно використовувати спеціальні напів'якісні (за допомогою тест-смужок) або кількісні (імунотурбідиметрія) тести. Проте зміна внутрішньониркової гемодинаміки, наростаюча дисфункція гломерулярного ендотелія, починаються на ранньому етапі. Таким чином, формування діабетичного ураження нирок починається одночасно з цукровим діабетом, що треба мати на увазі при розробці програми лікування хворого на ЦД.

Поряд із тим, дані літератури [89, 90, 201, 213] свідчать про підвищення рівня МАУ у хворих, що страждають на артеріальну гіпертензію.

Виявлення маркерів ниркової дисфункції у вигляді МАУ – вкрай важливо для визначення довгострокового прогнозу хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). У дослідженні ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), проведеному за участю хворих у віці 45-64 років, показано, що наявність хронічної хвороби нирок супроводжується збільшенням поширеності ішемічної хвороби серця з 4,4% до 11%, цереброваскулярної хвороби з 4,4 % до 10% і цукрового діабету з 13% до 24%.

Найбільш раннім проявом ураження нирок є мікроальбумінурія, яка може бути виявлена у 5-30% хворих АГ. Так, у дослідженні HUNT (The Nord-Trondelag Health Study), у якому протягом 4,3 років брали участь 2037 чоловіків і 3062 жінки, було показано, що наявність МАУ супроводжується достовірним збільшенням ризику смерті від різних причин в 1,6 разів.

Успішно знизити ризик розвитку як серцево-судинних, так і ниркових ускладнень, дозволяє своєчасна корекція тактики ведення і лікування подібних пацієнтів [55, 62, 90, 199, 201, 213].

Необхідно враховувати, що мікроальбумінурія зустрічається також при ураженнях інтерстицію каналців внаслідок порушення реабсорбції білків, а не тільки як наслідок патологічних змін ниркових клубочків [19, 37, 118].

Підвищення частоти побічних реакцій на тлі протитуберкульозної терапії насамперед залежить від виведення протитуберкульозних препаратів нирками та погіршує процес лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [43, 97, 98, 57].

1.3. Обґрунтування призначення L-аргініну і сілібініну з метою профілактики та лікування функціональних порушень нирок

Враховуючи розвиток гепаторенальної дисфункції на хіміотоксичний вплив туберкульозної інфекції, протитуберкульозних препаратів, які призводять до пошкодження нефро- і гепатоцитів, зниження функціональної здатності гломерулярної мембрани з порушенням реабсорбції каналцевої частини нефрону, пошкодженням гепатоцитів, препаратами вибору при проведенні як профілактики, так й лікування туберкульозу, мають бути медикаментозні засоби, здатні викликати антиоксидантну, цитопротекторну, антигіпоксичну, дезінтоксикаційну, антиастенічну і мембраностабілізуючу дію, що буде спрямовано на саногенез та мочеvidільну й гепатобіліарну системи.

Погіршення показників функції нирок внаслідок проведення поліхіміотерапії хворих на вперше діагностований туберкульоз легень потребує застосування нефропротекторної терапії, яку необхідно проводити одночасно із атимікобактеріальними препаратами. Використання на фоні хіміотерапії нефропротекторних засобів хворим на вперше діагностований туберкульоз легень спрямовано на нормалізацію швидкості реабсорбції води та клубочкової фільтрації, покращення кислотновидільної функції нирок за рахунок зниження

амоніогенезу шляхом істотного зниження дистальної реабсорбції іонів натрію, що призводитиме до зростання їхньої проксимальної реабсорбції, підвищення концентраційної здатності та буде сприяти покращенню діяльності нирок в цілому [59, 80, 118]. Потрібно розглядати нефропротекторний вплив як комплексну дію на орган з метою уповільнення патогенетичних змін або відновлення функції нирок [109, 118, 199].

Варто зазначити важливу роль у функціонуванні нирок оксиду азоту, який впливає на кровотік як магістральний судинорозширювальний засіб та як постійний антагоніст вазоконстрикторів в системі капілярів нирок. Зниження синтезу оксиду азоту або зменшення його біодоступності при хронічній хворобі нирок (ХХН) призводить до порушення перфузії тканин нирки, яка і так вже зменшена у зв'язку з фіброзуючим процесом.

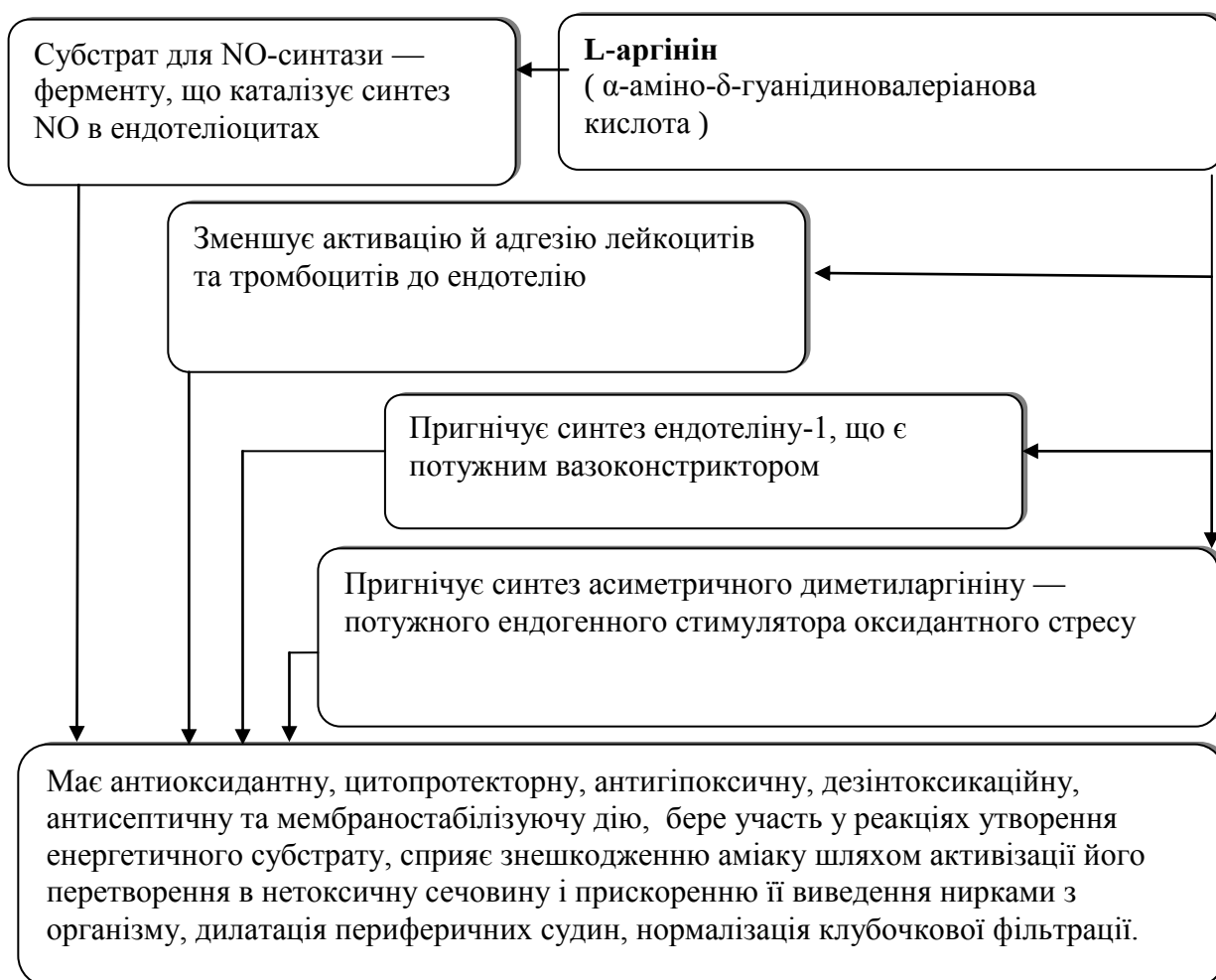


Рис.1.2. Основні патогенетичні аспекти дії L-аргініну

Крім того, хронічні запальні захворювання нирок можуть призводити до неспроможності міжклітинних контактів ендотеліоцитів як це відбувається при ішемії, сепсисі, токсемії, різних алергічних станах.

До групи активних клітинних регуляторів багатьох життєво важливих функцій організму відноситься L-аргінін. Він є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах.

У хворих на ХХН було встановлено значне зниження рівня L-аргініну [59, 112, 113, 125].

Застосування препарату L-аргінін на фоні загальноприйнятої гіпотензивної і ренопротекторної терапії сприяло поліпшенню показників цілісності ендотелію і його NO-продуктивної здібності [125].

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) — умовно незамінна амінокислота є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу [22, 23, 28, 35, 51, 53, 54, 80, 124] (рис.1.2).

У роботах авторів [54, 59, 125] вивчена ефективність використання L-аргініну при різній патології сечовидільної системи.

Так, за даними [125, 152, 153] продемонстровано успішне застосування L-аргініну у хворих на діабетичну нефропатію (ДН). У хворих на ДН змінюються агрегаційні властивості нейтрофілів і порушується функціонування системи NO-синтаз, що певною мірою обумовлює пошкоджувальну дію цих клітин. Основні фактори прогресування ДН у хворих на цукровий діабет (ЦД) – гіперглікемія, дисліпідемія, протеїнурія й порушення антиоксидантного захисту впливають на морфофункціональний стан нирок і судин як безпосередньо, так і через лейкоцити крові, зокрема нейтрофіли.

Як відомо, гломерулярні ураження, обумовлені акумуляцією нейтрофілів у клубочку, розвиваються переважно в результаті їх дегрануляції й вивільнення протеолітичних ферментів і вільних кисневих радикалів, що приводить до інактивації NO. Наведені дані вказують на обґрунтованість та доцільність використання в комплексному лікуванні хворих на ДН препаратів, що містять аргінін [53, 54, 59, 125, 202].



Рис.1.3. Основні патогенетичні аспекти дії силібініну

Поряд з тим, іноді з'являється необхідність посилити нефропротекторну терапію препаратами, дія яких спрямована на профілактику розвитку

функціональних змін ще й гепатобіліарної системи. Одним з представників рослинних препаратів, що мають вплив на функцію печінки, є препарати розторопші плямистої.

Завдяки позитивним властивостям силібініну, що сприяють гальмуванню перекісного окислення ліпідів, зв'язуванню вільних радикалів, блокуванню ферментів, продуктуючих медіатори запалення, він надає антиоксидантний, протизапальний, нефро- і гепатопротекторний ефекти, що обґрунтовує прийом силібініну у хворих на ВДТБ легень, особливо при поєднаному порушенні функціонального стану нирок та печінки, поряд із L- аргініном [129, 163, 168, 169, 173].

На даний час активно використовуються препарати розторопші плямистої. Основними активними речовинами плодів розторопші плямистої є флавонолігнани (1,5-3,0%), відомі за збірною назвою силімарин. Основні компоненти цього комплексу силібінін (60 -70%), силікристін (20%), силідіанін (10%) і ізосилібін (5%). По даним ВООЗ, розглядаються основні ефекти силібініну - антиоксидантний, антигепатотоксичний, протизапальний і антиалергічний [155, 176, 189, 205, 207], (рис. 1.3).

Відзначається, що більшість біохімічних і фармакологічних досліджень проведені з використанням стандартизованих препаратів силібініну.

Утворення вільних радикалів в організмі людини є фізіологічною нормою, але різке підвищення рівня цих речовин при патологічних станах призводить до розвитку негативних ефектів.

Підвищена кількість вільних радикалів призводить до зміни структури мембран, підвищення проникності та як наслідок порушення функції ферментів робота яких пов'язана з роботою клітинної мембрани.

Підвищеного кількості вільних радикалів протистоїть антиоксидантна система. Антиоксиданти діють на рівні біологічних мембран та в лімфі, плазмі крові, міжклітинної рідини.

За даними, наведеними ВООЗ, силибинин і інші активні речовини розторопші плямистої здатні вступати в реакції з вільними радикалами,

пригнічувати циклічний аденозин монофосфат. Відомо що вільні радикали відіграють важливу роль у розвитку патології печінки.

У певних умовах силибинин не допускає звільнення гістаміну з базофілів та утворення перекису водню. Позитивним названа здатність силібініну блокувати проникнення токсинів в гепатоцити шляхом пригнічення транспортних білків в мембрану та блокування місць зв'язування з токсинами на поверхні гепатоцитів. Таким чином антиоксидантні та інші властивості силібініну пояснюють гепатопротекторні ефекти при застосуванні препаратів що містять дані речовини розторопші плямистої.

У ряді досліджень встановлено регуляторний вплив силімаріну на проникність клітинної та мітохондріальної мембрани і його мембраностабілізуючий ефект у відповідь на шкідливу дію ксенобіотиків [129, 155, 163, 168, 169, 176, 205].

Таким чином, на підставі лікувальних ефектів препаратів L-аргініну та силібініну, з урахуванням механізму розвитку гепаторенальної дисфункції (функціональних порушень з боку сечовидільної та гепатобіліарної систем) у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, застосування цих препаратів у залежності від рівня мікроальбумінурії та наявності синдрому цитолізу є доцільним.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

Питання своєчасного виявлення та адекватного лікування хворих на ВДТБ легень у зв'язку з високим рівнем захворюваності є актуальним до цього часу. Якісне та ефективне лікування хворих на ВДТБ легень залежить від широкого кола питань, і, у першу чергу, від своєчасної діагностики ранніх ознак функціональних розладів з боку органів детоксикації та елімінації, оскільки порушення останніх у 1,2–13 % [7, 3, 136] є підставою для переривання лікувального курсу, формування резистентних форм туберкульозу, а також зниженню ефективності лікування [98, 136, 146, 148].

Таким чином, рання клініко-функціональна діагностика порушень роботи нирок є необхідним дослідженням для проведення етіотропної терапії та своєчасної корекції і профілактики функціональних порушень нирок з метою підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ легень.

2.1. Загальноклінічні методи обстеження хворих у хворих на ВДТБЛ

Критерії включення до дослідження: хворі на ВДТБ легень, які поступали в активній фазі, відсутність клінічних ознак хронічної ниркової недостатності, добровільна згода на участь у дослідженні, інформаційна добровільна згода пацієнта.

Критерії виключення з дослідження: форми МРТБ, РРТБ, тяжкі порушення функціонального стану нирок, інша патологія у стані декомпенсації, ВІЛ-інфекція, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба.

Верифікація діагнозу: діагноз встановлювався та підтверджувався згідно до класифікації МКХ 10. Терапевтичну ефективність проведеного лікування хворих оцінювали згідно стандартних протоколів, регламентованих Наказами МОЗ України від 04.09.2014 № 620.

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, епідеміологічний, загальноклінічний, біохімічний із вивченням показників крові, сечі, МАУ, генетичних маркерів прихильності до хвороби нирок, бактеріоскопічний, бактеріологічний (ВАСТЕС, Genexpert MTB/RIF та ін.), рентгенологічний (пряма оглядова та бокова рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП), томографія ОГП, за показанням – комп'ютерна томографія ОГП), при наявності показань – електрокардіографічний, інструментальні та статистичні методи.

2.1.1. Дослідження мокроти у хворих на ВДТБЛ

Дослідження мокротиння хворих виконували методом прямої бактеріоскопії та флотації (щомісячно), висіви мокротиння проводили на щільні живильні середовища Левенштейна–Йєнсена, рідкі живильні середовища (ВАСТЕС), використовували молекулярно-генетичні методи (GeneXpert MTB/RIF) до початку лікування, після інтенсивної фази та завершення курсу протитуберкульозної терапії (ПТТ) [9, 10, 50, 100, 115, 119, 145].

Важливу роль щодо діагностики бактеріовиділення має бактеріоскопічне дослідження мокроти [50, 115].

Пряма бактеріоскопія мазка здійснювалася забарвленням за Циєм–Нільсенем. Метод ґрунтується на здатності КСБ після фарбування їх фуксином утримувати барвник навіть після тривалого знебарвлення в сірчаній кислоті або в солянокислому спирті.

Приготування мазка. Мокротиння переміщували дочашки Петрі. Двома дерев'яними добре загостреними паличками вибирали з 3–4-х різних місць гнійні грудочки і переносили їх на знежирене спиртом скло. Іншим склом розтирали матеріал. Отримували 2 препарати–близнюки. Мазок був тонким і займав 2/3 скла. Потім препарат фіксували над полум'ям і забарвлювали. Мазки робили під витяжною шафою.

Фарбування мазка. На фіксований препарат накладали смужку фільтрувального паперу, розміром трохи менше предметного скла, але так, щоб вона закрила мазок повністю. Наливали на неї розчин карболового фуксину і нагрівали препарат над полум'ям до появи парів. Пінцетом знімали фільтрувальний папір і змивали залишки фарби водою. Мазок знебарвлювали в 20% сірчаній кислоті або в 3% солянокислому спирті до злегка рожевувато-сіруватого кольору і ретельно промивали водою. Знебарвлений мазок дофарбовували впродовж 30 секунд 0,025% розчином метиленового синього. В результаті КСБ забарвлювався в червоний колір, а інші мікроби і клітинні елементи – в блакитний.

Оцінку результатів проводили, мікроскопуючи препарат з імерсією. При антибактеріальній терапії виділення МБТ має прогностичне значення. Тому кількість кислотостійких бактерій (КСБ) у препараті оцінювали як рясну, помірну і мізерну.

У частини хворих проводили бактеріоскопію мазка із забарвленням за Цилем-Нільсеном після флотації. МБТ, що містяться в патологічному матеріалі, при струшуванні водяної суспензії цього матеріалу з вуглеводнем, прилипали до крапельок вуглеводної утримувалися на їхній поверхні. Крапельки вуглеводню, що є легшими за воду, спливали, утворюючи піну, в якій концентруються МБТ.

Посіви переглядали кожні 7 – 10 днів. Зростання МБТ з'являється на 3 – 6-му тижні у вигляді сухих безпігментних R-колоній. Позитивну відповідь давали тільки після мікроскопії культур, що вирости [77].

Більшість посівів давали зростання МБТ впродовж двох місяців. Тому досить інкубувати посіви до двох з половиною місяців. За відсутності зростання до цього часу посів вважається негативним і пробірки видаляють. Для посіву патологічного матеріалу найчастіше використовують яєчне середовище Левенштейна-Йєнсена, воно рекомендоване Всесвітньою організацією охорони здоров'я для усіх координаційних лабораторій.

Колонії МБТ, зняті за стерильних умов з поверхні щільного яєчного поживного середовища Левенштейна-Йєнсена, гомогенізували у фізіологічному

розчині на холоді в пробірках Відаля за допомогою розтирання до концентрації, що відповідає 5 од. за оптичним стандартом каламутності. Далі по 1 краплі пастерівськими піпетками суспензію МБТ із кожної пробірки переносили на 3 підготовлені скла для забарвлення. Мазки, після попередньої фіксації в сухожаровій шафі при 75 – 80° С впродовж 30 хвилин, додатково фіксували 15 хвилин в метиловому спирті, а потім забарвлювали за методом Романовського-Гімзи, Циля-Нільсена, що дозволило виявити некислотостійкі L-форми МБТ, кислотостійкі МБТ, типові та коковидні форми МБТ.

Для отримання коректного результату з використанням приладів GeneXpert MTB/RIF проводяться в комплексі з посівами на рідке середовище за допомогою системи BACTEC MGIT 960 та працювали з осадами мокротиння після проведення деконтамінації (з використанням реактиву BBL Mscorperz NALC-NaOH). Реактив додавали в однаковому об'ємі до зразків мокротиння.

Для визначення стійкості до рифампіцину проводилось при детекції мутацій гена *rpoB* який кодує бета субодиницю РНК полімерази.

Методика дослідження затверджена Наказом МОЗ України від 06.02.2002 № 45 «Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції» [77].

Пробірки центрифугували протягом 20 хвилин при швидкості 3000 g після чого додатково 1,0 мл фосфатного буферу.

Із осаду однієї пробірки робили наступне:

- сіяли 0,5 мл підготовленого матеріалу у пробірку з рідким середовищем Мідлбрукка 7H9 для інкубації в аналізаторі BACTEC MGIT 960;

- розміщували у чисту пробірку з кришкою, що загвинчується, 0,5 мл деконтамінованого осаду для здійснення попередньої підготовки проби для дослідження у картриджі Xpert MTB/RIF, 0,5 мл. проби слід додавати 1,5 мл реактиву для зразків. Енергійно перемішували і залишали для інкубації у штативі при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин (впродовж цього часу 1 – 2 рази ретельно перемішували вміст пробірки). Після експозиції переносили 2,0 мл суміші у картридж Xpert MTB/RIF, поміщали його в аналізатор GeneXpert MTB/RIF і запускали відповідну програму виконання тесту.

Залишки матеріалу зберігали у холодильнику до завершення тестування в системі GeneXpert MTB/RIF. Якщо не вдалося отримати результат дослідження (Error чи NOResult), повторювали дослідження із матеріалу цієї пробірки [9, 10, 145].

Для отримання коректного результату дотримувалися деяких правил: матеріал був деконтамінований не пізніше 48 годин від моменту забору у пацієнта і при цьому зберігався він при температурі $(4 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

2.1.2. Загальні лабораторні та біохімічні дослідження хворих на ВДТБЛ

Усім дослідженим хворим проводились: загальний аналіз сечі, добовий діурез, питома вага сечі, біохімічний аналіз сечі (протеїнурія, циліндрурія, щільність сечі) [36, 115, 130].

Клітинний склад визначали за допомогою мікроскопії із використанням камери Горяєва.

Кількісне визначення загального білка проводилось турбодіметрічним методом за реакцією з сульфосаліціловою кислотою, сечовину сечі – кольоровою реакцією з діацетілмонооксидом.

Креатинін сечі визначали фотометричне ($\lambda = 520 \text{ нм}$) за реакцією з пікриновою кислотою (Яффе):

- в колбочку об'ємом 25 мл помістили 100 мкл проби сечі, добавляли 500 мкл пікринової кислоти та 500 мкл 10% розчину NaOH;
- інкубували при кімнатній температурі 15 хв;
- доводили дистилятом до мітки;
- вимірювання проводили проти холостої проби в кюветі з довжиною оптичного ходу 10 мм.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) без поправки на площу поверхні тіла визначався за пробою Реберга-Тарєєва: $\text{ШКФ (мл/хв)} = \text{хвилинний діурез (мл/хв)} \times \text{креатинін сечі (ммоль/доб)} / \text{креатинін крові (ммоль/л)}$; канальцева

реабсорбція (КР), % = швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) (мл/хв) – хвилинний діурез (мл/хв) / ШКФ (мл/хв) $\times$ 100%.

Рівень мікроальбумінурії у сечі визначали напівкількісним методом за допомогою тест-смужок [21, 29, 55, 62]. Тест заснований на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Чутливість методу складає від 20 до 300 мг/л.

Для дослідження використовували свіжу (не пізніше 4-х годин), ще не центрифуговану, сечу, зібрану в чистий одноразовий посуд.

Брали з туби тест-смужку, після цього тубу закривали кришкою, не торкаючись руками до реагентних зон смужок.

Тест-смужку занурювали на 1-2 секунди в досліджувану сечу, стежачи за тим, щоб всі реагентні зони були змочені. Після закінчення зазначеного терміну проводили смужкою по краю ємкості для сечі, або промокали смужку, м'яко притискаючи край смужки до серветки, для видалення надлишку сечі. Через 60 секунд візуально оцінювали результат, порівнюючи забарвлення зон індикації з кольоровою шкалою на етикетці.

Для отримання більш точних результатів періодично проводили калібрування для діагностичних зон відповідно до інструкції.

Дослідження крові (загальний та біохімічний аналіз) проводились кожні 30 діб за період ПТТ або за показаннями.

Кількість формених елементів крові визначали в рахунковій камері [42, 115]. Глюкозу крові визначали глюкозоксидантним мікрометодом, залишковий азот крові визначали

гіпобромитним методом, сечовину крові – кольоровою реакцією з диацетилмонооксимом, креатинін крові визначали фотометричним методом (λ = 520 нм) за методикою кольорової реакції Яффе:

- в центрифужну пробірку відбирали 0,5 мл плазми, додавали 2,5 мл пікринової кислоти;
- центрифугували 15 хв при 3000 об/хв;

- відбирали 2 мл надосадової рідини в біохімічну пробірку, потім добавляли 120 мкл 10% розчину NaOH;
- інкубували при кімнатній температурі 20 хв;
- вимірювання проводили проти холостої проби, в яку помістили замість проби плазми 0,5 мл дистилату, в кюветі з довжиною оптичного ходу 10 мм.

2.1.3. Рентгенологічне обстеження хворих на ВДТБЛ

Рентгенологічне дослідження до початку лікування включало оглядову рентгенографію (пряма і бокова) органів грудної порожнини (ОГП). Для підтвердження порожнинного утворення і рентгенологічної оцінки ефективності лікування виконували томографію.

У випадку появи ускладнень або інших показань, проводили додаткове рентгенологічне дослідження та при наявності показань застосовували комп'ютерну томографію ОГП.

Рентгенологічне обстеження в процесі лікування проводили до початку лікування, після 2 –х міс. та закінчення курсу хіміотерапії [110].

2.2. Методики лікування хворих на ВДТБЛ

Лікування хворих на туберкульоз проводили за клінічними категоріями згідно Наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги дорослим при захворюванні на «Туберкульоз» [128].

Протитуберкульозна терапія хворим основних та контрольної груп проводилася за однаковими стандартними принципами, згідно Наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. В перші два місяці лікування в стаціонарі призначалися 4 ПТП: ізоніазид (H) + рифампіцин (R) + піразинамід (Z) + етамбутол (E).

При призначенні традиційних протитуберкульозних препаратів ми виходили з їх середніх разових та добових доз в перерахунку на кілограм маси тіла для дорослих.

Призначення препаратів в інтенсивну фазу у дозі: ізоніазид 5 мг/кг маси тіла, піразинамід 30 мг/кг, рифампіцин 10 мг/кг, етамбутол 20 мг/кг щоденно під контролем медичного працівника Одеської обласний клінічної туберкульозної лікарні. В загальній кількості доз в інтенсивну фазу – 60. За показаннями, по рішенню Центральної лікарської кваліфікаційної комісії, інтенсивний прийом антимікобактеріальної терапії продовжувався до 90 або 120 доз

Далі в підтримуючій фазі призначали рифампіцин та ізоніазид протягом 4-х міс. або 120 доз.

Починаючи з третього місяця лікування, прийом ізоніазиду та рифампіцину залишався щоденним до завершення загального курсу хіміотерапії.

Тривалість курсу ПТТ залежала від динаміки специфічного запального процесу легень, терміну припинення бактеріовиділення та інших індивідуальних обставин кожного хворого [111, 123, 128, 154].

Основною вимогою щодо режиму ПТТ у хворих було збереження чутливості МБТ до препаратів, які вони приймали.

Плевральна пункція проводилась за наявності показань.

При оцінці ефективності ми користувалися наступними показниками: нормалізація основних клінічних показників, припинення бактеріовиділення, позитивна рентгенологічна динаміка, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних явищ в легенях, загоєння порожнин деструкції в легеневій тканині, характеру та розмірів залишкових змін в легенях після закінчення основного курсу лікування, .

Лікування функціонального стану нирок проводилось з урахуванням рівня мікроальбумінурії (МАУ).

При визначенні МАУ, залежно від ступеня підвищення його, диференціювали 3 рівня: 20 – 79 мг/л – низький рівень підвищеної МАУ; 80 – 149

мг/л – середній рівень підвищеної МАУ; 150 – 300 мг/л – високий рівень підвищеної МАУ.

Рівень мікроальбумінурії (МАУ) використовувався як маркер призначення диференційованої ренопротекторної терапії в групі досліджуваних осіб на ВДТБ легень відповідно групам порівняння (Гр) 2-4.

При низькому рівні МАУ 20 – 79 мг/л – призначався L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, потім курс повторюють через 1 місяць.

При середньому рівні МАУ 80 – 149 мг/л – призначався L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, після чого призначався L-аргініну аспартат (сироп) по 5 мл. усередину 3 рази на добу протягом 14-21 доби.

При високому рівні МАУ 150 – 300 мг/л та підвищенні біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, білірубін), призначався L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 10-12 процедур, після чого призначався L-аргініну аспартат (сироп) по 5 мл. усередину 3 рази на добу протягом 14-21 доби, додатково приймався протягом 3 місяців препарат силімарин у дозі 45 мг. перорально тричі на добу [91,92, 93].

В українському законодавстві правові і етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженій МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.).

Участь хворих в даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, при цьому використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

2.3. Математичний аналіз результатів спостережень

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики.

Застосовувалися параметричні критерії відмінностей:

M - середня арифметична;

m - помилка середньої арифметичної висловлює надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки;

t - довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стюдента-Фішера);

p - показник рівня значущості;

Відмінності між досліджуваними параметрами вважалися достовірними в діапазоні $p < 0,05$. Математична обробка отриманих результатів спостережень проводилась згідно з рекомендаціями ряду джерел [8]. Результати клінічних та лабораторних досліджень оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики, показник достовірності встановлювався за допомогою t -тесту за таблицею Фішера-Стюдента. При статистичній обробці отриманих результатів використаний персональний комп'ютер, електронні таблиці «Excel-5». Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними при $p < 0,05$ [8].

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

3.1. Клініко – епідеміологічні показники

Проведено обстеження 183 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ), що знаходилися в активній фазі на початку лікування в Одеській обласній клінічній протитуберкульозній лікарні. Пацієнти знаходилися у віці від 23 до 60 років, переважали (120 – 65,6%) чоловіки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл досліджених хворих на ВДТБ легень за віком та статтю

Стать та вік	Всього, n =183	
	абс.	%
23 – 35	44	24,0
36 – 45	96	52,5
46 – 60	43	23,5
чоловіків	120	65,6
жінок	63	34,4

Пацієнти раннього та середнього дорослого віку склали 76,5 %, пізнього дорослого віку 23,5 %, тобто досліджений контингент належав до категорії працездатного населення, що значно підвищує відповідальність за якість його лікування.

Дані епідеміологічного дослідження показали чинники ризику, які мали вплив на виникнення та розвиток захворювання на туберкульоз.

Серед факторів ризику, що сприяли виникненню туберкульозного процесу, переважали контактні із хворими на туберкульоз 41,5 % (76 пацієнт); курці склали 39,3% (72 хворий); погані умови проживання відзначили в 53 обстежених (29,0 %) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Характеристика факторів ризику захворювання на туберкульоз
в обстежених хворих на ВДТБ легень**

Фактори ризiku	Всього, n =183	
	абс.	%
Контакт з хворим на туберкульоз	76	41,5
Паління	72	39,3
Зловживання алкоголю	29	15,8
Професійні шкідливості	51	27,9
Неякісні життєві умови	53	29,0
Безпритульні	17	9,3
Безробітні	25	13,7
Звільнені з установ КВС системи	6	3,3
Наркоманія в анамнезі	22	12,0

Про наявність професійних шкідливих умов повідомили 51 (27,9 %) пацієнти, а відсутність постійної роботи на час захворювання на туберкульоз заявили 25 хворих - 13,7 %.

3.2. Загально-клінічна характеристика хворих

При обстежені хворі пред'являли багато скарг, у тому числі інтоксикаційного генезу, тобто: на загальну слабкість, підвищену втомлюваність – в 77,6 % (142), підвищену пітливість, нічні потовиділення – в 78,1 % (143), відсутність апетиту – 54,6% (100), схуднення – в 67,8% (124). Скарги респіраторного походження у вигляді кашлю турбували 75,3% хворих (116), задишка – 43,7%, що складає 80 пацієнтів, біль у грудній клітці або за грудниною – 15,8% (29) досліджених осіб (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика скарг та фізикальних даних досліджених хворих

Симптоми	Всього, n =183	
	абс.	%
I.Скарги		
Кашель	138	75,4
Задишка	80	43,7
Біль за грудниною	29	15,8
Відсутність апетиту	100	54,6
Схуднення	124	67,8
Слабкість	144	78,7
Нічні потовиділення	143	78,1
II. Фізикальні дані		
Астенізація	131	71,6
Участь в акті дихання допоміжних м'язів	26	14,2
Зниження експерсії легень	36	19,7
«Жорстке» дихання	169	92,3
Сухі хрипи	102	55,7
Вологі хрипи	34	18,6
Підвищення t ⁰ C тіла	120	65,6
Підвищення ЧДР	157	85,8
Підвищення ЧСС	165	90,2

При проведенні фізикального обстеження відзначено наступне: астенічний синдром зустрічався у 131 (71,6%) хворих, участь допоміжної мускулатури у акті дихання – у 26 (14,2%) пацієнтах. При аускультатії легень частіше реєструвались такі ознаки: дихання з жорстким відтінком у 169 (92,3%) хворих; сухі, переважно свистячі, хрипи у 102 (55,7%) пацієнтів; вологі хрипи – у 34 (18,6%) пацієнтів.

Таким чином, у переважної більшості хворих були присутні ознаки специфічного гострого туберкульозного процесу.

3.3. Показники рівня мікроальбумінурії

Якісне та ефективне лікування хворих на ВДТБ легень належить до рівня функціонування процесів детоксикації та елімінації в організмі людини, до яких відносяться і сечовидільна система.

Порушення функціонального стану нирок у хворих на ВДТБ легень може розвиватися внаслідок: а) під впливом перебігу туберкульозної інфекції (специфічні та неспецифічні реакції) (42,2 %); б) внаслідок нефротоксичної дії призначеної багатокомпонентної протитуберкульозної терапії (1,2 – 13 %), в) внаслідок комплексного впливу декількох негативних факторів (48,7 %).

У досліджених нами хворих за показниками аналізів сечі порушень функціонального стану нирок не було виявлено, включаючи протеїнурію, відносну щільність сечі, поряд з нормальними показниками сечовини та креатинину крові, останні характеризують концентраційну, детоксикаційну та елімінаційну функції нирок. Ці ознаки перевищують фізіологічну норму при клінічно наявній патології сечовидільної системи.

Доклинічна діагностика функціонального стану нирок включає дослідження початкової протеїнурії за рівнем мікроальбумінурії (МАУ), що віддзеркалює фільтраційні та/або реабсорбційні порушення в них.

Враховуючи важливий взаємозв'язок функцій детоксикації та елімінації з боку гепаторенальної системи, представлялося доцільним проводити ренопротекторну терапію хворим на ВДТБ легень диференційовано, у залежності від виявленого рівня функціональних порушень цієї системи, тобто: МАУ, АЛТ, АСТ, білірубін.

При визначенні МАУ, залежно від ступеня підвищення його, диференціювали 3 рівня:

- а) 20 – 79 мг/л – низький рівень підвищеної МАУ;
- б) 80 – 149 мг/л – середній рівень підвищеної МАУ;
- в) 150 – 300 мг/л – високий рівень підвищеної МАУ.

Таблиця 3.4

Наявність мікроальбумінурії відповідно до ступеня та наявність генів детоксикації у досліджених хворих

Показники		Гр. -1 n = 61		Гр.- 2 n =57		Гр.- 3 n =34		Гр.- 4 n =31		Всього n =183	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МАУ(низький)		22	36,1	57	100,0	-	-	-	-	79	43,2
МАУ(середній)		20	32,8	-	-	34	100,0	-	-	54	29,5
МАУ(високий)		19	31,1	-	-	-	-	31	100,0	50	27,3
Протеїнурія або гіалінові циліндри		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зернисті циліндри		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Щільність сечі: - нормальна		61	100,0	57	100,0	34	100,0	31	100,0	183	100,0
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- знижена											
Діурез, л/доб		1,62±0,1		1,72±0,1		1,84±0,1		1,95±0,1		1,78±0,1	
Проба Реберга	ШКФ мл/хв	102,2±2,1		108,4±1,8		107,3±2,4		100,7±2,6		104,7±2,2	
	КР, %	98,9±0,4		98,9±0,2		98,8±0,3		98,7±0,2		98,8±0,3	

Рівень МАУ (+) серед усіх 183 досліджених хворих мали 79 (43,2 %);, МАУ (++) – 54 (29,5 %), МАУ(+++) – 50 (27,3 %). Усього із 183 обстежених на ВДТБ легень підвищена МАУ визначалася у 100 %.

Рівень МАУ використовувався як маркер відбору контингенту для призначення диференційованої ренопротекторної терапії, тобто: в порівняльній групі Гр.-2 – МАУ (низький), в Гр.-3 – МАУ (середній), в Гр.-4 – МАУ (високий). Рівень швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції до початку лікування патологічних змін не виявив.

До початку лікування наявність протеїнурії, гіалінових, зернистих циліндрів не відмічалось.

Тобто рівень мікроальбумінурії може бути рекомендований як метод діагностики раннього функціонального порушення роботи нирок у хворих на ВДТБ легень, що дозволить своєчасно попередити прогресування патології нирок і поліпшити результати лікування хворих на ВДТБ легень.

3.4. Характеристика біохімічних показників

Рівень біохімічних показників відображає функціональний стан системи детоксикації та елімінації організму в цілому та, зокрема, гепаторенальної системи хворих на ВДТБ легень.

Біохімічні показники крові досліджених хворих на ВДТБ легень в активній фазі до початку лікування суттєво не відрізнялися від нормальних. Виняток склала 4 група (Гр.-4), в якій були виявлені помірні, але чисельні патологічні зміни.

Загальний білірубін у хворих Гр.-4 у середньому досягав рівня 24,08 мкмоль/л, при чому, співвідношення прямої його фракції до непрямої відповідало як 1:1,4 (при нормальному співвідношенні 1:3 або 1:4), що свідчило про наявність цитолізу та апоптозу гепатоцитів внаслідок токсичного впливу туберкульозної інфекції і підтверджувало необхідність виділення окремої групи Гр.-4, хворим

якої у подальшому була показана не тільки нефро-, але і гепатопротекторна терапія.

Якщо енергетичний метаболізм клітин печінки порушується інфекційними або хімічними факторами, то це призводить до збільшення проникності клітинних мембран з проходженням в сироватку компонентів цитоплазми (цитоліз), відображенням чого є підвищення рівнів аланініамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у пацієнтів ЛГ-4, що склали $(0,81 \pm 0,015)$ ммоль/(год×л) та $(0,61 \pm 0,016)$ ммоль/(год×л) відповідно.

Гаммаглутамілтранспептідаза (ГГТП) - фермент, що бере участь в обміні амінокислот. Рівень ГГТП в Гр.-4 склав $(25,15 \pm 4,21)$ ЕД/л. Підвищений рівень АЛТ, АСТ, ГГТП віддзеркалював наявність цитолізу гепатоцитів 1 ступеню [65, 99]. Рівень лужної фосфатази в ЛГ-4 до лікування реєструвався на рівні $(2,63 \pm 1,02)$ ммоль/(год×л). Зростання показників ГГТП та лужної фосфатази пояснювалося внутрішньопечінковим холестазом, викликаним впливом на організм хворих туберкульозної інтоксикації [80, 116, 149].

Гаммаглутамілтранспептідаза (ГГТП) - фермент, що бере участь в обміні амінокислот. Рівень ГГТП в Гр. - 4 склав $(25,15 \pm 4,21)$ ЕД/л. Підвищений рівень АЛТ, АСТ, ГГТП віддзеркалював наявність цитолізу гепатоцитів 1 ступеню [32, 65, 123].

Рівень лужної фосфатази в Гр. - 4 до лікування реєструвався на рівні $(2,63 \pm 1,02)$ ммоль/(год×л).

Зростання показників ГГТП та лужної фосфатази пояснювалося внутрішньопечінковим холестазом, викликаним впливом на організм хворих туберкульозної інтоксикації. Зростання показників ГГТП та лужної фосфатази пояснювалося внутрішньопечінковим холестазом, викликаним впливом на організм хворих туберкульозної інтоксикації [64, 65, 72, 76]. Реакція тимолового помутніння (тимолова проба) відображає стан білкового обміну та рівень запального процесу в печінці і нирках. В Гр. - 3 тимолова проба до лікування була на рівні $(3,54 \pm 0,23)$ од., що відповідало нормі, а в Гр. - 4 – підвищеною до $(4,83 \pm 0,38)$ од. (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Біохімічні показники крові обстежених хворих

Показники \ Групи	Гр. -1, n =61	Гр.- 2, n =57	Гр.- 3, n =34	Гр.- 4, n =31
Білірубін загальний (мкмоль/л)	16,12 ± 2,84	4,24 ± 2,03	15,32 ± 1,78	24,08 ± 1,95*
-прямий	4,19 ± 0,86	4,61 ± 0,53	5,14 ± 0,89	10,07 ± 0,48*
-непрямий,	11,93 ± 1,52	9,63 ± 1,45	10,18 ± 1,26	14,01 ± 1,24*
АЛТ, ммоль/(год×л)	0,48 ± 0,012	0,44 ± 0,018	0,47 ± 0,016	0.81 ± 0.015*
АСТ, ммоль/(год×л)	0,35 ± 0,017	0,38 ± 0,013	0,41 ± 0,014	0.61 ± 0.016*
ГГТП, ЕД/л	18,44 ± 3,21	18,92 ± 3,57	21,23 ± 3,64	25,15 ± 4,21*
Лужна фосфатаза, ммоль/(год×л)	2,12 ± 0,95	2,17 ± 0,87	2,24 ± 0,98	2,63 ± 1,02*
Тимолова проба, од	3,26 ± 0,22	3,29 ± 0,38	3,54 ± 0,23	4,83 ± 0,38*
Загальний білок, г/л	74,14 ± 1,88	71,12 ± 2,11	74,31 ± 1,67	86,52 ± 1,82*
Цукор, ммоль/л	4,90 ± 0,09	4,81 ± 0,08	4,82 ± 0,08	4,91 ± 0,11
Амілаза, мг/(с×л)	4.8±0.37	5.1 ± 0.42	5.6±0.48	5.8± 2.86
Креатинін, ммоль/л	3.1 ± 0.42	3.8 ± 0.34	4.6 ± 0.37	5.6 ± 0.47
Сечовина, ммоль/л	0.052±0.009	0.059±0.007	0.065±0.008	0.074±0.008

Примітка. * - значення показників у хворих порівняльних груп вірогідно відрізняються з такими в контрольній групі, $p < 0,05$.

Поряд із тим, визначалося помірне підвищення загального білку крові до $(86,52 \pm 1,82)$ г/л.

Рівні амілази, сечовини та креатиніну крові не виходили за межі референтних значень.

Отже, у хворих на ВДТБ легень при низькому, середньому рівні МАУ патологічних змін збоку біохімічних показників стану гепатобіліарної системи не відбувалося; проте, при виявленні МАУ на високому рівні, реєструвалися мінімальні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів гепатоцитів, що повинно враховуватися при призначенні ПТП.

3.5. Показники загального аналізу крові

За даними загального аналізу крові у всіх хворих мали місце різні відхилення від норми. Так, анемія легкого ступеня виявлена в 79 (43,2 %) хворих; лейкоцитоз – в 106 (57,9 %); еозинофілія – в 107 (58,5 %); зсув лейкоцитарної формули вліво – в 136 (74,3 %); виражена лімфопенія – в 80 (43,7 %); прискорена ШОЕ – в 144 (78, 7 %) досліджених.

Незначний рівень підвищення кількості лейкоцитів відзначався у 106 (57,9 %) від усіх пацієнтів, в тому числі в Гр.-1 – в 34 (55,7 %), Гр.-2 – у 29 (50,9 %), Гр.-3 та Гр.-4 – у 19 (55,9 %) і 24 (77,4 %) хворих відповідно.

Еозинофілія мала місце у 107 (58,5 %) всіх досліджених хворих та у 71,0 % (22 хворих) Гр.-4 (табл. 3.7). Цей показник має суттєве діагностичне значення для оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ легень, оскільки еозинофіли відображають відповідь елементів крові на хемотаксичні фактори, що виділяються тучними клітинами і базофілами, а також на комплекси антиген-антитіло, завдяки чому еозинофіли причетні до реакцій гіперчутливості негайного та уповільненого типу, що супроводжують специфічний туберкульозний процес та відображують ступінь сенсibiliзації. Зміни лейкоцитарної формули віддзеркалюють не тільки ступінь алергічних проявів, але і інтоксикаційні явища, дають уявлення про тяжкість стану пацієнта, ефективність проведеного лікування.

Таблиця 3.6

Зміни гемограми досліджених хворих на ВДТБ легень

Показники гемограми	Гр. -1 n =61		Гр.- 2: n =57		Гр.- 3 n =34		Гр.- 4 n =31		Всього n =183	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемія	27	44,3	21	36,8	16	47,1	15	48,4	79	43,2
Лейкоцитоз	34	55,7	29	50,9	19	55,9	24	77,4	106	57,9
Еозинофілія	36	59,0	30	52,6	19	55,9	22	71,0	107	58,5
Зсув лейкоцитарної формули вліво	24	39,3	23	40,4	13	38,2	13	41,9	73	39,9
Лімфопенія	27	44,3	24	42,1	15	44,1	14	45,2	80	43,7
Підвищення ШОЕ	47	77,0	44	77,2	27	79,4	26	83,9	144	78,7

Примітка. Значення показників у хворих порівняльних груп вірогідно не відрізняються в порівнянні з такими в контрольній групі, $p > 0,05$.

Так, зсув лейкоцитарної формули вліво, що викликався туберкульозною інтоксикацією, був присутній у 73 (39,9 %) досліджених хворих.

Лімфоцити є головними клітинними елементами імунної системи, що утворюються в кістковому мозку й активно функціонують в лімфоїдній тканині. Головна функція лімфоцитів складається у впізнаванні чужорідного антигену й участі в адекватній імунологічній відповіді організму. Лімфоцити є елементами патогенезу імунодефіцитних станів, інфекційних, алергічних а також автоімунних процесів. У хворих, які були нами обстежені, переважала незначна лімфопенія в 80 (43,7 %) осіб, в інших хворих реєструвався лімфоцитоз.

Підвищення ШОЕ служить достовірною ознакою наявності в організмі інфекційних і запальних процесів. Разом з тим, прискорена ШОЕ не є специфічним показником для будь-якого певного захворювання, але мають діагностичне та прогностичне значення і можуть служити показником ефективності проведеної терапії. Підвищення ШОЕ спостерігалось у 144 (78,7 %) всіх хворих, в тому числі у 26 (83,9 %) Гр.-4. Тобто, зміни гемограм мали закономірність прояв інтоксикаційного, сенсібілізаційного, запального та інших ознак ВДТБ легень.

3.6. Показники дослідження мокротиння на МБТ

Бактеріовиділення було виявлено у 39 (63,9 %) хворих порівняльної групи № 1 (контрольної), у 33 (57,9 %) хворих порівняльної групи № 2, у хворих 3 та 4 групах порівняння по 22 (64,7 %) і 24 (77,4 %) відповідно (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень на підставі мікроскопії мазка мокроти, посіву на тверде живильне середовище, ВАСТЕС, GeneXpert/RIF дослідження

Бактеріо- виділення	Гр. - 1 n =61		Гр. - 2 n =57		Гр. - 3 n =34		Гр. - 4 n =31		Всього n =183	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МБТ (+)	39	63,9	33	57,9	22	64,7	24	77,4	118	64,5
МБТ(–)	22	36,1	24	42,1	12	35,3	7	22,6	65	35,5

Примітка. Значення показників у хворих порівняльних груп вірогідно не відрізняються з такими в контрольній групі, $p > 0,05$.

У більшості хворих усіх груп бактеріовиділення за даними методів бактеріоскопії та посіву на різні живильні середовища (живильне середовище Левенштейна – Йенсена та ВАСТЕС) було масивним.

Усього

МБТ (+) було виявлено у 118 (64,5 %) хворих. Більшість бактеріовиділювачів при обстеженні виявилось у хворих Гр. – 1В, та 4, тобто з найбільшим рівнем мікроальбумінурії МАУ до початку лікування.

3.7. Клініко – рентгенологічна характеристика хворих

За рентгенологічною характеристикою пацієнти розподілилися таким чином:

вогнищевий туберкульоз у 19 (10,4 %), інфільтративний – у 101 (55,2%), дисемінований – у 63 (34,4 %) хворих; деструктивні явища спостерігалися у 112 (61,2 %), наявність випоту у плевральної порожнини – у 25 (13,7 %) пацієнтів.

Таблиця 3.8

Характеристика рентгенологічних змін у досліджених хворих

Групи хворих	Гр. -1 (контроль): n =61		Гр.- 2 n =57		Гр.- 3 n =34		Гр.- 4 n =31		Всього n =183	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вогнищеві форми	5	8,2	7	12,3	5	14,7	2	6,5	19	10,4
Інфільтративні форми	34	55,7	31	54,4	17	50,0	19	61,3	101	55,2
Дисеміновані форми	22	36,1	19	33,3	12	35,3	10	32,3	63	34,4
Деструктивні форми	36	59,0	33	57,9	21	61,8	22	71,0	112	61,2
Наявність плевриту	8	13,1	7	12,3	4	11,8	6	19,4	25	13,7

Примітка. Значення показників у хворих лікувальних груп вірогідно не відрізняються в порівнянні з такими в контрольній групі, $p > 0,05$.

У Гр. - 1 вогнищевий туберкульоз зустрічався у 5 (8,2 %), у Гр. - 2 – в 7 (12,3 %), у Гр. - 3 – в 5 (14,7 %); у Гр. - 4 – в 2 (6,5 %) хворих.

Інфільтративний туберкульоз легень зустрічався у 34 (55,7 %) хворих Гр. - 1, у 31 (54,4%) хворих Гр. - 2, у 17 (50,0 %) хворих Гр. - 3 та у 19 (61,3 %) хворих Гр. - 4.

Деструктивні зміни переважали у хворих Гр. -4, що спостерігалось у 22 (71,0 %) осіб та корелювало із визначеними вище ознаками гепаторенальних патологічних змін.

У Гр. - 1 деструктивні явища у легенях відмічалися у 36 (59,0 %), у Гр. - 2 – в 33 (57,9 %), у Гр. - 3 – в 12 (35,3 %) хворих.

Туберкульозний процес ускладнювався наявністю випоту в плевральній порожнині у 8 (13,1 %) хворих Гр. - 1, у 7 (12,3 %) хворих Гр. - 2, у 4 (11,8 %) хворих Гр. - 3 та у 6 (19,4 %) хворих Гр. - 4. (табл. 3.8)

Таким чином, за результатами епідеміологічного, загально-клінічного, лабораторного, функціонального, інструментального та рентгенологічного методів дослідження 183 хворих на ВДТБ легень, зроблені наступні висновки:

1. Визначення рівня мікроальбумінурії є простим та високочутливим тестом раннього функціонального порушення роботи нирок у хворих на ВДТБЛ.

2. У хворих на ВДТБЛ при низькому та середньому рівні МАУ патологічних змін з боку біохімічних показників стану гепатобіліарної системи не відбувалося; проте, при виявленні МАУ на високому рівні, реєструвалися мінімальні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів гепатоцитів.

3. Гематологічні показники у хворих на ВДТБ легень відображали наявність та ступінь виразності інфекційно-токсичних, запальних та автоімунних процесів.

4. За клінічними формами хворі на ВДТБ легень розподілилися таким чином: вогнищевий туберкульоз у 19 (10,4 %), інфільтративний – у 101 (55,2%), дисемінований – у 63 (34,4 %) хворих; деструктивні явища спостерігалися у 112 (61,2 %), наявність випоту у плевральній порожнині – у 25 (13,7 %).

5. Високий рівень МАУ супроводжувалася наявністю цитолізу гепатоцитів й ознаками внутрішньопечінкового холестазу (Гр.-4) та переважанням інфільтративних (61,3 %) і деструктивних (71,0 %) форм ВДТБ легень. Тобто,

ступінь порушень функціонального стану нирок та тяжкість клінічного перебігу туберкульозу є ланками одного ланцюга й тісно взаємопов'язані.

6. Наявність ранніх ознак функціональних порушень нирок та печінки є приводом для застосування нефро- та гепатопротекторів поряд із антибактеріальною протитуберкульозною терапією та проведення контролю за відповідними показниками в процесі лікування.

Список праць, надрукованих за темою розділу:

1. Beseda J. Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis / A. Asmolov, S. Poliakova, J. Beseda, V. Batashova-Galinskaia // BuletinulacademieideștiinteaMoldoveștiintemedicale. – 2013. - № 1 (37). - P. 157-159.
2. 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.
3. Пат. 97389 UA, МПК A61B 10/00 (2015.01) Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Мацегора Н. А., Беседа Я. В.; заявник Одеський національний медичний університет. - № u 201411063 ; заява від 10.10.2014 ; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5, 2015р.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ

Під наглядом у 1 групи порівняння (Гр.-1) знаходилися 61 хворих, які, згідно Наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги дорослим при захворюванні на «Туберкульоз», отримували (1, 3 категорія): ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол – 2–3 місяці (не менше 60 та не більше 90 доз, а в окремих випадках – 120 доз), і далі – ізоніазид, рифампіцин (120 доз).

Серед пацієнтів 1 групи порівняння було 23 жінки (37,7 %) та 38 чоловіків (62,3 %), віковий діапазон коливався від 36 до 45 років.

Динаміку клінічних показників у обстежених хворих Гр.-1 (n=61) оцінювали після 2 (наприкінці інтенсивної фази лікування) та 6 місяців хіміотерапії. Результати лікування хворих на ВДТБ легень визначались за основними показниками ефективності лікування туберкульозу [128].

4.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання

До лікування хворі Гр.-1 скаржилися переважно на сухий кашель (71,9 %), задишку при виконанні підвищеного або звичайного навантаження (43,8 %), відсутність чи зниження апетиту, схуднення (53,1%), нічні потовиділення (78,1 %), швидку стомлюваність, слабкість (75,0 %), біль у грудній клітці або за грудниною (12,5 %) (табл. 4.1). Через два місяці, наприкінці інтенсивної фази лікування, збоку суб'єктивного статусу відмічалися наступні зміни: кашель

Таблиця 4.1

Динаміка скарг досліджених хворих на ВДТБ легень наприкінці інтенсивної фази лікування (за 2 міс. від початку лікування) та після 6 міс. стандартної хіміотерапії

Лікувальні групи	Гр. -1, n = 61													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Кашель	45	73,8±7,1	18	40,0±3,4*	9	20,0±2,8*	18	40,0±3,5*	32	71,1±7,1**	11	24,4±2,2**	2	4,4±0,3**
Задишка	27	44,3±4,2	9	33,3 ±3,4*	10	37,0±3,6*	8	29,6±2,6*	19	70,4±6,8**	4	14,8±1,5**	4	14,8±1,6**
Біль за грудиною	9	14,8±1,2	4	55,6±5,3*	3	33,3±2,3*	2	22,2±2,4*	9	100,0**	-	-	-	-
Відсутність апетиту	33	54,1±5,5	24	72,7±7,2*	6	18,2±1,7*	3	9,1±0,9*	30	90,9±8,8**	3	9,1±0,8**	-	-
Схуднення	38	62,3±5,9	20	52,6±5,3*	10	26,3±2,3*	8	21,1±2,1*	29	76,3±6,9**	6	15,7±1,3**	3	7,9±0,7**
Слабкість	47	77,0±7,4	32	68,1±6,8*	10	21,3±2,1*	5	10,6±0,9*	36	76,6±7,5**	6	12,8±1,2**	5	10,6±0,9**
Нічні потовиділення	48	78,6±7,9	17	35,4±3,4*	21	43,8±4,1*	10	20,8±1,9*	33	68,8±6,6**	11	22,9±2,1**	4	8,3±0,8**

Примітки: 1. * - достеменність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0,05); 2. ** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0,05); 3. «-» - відсутність клінічних ознак.

зменшився або не турбував 60,8 % хворих; скарг на відсутність апетиту і схуднення не відмічалось у 70,6 % та 55,6 % пацієнтів відповідно; задишка через 2 місяця лікування не турбувала 35,7 % хворих.

Таки прояви інтоксикаційного синдрому, як астено-вегетативні реакції, що були у вигляді слабкості (75,4 %) та нічних потовиділень (78,6 %) за 2 місяці інтенсивної хіміотерапії були відсутні у 67,4 % й 35,4 % хворих Гр.-1 відповідно. Наприкінці 2-го місяця терапії біль за грудниною зменшилася або не турбувала в 75,0 % пацієнтів. Але варто відзначити, що деякі скарги залишалися в 40,9 – 20,8 % випадків на початок 3 місяця лікування (табл. 4.1).

Після 6 міс. специфічної протитуберкульозної терапії за різними проявами інтоксикаційного та респіраторного синдромів спостерігалось значне зменшення скарг відносно кількості суб'єктивних даних до початку призначення ПТП до рівня 68 % – 75 % ($p < 0,05$). Біль за грудниною припинилася у кінці курсу хіміотерапії в 100,0 % випадків, сухий кашель залишався в 2 хворих ($p < 0,05$). За ознакою «несуттєві зміни» випадки прояву підвищеної втоми при помірному фізичному навантаженні та нічні потовиділення були виявлені у 10,9 % та 8,3 % хворих відповідно, що лікувалися за стандартною схемою ($p < 0,05$).

З приводу оцінювання клінічного стану хворих на ВДТБ легень, були застосовані фізикальні методи дослідження, за допомогою яких виявлено: наявність астенічного синдрому (65,6 %), участь у акті дихання допоміжних м'язів (13,1 %), зниження екскурсії легень (21,3 %), дихання з жорстким відтінком (93,4 %), сухі (переважно свистячі) (54,1 %) та вологі (16,4 %) хрипи (табл. 4.2).

Підвищення температури тіла реєструвалося в 62,3 % досліджених осіб; збільшення частоти дихальних рухів – в 86,9 %, частоти серцевих скорочень – в 90,2 % випадків, що виникали при помірному та підвищеному фізичному навантаженні та свідчили про наявність інтоксикаційного синдрому.

Таблиця 4.2

**Динаміка фізикальних даних досліджених хворих на ВДТБ легень наприкінці інтенсивної фази лікування
(за 2 міс. від початку лікування) та після 6 міс. стандартної хіміотерапії**

Лікувальні групи Фізикальні дані	Гр. -1, n = 61													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)		q±m _q (%)
Астенічний синдром	40	65,6±6,3	26	65,0±6,1*	7	17,5±1,5*	7	17,5±1,4*	30	75,0±6,8**	6	15,0±1,4	4	10,0±0,9**
У актідах. доп. м'язів	8	13,1±1,4	4	50,0±4,7*	2	25,0±2,2*	2	25,0±2,1*	8	100,0**	-	-	-	-
Зниження екскурсії легень	13	21,3±1,8	4	30,8±2,9*	6	46,2±4,1*	3	23,1±2,2	7	53,8±4,9**	4	30,8±2,8**	2	15,4±1,2**
«Жорстке» дихання	57	93,4±9,3	23	40,4±3,6*	15	26,3±2,6*	19	33,3±2,5*	38	66,7±5,9**	13	22,8±2,2	6	10,5±0,9**
Сухі хрипи	33	54,1±5,3	6	18,2±1,5*	10	30,3±2,8*	17	51,5±4,7*	19	57,6±5,2**	11	33,3±3,3	3	9,1±0,9**
Вологи хрипи	10	16,4±1,4	4	40,0±3,5*	4	40,0±3,7*	2	20,0±1,8*	6	60,0±5,3**	2	20,0±1,8**	2	20,0±1,7*
Підвищення t ⁰ C тіла	38	62,3±6,1	13	34,2±2,9*	13	34,2±2,7*	12	31,6±2,4*	29	76,3±6,4**	9	23,7±1,8**	-	-
Підвищення ЧДР	53	86,9±7,8	24	45,3±3,6*	13	24,5±1,7*	16	30,1±2,8*	38	71,7±6,6**	12	22,6±1,9**	3	5,7±0,5**
Підвищення ЧСС	55	90,2±5,5	15	27,3±1,8*	30	54,5±4,9*	10	18,2±1,7*	36	65,5±5,7**	13	23,6±2,1**	6	10,9±0,8**

Примітки: 1.*- достеменність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0,05); 2.** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0,05); 3. «-» - відсутність клінічних ознак.

Після закінчення інтенсивної фази лікування (2 міс.) та, ще більш виразно, після 6 місяців курсу хіміотерапії (ОКХТ), було досягнуто достовірне ($p < 0,05$) зменшення або відсутність усіх вище перелічених патологічних змін (табл. 4.2).

Патологічні дихальні шуми вислуховувалися після 2-х місяців в 51,5 % пацієнтів як «сухі хрипи» та в 20,0 % як «неголосні вологі хрипи», ці симптоми залишалися в 9,1 – 20,0 % хворих й після 6 міс. лікування. Після повного КХТ нормалізація показників ЧДР та ЧСС спостерігалася в 71,7 % і 65,5 % хворих; ці показники зазнали позитивних змін в 22,6 % та 23,6 % відповідно, що відображало позитивну динаміку як з боку астенічного, так і респіраторного синдромів.

4.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки

При проведенні дослідження функціонального стану нирок отримані наступні дані. Дослідження хворих Гр.-1 показало наявність МАУ у кількості (+) в 22 ($36,1 \pm 3,2$) %; МАУ (++) в 20 ($32,8 \pm 3,1$) % і МАУ (+++) в 19 ($31,1 \pm 2,7$) % випадках.

Кількість хворих з підвищеним рівнем МАУ вірогідно ($p < 0,01$) зростала протягом курсу протитуберкульозної терапії з послідовним переважанням МАУ (+++). Крім того, в 17 ($27,9 \pm 1,6$) % після 2-го міс. та ще більше – в 23 ($37,7 \pm 2,8$) % хворих після 6-го міс. в сечі визначалася протеїнурія або гіалінові циліндри, які є маркером підвищеної клубочкової фільтрації або зниженої канальцевої реабсорбції білків крові нирками (табл. 4.3). [55, 62, 170].

Поява зернистих циліндрів після 2-го та 6-го міс. хіміотерапії була ознакою тубуло-інтерстиціального ушкодження, що є патогномонічним для токсичного ураження нирок [85, 118].

Також відмічалася підвищення діурезу протягом лікування від ($1,62 \pm 0,1$) л/доб до ($2,44 \pm 0,3$) л/доб, швидкість клубочкової фільтрації зменшувалася з ($102,2 \pm 2,1$) мл/хв до ($87,7 \pm 3,8$) мл/хв, канальцева реабсорбція – від ($98,9 \pm 0,34$) % до ($98,1 \pm 0,2$) %.

Таблиця 4.3

Динаміка показників функціонального стану нирок під впливом стандартної хіміотерапії в хворих на ВДТБ легень ЛГ-1, ($q \pm m_q$)

Лікувальна група Показники сечі		Гр. - 1, n= 61					
		До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
		абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$
МАУ (низький)		22	$36,1 \pm 3,3$	6	$9,8 \pm 1,4$	2	$3,3 \pm 0,27$
МАУ (середній)		20	$32,8 \pm 2,9$	29	$47,6 \pm 4,6$	9	$14,8 \pm 1,4$
МАУ (високий)		19	$31,1 \pm 2,7$	26	$42,6 \pm 4,4$	50	$81,9 \pm 6,5$
Протеїнурія або гіалінові циліндри		-	-	17	$27,9 \pm 1,6^*$	23	$37,7 \pm 2,8^{**}$
Зернисті циліндри		-	-	4	$6,6 \pm 0,5^*$	13	$21,3 \pm 1,9^{**}$
Щільність сечі: - нормальна - знижена		32	100,0	28	$87,5 \pm 7,4^*$	24	$75,0 \pm 6,8^{**}$
		-	-	8	$13,1 \pm 1,1^*$	15	$24,6 \pm 2,3^{**}$
Діурез, л/доб		$1,62 \pm 0,1$		$1,98 \pm 0,2$		$2,44 \pm 0,3$	
Проба Реберга	ШКФ, мл/хв	$102,2 \pm 2,1$		$98,3 \pm 3,3$		$87,7 \pm 3,8$	
	КР, %	$98,9 \pm 0,3$		$98,6 \pm 0,2$		$98,1 \pm 0,2$	

Примітки:

1. *- достеменність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0,05$);
2. ** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0,05$).

Щільність сечі відображає концентраційну та реабсорбційну здібність нирок [36, 115, 118]. В хворих 1-й групи до початку лікування змін цього показника не діагностовано. Однак, у 8 хворих ($13,1 \pm 1,1$) % після 2-го міс. лікування та в 15 ($24,6 \pm 2,3$) % після 6-го міс. визначалося зниження питомої щільності сечі, що, поряд із протеїнурією та циліндрурією, свідчило про ранні ознаки токсичного ураження нирок.

Ефективність лікування хворих на ВДТБ легень контрольної групи за ознаками сечового синдрому викладені більш детально, у відповідності рівня МАУ по підгрупах А, Б, та В у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Характеристика урограм хворих на ВДТБ легень, ускладненого
гепаторенальною дисфункцією, до та після лікування**

Показники		Група -1; n = 61		
		п/гр.-1 А, n = 22	п/гр.-1 Б, n = 20	п/гр.-1 В, n = 19
МАУ низький	до лік.	100,0	-	-
	після	4,5±0,4	5,0±0,5	-
МАУ середній	до лік.	-	100,0	-
	після	31,8±2,9	5,0±0,4	5,3±0,5
МАУ високий	до лік.	-	-	100,0
	після	63,7±6,2	90,0±6,1	94,7±6,5
Протеїнурія або гіалін. циліндри	до лік	-	-	-
	після	18,2±1,7	35,0±3,4	63,2±5,8
Зернисті циліндри	до лік.	-	-	-
	після	13,6±1,3	20,0±1,8	31,6±2,8
Щільність сечі у нормі	до лік.	100,0	100,0	100,0
	після	86,4±8,2	75,0±6,8	63,2±5,9
Щільність сечі знижена	до лік.	-	-	-
	після	13,6±1,2	25,0±2,3	36,8±3,5
Діурез, л/добу	до лік.	1,57±0,11	1,62±0,13	1,67±0,14
	після	2,30±0,21	2,44±0,25	2,58±0,27
ШКФ, мл/хв	до лік.	100,6±1,9	102,2±2,1	103,8±2,7
	після	86,5±1,4	87,7±1,5	88,9±1,7
Канальцева реабсорбція, %	до лік.	98,8±0,29	98,9±0,31	99,0±0,18
	після	98,0±0,26	98,1±0,28	98,2±0,29

Примітка.

*- достеменність змін до та після лікування ($p < 0,05$).

Підвищення діурезу протягом лікування у 1А підгрупі відмічалось від (1,57 ± 0,11) л/доб до (2,30 ± 0,21) л/доб, у підгрупі 1В швидкість клубочкової фільтрації зменшувалася з (103,8 ± 2,7) мл/хв до (88,9 ± 1,7) мл/хв, канальцева реабсорбція у п/гр. 1В – від (99,0 ± 0,18) % до (98,2 ± 0,29) %.

Поряд із загальноприйнятими показниками ефективності лікування хворих на ВДТБ легень ми враховували динаміку біохімічних показників крові (табл. 4.5).

До початку лікування усі досліджені біохімічні показники крові відповідали нормі. Надалі, протягом курсу специфічної протитуберкульозної хіміотерапії, спостерігалось вірогідне підвищення рівня загального білірубіну від $(16,12 \pm 1,64)$ мкмоль/л до $(22,38 \pm 1,44)$ мкмоль/л і $(23,81 \pm 1,83)$ мкмоль/л після 2-го та 6-го міс. лікування відповідно. Причому, гіпербілірубінемія формувалася за рахунок як прямого, так і непрямого білірубіну. Змінювалося їх співвідношення: з 1: 3 до лікування до 1 : 2 після 2 міс. та 1 : 1,4 після 6-го міс. лікування ($p < 0.01$). Водночас спостерігалася активація ознак цитолізу: підвищення АЛТ і АСТ, що вірогідно ($p < 0.01$) відрізнялося у хворих ЛГ-1 наприкінці 2- го та 6-го міс. лікування - від $(0,48 \pm 0,012)$ ммоль/(год $\times$ л) і $(0,35 \pm 0,017)$ ммоль/(год $\times$ л) початково (відповідно, АЛТ та АСТ) до $(2,06 \pm 0,1)$ і $(1,44 \pm 0,14)$ ммоль/(год $\times$ л) після 6 міс. хіміотерапії (табл. 4.5).

Після 6 міс. лікування у хворих Гр.-1 достеменно ($p < 0.01$), від істотного значення $(18,44 \pm 1,21)$ од/л до $(42,21 \pm 2,76)$ од/л зріс рівень ГГТП.

У хворих Гр.-1, що вживали ПТП, рівень сечовини впродовж КХТ вірогідно ($p < 0,01$) зростав: від $(3,1 \pm 0,42)$ ммоль/л до $(7,6 \pm 0,65)$ ммоль/л після 2-го міс. та до $(8,2 \pm 0,74)$ ммоль/л. після 6-го міс.

Односпрямоване змінювався також рівень лужної фосфатази: від $(2,12 \pm 0,95)$ ммоль/(год $\times$ л) до лікування до $(3,21 \pm 0,21)$ ммоль/(год $\times$ л) через 2 міс. та $(4,64 \pm 0,29)$ ммоль/(год $\times$ л) після 6 міс. проведення стандартної ПТП.

За результатами спостережень рівнів загального білка, тимолової проби, амілази, сечовини, креатиніну крові спостерігалось помірне підвищення показників, яке не перевищувало фізіологічних значень протягом 6 місяців лікування ($p > 0,05$).

Виняток склала тимолова проба, що збільшилася від $(3,26 \pm 0,22)$ од. до $(7,69 \pm 0,54)$ од. після 2-го міс. та залишалася на рівні $(6,58 \pm 0,46)$ од. ($p > 0,05$) після повного курсу АМБТ (табл. 4.5).

Таким чином, проведені біохімічні дослідження показали, що під впливом стандартної хіміотерапії в печінці хворих на ВДТБ легень (Гр.-1) виникають помірні зміни: поява холестазу зі збільшенням у співвідношенні частки прямої фракції

білірубіну до непрямої, підвищення ГГТП, ЛФ підтверджують про наявність та походження холестазу як внутрішньопечінкового, а підвищення ферментів АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ віддзеркалюють цитоліз гепатоцитів 1 ступеня, що потребує проводити гепатопротективну терапію.

Таблиця 4.5

**Динаміка біохімічних показників крові під впливом стандартної
хіміотерапії в хворих на ВДТБ легень 1 групи, ($M \pm m$)**

Біохімічні показники \ Група	Гр. -1 (n =61)			Референтні значення
	До лікування	Після 2міс. лікування	Після 6 міс. лікування	
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	$16,12 \pm 1,64$	$22,38 \pm 1,44^*$	$23,81 \pm 1,83^*$	8,5-20,5
-прямий	$4,19 \pm 0,86$	$7,82 \pm 0,38^*$	$9,74 \pm 0,33^{**}$	0-5,1
-непрямий	$12,93 \pm 1,52$	$15,06 \pm 1,12^*$	$14,07 \pm 1,53^{**}$	0-16,5
АЛТ, ммоль/(год×л)	$0,48 \pm 0,012$	$1,25 \pm 0,09^*$	$2,06 \pm 0,12^{**}$	0,1-0,68
АСТ, ммоль/(год×л)	$0,35 \pm 0,017$	$1,36 \pm 0,03^*$	$1,44 \pm 0,14^*$	0,1-0,45
ГГТП, од/л	$18,44 \pm 1,21$	$32,21 \pm 1,88^*$	$42,21 \pm 2,76^{**}$	0-20
Лужна фосфатаза, ммоль/(год×л)	$2,12 \pm 0,95$	$3,21 \pm 0,21^*$	$4,64 \pm 0,29^{**}$	1,0-3,0
Тимолова проба, од	$3,26 \pm 0,22$	$8,69 \pm 0,54^*$	$6,58 \pm 0,46^*$	0-4
Загальний білок, г/л	$74,14 \pm 1,88$	$77,12 \pm 2,96^*$	$82,23 \pm 2,67^{**}$	64-83
Цукор, ммоль/л	$4,90 \pm 0,27$	$5,43 \pm 0,36$	$5,52 \pm 0,42$	4,4-6,6
Амілаза, мг/(с·л)	$4,8 \pm 0,37$	$6,3 \pm 0,58^*$	$6,9 \pm 0,53$	3,3-8,9
Сечовина, ммоль/л	$3,1 \pm 0,42$	$7,6 \pm 0,65^*$	$8,2 \pm 0,74^*$	2,5-8,3
Креатинін, ммоль/л	$0,052 \pm 0,009$	$0,079 \pm 0,007^*$	$0,098 \pm 0,008^*$	0,044-0,1

Примітки:

1. * - достеменність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0,05$);
2. ** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0,05$).

Зростання рівня сечовини та креатинину крові до верхніх позначок норми припускає доцільність призначення нефропротекторів і необхідність систематичного моніторингу системи детоксикації й елімінації, до яких відносяться печінка та нирки.

Обов'язковий спектр діагностичних досліджень при туберкульозі включає загальний аналіз крові, який, хоч і є неспецифічним, але найпоширенішим методом лабораторної діагностики, оскільки він допомагає оцінювати початковий стан хворого, ефективність лікування при чисельних патологічних станах – від захворювання кровотворної системи до порушення автоімунних, запальних, інфекційних та ін. процесів у організмі [30, 31, 36].

Аналіз показників загального аналізу крові досліджених хворих оцінювали протягом усього курсу протитуберкульозного лікування.

При надходженні до лікування у 26 (42,6) % хворих виявлено зниження показників рівня еритроцитів та гемоглобіну крові, що досягали середніх значень $(3,81 \pm 0,27) \times 10^{12}$ клітин/л та $(109,2 \pm 6,96)$ г/л відповідно.

У 31 пацієнтів показники рівня еритроцитів та гемоглобіну крові до лікування були в межах норми: $(4,25 \pm 0,38) \times 10^{12}$ клітин/л і $(130,2 \pm 8,6)$ г/л, відповідно; лише в 4-х хворих відзначено помірне підвищення їх. Після 2-ох міс. лікування ці ознаки повільно підвищувались до норми в 48 $(78,7 \pm 7,4)$ % випадків, але залишалися зниженими в 9-ох $(14,8 \pm 1,32)$ % осіб. Через 6 місяців реєструвалося зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну нижче норми ($p < 0,01$) у 15 хворих, але не до критичних значень, що пов'язане з розвитком анемії, індукованої специфічною хіміотерапією (табл. 4.5).

За даними показників, наведеними у таблиці 4,5, рівень лейкоцитів крові до початку лікування коливався від нормальних $(6,85 \pm 0,43) \times 10^9$ клітин/л у 23 $(37,7 \pm 3,1)$ % хворих до підвищених значень $(9,7 \pm 0,58) \times 10^9$ клітин/л у 32 $(52,5 \pm 5,2)$ % випадках. Через 2 місяця лікування рівень лейкоцитів у 57 $(93,4 \pm 8,6)$ % хворих досяг середньо-нормальних значень $(6,11 \pm 0,19) \times 10^9$ клітин/л, які зберігалися усі 6 місяців спостереження, що свідчило про зняття запального процесу (табл. 4.5).

До початку лікування у 36 ($59,0 \pm 5,6$) % хворих 1 групи рівень еозинофілів був підвищеним до $6,7 \pm 0,34$. Після другого міс. вживання ПТП нормальні рівні еозинофілів були досягнуті в 53 ($86,9 \pm 7,8$) %, а після 6-го міс. – в 57 ($93,4 \pm 8,6$) % пацієнтів.

У 19 ($31,1 \pm 2,7$) % із досліджених відмічено підвищений рівень паличкоядерних лейкоцитів, тобто, мало місце зрушення лейкоцитарної формули вліво, що пояснювалось наявністю симптомів інтоксикації. За 2 міс. після початку лікування в 55 ($90,2 \pm 8,4$) % хворих вдалося нормалізувати цей показник, але, після 6-го міс. лікування в 13 ($21,3 \pm 1,9$) % пацієнтів було виявлено помірне зростання його (табл. 4.5). При відсутності підвищення температури тіла, лейкоцитозу та інших показників загострення провідного патологічного процесу – ВДТБ легень, дана гематологічна ознака пояснюється накопиченням речовин метаболізму ізоніазиду, рифампіцину та ін. ПТП (табл. 4.5).

При надходженні в Одеську обласну клінічну протитуберкульозну лікарню у 27 ($44,3 \pm 3,8$) % хворих Гр.-1 рівень лімфоцитів крові був зниженим, у 23 ($37,7 \pm 3,1$) % пацієнтів — підвищеним й лише в 11 ($18,0 \pm 1,6$) % досліджених – нормальним.

Після 2-ох міс. у 24 ($39,3 \pm 3,5$) % осіб їх рівень досяг нормальних значень, в 4-х – залишався підвищеним і в 33 ($54,1 \pm 5,3$) – зниженим. Через 6 місяців у 9-ох ($14,8 \pm 1,3$) % хворих останній показник збільшився, що пояснюється зростанням сенсibiliзації організму хворих на тлі протитуберкульозної стандартної хіміотерапії (табл. 4.6). Отримані результати дослідження кількості моноцитів до початку лікування свідчили, що у 19 ($31,1 \pm 2,7$) % вони були в межах нормальних значень ($5,9 \pm 0,42$) %, у 31 ($50,8 \pm 4,6$) % - підвищеними та у 11 ($18,0 \pm 1,7$) % - зниженими. Впродовж всього курсу лікування у більшості – 57 ($93,4 \pm 8,7$) % хворих спостерігалась позитивна динаміка – нормалізація змісту моноцитів. Аналіз показників ШОЕ до початку лікування у 46 ($75,4 \pm 6,9$) % хворих був підвищеним ($22,8 \pm 1,9$ мм/годину) і лише в 15 ($24,6 \pm 2,2$) % хворих – нормальним. Після 2-ох міс. лікування нормалізацію ШОЕ спостерігали в 44 ($72,1 \pm 6,8$) % пацієнтів, а після 6-ти міс. – в 55 ($90,2 \pm 8,5$) % ($p < 0,002$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка показників гемограми під впливом стандартної хіміотерапії хворих на ВДТБ легень (n=61)

Показники	Нормальне значення			Підвищений рівень			Знижений рівень		
	M ± m	абс	q±m _q (%)	M ± m	абс	q±m _q (%)	M ± m	абс	q±m _q (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нв- до лікування, г/л	130,2±8,6	31	50,8±3,3	144.5 ± 9,3	4	6,7±0,6	109,2±6,96	26	42,6±3,9
-після 2 міс. Лікування	139.3±9.8	48	78.7±7.4*	148.2±15.1	4	6,7±0,6	113,3±4,2*	9	14,8±1.3*
-після 6 міс. лікування	133.2±12.1	42	68.9±6.2**	142.6±14.7	4	6,7±0,6	118,8±5,1**	15	24,6±2,2**
Ер. - до лікування ,Т/л	4.25±0.38	31	50.0±3.34	5,34±0,47	4	6,7±0,6	3.61±0,27	26	42,6±3,8
-після 2 міс. лікування	4.58±0.41	48	78.13±7.4*	5.44±0.42	4	6,7±0,6	3.78±0,31*	9	14,8±1.3*
-після 6 міс. лікування	4.24±0.32	42	68.9±6.2**	5.21±0.48	4	6,7±0,6	4.00±0,28**	15	24,6±2,3**
L- до лікування, Г/л	6,85±0,43	23	37,7±3,1	9.7±0,58	32	52,5±5,2	4.0±0,44	6	9,8±0,9
-після 2 міс. лікування	6,11±0,19	57	93.4±8,6*	-	-	-	3.8±0.26*	4	6,6±0,7*
-після 6 міс. лікування	4,79±0,39	57	93,4±8.5	9.5±1.02	2	3,3±0,2	3.6±0.21	2	3,3±0,3
Еоз. - до лікування,%	2,1±0,16	25	41,0±4,2	6.7±0.34	36	59,0±5,6	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3,8±0,23	53	86,9±7.8*	4.9±0.41*	8	13,1±1,4*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	4,2±0,36	57	93,4±8,6**	5.1±0.62	4	6,6±0,7**	-	-	-
П/Я- до лікування, %	3.75±0.22	42	68,9±6,3	8.6±0.58	19	31,1±2,7	-	-	-
-після 2 міс. лікування	4.01±0.4	55	90,2±8,4*	8.4±0.92	6	9,8±0,9*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	4.97±0.42	48	78,7±7,4**	9.1±0.86	13	21,3±1,9**	-	-	-

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С/Я- до лікування, %	55,3±4.68	23	37,7±3,4	68,3±5.62	32	52,5±4,9	42,5±3.82	6	9,8±0,9
-після 2 міс. лікування	57.6±5.04	57	93,4 ±8,6*	-	-	-	44.1±4.01	4	6,7±0,7
-після 6 міс. лікування	60.2±5.83	57	93,4±8,7	71.2±6.72	2	3,3±0,2	43.3±4.00	2	3,3±0,3
Лум- до лікування, %	32,4±2.62	11	18,0±1,6	46,8±4.12	23	37,7±3,1	14.2±1.04	27	44,3±3,8
-після 2 міс. лікування	29.1±2.11	24	39,3±3,5*	44.7±3.64*	4	6,7±0,6*	13.5±1.05	33	54,1±5,3*
-після 6 міс. лікування	26.8±2.44	31	50,8±4,7**	41.9±3.86**	9	14,8±1,3**	12.8±1.06	21	34,4±3,4**
Моп- до лікування, %	5.9±0.42	19	31,1±2,7	12.4±1.04	31	50,8±4,6	4,0±0.32	11	18,0±1,7
-після 2 міс. лікування	5.1±0.38	53	86,9±7,9	12.2±1.04	4	6,7 ±0,7 *	3.6±0.23	4	6,7 ±0,7 *
-після 6 міс. лікування	4.7±0.32	57	93,4±8,7	-	-	-	3.4±0.22	4	6,7±0,6
ШОЕ-до лікування, мм/год	11.9±1.39	15	24,6±2,2	22.8±1.9	46	75,4±6,9	-	-	-
-після 2 міс. лікування	10.4±0.98	44	72,1±6,8	20.1±1.94*	17	27,9±2,6*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	11.7±1.02	55	90,2±8,5	18.7±1.26**	6	9,8±0,9**	-	-	-

Примітки:

1. *- достеменність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Таким чином, проведені гематологічні дослідження показали, що лікування хворих на ВДТБ легень за стандартною схемою привело до покращання показників, які віддзеркалюють процеси інтоксикації та запалення, але, поряд із тим, виявлені ознаки сенсibiliзації організму хворих, подразнення кісткового мозку із розвитком анемії, помірним підвищенням (після попереднього зниження) паличкоядерних форм лейкоцитів, лімфоцитозу, що, вочевидь, є наслідком накопичення токсичних метаболітів ПТП [74, 97, 98, 159].

4.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін

При оцінці ефективності лікування ми використовували загальноприйняті показники - такі, як припинення бактеріовиділення та середній строк припинення бактеріовиділення (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Динаміка бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень на підставі мікроскопії мазка мокроти, посіву на тверде живильне середовище, ВАСТЕС, Gen-Expert досліджень у контрольній групі наприкінці інтенсивної фази лікування

Показання	Група хворих		ЛГ -1, n = 61	
			До лікування	
			абс.	%
МБТ (+)			39	63,9
МБТ (-)			22	36,1
Припинення бактеріовиділення			24	61,5
			Після ОКХТ	
			32	82,1

Примітка.

* - достеменність змін до та після інтенсивної фази лікування ($p < 0.05$).

При надходженні до стаціонару бактеріовиділення було відмічено у 39 (63,9 %) хворих Гр.-1. Припинення бактеріовиділення за 2 місяці лікування відмічалось у 24 (61,5 %) хворих Гр.-1.

Порівняння показників припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень у 1 групі в процесі лікування представлено в табл. 4.6.

Порівняння показників припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень у підгрупах контрольної групі в процесі лікування представлено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Динаміка бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень на підставі мікроскопії мазка мокроти, посіву на тверде живильне середовище, ВАСТЕС, GeneXpert досліджень у контрольних підгрупах наприкінці інтенсивної фази лікування

Показники		Група -1; n = 61					
		п/гр.-1 А, n = 22		п/гр.-1 Б, n = 20		п/гр.-1 В, n = 19	
МБТ(+)	до лік.	12	54,5	13	65,0	14	73,7
	після ІФ	4	18,2	5	25,0	6	31,8
МБТ(–)	до лік.	10	45,5	7	35,0	5	26,3
	після ІФ	18	81,8	15	75,0	13	68,4
Припинення бактеріовиділення	після ІФ	8	66,7	8	61,5	8	57,1
	Після ОКХТ	10	83,3	11	84,6	11	78,6

Примітка.

* - достеменність змін до та після інтенсивної фази лікування ($p < 0.05$).

При надходженні до стаціонару бактеріовиділення було відмічене в підгрупах 1А, Б та В у 12 (54,5 %), 13 (65,0 %), та 14 (73,7 %) хворих відповідно

Припинення мікобактеріовиділення після завершення основного курсу АМБТ відмічалось у 82,1 % хворих.

Порівняльна характеристика хворих 1 групи відмічалась за період після 2-х та 6-ти місяців протитуберкульозної терапії, та проводилась за такими характеристиками, як наявність вогнищевих, інфільтративних змін, дисемінацій, деструкцій, плевриту.

Таблиця 4.9

**Динаміка рентгенологічних змін досліджених хворих на ВДТБ легень
на тлі стандартної хіміотерапії ($q \pm m_q$ %)**

Лікувальна група Rg-ознаки	Гр. - 1, n = 61					
	До лікування		Після 2міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
	абс.	$q \pm m_q$ (%)	абс.	$q \pm m_q$ (%)	абс.	$q \pm m_q$ (%)
Вогнищеві зміни	5	$8,2 \pm 0,8$	-	-	-	-
Інфільтративні зміни	34	$55,8 \pm 4,9$	24	$39,3 \pm 3,6$	7	$11,5 \pm 0,9^{**}$
Наявність дисемінації у легенях	22	$36,1 \pm 3,5$	19	$31,1 \pm 2,9$	10	$16,4 \pm 1,3$
Деструктивні зміни	36	$59,0 \pm 5,1$	24	$39,3 \pm 3,5$	12	$19,7 \pm 1,5$
Загоєння деструкцій	-	-	33,3		66,7	
Наявність плевриту	8	$13,1 \pm 1,2$	2	$3,3 \pm 0,3$	-	-

Примітки:

1. * - достеменність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достеменність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Вогнищеві зміни, які до лікування було діагностовано у 5 ($8,2 \pm 0,8$) % пацієнтів, після 2-го міс. вони були відсутні (у фазі розсмоктування та ущільнення).

Із високою частотою зустрічалися інфільтративні зміни в легенях – у 34 ($55,8 \pm 4,9$) %, дисемінації – у 22 ($36,1 \pm 3,5$) % та деструктивні зміни – у 36 ($59,0 \pm 5,1$) % досліджених (табл. 4.9).

Загоєння деструктивних явищ після закінчення інтенсивної фази лікування – 33,3 %, після закінчення ОКХТ – 66,7 %.

При проведенні аналізу після 2 міс. лікування інфільтративних рентгенологічних змін, дисемінації у легенях та деструктивних явищ, відмічалось зменшення до ($39,3 \pm 3,6$) %, ($31,1 \pm 2,9$) % та ($39,3 \pm 3,5$) % відповідно, отже після 6 міс. хіміотерапії вищезазначені зміни залишились без суттєвих змін у ($11,5 \pm 0,9$) %, ($16,4 \pm 1,3$) % та ($19,7 \pm 1,5$) % хворих відповідно (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Динаміка рентгенологічних змін досліджених хворих на ВДТБ легень
на тлі стандартної хіміотерапії ($q \pm m_q$ %)**

Показники		Група -1; n = 61					
		п/гр.-1А, n = 22		п/гр.-1Б, n = 20		п/гр.-1В, n = 19	
Вогнищеві форми	до лік.	3	13,6	1	5,0	1	5,3
	після ІФ	–	–	–	–	–	–
Інфільтративні форми	до лік.	11	50,0	11	55,0	12	63,1
	після ІФ	9	40,9	8	40,0	7	36,8
Наявність дисемінації у легенях	до лік.	8	36,3	8	40,0	6	31,6
	після ІФ	7	31,8	7	35,0	5	26,3
Деструктивні форми	до лік.	10	45,5	13	65,0	13	68,4
	після ІФ	7	31,8	8	40,0	9	47,4
Загоєння деструкцій	після ІФ	30,0		38,5		38,5	
	Після ОКХТ	70,0*		69,2		61,5	
Наявність плевриту	до лік.	2	9,1	3	15,0	3	15,8
	після ІФ	–	–	1	5,0*	1	5,3*

Примітки:

1. * - достеменність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достеменність змін після 2-го міс. та лікування ($p < 0.05$) ОКХТ.

Плеврит було виявлено у 8 ($13,1 \pm 1,2$) %, клінічних випадків до лікування. Динаміка наявності плевриту після 2 міс. свідчила про залишкову присутність у 2 ($3,3 \pm 0,3$) % хворих а після 6 міс. КХТ випоту у плевральної порожнини не спостерігалось.

Динаміка рентгенологічних змін у підгрупах А, Б, В контрольної групи в процесі лікування представлено в табл. 4.10.

Вогнищеві зміни, у 1А, Б, В підгрупах до лікування було діагностовано у 3 (13,6 %), 1 (5,0 %) та 1 (5,1 %) пацієнтів відповідно, після 2-го міс. вони були відсутні (у фазі розсмоктування та ущільнення) у всіх підгрупах Інфільтративні зміни в легенях у досліджених 1А, Б, В підгруп – у 11 (50,0 %), 11 (55,0 %) та 12 (63,1 %) відповідно; дисемінації – у 8 (36,3 %), 8 (40,0 %) та 6 (31,6 %) відповідно; деструктивні зміни – у 10 (45,5 %), 13 (65,0 %), 13 (68,4 %) відповідно. Загоєння порожнин розпаду після закінчення інтенсивної фази лікування у підгрупах А, Б, В контрольної групи – 30,0; 38,5 та 38,5% відповідно та після ОКХТ – 70,0 %, 69,2 %, 61,5 % відповідно (табл. 4.7а). На кінець ОКХТ в 1А, 1Б, 1В вилікування відмічалось у 11 хворих по підгрупах, лікування завершене у 9, 7, 5 хворих відповідно

Таким чином, за результатами загально-клінічного, лабораторного, генетичного, функціонального, інструментального, рентгенологічного та статистичного методів дослідження 61 хворих на ВДТБ легень, що отримували стандартну хіміотерапію (Гр.-1), зроблені такі **висновки**:

1. Після 6 міс. специфічної протитуберкульозної терапії за різними проявами інтоксикаційного та респіраторного синдромів у хворих 1 групи спостерігалось значне зменшення скарг відносно кількості суб'єктивних даних до початку призначення ПТП до рівня 68 % – 75 % ($p < 0,05$). Болі за грудиною припинилися у кінці курсу хіміотерапії в 100,0 % випадків, сухий кашель залишався в 1 хворого ($p < 0,05$).

2. Дослідження хворих Гр.-1 показало присутність у них в сечі мікроальбумінурії (МАУ) у кількості від низького рівня в 22 ($36,1 \pm 3,3$) % до середнього рівня в 20 ($32,8 \pm 2,9$) % і до високого рівня в 19 ($31,1 \pm 2,7$) %

випадків. Кількість хворих з підвищеним рівнем МАУ вірогідно ($p < 0.01$) зростала протягом курсу протитуберкульозної терапії з послідовним переважанням МАУ із середнім та високим рівнем. Зниження питомої щільності сечі, що була поряд із протеїнурією та циліндрурією, свідчить про ранні ознаки токсичного ураження нирок, викликаного ятрогенним впливом ПТП.

3. Проведені біохімічні дослідження показали, що під впливом стандартної хіміотерапії в печінці хворих на ВДТБ легень 1 групи виникають помірні зміни: явлення холестазу зі збільшенням у співвідношенні частки прямий фракції білірубіну до непрямий, підвищення ГГТП, ЛФ підтверджують про походження холестазу як внутрішньопечинкового, а підвищення ферментів АЛТ, АСТ, ГГТП віддзеркалюють цитоліз гепатоцитів 1 ступеня, що потребує проводити гепатопротективну терапію.

4. Гематологічні дослідження показали, що лікування хворих на ВДТБ легень за стандартною схемою привело до покращання показників, які віддзеркалюють процеси інтоксикації та запалення, але, поряд із тим, виявлені ознаки сенсibiliзації організму хворих, подразнення кісткового мозку з розвитком анемії, помірним підвищенням (після попереднього зниження) паличкоядерних форм лейкоцитів, лімфоцитозу, що, вочевидь, є наслідком накопичення токсичних метаболітів ПТП.

5. Рентгенологічна характеристика ефективності лікування хворих на ВДТБ легень 1 групи склала 73,8 % . Припинення бактеріовиділення хворих 1 групи за 2 місяця лікування відмічалось у 24 (61,5 %) та після закінчення ОКХТ у 32 (82,1 %).

6. Розвиток синдромів цитолізу, внутрішньопечинкового холестазу, зростання рівнів сечовини та креатиніну крові до верхніх значень норми, підвищення рівнів МАУ від низького до високого та/або протеїнурії, циліндрурія в процесі проведення стандартної ПТП, припускає доцільність та необхідність призначення нефропротекторів і гепатопротекторів з метою систематичного моніторингу системи детоксикації й елімінації хворим на ВДТБ легень.

Список праць, надрукованих за темою розділу:

1. Beseda J. Microalbuminuria as indicator of primary kidney violations at pulmonary tuberculosis / A. Asmolov, S. Poliakova, J. Beseda, V. Batashova-Galinskaia// BuletinulacademieideștiinteaMoldoveștiintemedicale. – 2013. - № 1 (37). - P. 157-159.
2. Беседа Я. В. Диагностическое значение исследований генотипов 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.
3. Беседа Я. В. Исследование диагностических подходов в изучении функциональных нарушений почек у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа// Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: IX Південноукраїнська науково-практична конференція. Тези доповідей. – Одеса, 2014. – С. 139-141.
4. Пат. 97389 UA, МПК А61В 10/00 (2015.01) Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Мацегора Н. А., Беседа Я. В.; заявник Одеський національний медичний університет. - № u 201411063 ; заява від 10.10.2014 ; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5, 2015р.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ З ПАРЕНТЕРАЛЬНИМ ВИКОРИСТАННЯМ L-АРГІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

До спостереження у 2 групу порівняння (Гр.-2) відібрані 57 хворих на ВДТБЛ з підвищеним рівнем МАУ (+), який відповідає альбумінурії 20-79 мг/л. У 2 групу спостереження увійшли 20 (35,1%) жінок та 37 (64,9%) чоловіків, у середньому віці $38,4 \pm 2,23$ років. Усім пацієнтам 2 групи було призначено комплексне лікування, яке включало стандартну протитуберкульозну хіміотерапію згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620, а також застосовувалося парентеральне (внутрішньовенне) введення L-аргініну гідрохлориду за пропонованою схемою.

Клінічні показники хворих 2 групи оцінювали істотно після 2 та 6 місяців АМБТ. Результати проведеного лікування визначали за основними критеріями ефективності туберкульозу [128, 138].

5.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання

При надходженні до стаціонару хворі 2-й групи скаржилися на кашель (73,7%), схуднення (68,4%), відсутність апетиту (52,6%), задишку (42,1%), слабкість (77,2%), нічні потовиділення (79,0%), біль за грудниною (14,0%).

Зміни у суб'єктивному стані хворих другої лікувальної групи після двох місяців терапії були такі: кашель зменшився або не турбував 88,0 % хворих; задишка та біль за грудниною не турбувала 70,8 % та 62,5% пацієнтів відповідно; астено-вегетативні реакції у вигляді слабкості та нічних потовиділень після інтенсивної хіміотерапії були відсутні у 70,5 % та 60,0 % хворих відповідно (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Динаміка скарг хворих на ВДТБ легень 2 групи після 2 міс. та 6 міс. з парентеральним використанням
L-аргініну на тлі стандартної протитуберкульозної терапії**

Лікувальні групи Скарги	Гр.-2, n = 57													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Кашель	42	73,7±5,8	29	69,0±5,2*	8	19,0±1,6*	5	11,9±0,9	34	81,0±7,4*	5	11,9±0,9*	3	7,1±0,6**
Задишка	24	42,1±6,5	17	70,8±6,3*	3	12,5±1,1*	4	16,7±1,5	19	79,2±6,9*	2	8,3±5,8**	3	12,5±1,1*
Біль за грудниною	8	14,0±4,6	5	62,5±4,8*	1	12,5±1,1*	2	25,0±2,2	6	75,0±6,7*	1	12,5±1,1	1	12,5±1,1*
Зниження апетиту	30	52,6±6,6	23	76,7±6,4*	5	16,7±0,9*	2	6,7±0,5	24	80,0±7,1*	5	16,7±0,9	1	3,3±0,3**
Схуднення	39	68,4±6,2	28	71,8±6,1	6	15,4±5,8*	5	12,8±1,1	31	79,5±6,8*	8	20,5±1,9*	-	-
Слабкість	44	77,2±5,6	30	70,5±5,9	8	18,2±1,6*	6	13,6±1,2	35	79,5±6,6*	9	20,5±1,8*	-	-
Нічні потовиділення	45	79,0±6,1	27	60,0±4,7	11	24,4±2,1*	7	15,6±1,2	34	75,6±6,2*	9	20,0±1,3*	2	4,4±0,3**

Примітки: 1. * - достовірні зміни до та після вказаних строків лікування (p<0,05); 2. ** - достовірні зміни після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0,05); 3. «-» - відсутність клінічних ознак.

Скарг на відсутність або зниження апетиту та схуднення наприкінці вже 2-го місяця хіміотерапії не відмічали 76,7 % та 71,8 % пацієнтів відповідно (табл. 5.1).

Після отримання 180 доз протитуберкульозних препаратів (6 міс.) скарги були відсутні у 75,6 % – 81,0 % хворих ($p < 0,05$). Кашель, задишка не відмічались у 34 (81,0 %) та у 19 (79,2 %) пацієнтів відповідно. Біль за грудниною після лікування не турбувала 6 (75,0 %) хворих. Скарг на відсутність (зниження) апетиту та схуднення не виказували 24 (80,0 %) та 31 (79,5 %) хворий відповідно. Слабкість та нічні потовиділення після 6 місяців хіміотерапії були відсутні у 9 (79,5 %) та у 9 (75,6 %) хворих відповідно ($p < 0,05$).

Клінічний стан хворих на ВДТБ легень Гр. - 2 до початку лікування, який оцінювався за допомогою фізикальних методів обстеження, мав нижче зазначені результати: участь в акті дихання допоміжних м'язів (12,3 %), зниження екскурсії легень (19,3 %), дихання з жорстким відтінком (89,5 %), сухі (50,9 %) та вологі (17,5 %) хрипи.

Про наявність інтоксикаційного синдрому свідчили такі вихідні дані: підвищення температури тіла у 64,9 % пацієнтів; наявність астеничного синдрому (71,9 %), збільшення частоти дихальних рухів – у 84,2 % та частоти серцевих скорочень – у 87,7 % випадків.

Після отримання 60 доз протитуберкульозних препаратів (2 міс.) були відсутні показники астеничного синдрому (в 70,7 % хворих), участь у акті дихання допоміжних м'язів не реєструвалася в 57,1 % або значно зменшувалася в 42,8 % хворих (щодо кількості хворих з цими скаргами), збільшилася екскурсія легень в 63,6 % випадках (табл. 5.2).

Відсутність вологих хрипів відмічалася у всіх (100 %) хворих, але залишалися менш гучні сухі свистячі хрипи у 5 (17,2 %) пацієнтів, крім того, нормалізація температури тіла, ЧДР та ЧСС мали також позитивну динаміку у більшості хворих Гр. – 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

Динаміка фізикальних даних досліджених хворих на ВДТБ легень, Гр.-2 після 2 міс. та 6 міс. з парентеральним використанням L-аргініну на тлі стандартної протитуберкульозної терапії

Лікувальні групи	Гр.-2, n = 57													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
Фізикальні дані	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)	№	q±m _q (%)
Астенічний синдром	41	71,9±6,0	29	50,9±1,4*	9	15,8±1,4	3	7,3±0,7	33	80,5±7,6**	8	19,5±1,4**	-	-
У дихдоп.м'язів	7	12,3±4,4	4	57,1±4,6*	3	42,8±3,6	-	-	7	100,0**	-	-	-	-
Зниження екскурсії	11	19,3±5,2	7	63,6±5,6*	3	27,3±1,9	1	9,1±0,7	8	72,7±6,1**	3	27,3±1,9	-	-
«Жорстке» дихання	51	89,5±4,1	29	56,9±4,8*	14	27,5±2,1	8	15,7±1,1	42	82,4±7,7**	7	13,7±0,9**	2	3,9±0,3**
Сухі хрипи	29	50,9±6,6	21	72,5±8,3	5	17,2±1,2	3	10,3±0,8	23	79,3±6,8**	4	13,8±1,1**	2	6,9±0,6**
Вологі хрипи	10	17,5±5,0	6	60,0±5,6*	2	20,0±1,8	2	20,0±1,8	7	70,0±6,5**	2	20,0±1,8	1	10,0±0,7**
Підвищення t ⁰ C тіла	37	64,9±6,3	23	62,2±5,9	8	21,6±1,8	6	16,2±1,7	30	81,1±7,6**	7	18,9±1,2**	-	-
Підвищення ЧДР	48	84,2±4,8	33	68,8±6,1*	9	18,7±1,6	6	12,5±0,9	40	83,3±4,9**	7	14,6±1,2**	1	2,1±0,13**
Підвищення ЧСС	50	87,7±4,4	29	58,0±5,2*	12	24,0±1,8	8	18,0±1,1	41	82,0±7,7**	8	18,0±1,1**	1	2,0±0,12**

Примітки: 1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0,05); 2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0,05); 3. «-» - відсутність клінічних ознак.

Після завершення підтримуючої фази курсу хіміотерапії (ОКХТ 6 міс.= 180 доз) у всіх хворих не прослуховувалися вологі хрипи, але залишились сухі хрипи у 4 (13,8%) хворих, явища дихання з жорстким відтінком спостерігались у 7 хворих (13,7%); поліпшення показників ЧДР та ЧСС були відмічені у 83,3-86,0% хворих, температура тіла у межах норми спостерігалась у 33 (89,2%) хворих. Отримані дані свідчили про високу клінічну ефективність лікувального комплексу, що був застосований хворим Гр. - 2 ($p < 0,05$).

5.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки

Функціональний стан нирок досліджувався нами як за даними аналізів сечі, так і біохімічних показників крові.

До початку лікування рівень мікроальбумінурії (+) у даної лікувальної групи був в усіх 57 (100%) хворих, оскільки він обраний як критерій при відборі пацієнтів до 2-й групи.

Після закінчення інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у 18 (31,6 $\pm$ 2,28) % хворих МАУ зросла з (+) до (++) та у 12 (21,1 $\pm$ 1,19) % – до (+++); ще у 2-х хворих виникала циліндрурія та протеїнурія.

Щільність сечі мала знижені показники в 3 (5,3 $\pm$ 0,6 %) пацієнтів, що поряд із мікроальбумінурією та циліндрурією свідчило про тубуло- інтерстиціальний характер ушкодження нирок і відповідало погіршенню концентраційної спроможності нирок після двох місяців ОКХТ.

Після 6 міс. лікування рівень МАУ (+) зберігався в 16 (28,1 $\pm$ 1,63) % пацієнтів, підвищення МАУ до (++) у 24 (42,1 $\pm$ 3,84) %, до (+++) – у 16 (28,1 $\pm$ 1,91) % випадках; в одного хворого залишався незначний рівень протеїнурії, який не досягав 0,5 г/л. (табл. 5.3)

Добовий діурез збільшувався впродовж 6 міс з 1,72 $\pm$ 0,2 л/доб до 2,81 $\pm$ 0,3 л/доб, зменшення швидкості клубочкової фільтрації відмічалось з 108,4 $\pm$ 2,2 мл/хв. до 98,3 $\pm$ 3,1 мл/хв, каналцевої реабсорбції – з 98,9 $\pm$ 0,2 % до 98,0 $\pm$ 0,5 %.

Таблиця 5.3

**Динаміка показників функціонального стану нирок 2 групи
(n=57), (q±m_q)**

Лікувальна група Показники сечі		Гр. – 2, n=57					
		До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
		Абс	q±m _q (%)	абс	q±m _q (%)	абс	q±m _q (%)
МАУ (–)		-	-	2	3,5±0,3	1	1,8 ± 0,09
МАУ (низький)		57	100,0	25	43,9 ± 3,53*	16	28,1 ± 1,9**
МАУ (середній)		-	-	18	31,6 ± 2,28	24	42,1 ± 3,84**
МАУ (високий)		-	-	12	21,1 ± 1,19	16	28,1 ± 1,8**
Протеїнурія або гіалінові циліндри		-	-	2	3,5±0,28	1	1,8±0,09*
Зернисті циліндри		-	-	1	1,8±0,09	-	-
Щільність сечі:		57	100,0	54	94,7±3,0	57	100,0
- нормальна		-	-	3	5,3±0,6	-	-
- знижена		-	-	-	-	-	-
Діурез, л/доб		1,68±0,2		1,72±0,3		1,81±0,3	
Проба Реберга	ШКФ, мл/хв	108,4±2,2		106,8±3,5		98,3± 3,1	
	КР, %	98,9±0,2		98,5±0,4		98,0±0,5	

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.01).

Отримані дані динаміки урограм показали, що, незважаючи на помірне зростання рівня МАУ протягом періоду підтримуючої фази, у більшості

пацієнтів рівень мікроальбумінурії зберігався на доклінічних значеннях, що свідчило про функціональний, зворотний характер змін нирок, які були викликані нефротоксичним впливом антибактеріальної протитуберкульозної терапії, однак, скореговані за рахунок цитопротективної дії L-аргініну.

При госпіталізації до Одеської обласної протитуберкульозної клінічної лікарні майже усі біохімічні показники крові досліджених хворих знаходились у межах норми (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка біохімічних показників крові 2-й групи (n=57)

Біохімічні показники	Гр. -2 (n=57)			
	До лікування	Після 2 міс. лікування	Після 6 міс. лікування	Референтні значення
	M ± m	M ± m	M ± m	
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	14,24 ± 2,03	20,86±2,06*	12,71±1,08*	8,5-20,5
-прямий	4,61 ± 0,53	6,52±0,47*	3,02±0,31**	0-5,1
-непрямий	9,63 ± 1,45	14,34±1,06*	9,69±0,64**	0-16,5
АЛТ, моль/(год×л)	0,44 ± 0,018	1,02±0,08*	0,76±0,051**	0,1-0,68
АСТ, моль/(год×л)	0,38 ± 0,013	1,08±0,07*	0,61±0,058*	0,1-0,45
ГГТП, од/л	18,92 ± 3,57	27,86±2,34*	21,74±1,35**	0-20
Лужна фосфатаза, моль/(год×л)	2,17 ± 0,87	3,11±0,27*	2,95±0,19**	1,0-3,0
Тимолова проба, од	3,29 ± 0,38	3,87±0,28*	4,46±0,21*	0-4
Загальний білок, г/л	71,12 ± 2,11	75,31±2,33*	77,12±2,36*	64-83
Цукор, моль/л	4,81 ± 0,08	5,22±0,43*	4,63±0,35	4,4-6,6
Амілаза, мг/(с·л)	5.1 ± 0,42	5,7±0,46*	4,2±0,39**	3,3-8,9
Сечовина, моль/л	3,8±0,34	4,6±0,37*	4,2±0,31**	2,5-8,3
Креатинін, моль/л	0,059±0,007	0,054±0,006	0,048±0,004*	0,044-0,1

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0,05);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0,05).

По завершенні інтенсивної фази лікування, середній рівень загального білірубіну підвищився і досяг значення (20,86 ± 2,06) мкмоль/л при

співвідношенні прямого до непрямого, як 1:2,2. Після закінчення повного курсу лікування, яке було проведено на тлі цитопротективної терапії L-аргініном, загальний білірубін знизився та досяг нормальних значень ($12,71 \pm 1,08$) мкмоль/л ($p \leq 0,05$), а співвідношення прямого до непрямого білірубіну склало 1:3.

Такі показники цитолізу, як АЛТ та АСТ, також помірно підвищувалися після 2-х місяців лікування (інтенсивної фази) та не досягли нормальних значень після закінчення 6-місячного курсу відповідно (табл. 5.4). Після 2-х міс. хіміотерапії рівень ГГТП та лужної фосфатази підвищився до ($27,86 \pm 2,34$) од/л і до ($3,11 \pm 0,27$) моль/(год $\times$ л) відповідно, та наприкінці повного курсу хіміотерапії відмічено тенденцію до нормалізації цих показників ($p \leq 0,05$).

Дослідження рівня сечовини та креатиніну як після 2-х, так і після 6-ти міс. прийому ПТП показало збереження їх на нормальному рівні.

Таким чином, аналіз динаміки біохімічних показників крові у хворих 2 групи виявив, що L-аргінін чинив достатньо ефективну цитопротективну дію на функціональний стан гепато- та нефроцитів у інтенсивній фазі лікування, але протягом підтримуючої фази терапії ферментативна система печінки залишалася незахищеною від впливу ПТП протягом 4 міс. лікування, тому і відносно активною, про що свідчив субнормальний рівень АЛТ, АСТ, ГГТП після закінчення КХТ.

За даними загального аналізу крові на початку протитуберкульозної терапії спостерігалось зниження гемоглобіну та еритроцитів у 21 (36,8%) хворого на рівні ($105,7 \pm 7,32$) г/л та ($3,79 \pm 0,25$) Т/л відповідно, підвищення кількості лейкоцитів у 29 (50,9 %) хворих до ($10,2 \pm 0,98$) Г/л, збільшення відсоткової кількості еозинофілів у лейкоцитарній формулі у 30 (52,6 %) хворих; моноцитоз та лімфопенія – у 52,6 % та 42,1 % хворих на рівні ($12,8 \pm 1,09$) % та ($15,3 \pm 1,06$) % відповідно; підвищення швидкості осідання еритроцитів у 40 (70,2 %) пацієнтів до ($26,3 \pm 2,41$) мм/год.

Аналіз динаміки рівня гемоглобіну та еритроцитів протягом лікування свідчив, що після 2-го місяця хіміотерапії явища анемії залишалися у 17,5 % хворих на рівні гемоглобіну ($114,2 \pm 6,16$) г/л, еритроцитів – ($3,82 \pm 0,28$) Г/л, а після 6 місяців лікування – у 12,3 % на більш високому середньому рівні гемоглобіну ($119,4 \pm 5,27$) г/л і еритроцитів – ($3,87 \pm 0,32$) Г/л ($p < 0,05$). Рівень лейкоцитів досяг нормальних

значень впродовж 2-х місячної терапії у 51 (89,5 %) хворого, а по закінченню піврічного курсу протитуберкульозного лікування у 55 (96,5 %) хворих ($p < 0.05$).

Нормалізація підвищеного рівня еозинофілів після 2 міс. прийому ПТП спостерігалася у 54 (94,7 %), а після 6 міс. у 56 (98,2 %) хворих 2 групи.

Підвищений рівень паличкоядерних лейкоцитів після 2-х та 6-ти міс. лікування залишався лише у 6 (10,5 %) та 3 (5,3 %) хворих відповідно.

Динаміка рівня лімфоцитів після 2-х міс. прийому курсу ПТП з парентеральним призначенням L-аргініну свідчила про поступову нормалізацію ($p < 0.05$) у 45 хворих (до $(31.54 \pm 2.26)\%$), а після 6-ти місяців лікування – у 50 (87,7%) пролікованих (до $(28,33 \pm 2,17)\%$) ($p < 0.05$).

Відносна частина у межах варіанта норми кількості моноцитів після закінчення інтенсивної фази лікування відмічалась у 51 хворого на рівні $(5,6 \pm 0,38)\%$, підвищених значень вмісту моноцитів після піврічного строку лікування не зареєстровано.

Результати аналізу ШОЕ у процесі протитуберкульозної терапії свідчать про зниження до нормальних значень після 2-х міс. у 51 (89.5 %), а після 6-ти міс. – у 56 (98.2 %) хворих ($p < 0.05$) (таб.5.3).

Таким чином, динаміка гематологічних показників у хворих на ВДТБ легень 2 групи зазнала суттєвого покращення та нормалізації ($p < 0.05$), що відображало зменшення запальних та патологічних процесів, пов'язаних з основним захворюванням та мінімізацію токсичного впливу ПТП на системи та органи хворих завдяки цитопротективній дії L-аргініну [25, 51, 53, 59, 112, 113, 124, 202].

5.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін

Наявність, інтенсивність та тривалість бактеріовиділення має першочергове епідеміологічне значення при оцінці ефективності лікування

Таблиця 5.5

Динаміка показників гемограми під впливом парентерального використання L-аргініну на тлі стандартної протитуберкульозної терапії хворих на ВДТБ легень 2-й групи (n=57)

Показники	Нормальне значення			Підвищений рівень			Знижений рівень		
	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нв- до лікування, г/л	132,1±9,4	33	57,9±4,8	146,6±10,8	3	5,3±0,6	105,7±7,32	21	36,8±3,12
-після 2 міс. лікування	134,6±9,8	44	77,2±6,9	144,2±12,3	3	5,3±0,6	114,2±6,16	10	17,5±1,84
-після 6 міс. лікування	137,2±10,2	48	84,2±8,9	140,2±13,4	2	3,5±0,4	119,4±5,27	7	12,3±1,43
Ер. - до лікування, Г/л	4,31±0,34	28	57,9±4,8	5,28±0,44	3	5,3±0,6	3,79±0,25	21	36,8±3,12
-після 2 міс. лікування	4,49±0,37	44	77,2±6,9	5,38±0,46	3	5,3±0,6	3,82±0,28	10	17,5±1,84
-після 6 міс. лікування	4,56±0,42	48	84,2±8,9	5,16±0,49	2	3,5±0,4	3,87±0,32	7	12,3±1,43
Л- до лікування, Г/л	6,76±0,59	22	38,6±6,45	10,2±0,98	29	50,9±6,6	3,59±0,37	6	10,5±0,92
-після 2 міс. лікування	6,98±0,61	51	89,5±4,1	9,6±0,94	4	7,0±0,63	3,87±0,29	2	3,5±0,22
-після 6 міс. лікування	7,32±0,68	55	96,5±2,4	9,5±0,88	1	1,75±0,09	3,96±0,31	1	1,75±0,09
Еоз. - до лікування, %	3,4±0,17	27	47,4±6,6	7,1±0,66	30	52,6±6,6	-	-	-
-після 2 міс. лікування	2,6±0,22	54	94,7±3,0	5,4±0,51	3	5,3±0,6	-	-	-
-після 6 міс. лікування	2,1±0,18	56	98,2±1,8	5,2±0,23	1	1,75±0,09	-	-	-
П/Я- до лікування, %	3,78±0,26	36	63,16±6,4	7,9±0,71	21	36,84±3,1	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3,18±0,23	51	89,5±4,1	7,3±0,65	6	10,5±0,97	-	-	-
-після 6 міс. лікування	2,82±0,18	54	94,7±3,0	6,9±0,52	3	5,3±0,6	-	-	-

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С/Я- до лікування, %	53,98±4,25	23	40,35±3,86	69,7±4,77	28	49.12±4.04	41.9±3.12	6	10.5±0.92
-після 2 міс. лікування	58,44±3,32	55	96,5±2,4*	-	-	-	42.2±4.03	2	3.5±0.22*
-після 6 міс. лікування	55,58±3,48	56	98,2±1,8	-	-	-	44.1±3.68	1	1.75±0.09**
Лум- до лікування, %	34,31±2,98	11	19,3±1,53	47.8±4,22	22	38.6±3.32	15.3±1.06	24	42.1±3.71
-після 2 міс. лікування	31,54±2,26	45	78,9±5,4*	45.7±3.96	4	7.0±0.63*	14.7±1.02	8	14.1±1.12*
-після 6 міс. лікування	28,33±2,17	50	87,7±4,4**	39.8±2.87	2	3.5±0.28**	13.9±1.07	5	8.8±0.72**
Моп- до лікування, %	6,4±0,53	15	26,3±2,2	12.8±1.09	30	52.6±4.78	3.8±0.36	12	21.1±1.86
-після 2 міс. лікування	5,6±0,38	51	89,5±4,1*	12.5±1.06	3	5.3±0.6*	3.5±0.29	3	5.3±0.6*
-після 6 міс. лікування	4,9±0,42	56	98,2±1,8**	-	-	-	3.4±0.25	1	1.75±0.09**
ШОЕ-до лікування, мм/год	12,5±1,01	17	29,8±2.22	26.3±2.41	40	70.2±6.92	-	-	-
-після 2 міс. лікування	11,1±0,99	51	89,5±4,1*	21.2±1.89	6	10.5±0.76*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	9,57±0,87	56	98,2±1,8**	16.7±1.12	1	1.8±0.09**	-	-	-

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p<0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p<0.05$).

хворих на ВДТБ легень [18, 94, 133-135, 210]. Динаміка показників бактеріовиділення у хворих Гр.-2 наведена в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Динаміка бактеріовиділення у хворих 2 групи

Група хворих Показання	Гр. – 2, n = 57			
	До лікування		Після ІФ	
	абс.	%	абс.	%
МБТ (+)	33	57.9	2	3.5*
МБТ (–)	24	42.1	55	96.5*
Припинення бактеріовиділення	-		31	93.9
			Після ОКХТ	
			32	97,0

Примітка.

* - достовірність змін до та після інтенсивної фази лікування ($p < 0.05$).

Бактеріовиділення під час госпіталізації до протитуберкульозного стаціонару було виявлено у 33 (57.9 %) хворих.

Після інтенсивної фази курсу хіміотерапії припинення бактеріовиділення відмічалось у середньому в 31 (93.9 %) хворого та після закінчення ОКХТ у 32 (97,0 %). Достатньо високий відсоток цього показника пояснюється позитивним ефектом ПТП, виконанням хворими безперервного принципу лікування, а також позитивним впливом L-аргініну на мінімізацію побічної дії хіміотерапії й покращення самопочуття хворих, підвищенню прихильності до лікування.

Рентгенологічні ознаки туберкульозного процесу у легенях є провідними показниками за важливістю оцінки тяжкості стану хворого, ефективності його лікування та подальшого прогнозу перебігу захворювання. Вогнищеві зміни та

ознаки плевриту спостерігались до початку хіміотерапії у 7 ($12.3 \pm 1,1$) % хворих, але після 2-х міс. прийому ПТП були відзначені у 2 ($3,5 \pm 0,3$) % та 1 ($1,8 \pm 0,09$) % пацієнтів відповідно ($p < 0.05$).

Після 6 міс. специфічної хіміотерапії ці ознаки вогнищевих змін рентгенологічно реєструвалися у фазі розсмоктування та ущільнення, ознаки ексудативного плевриту були відсутні (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка рентгенологічних змін 2 групи

Лікувальна група Rg-ознаки	Гр. -2, n = 57					
	До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$
Вогнищеві зміни	7	$12.3 \pm 1,1$	2	$3,5 \pm 0,3$	-	-
Інфільтративні зміни	31	$54,4 \pm 4,6$	12	$21,1 \pm 1,9$	4	$7,1 \pm 0,7$
Наявність дисемінації у легенях	19	$33,3 \pm 3,2$	11	$19,3 \pm 1,9$	5	$8,8 \pm 0,7$
Деструктивні зміни	33	$57,9 \pm 5,2$	16	$28,1 \pm 2,3$	4	$7,0 \pm 0,65$
Загоєння деструкцій	-	-	51,5		87,9	
Наявність плевриту	7	$12,3 \pm 1,1$	1	$1,8 \pm 0,09$	-	-

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

На початок лікування інфільтративні зміни у легенях діагностовано у 31 (54,4±4,6) % хворого; після 2-х міс. терапії вони залишалися – у 12 (21,1±1,9) %, а після закінчення КХТ лише у 4-х (7,1±0,7) % пацієнтів ($p<0.05$). Усього інфільтративні зміни мали позитивну динаміку у 92,9 % хворих.

Дисемінований процес у легенях був відзначений у 19 (33,3±3,2) % випадках та залишався у 5 (8,8±0,7) % хворих після 6-го міс. лікування ($p<0.05$).

Динаміка рентгенологічних ознак наявності деструкції була також позитивною: зниження їх з (57,9±5,2) % до (7,0±0,65) % хворих відповідно ($p<0.05$). Загоєння порожнин розпаду після закінчення інтенсивної фази лікування – 51,5 %, після закінчення ОКХТ – 87,9 %.

Отримані дані стосовно пролікованої групи хворих (Гр.-2) представлені в табл. 5.7. Після завершення ОКХТ вилікування відмічалось у 33 (57,9 %) та лікування завершене у 23 (40,4 %) хворих.

Таким чином, на підставі динаміки клінічних, лабораторних, рентгенологічних, генетичних досліджень у 57 хворих на ВДТБ легень другої порівняльної групи, що отримували на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії L-аргінін за методикою Гр.-2, зроблені такі **висновки**:

1. Курс специфічної хіміотерапії у сполученні із метаболічним препаратом L-аргінін, призначеним внутрішньовенно, привів до відсутності більшості скарг та значного покращення результатів фізикального дослідження хворих 2 групи ($p<0,01$).

2. У більшості пацієнтів рівень мікроальбумінурії зберігався на доклінічних значеннях, що свідчило про функціональний, зворотний характер змін нирок, які були викликані нефротоксичним впливом антибактеріальної протитуберкульозної терапії, однак, скореговані за рахунок цитопротективної дії L – аргініну.

3. Аналіз динаміки біохімічних показників крові у хворих порівняльної Гр. - 2 виявив, що L – аргінін чинив достатньо ефективну цитопротективну дію на функціональний стан гепато- та нефроцитів в інтенсивній фазі лікування, але протягом підтримуючої фази терапії ферментативна система печінки залишалася незахищеною від впливу ПТП протягом 4 міс. лікування, тому і відносно

активною, про що свідчив субнормальний рівень АЛТ, АСТ, ГГТП після закінчення ОКХТ.

4. Динаміка гематологічних показників у хворих на ВДТБ легень 2 групи зазнала суттєвого покращення та нормалізації, що відображало зменшення запальних та патологічних процесів, пов'язаних з основним захворюванням та мінімізацію токсичного впливу ПТП на системи та органи хворих завдяки цитопротективній дії L – аргініну.

5. Загальна рентгенологічна динаміка ефективності лікування хворих на ВДТБ легень 2 групи склала 87,7 % на тлі припинення бактеріовиділення в 93,9 % хворих ($p < 0,01$).

6. Позитивні зміни провідних критеріїв ефективності лікування хворих на ВДТБ легень 2 групи свідчили про значний позитивний вплив L – аргініну на мінімізацію дії ПТП на функціональний стан нирок та доцільність включення його у лікування хворих із функціональним порушенням нирок при низькому рівні МАУ.

Праці, що надруковані за розділом:

1. 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. 06.10.2014 ; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23, 2015р.

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

3. 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.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО (ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ТА ПЕРОРАЛЬНОГО) ВИКОРИСТАННЯ L-АРГІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Формування 3 групи порівняння (Гр.-3) проводилось на підставі наявності у хворих на ВДТБ легень середнього рівня підвищення МАУ. Усі пацієнти отримували стандартну протитуберкульозну терапію згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620. лікування хворих на туберкульоз та додатково – препарат L-аргініну гідрохлориду [51, 59, 187, 212], спочатку внутрішньовенно, а після цього – перорально, згідно із запропонованою схемою (розділ 2).

Усього під наглядом у 3 групі порівняння знаходилося 34 хворих, із них 10 жінок (29,4 %) та 24 чоловіків (70,6 %), віковий діапазон коливався від 36 до 45 років та у середньому склав $(40,5 \pm 3,6)$ років.

Оцінювання динаміки клініко-лабораторних та інструментальних показників при лікуванні хворих Гр. - 3 проводилось у три етапи: до початку лікування; після закінчення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії (через 2 міс.) та після 6 міс. прийому ПТП, відповідно до чинного протоколу курації хворих на туберкульоз [128, 186, 196].

6.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання

До початку курсу хіміотерапії 26 (76,5 %) хворих 3 групи скаржилися на кашель, 15 (44,1%) – на задишку, 5 (14,7 %) – на біль за грудниною, 18 (52,9 %) – на відсутність чи зниження апетиту, 23 (67,6 %) – на схуднення, 27 (79,4 %) – на слабкість та 26 (76,5 %) - на нічне потовиділення (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка скарг досліджених хворих на ВДТБ легень 3-й групи

Лікувальні групи Скарги	Гр. – 3, n = 34													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Кашель	26	76,5±7,1	18	69,2±6,3*	5	19,2±1,3*	3	11,5±0,8*	23	88,5±6,8**	3	11.5±0.8* *	-	-
Задишка	15	44,1±3,7	11	73,3±6,5*	3	20,0±1,8*	1	6,7±0,61*	13	86,7±7,1**	2	13.3±1.1* *	-	-
Біль за грудниною	5	14,7±1,26	3	60,0±5,4*	1	20,0±1,7*	1	20,0±1,7	4	80.0±6,7**	1	20.0±1.7	-	-
Зниження апетиту	18	52,9±5,13	15	83,3±7,6*	2	11,1±0,8*	1	5,6±0,4*	16	88.9±6.9**	1	5.6±0.4**	1	5.6±0.4**
Схуднення	23	67,6±5,77	16	69,6±6,4	4	17,4±1,3*	3	13,0±0,9	20	87.0±6.7**	2	8.7±0.8**	1	4.3±0.3**
Слабкість	27	79,4±7,45	19	70,4±6,9*	5	18,5±1,6*	3	11,1±0,8*	24	88.9±6.8**	2	7.4±0.6	1	3.7±0.3**
Нічні потовиділення	26	76,5±7,14	16	61,5±5,8*	6	23,1±1,8*	4	15,4±1,1*	24	92.3±7.4**	1	3.8±0.3**	1	3.8±0.3**

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05); 2.** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.05); 3.«-» - відсутність клінічних ознак.

Скарги хворих Гр.-3 після закінчення інтенсивної фази лікування мали таку динаміку: кашель не турбував 18 (69.2 %) пацієнтів; задишка у 11 (73,3 %) хворих; біль за грудниною у 3 (60.0 %) обстежених.

Відсутність апетиту та схуднення через 2 місяці лікування не турбували 15 (83.3 %) та 16 (69.6 %) хворих відповідно ($p < 0.05$).

Астено-вегетативні реакції, як прояви інтоксикаційного синдрому у вигляді слабкості та нічних потовиділень, зменшились у 19 (70.4 %) та у 16 (61.5 %) хворих після закінчення інтенсивної фази хіміотерапії ($p < 0.05$).

Динаміка скарг хворих 3 групи після закінчення основного курсу терапії свідчила про значне зменшення відмічених суб'єктивних даних з порівнянням цих ознак на початок лікування (табл. 4.1).

Кашель та задишка не відмічені у 23 (88.5 %) та 13 (86.7 %) хворих, ці ознаки за рівнем як «значно зменшені» спостерігались у 3 (11.5 %) та 2 (13.3 %) хворих відповідно. Біль за грудниною не турбувала 4 (80.0 %) хворих після 6 міс. терапії. Апетит нормалізувався у 16 (88.9 %) пацієнтів, схуднення не відмічалось у 20 (88.9 %) обстежених після півріччя хіміотерапії. Скарги на слабкість та нічне потовиділення після закінчення курсу протитуберкульозної терапії не турбували 24 (88.9 %) та 24 (92.3 %) хворих Гр.-3 відповідно ($p < 0.05$).

При госпіталізації обстежених хворих на ВДТБ легень за допомогою об'єктивних методів дослідження до початку прийому ПТП були отримані такі результати: участь у акті дихання допоміжних м'язів у 14.7 %, зниження екскурсії легень у 14.7 %, дихання з «жорстким» відтінком у 91.2 %, сухі хрипи у 52.9%, вологі хрипи у 17,6 %, підвищення температури тіла у 67.6 %, наявність астеничного синдрому у 73.5 %, виразні вегетативні реакції у вигляді підвищення ЧДД та ЧСС – у 85.3 % та у 88.2 % відповідно (табл. 6.2).

Після закінчення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії (2 міс.), а ще більше, після 6 міс. лікування фізикальні дані хворих Гр. - 3 зазнали значних змін.

Таблиця 6.2

Динаміка фізикальних даних хворих Гр. - 3

Лікувальна Група Фізи- кальні дані	Гр. -3, n = 34													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Астенічний синдром	25	73.5±6.2	20	80.0±6.7*	3	12.0±0.9*	2	8.0±0.6*	22	88.0±5.4**	2	8.0±0.6**	1	4.0±0.34**
Уч.акті дих.доп.м'язів	5	14.7±1.3	3	60.0±4.9*	1	20.0±1.5*	1	20.0±1.5*	5	100.0**	-	-	-	-
Зниження екскурсії	5	14.7±1.3	3	60.0±4.9*	2	40.0±3.2*	-	-	4	80.0±6.4**	1	20.0±1.5**	-	-
«Жорстке» дихання	31	91.2±7.7	22	71.0±6.6*	5	16.1±1.3*	4	12.9±0.9*	27	87.1±6.9**	3	9.7±0.7**	1	3.2±0.2**
Сухі хрипи	18	52.9±4.8	14	77.8±6.7*	2	11.1±0.9*	2	11.1±0.9*	15	83.3±7.6**	2	11.1±0.9**	1	5.6±0.4**
Вологі хрипи	6	17.6±1.4	2	33.3±2.8*	3	50.0±4.4*	1	16.7±1.2*	5	83.3±7.7**	1	16.7±1.2	-	-
Підвищення t ⁰ C тіла	23	67.6±4.2	17	74.0±6.4*	3	13.0±0.9*	3	13.0±0.9*	18	78.3±7.1**	5	21.7±1.8**	-	-
Підвищення ЧДР	29	85.3±5.1	21	72.5±6.3*	5	17.2±1.1*	3	10.3±0.8*	25	86.2±7.3**	3	10.3±0.8**	1	3.5±0.2**
Підвищення ЧСС	30	88.2±5.4	22	73.3±6.4*	5	16.7±1.2*	3	10.0±0.8*	25	83.3±7.9**	3	10.0±0.8**	2	6.7±0.5**

Примітки: 1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05); 2.** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.05); 3.«-» - відсутність клінічних ознак.

Так, наприкінці 2 міс. участь у акті дихання допоміжних м'язів була відсутня в $(60.0 \pm 4.9) \%$ ($p < 0,05$), зменшена в $(40.0 \pm 3.2) \%$ пацієнтів ($p < 0,05$), після 6-ти міс. терапії – у 4 (80,0 %) хворих 3 групи. Слід відмітити, що зниження екскурсії легень залишалося тільки у 1 хворого, але воно було значно менш виразним після повного завершення ОКХТ.

При проведенні аускультатії легень після 2-х міс. лікування дихання з «жорстким» відтінком не вислухувалося у $(71.0 \pm 6.6) \%$ ($p < 0,05$), сухі та вологі хрипи – у $(77.8 \pm 6.7) \%$ та $(33.3 \pm 2.8) \%$ ($p < 0,05$) хворих відповідно. Після 6 міс. комплексного лікування Гр. - 3 «жорстке» дихання було відсутнє в 87,1 (7,7 %) ($p < 0,05$), сухі хрипи – в $(83,3 \pm 7,6) \%$ ($p < 0,05$), вологі хрипи – у $(83,3 \pm 7,7) \%$ хворих.

Нормалізація температури тіла після інтенсивної фази лікування наступила у $74,0 \pm 6,4 \%$ хворих, після 6 міс. – у $(78,3 \pm 7,1) \%$ ($p < 0,05$).

Відсутність ознак астеничного синдрому, як й його прояв у вигляді підвищення ЧДД та ЧСС наприкінці 6 міс. лікування спостерігалось у $(86.2 \pm 7.3) \%$ та $(83.3 \pm 4.9) \%$ пацієнтів відповідно ($p < 0,05$) (табл. 6.2).

6.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки

Дослідження функціонального стану нирок у хворих на ВДТБ легень демонструють наявність чи відсутність ознак декомпенсації з боку нирок та їх ступінь у процесі проведення хворим специфічної протитуберкульозної хіміотерапії та, за потреби, спонукають до призначення цитопротективних засобів.

У 3 групі порівняння додатково нами був призначений препарат L-аргінін із подвійним режимом використання, тобто внутрішньовенно та ентерально. Дані дослідження аналізів сечі висвітлені у табл. 6.3.

При наявності у всіх 34 хворих Гр. – 3 до початку прийому ПТП середнього рівня МАУ. Після 2-х міс. лікування підвищений рівень МАУ (++) зберігався у 17

(50,0 ± 3.83) %хворих, зростання МАУ до (+++) відбувалося у 14 (41,18 ± 3.91) % хворих (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка показників аналізу сечі 3 групи (n=34), (q±m_q)

Лікувальна група Показники сечі		Гр. – 3, n=34					
		До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
		абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
МАУ (низький)		-	-	3	8,8±0,78	3	8,8±0,8
МАУ (середній)		34	100,0	17	50,0 ± 3,83*	23	67,7±6,3**
МАУ (високий)		-	-	14	41,18 ± 3,91*	8	23,5±1,9**
Генетичні маркери		23	67,6 ± 5,2	-	-	-	-
Протеїнурія або гіалінові циліндри		-	-	3	8,8±0,83*	-	-
Зернисті циліндри		-	-	1	2.9±0.17*	-	-
Щільність сечі: - нормальна		34	100,0	34	100,0*	34	100,0**
		-	-	-	-	-	-
- знижена		-	-	-	-	-	-
Діурез, л/доб		1,66±0,09		1,67±0,1		1,68±0,08	
Проба Реберга	ШКФ, мл/хв	107,3±2,4		105,5±2,4		101,1± 3,2	
	КР, %	98,8±0,3		98,7±0,5		98,4±0,4	

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.01).

Після закінчення повного курсу специфічної протитуберкульозної хіміотерапії рівень МАУ до низького знизився у 3-х (8,8 ± 0.83) % пацієнтів, значення МАУ середнього рівня встановилося у 23 (67,65 ± 0.17) %, МАУ високого рівня – у 8 (23,53 ± 1,9) % хворих (p<0.05).

Після другого місяця лікування у 3 (8,8 %) пацієнтів реєструвалася незначна протеїнурія, яка не перевищувала 1 г/л білка в програмі; зернисті циліндри знайдені у 1 (2,9%) хворого, але після 6 міс. повного курсу ОКХТ циліндри у сечі досліджених хворих були відсутні ($p < 0.05$).

У більшості пацієнтів щільність сечі протягом лікування залишалась у нормі, але у 2 (8.8 ± 0.97) % хворих після закінчення інтенсивної фази була зниженою; після 6-ти міс. прийому ПТП – спостерігали відновлення до фізіологічних значень ($p < 0.05$).

Слід зазначити, що підвищений рівень МАУ, мінімальні явища протеїнурії, одиничні випадки незначної циліндрурії, що мали місце наприкінці інтенсивної фази лікування, були характерні для хворих із наявністю генетичної прихильності до функціональних порушень нирок.

Діурез протягом 6 міс. ПТТ підвищувався з ($1,66 \pm 0,09$) л/доб до ($1,68 \pm 0,08$) л/доб, швидкість клубочкової фільтрації зменшувалася з ($107,3 \pm 2,4$) мл/хв до ($110,1 \pm 3,2$) мл/хв, каналцева реабсорбція – з ($98,8 \pm 0,3$) % до ($98,4 \pm 0,4$) %.

Загалом, за даними урограм, відбувалося збереження функціонального стану нирок, чому сприяло призначення L-аргініну протягом усього курсу лікування хворих на ВДТБ легень [91, 92, 93].

Біохімічні показники дозволяють відстежити динаміку функціонального стану печінки і нирок та відображають загальний соматичний стан хворих на ВДТБ легень.

Аналіз біохімічних даних, отриманих під час госпіталізації, показав наступне. Рівень загального білірубіну протягом усього спостереження не виходив за межі норми, адже після 2-х місяців досяг верхньої межі норми – (19.64 ± 1.26) мкмоль/л, при співвідношенні від прямого до непрямого як 1:2, однак, після закінчення повного курсу (6 міс.) це співвідношення відновилося до 1 : 3,2 ($p < 0.01$).

Вміст у крові АЛТ та АСТ після 2-х міс. лікування незначно підвищилися: з ($0,47 \pm 0,016$) до ($1,18 \pm 0,071$) моль/(год×л) та з ($0,41 \pm 0,014$) до ($0,93 \pm 0,058$) моль/(год×л) відповідно, що відображало мінімально виражені явища цитолізу.

Після завершення лікування (за 6 міс.) ці показники повернулися до нормальних значень ($0,67 \pm 0,054$) та ($0,58 \pm 0,047$) моль/(год×л) ($p < 0.05$) (табл. 6.4.).

Таблиця 6.4

Динаміка біохімічних показників крові 3 групи (n=34), ($M \pm m$)

Група Біохімічні показники	Гр. -3, n =34			Референтні значення
	До лікування	Наприкінці 2 міс. лікування	Наприкінці 6 міс. лікування	
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	$15,32 \pm 1,78$	$19.64 \pm 1.26^*$	$12.72 \pm 1.13^*$	8.5-20.5
- прямий	$5,14 \pm 0,89$	$6.28 \pm 0.52^*$	$2.89 \pm 0.19^{**}$	0-5.1
- непрямий	$10,18 \pm 1,26$	$13.36 \pm 1.25^*$	$9.83 \pm 0.92^{**}$	0-16.5
АЛТ, моль/(год×л)	$0.47 \pm 0,016$	$1.18 \pm 0.071^*$	$0.47 \pm 0.054^{**}$	0.1-0.68
АСТ, моль/(год×л)	$0.41 \pm 0,014$	$0.93 \pm 0.058^*$	$0.44 \pm 0.047^*$	0.1-0.45
ГГТП, од/л	21.23 ± 3.64	$22.14 \pm 1.96^*$	$16.89 \pm 1.24^{**}$	0-20
Лужна фосфатаза, моль/(год×л)	2.24 ± 0.98	$3.14 \pm 0.23^*$	$2.28 \pm 0.19^{**}$	1.0-3.0
Тимолова проба, од	$3.54 \pm 0,23$	$4.21 \pm 0.37^*$	$3.11 \pm 0.29^*$	0-4
Загальний білок, г/л	$74.31 \pm 1,67$	72.35 ± 2.38	75.41 ± 3.27	64-83
Цукор, моль/л	$4.82 \pm 0,08$	5.12 ± 0.47	4.73 ± 0.33	4.4-6.6
Амілаза, мг/(с·л)	5.6 ± 0.48	4.1 ± 0.39	3.7 ± 0.28	3.3-8.9
Сечовина, моль/л	4.6 ± 0.37	$4.8 \pm 0.41^*$	$3.6 \pm 0.32^*$	2.5-8.3
Креатинін, моль/л	0.065 ± 0.008	$0.068 \pm 0.008^*$	$0.047 \pm 0.006^*$	0.044-0.1

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Впродовж 2-х міс лікування хворих на ВДТБ легень 3 групи спостерігалася невиразне підвищення рівнів ГГТП з (21.23 ± 3.64) од/л до (22.14 ± 1.96) од/л ($p < 0.05$) та лужної фосфатази із (2.24 ± 0.98) до (3.14 ± 0.23) моль/(год×л)

($p < 0.05$), що було ознакою внутрішнього печінкового холестазу і свідчило про наявність токсичного впливу ПТП на гепатоцити [7, 97, 31, 203, 214]. Після призначення L-аргініну протягом усіх 6 міс. вдалося досягти нормалізації і ГГТП, і лужної фосфатази ($p < 0.05$). остовірних змін біохімічних показників рівня загального білка, цукру, амілази, сечовини та креатиніну за вісь період лікування у обстежених хворих не відмічалось ($p > 0.05$) (табл. 6.4).

Таким чином, за даними біохімічних показників у більшості (94 %) хворих 3 групи з початковим рівнем МАУ(++) після 6 міс. лікування значних змін функції гепатобіліарної та сечовидільної систем не виявлено.

Проведення гематологічних досліджень, зокрема, загального аналізу крові допомагає оцінювати початковий стан хворих на ВДТБЛ, ступінь виразності запального процесу, сенсibilізації хворого, характер впливу хіміотерапії, відображає динаміку розвитку або припинення патологічного процесу в організмі, сприяє своєчасному удосконаленню лікування, прогнозуванню стану хворого [36, 115, 130]. За даними загального аналізу крові, у 16 (47,1 %) хворих 3 групи було відмічено істотне зниження рівня гемоглобіну й еритроцитів крові, які досягали значень $(103,2 \pm 9,43)$ г/л та $(3,68 \pm 0,24)$ Т/л відповідно. Після 2 міс. лікування у 30 (88,2 %) хворих відмічено нормалізацію рівнів гемоглобіну та еритроцитів крові до значень $(136,6 \pm 9,7)$ г/л та $(4,43 \pm 0,39)$ Т/л відповідно ($p < 0,05$); після 6 міс. хіміотерапії ці показники досягли нормальних значень $(138,3 \pm 10,4)$ г/л та $(4,55 \pm 0,41)$ Т/л ($p < 0,05$) у 31 (91,2 %) хворого відповідно.

Помірно зниженими ці показники залишалися у двох пацієнтів на рівнях $(114,6 \pm 10,21)$ г/л і $(3,79 \pm 0,27)$ Т/л ($p < 0,05$) після закінчення інтенсивної фази лікування та досягли значень $(118,8 \pm 10,28)$ г/л і $(3,91 \pm 0,32)$ Т/л після закінчення повного курсу терапії за 6 міс.

Аналіз динаміки рівня лейкоцитів крові свідчив про поступовий шлях до нормалізації впродовж періоду лікування обстежених хворих. Після закінчення інтенсивної фази лікування рівень лейкоцитів досяг середньо-нормальних значень $(6,87 \pm 0,54)$ Г/л у 31 (91,2 %) ($p < 0,05$) хворого, а після 6-ти місяців – у 33 (97,1 %) хворих при середніх показниках $(5,65 \pm 0,41)$ Г/л ($p < 0,05$).

Динаміка показників гемограми досліджених хворих на ВДТБ легень наприкінці інтенсивної фази лікування (за 2 міс. від початку лікування) та після 6 міс. хіміотерапії 3 групи (n=34)

Показники	Нормальне значення			Підвищений рівень			Знижений рівень		
	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нв - до лікування, г/л	131,4±9.3	15	44.1±3.92	153.4±14.8	3	8.8±0.83	103.2±9.43	16	47.1±4.32
-після 2 міс. лікування	136.6±9.7	30	88.2±7.86*	149.3±13.7	2	5.8±0.41*	114,6±10.2*	2	5.9±0.41*
-після 6 міс. лікування	138.3±10.4	31	91.2±8.03**	148.7±12.6	2	5.8±0.41	118,8±10.3**	1	2.9±0.17**
Ер. - до лікування, Г/л	4.22±0.35	15	44.1±3.92	5,32±0,44	3	8.8±0.83	3.68±0,24	16	47.1±4.32
-після 2 міс. лікування	4.43±0.39	30	88.2±7.86*	5.29±0.43	2	5.8±0.41	3.79±0,27	2	5.8±0.41*
-після 6 міс. лікування	4.55±0.41	31	91.2±8.03**	5.18±0.41	2	5.8±0.41	3.91±0,32	1	2.9±0.17**
Л- до лікування, Г/л	7.23±0,61	12	35.2±2.78	9.2±0,66	19	55.9±4.53	3.53±0,27	3	8.8±0.83
-після 2 міс. лікування	6,87±0,54	31	91.2±8.03*	8.9±0,62	2	5.8±0.41*	3.92±0.32	1	2.9±0,17
-після 6 міс. лікування	5.65±0,47	33	97.1±8.75**	-	-	-	4.24±0.36	1	2.9±0,17
Еоз. - до лікування, %	3.6±0.24	15	44.1±3.92	5.9±0.52	19	55.9±4.53	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3.2±0.18	30	88.2±7.86*	5.5±0.48	4	11.8±0.97*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	1.8±0.08	33	97.1±8.75**	5.2±0.24	1	2.9±0.17**	-	-	-
П/Я- до лікування, %	3.94±0.25	20	58.8±5.12	8.1±0.76	14	41.2±3.34	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3.07±0.17	32	94.2±8.24*	7.5±0.68	2	5.8±0.41*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	2.86±0.14	33	97.1±8.75**	6.7±0.54	1	2.9±0.17**	-	-	-

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С/Я- до лікування, %	63,23±5.46	14	41.2±3.34	69.4±5.57	18	52.9±4.22	41.7±3.67	2	5.8±0.41
-після 2 міс. лікування	57.62±4.74	32	94.2±8.24*	68.6±5.49	1	2.9±0.17*	45.3±3.93	1	2.9±0.17
-після 6 міс. лікування	54.21±4.52	32	94.2±8.24	66.7±5.23	1	2.9±0.17	46.5±4.02	1	2.9±0.17
Лум- до лікування, %	35,74±2.78	8	23.5±1.76	48,9±4.12	11	32.4±2.41	15.1±1.32	15	44.1±3.92
-після 2 міс. лікування	32.62±2.23	25	73.5±6.53*	46.4±3.67	4	11.8±0.97	14.9±1.07	5	14.7±1.08
-після 6 міс. лікування	29.45±1.84	31	91.2±8.03**	42.4±3.32	2	5.8±0.41	15.7±1.34	1	2.9±0.17
Моп- до лікування, %	7.5±0.56	12	35.3±2.86	12.6±1.12	16	47.1±4.05	3.6±0.31	6	17.6±1.13
-після 2 міс. лікування	5.8±0.42	31	91.3±8.03*	11.9±1.06	2	5.8±0.41*	3.3±0.22	1	2.9±0.17*
-після 6 міс. лікування	5.1±0.37	33	97.1±8.75**	11.5±1.03	1	2.9±0.17	-	-	-
ШОЕ-до лікування, мм/год	13.2±1.26	7	20.6±1.74	27.1±1.82	27	79.4±7.06	-	-	-
-після 2 міс. лікування	11.3±0.93	28	82.4±7.69*	20.5±1.46	6	17.6±1.13*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	9.74±0.85	32	94.2±8.24**	16.9±1.13	2	5.8±0.41**	-	-	-

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Після 2 міс. специфічної терапії нормальний рівень еозинофілів був досягнутий у 30 ($88,2 \pm 7,86$) % ($p < 0,01$), а після 6-го міс. – у 33 (97,1 %) ($p < 0,05$) пацієнтів.

Зсув лейкоцитарної формули вліво на підставі аналізу рівня паличкоядерних лейкоцитів відмічався у 14 (41,2 %) обстежених хворих та досяг значень (8.1 ± 0.76) %.

Наприкінці лікування нормалізацію лейкоцитарної формули було зареєстровано у 33 (97,1 %) хворих на ВДТБ легень ($p < 0,05$).

Рівень лімфоцитів у 15 (44,1%) хворих Гр. - 3 був зниженим, у 11 (32,4 %) обстежених — підвищеним й у 8 (23,5 %) нормальним. Після закінчення інтенсивної фази лікування рівень лімфоцитів був нормальним у 25 (73,5 %) осіб, через 6 місяців – у 31 (91,2 %) хворого ($p < 0,05$) (табл. 6.3).

Отримані результати дослідження кількості моноцитів на початок лікування свідчили, що у 12 (35,3 %) вони були в межах нормальних значень ($7,5 \pm 0,56$) %, та у 16 (47,1 %) хворих підвищеними, що віддзеркалювало виразність активного запального процесу.

Поступова позитивна динаміка рівня моноцитів спостерігалась протягом усього курсу протитуберкульозної терапії хворих 3 групи.

На початку лікування рівень ШОЕ був підвищеним у 79,4 % хворих і лише у 20,6 % хворих – нормальним.

Після 2-ох міс. хіміотерапії ШОЕ досягла нормальних значень у 84,2 % пацієнтів, а після 6-ти міс. у 94,2 % хворих ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ВДТБЛ 3 групи, що отримували на тлі основного етіотропного протитуберкульозного лікування двофазну терапію препаратами L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно та L-аргініну аспартату перорально (розд.2), показники гемограми свідчили про суттєве покращення рівня означених досліджень та зменшення процесів інтоксикації й запалення в організмі пацієнтів.

6.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін

Припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз важливе не тільки для стану здоров'я пацієнтів, які лікуються, але й має загально-епідемічне значення для розповсюдження туберкульозу серед населення [69, 70, 128, 138].

При надходженні хворих на ВДТБ легень на лікування до Одеської обласної туберкульозної клінічної лікарні бактеріовиділення було відмічене у 22 (64,7%) пацієнтів 3 групи (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Динаміка бактеріовиділення у хворих 3 групи на підставі мікроскопії мазка мокротиння, посіву на тверде живильне середовище, ВАСТЕС, Gen-Expert досліджень

Група хворих Показання	Гр. - 3, n = 34			
	До лікування		Після ІФ	
	абс.	%	абс.	%
МБТ (+)	22	64.7	1	2.9*
МБТ (–)	12	35.3	33	97.1*
Припинення бактеріовиділення	-		21	95.5
			Після ОКХТ	
			21	95,5

Примітка.

* - достовірність змін до та після інтенсивної фази лікування ($p < 0.05$).

За період проведення курсу специфічної протитуберкульозної хіміотерапії у сполученні з цитопротектором L-аргініном із призначенням його

внутрішньовенно та ентерально, бактеріовиділення вдалося припинити у 21 (95.5 %) випадку.

Аналіз ефективності лікування хворих 3 групи проводився на підставі рентгенологічних змін у строки, згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз», після 2-х та 6-ти місяців протитуберкульозної терапії, та за такими характеристиками, як наявність вогнищевих, інфільтративних змін, дисемінацій, деструкцій, плевриту.

До лікування у 5 (14.7 %) хворих 3 групи було діагностовано вогнищеві зміни, по завершенню інтенсивної фази лікування вони були у фазі розсмоктування та ущільнення.

Таблиця 6.7

Динаміка рентгенологічних змін хворих 3 групи (n=34), ($q \pm m_q$)

Лікувальна група Rg-ознаки	Гр. -3, n = 34					
	До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$
Вогнищеві зміни	5	14.7 ± 1.4	1	$2.9 \pm 0.16^*$	-	-
Інфільтративні зміни	17	50.0 ± 4.98	8	$23.5 \pm 2.16^*$	3	$8.8 \pm 0.75^{**}$
Наявність дисемінації у легенях	12	35.3 ± 2.86	7	$20.6 \pm 1.58^*$	2	$5.9 \pm 0.47^*$
Деструктивні зміни	21	61.8 ± 5.13	8	$25.8 \pm 2.67^*$	3	$8.8 \pm 0.75^{**}$
Загоєння деструкцій	-	-	61,9		85,7	
Наявність плевриту	4	11.8 ± 0.97	-	-	-	-

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Достатньо розповсюджені інфільтративні зміни спостерігались у 17 (50.0%) обстежених хворих 3 групи; після двох місяців лікування вони відмічались у 8 (23,5 %), а після 6-ти міс. – у 3 (8,8 %) пацієнтів.

Динаміка дисемінацій у легенях та наявності деструктивних явищ при проведенні рентгенологічного обстеження свідчила про поступові позитивні зміни з боку цих ушкоджень і спостерігалась після 2-х міс. у 7 (20,6 %) та у 8 (25,8 %), а після 6-ти міс. проведення хіміотерапії у 2 (5,9 %) та у 3 (8,8 %) хворих відповідно.

Рентгенологічні ознаки плевриту були виявлені у 4 (11,8 %) хворих, але вже після 2-х міс. терапії даних про наявність ексудату у плевральній порожнині не було (табл. 6.7).

Отже, рентгенологічна характеристика ефективності лікування хворих на ВДТБ легень 3 групи у середньому склала 88,2 %. Після завершення ОКХТ відмічали загальноприйняті показники – лікування завершене у 1 (2,9 %) та вилікування у 33 (97,1 %).

Таким чином, за результатами загально-клінічного, лабораторного, генетичного, функціонального, інструментального, рентгенологічного та статистичного методів дослідження 34 хворих на ВДТБ легень 3 групи, що отримували парентерально та перорально препарати L-аргініну на тлі базової протитуберкульозної хіміотерапії, зроблені такі **висновки**:

1. Комплексне лікування з використанням L-аргініну за подвійним (внутрішньовенним та ентеральним) призначенням сприяло значному зменшенню скарг та нормалізації показників фізикального дослідження ($p < 0,05$), пов'язаних із коморбідною патологією, що включала ВДТБ легень у сполученні з субклінічно вираженим функціональним захворюванням нирок за показником наявності мікроальбумінурії МАУ середнього рівня.

2. Підвищений рівень МАУ у 4-х хворих, мінімальні явища протеїнурії в 1 (випадку), незначна циліндрурія в 1 (випадку) виникали у пацієнтів із істотним підвищенням до середнього рівня МАУ після закінчення інтенсивної фази лікування, але ці ознаки мали зворотний характер, про що свідчили результати, отримані після 6-ти міс. терапії.

3. За даними клініко-біохімічних показників у більшості (94 %) хворих 3 групи після 6 міс. лікування значних змін функції гепатобіліарної та сечовидільної систем не виявлено.

Позитивний вплив на стан хворих 3 групи здійснювався шляхом відновлення функціонального стану системи детоксикації та елімінації, гепато- і нефропротекції.

4. Динаміка гематологічних показників у хворих на ВДТБ легень 3 групи зазнала суттєвого покращення та нормалізації, що відображало зменшення запальних та патологічних процесів, пов'язаних з основним захворюванням та мінімізацію токсичного впливу ПТП на системи та органи хворих завдяки цитопротективній дії L-аргініну.

5. У хворих 3 групи виявлено суттєве поліпшення показників клініко-лабораторного та інструментального дослідження: загальна рентгенологічна характеристика ефективності лікування хворих на ВДТБ легень 3 групи склала 88.2 % на тлі припинення бактеріовиділення у 21 (95,5 %) хворих ($p < 0,01$).

6. Зазначені зміни є одними з провідних факторів, що забезпечують саногенетичний ефект і обґрунтовують доцільність включення L-аргініну за подвійною схемою до комплексного лікування хворих на ВДТБ легень у сполученні із функціональним порушенням нирок при середньому рівні МАУ.

Праці, що надруковані за розділом:

1. Беседа Я. В. Ефективність застосування L-аргініну для корекції первинних ниркових порушень у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Беседа // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2014. - № 1 (16). - С. 28-32.

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

3. 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.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ВИКОРИСТАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ПРЕПАРАТІВ СИЛІБІНІНУ НА ТЛІ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

До спостереження у 4 групу порівняння (Гр.-4) відібрані 31 хворий на ВДТБЛ, у яких рівень альбумінурії до лікування досягав значень 150-300 мг/л, що відповідало високому рівню МАУ та початковому підвищенню біохімічних показників функціонального стану печінки. Лікування проводилось згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги дорослим при захворюванні на «Туберкульоз».

Хворим 4 групи на тлі стандартної протитуберкульозної терапії призначали у якості цитопротекторів L-аргінін та силібінін (розд. 2).

Серед хворих 4 групи було 14 (45.2%) жінок та 17 (54.8%) чоловіків у середньому віці $42,7 \pm 2,34$ років.

Клінічні показники та динаміку змін у процесі поліхіміотерапії хворих 4 групи (n=31) оцінювали за порівнянням результатів лікування після 2 і 6 місяців терапії (додатково за показаннями) та визначали їх за основними показниками ефективності лікування туберкульозу [128, 138, 210].

7.1. Динаміка клінічних показників та об'єктивних ознак перебігу захворювання

При надходженні до стаціонару хворі 4 групи скаржилися на кашель (80.6%), схуднення (77.4%), відсутність апетиту (61.3%), задишку (45.2%), слабкість (83.9%), нічні потовиділення (77.4%), біль за грудниною (22.6%) (табл. 7.1). Після закінчення інтенсивної фази лікування скарги хворих 4 групи мали таку динаміку: кашель не турбував 19 (76.0 %) пацієнтів; задишка – 11

Таблиця 7.1

Динаміка скарг досліджених хворих на ВДТБ легень 4 групи

Лікувальні групи Скарги	Гр. - 4, n = 31													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Кашель	25	80.6±7,1	19	76.0±6.9*	4	16.0±0.8*	2	8.0±0.6*	22	88.0±7.4**	3	12.0±0.7**	-	-
Задишка	14	45.2±3.8	11	78.6±6.5*	2	14.3±1.2*	1	7.1±0.6*	13	92.9±8.6**	1	7.1±0.6**	-	-
Біль за грудниною	7	22.6±1.6	5	71.4±6.3*	1	14.3±1.2*	1	14.3±1.2*	6	85.7±7.9**	1	14.3±1.2	-	-
Зниження апетиту	19	61.3±5.5	16	84.2±7.9*	3	15.8±1.2*	-	-	18	94.7±8.7**	1	5.3±0.5**	-	-
Схуднення	24	77.4±7.2	17	70.8±6.3	4	16.7±1.1*	3	12.5±0.9*	22	91.7±8.5**	2	8.3±0.7**	-	-
Слабкість	26	83.9±7.6	20	76.9±7.2*	4	15.4±1.1*	2	7.7±0.6*	23	88.5±8.1**	3	11.5±0.9**	-	-
Нічні потовиділення	24	77.4±7,2	18	75.0±7.1*	5	20.8±1.7*	1	4.2±0.4*	23	95.8±6.6**	1	4.2±0.4**	-	-

Примітки:

1. * - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.05);
3. «-» - відсутність клінічних ознак.

(78.6 %) хворих; біль за грудниною – 5 (71.4 %) обстежених ($p < 0.05$).

Скарги інтоксикаційного генезу у вигляді відсутності апетиту та схуднення через 2 місяця лікування не виявлялися у 16 (84.2 %) та 17 (70.8 %) хворих відповідно. Такі астено-вегетативні реакції, як слабкість та нічні потовиділення, суттєво зменшилися у 20 (76.9 %) та у 18 (75.0 %) хворих відповідно ($p < 0.05$).

Після закінчення основного курсу терапії (6 міс.) позитивну динаміку спостерігали як за скаргами респіраторного, так й інтоксикаційного походження.

Серед перших: кашель та задишка не відмічені у 22 (88,0 %) та 13 (92,9 %) хворих, а за рівнем як «значно зменшені» ці ознаки спостерігались у 3 (12,0 %) та 1 (7,1 %) хворих відповідно; біль за грудниною не турбувала 6 (85,7 %) хворих ($p < 0,05$).

Серед інших: апетит нормалізувався у 18 (94,7 %) пацієнтів, схуднення не відмічалось у 22 (91,7 %) обстежених; скарги на слабкість та нічне потовиділення не турбували 23 (88,5 %) та 23 (95,8 %) хворих 4 групи відповідно ($p < 0,05$), (табл.7.1).

З приводу оцінювання клінічного стану хворих на ВДТБ легень були застосовані фізикальні методи дослідження, за допомогою яких виявлено: участь у акті дихання допоміжних м'язів (19,4 %), зниження екскурсії легень (22,6 %), дихання з «жорстким» відтінком (96,8 %), сухі (переважно свистячі) (71,0 %) та вологі (25,8 %) хрипи, підвищення температури тіла (71,0 %), наявність астеничного синдрому (80,6 %), підвищений рівень ЧДР та ЧСС – (87,1 %) та (96,8 %) відповідно (табл. 7.2).

Дані фізикального дослідження хворих на ВДТБ легень 4 групи, які проведені після закінчення інтенсивної фази лікування (2 міс.), показали, що участь в акті дихання допоміжних м'язів була відсутня в $(83,3 \pm 7,8) \%$ ($p < 0,05$), зменшена в $(16,7 \pm 0,9) \%$ пацієнтів ($p < 0,05$); зниження екскурсії легень не відзначалося в $(71,4 \pm 6,4) \%$ ($p < 0,05$), було зменшено в $(14,3 \pm 0,8) \%$ хворих ($p < 0,05$).

Таблиця 7.2

Динаміка фізикальних даних хворих Гр. – 4

Лікувальні групи Фізикальні дані	Гр. - 4, n = 31													
	До лікування		Після 2 міс. лікування						Після 6 міс. лікування					
			Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни		Відсутні		Значно зменшені		Несуттєві зміни	
	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)	абс.	q±m _q (%)
Астенічний синдром	25	80.6±7.1	22	88.0±7.9*	2	8.0±0.7*	1	4.0±0.4*	23	92.0±8.7**	2	8.0±0.7**	-	-
У акті дих. доп. м'язів	6	19.4±1.2	5	83.3±7.8*	1	16.7±0.9*	-	-	6	100.0**	-	-	-	-
Зниження екскурсії	7	22.6±7.3	5	71.4±6.4*	1	14.3±0.8*	1	14.3±0.8*	6	85.7±7.6	1	14.3±0.8	-	-
«Жорстке» дихання	30	96,8±4.3	25	83.3±7.8*	3	10.0±0.9*	2	6.7±0.6*	27	90.0±8.2**	3	10.0±0.9**	-	-
Сухі хрипи	22	71.0±8.8	18	81.8±7.4*	2	9.1±0.8*	2	9.1±0.8*	19	86.4±7.8	2	9.1±0.8	1	4.5±0.3**
Вологі хрипи	8	25.8±6.4	5	62.5±5.6*	2	25.0±1.8*	1	12.5±0.9*	8	100.0**	-	-	-	-
Підвищення t ⁰ C тіла	22	71.0±8.8	18	81.9±7.5*	3	13.6±0.9*	1	4.5±0.3*	20	90.9±8.4**	2	9.1±0.8**	-	-
Підвищення ЧДР	27	87.1±5.8	22	81.5±7.4*	3	11.1±0.8*	2	7.4±0.7*	25	92.6±8.2**	1	3.7±0.2**	1	3.7±0.2**
Підвищення ЧСС	30	96,8±4.3	23	76.7±6.6*	4	13.3±1.1*	3	10.0±0,9*	27	90.0±8.1**	2	6.7±0.6**	2	3.3±0.2**

Примітки: 1. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування (p<0.05); 2. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування (p<0.05); 3. «-» - відсутність клінічних ознак.

Такі патологічні дихальні шуми, як «сухі хрипи» не реєструвалися в $(81,8 \pm 7,4) \%$ пацієнтів, значно зменшилися в $(9,1 \pm 0,8) \%$; «вологі хрипи» - в $(62,5 \pm 5,6) \%$ та $(25,0 \pm 1,8) \%$ відповідно ($p < 0,05$). Значне поліпшення та поліпшення показників ЧДР та ЧСС спостерігалось більше, ніж у 80% хворих (табл. 7.2).

Після 6-ти міс. терапії у всіх хворих 4 групи участь в акті дихання допоміжних м'язів була відсутня в 100%; зниження екскурсії легень не відзначалося в 6 $(85,7 \pm 7,6 \%)$, було зменшено в 1 $(14,3 \pm 0,8) \%$ пацієнта ($p < 0,05$). Аускультативно: «сухі» хрипи не відзначалися в $(86,4 \pm 7,8) \%$, були зменшені в $(9,1 \pm 0,8) \%$; «вологі» хрипи не прослуховувалися в 100,0 % хворих.

Нормалізація температури тіла після 6 міс. реєструвалася у $(90,9 \pm 8,4) \%$ ($p < 0,05$); відсутність ознак астеничного синдрому за даними ЧДР та ЧСС спостерігалася в $(92,6 \pm 8,2) \%$ та $(90,0 \pm 8,1) \%$ хворих, а значне покращення – в $(3,7 \pm 0,2) \%$ і $(6,7 \pm 0,6) \%$ пацієнтів відповідно ($p < 0,05$) (табл. 7.2).

7.2. Динаміка показників функціонального стану нирок та печінки

Дослідження функціонального стану нирок до початку лікування хворих на ВДТБ легень були обов'язковими [4, 5, 167, 172, 195, 160, 209], оскільки вони дозволяють своєчасно виявити побічну дію протитуберкульозних антибактеріальних препаратів на нирки та печінку й призначити адекватну цитопротективну терапію [59, 125, 167, 172, 202]. При відборі хворих на ВДТБ легень істотно в усіх 31 (100 %) хворого 4 групи було встановлено наявність мікроальбумінурії на високому рівні.

Після 2-х міс. лікування зниження МАУ до середнього рівня реєструвалося у 13 $(41,9 \pm 3,8) \%$, збереження її на високому рівні – у 18 $(58,1 \pm 4,6) \%$ хворих. Наприкінці повного курсу специфічної протитуберкульозної хіміотерапії рівень МАУ знизився до низького рівня у 5-х $(16,1 \pm 1,4) \%$, до середнього рівня у 12 $(38,7 \pm 2,9) \%$ пацієнтів та зберігався на високому рівні у 14 $(45,2 \pm 3,21) \%$ пролікованих ($p < 0,05$) (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Динаміка показників функціонального стану нирок хворих на ВДТБ
легень 4 групи (n=31), ($q \pm m_q$)**

Лікувальна група Показники сечі		Гр. – 4, n=31					
		До лікування		Після 2 міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
		абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$
МАУ (низький)		-	-	-	-	5	$16,1 \pm 1,4$
МАУ (середній)		-	-	13	$41,9 \pm 3,8$	12	$38,7 \pm 2,9$
МАУ (високий)		31	100.0	18	$58,1 \pm 4,6^*$	14	$45,2 \pm 3,21$
Протеїнурія або гіалінові циліндри		-	-	4	$12,9 \pm 1.58$	1	$3.2 \pm 0.22^{**}$
Зернисті циліндри		-	-	1	3.2 ± 0.22	-	-
Генетичні маркери		22	$71,0 \pm 5.2$	-	-	-	-
Щільність сечі: - нормальна - знижена		31	100,0	29	93.6 ± 6.4	31	100,0
		-	-	2	6.5 ± 0.58	-	-
Діурез, л/доб		$1,59 \pm 0,08$		$1,68 \pm 0,08$		$1,74 \pm 0,09$	
Проба Реберга	ШКФ, мл/хв	$100,7 \pm 2,6$		$98,5 \pm 2,7$		$98,1 \pm 3,1$	
	КР, %	$98,7 \pm 0,4$		$98,4 \pm 0,3$		$98,2 \pm 0,6$	

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Наявність незначної протеїнурії у 4 ($12,9 \pm 1.58$) % хворих 4 групи з'явилася після другого місяця лікування, але через 6 міс. вона не спостерігалася. Зернисті циліндри, що виявлені у 1 (3.2 ± 0.22) % пацієнта після 2-х міс. ПТП, були відсутні після 6-ти міс. хіміотерапії ($p < 0.05$). Крім того, у 2-х (6.5 ± 0.58) % хворих після закінчення інтенсивної фази спостерігалася зниження щільності сечі, що не відбувалося після 6-ти міс. прийому ПТП.

Добовий діурез у динаміці протягом 6 міс. специфічної терапії підвищувався з ($1,59 \pm 0,08$) л/доб до ($1,74 \pm 0,09$) л/доб, швидкість клубочкової фільтрації за цей же час зменшувалася з ($100,7 \pm 2,6$) мл/хв до ($98,1 \pm 3,1$) мл/хв, канальцева реабсорбція – з ($98,7 \pm 0,4$) % до ($98,2 \pm 0,6$) %.

Слід зазначити, що підвищений рівень МАУ, мінімальні явища протеїнурії, одиничні випадки незначної циліндрурії спостерігалися у хворих із істотним підвищенням МАУ до високого рівня.

Поряд із підвищенням рівня МАУ до високого рівня у хворих на ВДТБ легень істотно було виявлено також відхилення від нормальних значень деяких біохімічних показників крові, що розцінювалось нами як ранні ознаки функціональних порушень печінки [1, 6, 12, 13, 24, 99, 129].

Так, до початку лікування визначалося достовірне підвищення: загального білірубіну до (24.08 ± 1.95) мкмоль/л, при співвідношенні від прямого до непрямого як 1:2,25; АЛТ – до 0.81 ± 0.015 та АСТ – до (0.58 ± 0.016) моль/(год×л) ($p < 0.01$), що розцінювалось як прояви цитолітичного синдрому 1 ступеня. Збільшення рівнів лужної фосфатази до (3.63 ± 1.02) моль/(год×л) та ГГТП – до (25.15 ± 4.21) од/л було ознакою внутрішньопечінкового холестазу, який є характерним при отруєннях [99, 65].

Показники тимолової проби, загального білка, цукру, амілази, креатиніну, сечовини до лікування не виходили за межі референтних величин (табл. 7.4.).

Після завершення інтенсивної фази лікування рівень загального білірубіну зменшився до норми (18.75 ± 1.76) мкмоль/л, однак, співвідношення прямої його фракції до непрямої (1:2,3) свідчило про збереження цитолізу гепатоцитів [99, 116, 149].

Рівні АЛТ та АСТ після 2 міс. лікування незначно підвищилися: з $(0,81 \pm 0,015)$ до $(0,96 \pm 0,062)$ ммоль/(год×л) та з $(0,58 \pm 0,016)$ до $(0,84 \pm 0,073)$ ммоль/(год×л) відповідно, що відображало мінімально виражені явища цитолізу. Односпрямовано змінювалися також інші ферменти печінки: рівні ГГТП та лужної фосфатази: вони помірно підвищувалися після інтенсивної фази лікування до $(27,25 \pm 2,14)$ од/л та $(3,98 \pm 0,19)$ ммоль/(год×л) відповідно.

Таблиця 7.4

Динаміка біохімічних показників хворих на ВДТБ легень
4 групи (n=31), (M ± m)

Біохімічні показники	Гр. – 4, (n=31)			Референтні значення
	До лікування	Наприкінці 2 міс. лікування	Наприкінці 6 міс. лікування	
	M ± m	M ± m	M ± m	
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	24.08 ± 1.95	18.75±1.76*	13.05±1.29*	8.5-20.5
-прямий	7.42 ± 0.53	5.62±0.47*	3.12±0.27**	0-5.1
-непрямий	16.7 ± 1.47	13.13±1.08*	9.93±0.84**	0-16.5
АЛТ, ммоль/(год×л)	0.81 ± 0.015	0.76±0.062*	0.66±0.057**	0.1-0.68
АСТ, ммоль/(год×л)	0.58 ± 0.016	0.84±0.073*	0.51±0.048*	0.1-0.45
ГГТП, од/л	25.15 ± 4.21	27.25±2.14*	20.13±1.89**	0-20
Лужна фосфатаза, ммоль/(год×л)	3.63 ± 1.02	3.98±0.19*	2.32±0.21**	1.0-3.0
Тимолова проба, од	3.83 ± 0.38	4.16±0.36*	3.34±0.28**	0-4
Загальний білок, г/л	76.52 ± 1.82	78.45±2.43	78.89±2.86	64-83
Цукор, ммоль/л	4.91 ± 0.11	5.34±0.41	4.83±0.34	4.4-6.6
Амілаза, мг/(с·л)	5.8± 2.86	4.3±0.35	3.8±0.27	3.3-8.9
Сечовина, ммоль/л	5.6±0.47	4.4±0.34*	4.0±0.31	0-20
Креатинін, ммоль/л	0.074±0.008	0.067±0.006*	0.051±0.004	1.0-3.0

Примітки:

- 1.* - достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p < 0.05$);
- 2.** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Після 6 міс. терапії спостерігали нормалізацію співвідношення прямого білірубіну до непрямого як 1:3,2 ($p < 0.05$), повернення до нормальних значень (0.66 ± 0.057) і (0.44 ± 0.048) ммоль/(год×л) АЛТ і АСТ ($p < 0.05$), а також ГГТП та лужної фосфатази, що означало відсутність цитолізу та відновлення проникності

мембран гепатоцитів, зняття синдрому внутрішньопечінкового холестазу (табл. 7.4). Виразних патологічних рівнів сечовини загального білка, цукру, амілази у хворих 4 групи впродовж 6 місяців не виявлено.

Таким чином, проведені біохімічні дослідження показали (табл. 7.3; 7.4), що призначення стандартної антибактеріальної хіміотерапії у сполученні із L-аргініном та силібініном хворим на ВДТБ легень із високим рівнем МАУ і мінімальними ознаками цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу сприяло нормалізації та/чи попередженню прогресування функціональних порушень печінки та нирок, а також безперервному та більш якісному лікуванню туберкульозу. Дослідження загального аналізу крові у хворих 4 групи, показали такі результати. До лікування у 15 (48.4 ± 4.14) % хворих виявлено зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів крові, що досягало середніх значень (4.28 ± 0.37) $\times 10^{12}$ клітин/л та (100.6 ± 9.7) г/л відповідно (табл. 7.5).

У 14 пацієнтів показники рівня еритроцитів та гемоглобіну крові до лікування були в межах норми: (4.28 ± 0.37) $\times 10^{12}$ клітин/л і (130.1 ± 8.5) г/л, відповідно; лише в 2-х хворих, що мали супутнє хронічне обструктивне захворювання легень із тривалим анамнезом, відмічене помірне підвищення них. Після 2-х міс. лікування ці ознаки прийшли до норми в 26 (83.9 ± 6.6) % випадках, але залишалися зниженими в 4-х (12.9 ± 1.08) % осіб на середньому рівні гемоглобіну (116.4 ± 9.9) г/л, еритроцитів – (3.77 ± 0.28) $\times 10^{12}$ клітин/л ($p < 0.05$). Після 6 місяців лікування у хворих 4 групи реєструвалося зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну нижче норми тільки у 2 (6.5 ± 0.6) % хворих, але ступінь виразності знизився: гемоглобіну до – (119.4 ± 8.5) г/л, еритроцитів – до (3.89 ± 0.31) $\times 10^{12}$ клітин/л ($p < 0.05$).

Рівень лейкоцитів крові до початку лікування перевищував нормальні величини у 24 (77.4 ± 6.9) % хворих та склав у середньому (11.2 ± 0.98) $\times 10^9$ клітин/л; у останніх 4 (12.9 ± 1.09) % пацієнтів був у межах норми ($p < 0.05$). Через 2 місяці лікування рівень лейкоцитів у 29 (93.6 ± 6.4) % хворих досяг середньо-нормальних значень (6.68 ± 0.62) $\times 10^9$ клітин/л, що зберігалось 6 місяців спостереження та свідчило про зняття запального процесу.

Таблиця 7.5

Динаміка показників гемограми хворих на ВДТБ легень Гр. - 4 (n=31)

Показники	Нормальне значення			Підвищений рівень			Знижений рівень		
	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)	М ± m	абс	q±m _q (%)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Нв- до лікування, г/л	130,1±8,5	14	45.2±3.4	148.4±9.9	2	6,5±0,6	100.6±9.7	15	48.4±4.14
-після 2 міс. лікування	135.6±9.6	26	83.9±6.6*	145.7±6.1	1	3.2±0,2	116,4±9.9*	4	12.9±1.08*
-після 6 міс. лікування	136.1±10.1	28	90.3±5.3**	141.8±2.6	1	3.2±0,2	119.4±8,5**	2	6.5±0,6**
Ер. - до лікування,Т/л	4.28±0.37	14	45.2±3.4	5,32±0,48	2	6,5±0,6	3.72±0,26	15	48.4±4.14
-після 2 міс. лікування	4.51±0.38	26	83.9±6.6*	5.26±0.45	1	3.2±0,2	3.77±0,28	4	12.9±1.08*
-після 6 міс. лікування	4.54±0.36	28	90.3±5.3**	5.18±0.43	1	3.2±0,2	3.89±0,31	2	6.5±0.6**
Л- до лікування, Г/л	8.12±0,76	4	12.9±1.09	11.2±0.98	24	77.4±6.9	3.62±0,27	3	9.7±0.91
-після 2 міс. лікування	6.68±0,62	29	93.6±6.4*	10.4±0.93	1	3.2±0.2*	3.68±0.29	1	3.2±0.2
-після 6 міс. лікування	5,43±0,47	30	96.8±6.2**	-	-	-	3.74±0.31	1	3.2±0.2
Еоз. - до лікування,%	4.4±0.37	9	29.0±2.2	7.2±0.65	22	71.0±7.6	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3.8±0.28	28	90.3±5.3*	6.4±0.58	3	9.7±0.89*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	2.6±0.18	30	96.8±6.2**	5.4±0.46	1	3.2±0,2**	-	-	-
П/Я- до лікування, %	5.2±0.44	20	64.5±6.7	8.5±0.69	11	35.5±2.72	-	-	-
-після 2 міс. лікування	3.7±0.32	29	93.6±6.4*	7.6±0.83	2	6.5±0.6*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	3.1±0.27	30	96.8±6.2**	6.4±0.47	1	3.2±0.2**	-	-	-

Продовження табл. 7.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С/Я- до лікування, %	67.1±5.31	13	41.9±3.8	74.4±6.57	16	51.6±4.8	44.3±3.74	2	6.5±0.6
-після 2 міс. лікування	54.5±4.25	29	93.6±6.4*	73.2±4.12	1	3.2±0.2*	45.1±3.82	1	3.2±0.2*
-після 6 міс. лікування	51.2±4.12	30	96.8±6.2**	72.9±3.31	1	3.2±0.2	-	-	-
Лум- до лікування, %	24.2±1.41	7	22.6±1.75	49.4±3.84	10	32.3±2.6	13.6±0.64	14	45.2±3.4
-після 2 міс. лікування	25.6±1.65	22	71.0±7.6*	44.5±3.72	4	12.9±1.08*	14.8±0.87	5	16.1±1.33*
-після 6 міс. лікування	28.1±2.12	29	93.6±6.4**	41.8±3.61	1	6.5±0.6	15.9±0.93	1	6.5±0.6**
Моп- до лікування, %	8.6±0.77	11	35.5±2.72	13.6±0.95	15	48.4±4.14	2.2±0.16	5	16.1±1.33
-після 2 міс. лікування	7.1±0.68	27	87.1±7.2*	12.9±0.81	3	9.7±0.91*	2.8±0.18	1	3.2±0.2*
-після 6 міс. лікування	6.4±0.54	30	96.8±6.4**	12.2±0.79	1	3.2±0.2**	-	-	-
ШОЕ-до лікування, мм/год	9.6±0.91	5	16.1±1.33	28.2±1.73	26	83.9±6.6	-	-	-
-після 2 міс. лікування	8.8±0.82	28	90.3±5.4*	18.5±1.01*	3	9.7±0.87*	-	-	-
-після 6 міс. лікування	7.6±0.65	30	96.8±6.3**	16.8±0.97	1	3.2±0.2**	-	-	-

Примітки:

1. *- достовірність змін до та після 2-го міс. лікування ($p<0.05$);
2. ** - достовірність змін після 2-го та 6-го міс. лікування ($p<0.05$).

Склад еозинофілів до початку лікування у 22 (71.0 ± 7.6) % хворих 4 групи був підвищеним до (7.2 ± 0.65) %. Після 2 міс. лікування хворих 4 групи нормальні рівні еозинофілів (3.8 ± 0.28) % були досягнуті у 28 (90.3 ± 5.3) %, а після 6-го міс. – у 30 (96.8 ± 6.2) % пацієнтів ($p < 0.05$).

Підвищений рівень паличкоядерних лейкоцитів, що відмічений у 11 (35.5 ± 2.72) % осіб, свідчив про виразність у них інфекційно-токсичних проявів туберкульозного процесу. Після закінчення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії у 29 (93.6 ± 6.4) % хворих цей показник нормалізувався. Після закінчення повного лікувального курсу лише у 1 (3.2 ± 0.2) % хворого залишалося помірне підвищення рівня паличкоядерних лейкоцитів ($p < 0.05$).

Рівень лімфоцитів крові при госпіталізації був зниженим у 14 (45.2 ± 3.4) % хворих 4 групи до (13.6 ± 0.64) %, у 10 (32.3 ± 2.6) % пацієнтів — підвищеним до (49.4 ± 3.84) % й лише в 7 (22.6 ± 1.75) % досліджених нормальним ($p < 0.05$). Після 2-х міс. лікування у 22 (71.0 ± 7.6) % осіб рівень лімфоцитів досяг нормальних значень, у 4-х – залишався підвищеним (44.5 ± 3.72) % і в 5 (16.1 ± 1.33) % – зниженим (14.8 ± 0.87) %. Після закінчення підтримуючої фази ПТТ нормальні показники реєструвалися у 29 (93.6 ± 6.4) %, помірне зниження у 1 (15.9 ± 0.93) % та незначне підвищення (41.8 ± 3.61) % також у 1 хворого ($p < 0.05$).

Дослідження кількості моноцитів до початку лікування показали, що у 11 (35.5 ± 2.72) % вони були в межах нормальних значень (8.6 ± 0.77) %, у 15 (48.4 ± 4.14) % - підвищеними та у 5 (16.1 ± 1.33) % - зниженими. Впродовж усього курсу лікування у більшості (96.8 ± 6.4) % хворих спостерігалась позитивна динаміка – нормалізація вмісту моноцитів ($p < 0.05$).

Аналіз показників ШОЕ до початку лікування у 26 (83.9 ± 6.6) % хворих був підвищеним (у середньому 28.2 ± 1.73 мм/годину) і лише в 5 (16.1 ± 1.33) % хворих – нормальним. Після 2-ох міс. лікування нормалізацію ШОЕ спостерігали у 28 (90.3 ± 5.4) % пацієнтів, а після 6-ти міс. – у 30 (96.8 ± 6.3) % пацієнтів ($p < 0,05$), (табл. 7.5).

Таким чином, динаміка показників гемограм свідчить про позитивний вплив лікувального комплексу, що включав базисну протитуберкульозну терапію у сполученні із тривалим призначенням цитопротекторів.

7.3. Динаміка показників бактеріовиділення та рентгенологічних змін

До обов'язкових методів дослідження хворих на туберкульоз входить вивчення динаміки бактеріовиділення, оскільки вона має загально-епідемічне значення для профілактики розповсюдження туберкульозу.

Таблиця 7.6

Динаміка бактеріовиділення у хворих на ВДТБ легень на підставі мікроскопії мазка мокротиння, посіву на тверде живильне середовище, ВАСТЕС, Gen-Expert досліджень у 4 групи

Група хворих Показання	Гр. - 4, n =31			
	До лікування		Після ІФ	
	абс.	%	абс.	%
МБТ (+)	24	77.4	2	6.5*
МБТ (–)	7	22.6	29	93.5*
Припинення бактеріовиділення	-		22	91.7
			Після ОКХТ	
			23	95,8

Примітка.

* - достовірність змін до та після інтенсивної фази лікування ($p < 0.05$).

При надходженні до стаціонару бактеріовиділення було відмічено у 24 (77.4 %) із хворих 4 групи.

Застосування протитуберкульозної антибактеріальної терапії у сполученні з цитопротекторами L-аргініном та силібініном протягом інтенсивної фази прийому протитуберкульозних препаратів сприяло припиненню бактеріовиділення у 22 (91.7 %) а після ОКХТ 23 (95,8 %) хворих.

Таблиця 7.7

Динаміка рентгенологічних змін досліджених хворих на ВДТБ легень 4 групи, ($q \pm m_q$ %)

Лікувальні групи Rg-ознаки	Гр. – 4, n =31					
	До лікування		Після 2міс. лікування		Після 6 міс. лікування	
	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$	абс.	$q \pm m_q(\%)$
Вогнищеві зміни	2	6.5 ± 0.6	-	-	-	-
Інфільтративні зміни	19	$61,3 \pm 5,67$	4	$12,9 \pm 1.16$	2	$6,5 \pm 0,54^*$
Наявність дисемінації у легенях	10	$32,3 \pm 3,13$	8	$25,8 \pm 2,46$	4	$12,9 \pm 1.16^*$
Деструктивні зміни	22	$71,0 \pm 5.23$	8	$25,8 \pm 2,35$	4	$12,9 \pm 1.16^*$
Загоєння порожнин розпаду	-	-	63,6		81,8	
Наявність плевриту	6	19.4 ± 1.42	1	$3,2 \pm 0,26^*$	-	-

Примітка.

* - достовірність змін після 6-го міс. лікування ($p < 0.05$).

Рентгенологічна діагностика хворих 4 групи порівняння проводилася як до лікування, так і за період після 2-х та 6-ти місяців протитуберкульозної терапії, згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. за № 620.

До початку лікування вогнищеві зміни було діагностовано у 2 (6.5 ± 0.6) % пацієнтів, після ОКХТ вони були у фазі розсмоктування та ущільнення (табл. 7.7).

Із високою частотою (6.5 ± 0.6) % зустрічалися інфільтративні форми туберкульозу легень, дисемінації – в ($32,3 \pm 3,13$) % та деструктивні зміни – у ($71,0 \pm 5.23$) % досліджених. Після 2 міс. лікування відмічалось зменшення виразності інфільтративних змін, дисемінації у легенях та деструктивних явищ у 4 ($12,9 \pm 1.16$) %, 8 ($25,8 \pm 2,46$) % та 8 ($25,8 \pm 2,35$) % хворих відповідно, отже, після 6 міс. хіміотерапії вищезазначені зміни залишались у 2 ($6,5 \pm 0,54$) %, 4 ($12,9 \pm 1.16$) % та 4 ($12,9 \pm 1.17$) % пацієнтів відповідно. Загоєння порожнин розпаду спостерігалось у 63,6 % хворих та по завершенню ОКХТ у 81,8 % хворих 4-й групи порівняння.

До лікування плеврит був виявлений у 6 (19.4 ± 1.42) %. Після 2 міс. лікування наявність ознак плевриту зберігалася у 1 ($3,2 \pm 0,26$) % хворого.

Після закінчення ОКХТ зареєстровано вилікування у 24 (77,4 %) хворих також лікування завершене у 6 (19,4 %).

Отримані результати лікування хворих на ВДТБ легень Гр.-4 дозволили зробити такі **висновки:**

1. У хворих на ВДТБ легень при наявності високого рівня мікроальбумінурії одночасно виявляються ознаки цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, що формує новий коморбідний стан, який обтяжує перебіг та ускладнює лікування туберкульозу.

2. У хворих на ВДТБ легень із високим рівнем МАУ і мінімальними ознаками цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, віднесених до 4 групи, в 94 % випадків спостерігали нормалізацію та/чи попередження прогресування функціональних порушень печінки та нирок, а також безперервне та більш якісне лікування туберкульозу.

3. Підвищений рівень МАУ, мінімальні явища протеїнурії, одиничні випадки незначної циліндрурії зберігалися у хворих, що мали істотне підвищення МАУ до високого рівня.

4. Виявлено позитивну динаміку змін гематологічних показників у хворих на ВДТБ легень 4 групи, які характеризувалися суттєвим покращенням та нормалізацією, що віддзеркалювало зменшення запальних та патологічних процесів, пов'язаних з основним захворюванням та мінімізацією токсичного впливу ПТП на системи та органи хворих завдяки цитопротективній дії L-аргініну та силімаріну.

5. Застосування протитуберкульозної антибактеріальної терапії у сполученні з цитопротекторами L-аргініном та силімаріном сприяло зниженню бактеріовиділення до 95,8 %.

6. У хворих 4 групи виявлено суттєве поліпшення показників клініко-лабораторного та інструментального дослідження: Отримані позитивні клінічні результати лікування хворих із коморбідною патологією, що включає ВДТБ легень у сполученні з субклінічно вираженим функціональним захворюванням нирок за показником наявності високого рівня МАУ та істотним підвищенням біохімічних показників функціонального стану печінки підтверджують адекватність призначеного лікувального курсу для пацієнтів 4 групи та обґрунтовують необхідність проведення цитопротективної терапії, що включає L-аргінін і силібінін.

Праці, що надруковані за розділом:

4. Беседа Я. В. Эффективность применения L-аргинину для коррекции первичных нирковых нарушений у больных с впервые диагностированным туберкулезом легень / О. К. Асмолов, С. О. Полякова, Я. В. Беседа // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2014. - № 1 (16). - С. 28-32.

5. 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.

6. Пат. 110300 UA, МПК A61K 31/198 (2006.01) A61P 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. 06.10.2014 ; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23, 2015 р.

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

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Туберкульоз посідає одне із перших місць серед хронічних інфекційних захворювань щодо поширеності, тяжкості перебігу, труднощів діагностики, лікування та несприятливого прогнозування [78, 94, 101, 122, 132].

Серед протитуберкульозних заходів найефективнішою є специфічна антибактеріальна терапія, що призначається у комбінації не менше, ніж із 4-х препаратів [128, 138]. Однак під час призначення лікарських засобів нерідко виникають ускладнення у вигляді небажаних побічних реакцій, і в першу чергу, з боку органів детоксикації та елімінації, тобто нирок (13 %) [2, 7, 26, 43, 64, 98, 104, 136] та печінки (5 – 16 %) [16, 30, 84, 97, 98, 139], що сприяє формуванню супутньої загальносоматичної та більш складної коморбідної патології [3, 24, 68, 79, 118, 114].

Розвиток нефро- та гепатотоксичних побічних реакцій призводить до скорочення строків лікування хворих, невдалого (11,3 %) та перерваного лікування (6 %), формування хіміорезистентних форм ТБ і тим самим ще більш погіршуються прогнози до повного одужання хворих [74, 77, 80, 84, 104, 106, 126, 127].

З'явилися численні роботи, присвячені дослідженню клінічної (у тому числі прогностичної) значимості мікроальбумінурії (МАУ), яка віддзеркалює фільтраційну спроможність нефроцитів. Зацікавленість проблемою пояснюється тим, що МАУ розцінюють як один з ранніх несприятливих прогностичних ознак і факторів ризику розвитку ушкоджень нирок.

Слід зазначити, що МАУ зустрічається не тільки при патологічних змінах ниркових клубочків, але й при ушкодженнях інтерстиції каналців внаслідок порушення реабсорбції білків [40, 62, 118, 170]. При цьому МАУ поєднується з підвищеною екскрецією альбумінів, імуноглобулінів (IgG) і виявляється на тлі автоімунної патології, що може формуватися як специфічна так і неспецифічна загальна реакція токсично-алергійного генезу, але її також не вдається виявити рутинними методами. МАУ визнана незалежним фактором найбільш ранньої ознаки ураження нирок [40, 85, 197, 198].

Це дає перспективу більш ранньої діагностики та вивчення можливих методів нефропротекції, яка на стадії функціональних розладів (без серйозного органічного ураження) максимально ефективна й здатна не тільки сповільнити, але й призупинити патологічний процес у нирках або навіть сприяти його зворотному розвитку.

Таким чином, мікроальбумінурія – це достовірні діагностичні критерії, які відображають схильність до можливості виникнення патології нирок на тлі прийому ПТП.

Однак при дослідженні хворих на туберкульоз цей діагностичний комплекс досі не застосовувався. Не досліджувалася також ефективність диференційованої ранньої цитопротективної терапії хворих на ВДТБ легень. Невирішеність вищезазначених питань зумовила доцільність та актуальність обраного напрямку досліджень та мету роботи.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом застосування в комплексному лікуванні різних схем патогенетичної терапії цитопротекторами залежно від ступеня вираженості гепаторенальної дисфункції

Діагноз встановлювався та підтверджувався згідно з класифікацією МКХ 10. Терапевтичну ефективність проведеного лікування хворих оцінювали згідно зі стандартним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 04.09.2014 № 620 [128].

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, епідеміологічний, загальноклінічний, біохімічний із вивченням показників крові, сечовини, МАУ, бактеріоскопічний, бактеріологічний (ВАСТЕС, GeneXpertMTBRIF та ін.), рентгенологічний, при наявності показань – УЗД органів черевної порожнини та нирок, електрокардіографічний, інструментальний та статистичний методи [64, 88, 110, 175].

Відповідно до мети та завдань дослідження нами було обстежено 183 хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень, що потрапляли в

активній фазі на лікування до Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні. Пацієнти знаходилися у віці від 23 до 60 років, переважно чоловіки.

Досліджений контингент належав до категорії працездатного населення, що значно підвищує відповідальність за якість його лікування. Усі обстежені групи мали переважно чоловіків (у кількості 120 осіб – 65,6 %).

Дані епідеміологічного дослідження показали, що серед факторів ризику, які сприяли виникненню туберкульозного процесу, переважали контактні із хворими на туберкульоз 41,5 % (76 пацієнтів), курці склали 39,3 % (72 хворих); погані умови проживання відзначили в 53 обстежених (29,0 %).

Про наявність професійних шкідливих умов повідомили 51 (27,9 %) досліджений, а про відсутність постійної роботи на час захворювання на туберкульоз заявили 25 хворих – 13,7 %.

При надходженні на стаціонарне лікування хворі мали багато скарг, у тому числі, інтоксикаційного (до 78,6%) та респіраторного (75,3%) генезу, підтверджені фізикальними (92,2%) та лабораторно-інструментальними (100 %) дослідженнями. Тобто, в усіх хворих були наявні клінічні ознаки специфічного активного туберкульозного процесу.

При проведенні фізикального обстеження відзначено наступне: астеничний синдром зустрічався в 131 (71,6 %) хворого, участь допоміжної мускулатури в акті дихання – у 26 (14,2 %) пацієнтів.

При аускультатії легень частіше реєструвались такі ознаки: дихання з «жорстким» відтінком у 169 (92,3 %) хворих; сухі, переважно свистячі, хрипи у 102 (55,7 %) пацієнтів; вологі хрипи – у 34 (18,6 %) пацієнтів.

Найбільш рання (доклінічна) діагностика функціонального стану нирок включала дослідження початкової протеїнурії за рівнем мікроальбумінурії (МАУ), діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та канальцеву реабсорбцію (КР) [14, 24, 36, 66, 115].

Враховуючи важливий взаємозв'язок функцій детоксикації та елімінації з боку гепаторенальної системи, представляється доцільним проводити ренопротекторну терапію хворим на ВДТБ легень диференційовано, в

залежності від виявленого рівня функціональних порушень цієї системи, тобто: МАУ, АЛТ, АСТ, білірубін.

При визначенні МАУ, залежно від ступеня підвищення його, диференціювали 3 рівні:

1. 20 – 79 мг/л – низький рівень підвищеної МАУ;
2. 80 – 149 мг/л – середній рівень підвищеної МАУ;
3. 150 – 300 мг/л – високий рівень підвищеної МАУ.

Низький рівень МАУ серед усіх 183 досліджених хворих мали 79 (43,2 %), середній МАУ – 54 (29,5 %), високий МАУ – 50 (27,3 %).

Усього із 183 обстежених на ВДТБ легень підвищена МАУ виявилася у 100 %.

Перша група, хворі якої отримували стандартне лікування, обрана як контрольна. Серед 61 пацієнта 1 групи низький рівень МАУ – у 22 (36,1 %); середній рівень МАУ – у 20 (32,8 %); високий рівень МАУ – 19 (31,1 %).

У подальшому рівень МАУ використовувався як маркер відбору контингенту для призначення диференційованої ренопротекторної терапії, тобто: в 2 групі – МАУ низького рівня, в 3 групі – МАУ середнього рівня, в 4 групі – МАУ високого рівня.

Рівень біохімічних показників відображає функціональний стан системи детоксикації та елімінації організму в цілому та зокрема гепаторенальної системи хворих на ВДТБ легень, які надходили для лікування. Дослідження біохімічних показників у хворих на ВДТБ легень при низькому та високому рівні МАУ патологічних змін збоку біохімічних показників стану гепатобіліарної системи не відбувалося; проте при виявленні високого рівня МАУ реєструвалися мінімальні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів гепатоцитів (за даними гіпербілірубінемії, переважно прямої фракції, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, реакції тимолового помутніння), що враховувалося при призначенні ПТП.

За даними загального аналізу крові у всіх хворих мали місце різні відхилення від норми. Так, анемія легкого ступеня виявлена в 79 (43,2 %)

хворих; лейкоцитоз – у 106 (57,9 %); еозинофілія – в 107 (58,5 %); зсув лейкоцитарної формули вліво – в 73 (39,9 %); виражена лімфопенія – у 80 (43,7 %); прискорена ШОЕ – у 144 (78, 7 %) досліджених.

Гематологічні показники хворих на ВДТБ легень відображали наявність та ступінь виразності інфекційно-токсичних, запальних та автоімунних процесів. Зміни гемограми мали закономірний прояв у хворих усіх лікувальних груп (з однаковою частотою в лікувальних групах № 1, 2, 3, 4).

Бактеріовиділення є епідеміологічно провідним показником небезпечності вогнища туберкульозної інфекції. У хворих 1 групи (контрольної) МБТ було виявлено у 39 (63,9 %) хворих, у 33 (57,9 %) хворих 2 групи, у хворих 3 та 4 лікувальних груп по 22 (64,7 %) і 24 (77,4 %) відповідно. Усього бактеріовиділення (МБТ +) було виявлено у 118 (64,5 %) хворих.

За рентгенологічною характеристикою пацієнти розподілилися таким чином: вогнищевий туберкульоз у 19 (10,4 %), інфільтративний – у 101 (55,2%), дисемінований – у 63 (34,4 %) хворих; деструктивні явища спостерігалися у 112 (61,2 %), наявність випоту у плевральній порожнині – у 25 (13,7 %) пацієнтів.

У Гр.-1 вогнищевий туберкульоз зустрічався у 5 (8,2 %), у Гр.-2 – в 7 (12,3 %), у Гр.-3 – в 5 (14,7 %); у Гр.-4 – в 2 (6,5 %) хворих.

Інфільтративний туберкульоз легень зустрічався у 34 (55,7 %) хворих Г-1, у 31 (54,4%) хворих Гр.-2, у 17 (50,0 %) хворих Гр.-3 та у 19 (61,3 %) хворих Г-4.

Деструктивні зміни переважали у хворих Гр.-4, що спостерігалось у 22 (71,0 %) осіб та корелювало із визначеними вище ознаками гепаторенальних патологічних змін.

У Гр.-1 деструктивні явища у легенях зустрічалися у 36 (59,0 %), у Гр.-2 – в 33 (57,9 %), у Гр.-3 – в 12 (35,3 %) хворих. У роботі виявлений зв'язок між ступенем МАУ із патологією печінки та тяжкістю рентгенологічних форм: МАУ високого рівня супроводжувалася наявністю цитолізу гепатоцитів і

ознаками внутрішнього печінкового холестазу (Гр.-4) та перевагою деструктивних (71,0 %) форм ВДТБ легень.

Тобто, ступінь порушень функціонального стану нирок і тяжкість клінічного перебігу туберкульозу є ланками одного ланцюга й тісно взаємопов'язані.

Отже, при надходженні на лікування в пацієнтів на ВДТБ легень, визначена клінічна суб'єктивна та об'єктивна симптоматика, викликана впливом інтоксикації та респіраторних порушень, що підтверджені гематологічними, біохімічними та іншими лабораторними (у першу чергу, бактеріовиділеннями) показниками, наявністю мікроальбумінурії поряд із генетичними маркерами прихильності до патології нирок, а також рентгенологічними результатами досліджень, все це стало підставою щодо доцільності проведення ранньої корекції початкових порушень функціонального стану нирок шляхом надання цитопротекції з метою підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ легень, ускладнений реальною та гепаторенальною дисфункцією.

Групи були підібрані залежно від ступеня МАУ:

1 група (Гр.-1) – 61 хворий (контрольна група), з яких виділено підгрупи із МАУ низького рівня – 22 особи (п/група 1А); МАУ середнього – 20 осіб (п/група 1Б); МАУ високого рівня – 19 хворих (п/група 1В), що отримували стандартну АМБТ;

2 група (Гр.-2) – 57 хворих із низьким рівнем МАУ на тлі АМБТ призначався L-аргінін гідрохлорид внутрішньовенно дозою 100 мл 4.2% розчину 1 раз на добу тричі на тиждень, курсом 6 процедур, потім через 1 місяць курс повторювали;

3 група (Гр.-3) – 34 хворих Гр.-3 із середнім рівнем МАУ L-аргініну гідрохлорид призначався протягом 2 місяців за методикою Гр.-2, далі - L-аргініну аспартат (сироп) хворі вживали по 5 мл внутрішньо тричі на добу протягом усього терапевтичного курсу;

4 група (Гр.-4) – 31 хворий. При високому рівні МАУ курс лікування за Гр.-3 з першої доби доповнювався призначенням протягом усього курсу лікування із застосуванням силібініну у дозі 35 мг перорально тричі на добу.

Проведене лікування 1 групи хворих на ВДТБ легень із застосуванням стандартної ПТТ мало позитивні зміни щодо клінічного перебігу захворювання за більшістю діагностичних ознак.

Так, наприкінці інтенсивної фази лікування з боку суб'єктивного статусу, за різними проявами респіраторного та інтоксикаційного синдромів, позитивні зміни відзначилися в 35,7% – 62,0 %; після 6 місяців специфічної ПТТ продовжувалося подальше зменшення скарг до 68 % – 75 % ($p < 0,05$).

Застосування L-аргініну в інтенсивну фазу лікування 2 групи хворих виявило більш високий рівень ефективності за клінічними показниками – наприкінці вже 2-го місяця хіміотерапії різних скарг не відмічали 60,0 %–76,7 %; після отримання 180 доз АМБП (6 міс.) –75,0 % – 81,0 % хворих ($p < 0,05$).

Односпрямовані результати за суб'єктивним станом спостерігалися при лікуванні 3-ої та 4-ої групи хворих, що отримували цитопротектор L-аргінін протягом усього курсу лікування, а 4 група – ще і силібінін: виразну позитивну динаміку після 2-го міс. мали 67,4 % та 74,7 % осіб відповідно; після 6 міс. терапії більшість скарг була відсутня у 86,2 % хворих Гр.-3 і у 91,9 % хворих Гр.-4 ($p < 0,05$).

Фізикальні дані досліджених у процесі лікування також зазнали суттєвих змін.

Патологічні дихальні шуми 1 групи хворих після 2-х місяців стандартного лікування реєстрували в 52,9 % пацієнтів як «сухі хрипи» та в 20,0 % як «неголосні вологі хрипи», ці симптоми залишалися в 10–11 % хворих й після 6 міс. лікування, спостерігалася відсутність чи значне зменшення астеничного синдрому (в 66,7 % хворих).

У 2-4 групи хворих наприкінці 2 міс. лікування вологі хрипи не прослуховувалися, але залишалися «сухі» хрипи в 50,2 %; 46,4 % та 40,6 % відповідно ($p < 0,05$). Поліпшення показників ЧДР та ЧСС були відмічені у

83.3% пацієнтів 2 групи; 89.7 % – 3 групи та 90,0 % 4 групи, температура тіла у межах норми спостерігалась у 86.2% хворих 2 групи; у 88.3% 3 групи; 89,0 % 4 групи ($p < 0,05$).

Після 6 міс. комплексного лікування сухі хрипи мали меншу гучність, але залишалися у 13.3 % хворих 2 групи; 27,8 % осіб 3 групи і 18,2 % досліджених 4 групи ($p < 0,05$).

Відсутність ознак астеничного синдрому, як і його прояв у вигляді підвищення ЧДД та ЧСС наприкінці 6 міс. лікування спостерігалася у 80.0 % хворих 2 групи; 88,9 % пацієнтів 3 групи та 96.0 % досліджених 4 групи ($p < 0,05$).

Нормалізація температури тіла після 6 міс. реєструвалася у більшості (90 - 91.3 %) хворих ($p < 0,05$).

Проведені гематологічні дослідження показали, що лікування хворих на ВДТБ легень за стандартною схемою (1 група) привело до зниження показників інтоксикації та запалення, але, поряд із тим, у декількох досліджених виявлені ознаки сенсibiliзації організму хворих: так, через 6 місяців у 10 ($16,4 \pm 1,32$) % пацієнтів збільшився рівень лімфоцитів крові ($p < 0,05$), у 15 (24,6 %) хворих відзначено подразнення кісткового мозку з розвитком анемії ($p < 0,01$), в 13 ($21,3 \pm 1,92$) % хворих спостерігалось помірне підвищення (після попереднього зниження) паличкоядерних форм лейкоцитів, що, вочевидь, було наслідком накопичення токсичних метаболітів ізоніазиду, рифампіцину та ін. ПТП [П. Б. Антоненко, 2013, 2015].

Динаміка гематологічних показників у 2-4 груп хворих на ВДТБ легень була більш позитивною ($p < 0,05$), що пояснюється мінімізацією токсичного впливу ПТП на системи і органи хворих завдяки цитопротективній дії L-аргініну (2 та 3 групи) та його поєднанням із силібініном (4 група).

Показники урограм, досліджених у процесі специфічної ПТТ, показав наступне.

У хворих 1 групи після 2 міс. основного курсу встановлене достовірне ($p < 0,05$) зростання рівня МАУ з послідовним переважанням середнього та високого рівня МАУ у 90,2 % хворих.

Крім того, у 27,9 % випадках в сечі визначалася протеїнурія або гіалінові циліндри; у 6,6 % пацієнтів виявлялися зернисті циліндри.

Після 6-го міс. хіміотерапії протеїнурія (або гіалінові циліндри) встановлена у 37,7 %, що при одночасному визначенні зернистих циліндрів у 21,3 % хворих вказувало на знижену канальцеву реабсорбцію білків крові та було ознакою тубуло-інтерстиціального ушкодження, яке є патогномонічним для токсичного ураження нирок [И. Е. Тареева, 2000; А. І. Гоженко, 2005; М. А. Хакимов, 2013, 2014; О. П. Чоботар, 2015].

Щільність сечі відображає концентраційну та реабсорбційну властивість нирок, яка повністю залежить від функціонального стану тубулярної частини їх.

У хворих 1 групи до початку лікування змін цього показника не діагностовано.

Однак у 13,1 % пацієнтів після 2-го міс. ПТТ та в 24,6 % після 6-го міс. реєструвалося зниження питомої щільності сечі на тлі збільшення діурезу, що, поряд із протеїнурією та циліндрурією, підтверджувало нефротоксичну дію ПТП переважно на канальцеву частину нефронів у хворих, які мали прихильність до патології нирок [В. І. Петренко, 2016; І. Т. П'ятночка, 2016; Л. Д. Тодоріко, 2016].

Проведений порівняльний аналіз динаміки урограм та проби Реберга залежно від рівнів МАУ протягом курсу ПТТ: 1-А п/гр. – із 2 групою, 1-Б п/гр. – із 3 гр., 1-В п/гр. – із 4 групою.

Застосування L – аргініну в поєднанні із силібініном (4 група) сприяло ще більш виразним позитивним змінам урограм: істотно високі значення МАУ залишалися стабільними в $(45,2 \pm 3,2) \%$ і навіть зменшилися до середнього рівня у $(38,7 \pm 2,9) \%$ й до (+) у $(16,1 \pm 1,4) \%$ досліджених ($p < 0,01$). \

Після закінчення повного курсу специфічної протитуберкульозної хіміотерапії рівні МАУ не перевищували субклінічних значень ($p < 0,05$), зернисті циліндри не визначалися. Останні показники залишалися у діапазонах нормальної фізіології (табл. 8.1).

На тлі АМБТ у хворих 1 гр. спостерігалася достовірне підвищення рівня загального білірубіну, причому гіпербілірубінемія формувалася за рахунок як прямого, так і непрямого білірубіну. Змінювалося їх співвідношення: від 1 : 3 до лікування, до 1 : 2 після 2 міс. та 1 : 1,4 після 6-ти міс. лікування ($p < 0,05$).

Водночас спостерігалася активація ознак цитолізу до 1 ступеня (тобто, збільшення амінотрансфераз до 2 – 3 кратних значень) ($p < 0,05$). Змінювався вміст лужної фосфатази: від $2,12 \pm 0,95$ моль/(год $\times$ л) на початку лікування до $3,21 \pm 0,21$ через 2 міс. та $4,64 \pm 0,29$ моль/(год $\times$ л) після 6 міс. проведення стандартної ПТТ.

Рівень сечовини та креатиніну впродовж КХТ достовірно ($p < 0,05$) зростав, але не перевищував верхні межі норми. За результатами спостережень патологічних змін вмісту у крові загального білка, цукру, амілази протягом 6 місяців не виявлено ($p < 0,05$).

Призначення 2-х курсів внутрішньовенно L-аргініну на тлі інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії хворим 2 групи через 2 міс. супроводжувалося помірним підвищенням ознак цитолізу (на 20 – 30 % вище норми; $p < 0,05$), але після закінчення 6-місячного курсу трансферази повернулися до норми: АЛТ – до $0,44 \pm 0,018$ та АСТ – до $0,61 \pm 0,058$ моль/(год $\times$ л). Така сама спрямованість біохімічних змін була відмічена з боку білірубіну, ГГТП, лужної фосфатази ($p < 0,05$). Застосування хворим 3 групи на ВДТБ легень протягом усього курсу специфічної ПТТ у сполученні із L-аргініном, а також його поєднання із силібініном (4 група), сприяло нормалізації та/чи попередженню прогресування функціональних порушень печінки та нирок ($p > 0,05$). Показник «припинення бактеріовиділення» 2-ої гр. хворих перевищував дані 1-А п/гр. – на 27,2 %; 3-ої гр. – дані 1-Б п/гр. – на 34,0 %; 4-ої гр. – дані 1-В п/гр. – на 34,6 % (табл.8.2).

Таблиця 8.1

**Порівняльна характеристика урограм хворих на ВДТБ легень, ускладнених гепаторенальною дисфункцією,
до та після лікування**

Показники		Група -1; n = 61			Група -2, n = 57 МАУ(низький)	Група -3, n = 34 МАУ(середній)	Група -4, n = 31 МАУ(високий)
		1А,n=22,МАУ (низький)	1Б,n=20 МАУ (середній)	1В,n=19 МАУ (високий)			
МАУ (низький)	до лік.	100,0	-	-	100,0	-	-
	після	4,5±0,4	5,0±0,5	-	28,1 ± 1,9*	8,82±0,83	16,1±1.4*
МАУ (середній)	до лік.	-	100,0	-		100,0	-
	після	31,8±2,9	5,0±0,4	5,3±0,5	43,8 ± 4,1	67,7±6,3*	38,7 ± 2,9*
МАУ (високий)	до лік.	-	-	100,0		-	100,0
	після	63,7±6,2	90,0±6,1	94,7±6,5	28,1 ± 1,8*	23,5±1,9*	45,2± 3,2*
Протеїнурія або гіалін. циліндри	до лік	-	-	-	-	-	-
	після	18,2±1,7	35,0±3,4	63,2±5,8	1,8±0,09*	3,2±0,22*	-
Зернисті циліндри	до лік.	-	-	-	-	-	-
	після	13,6±1,3	20,0±1,8	31,6±2,8	-	-	-
Щільність сечі у нормі	до лік.	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	після	86,4±8,2	75,0±6,8	63,2±5,9	100,0	100,0	100,0
Щільність сечі знижена	до лік.	-	-	-	-	-	-
	після	13,6±1,2	25,0±2,3	36,8±3,5	-	-	-
Діурез, л/добу	до лік.	1,57±0,11	1,62±0,13	1,67±0,14	1,68±0,2	1,66±0,3	1,59±0,2
	після	2,30±0,21	2,44±0,25	2,58±0,27	1,81±0,3*	1,68±0,2*	1,74±0,2*
ШКФ, мл/хв	до лік.	100,6±1,9	102,2±2,1	103,8±2,7	108,4±2,2	107,3±2,4	100,7±2,6
	після	86,5±1,4	87,7±1,5	88,9±1,7	98,3± 3,1	101,1± 3,2	98,1± 3,1
Канальцева реабсорбція, %	до лік.	98,8±0,29	98,9±0,31	99,0±0,18	98,9±0,2	98,8±0,3	98,7±0,4
	після	98,0±0,26	98,1±0,28	98,2±0,29	98,0±0,5	98,4±0,4	98,2±0,6

Примітка: *- достовірність різниці показників контрольної (1 гр.) та лікувальних груп (відповідно до рівнів МАУ),
(p<0,05).

Таблиця 8.2

Порівняльна ефективність лікування хворих на ВДТБ легень, ускладнених гепаторенальною дисфункцією, за показниками рентгенографії й припинення бактеріовиділення.

Показники		Група -1 n = 61						Група -2, n = 57		Група -3, n = 34		Група -4, n = 31	
		п/гр.-1 А, n=22 МАУ(низький)		п/гр.-1 Б, n=20 МАУ(середній)		п/гр.-1 В, n=19 МАУ(високий)		МАУ(низький)		МАУ(середній)		МАУ(високий)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МБТ (+)	до лік.	12	54,5	13	65,0	14	73,7	33	57,9	22	64,7	24	77,4
	після ІФ	4	18,2	5	25,0	6	31,8	2	3,5*	12	35,3*	2	6,5*
МБТ (–)	до лік.	10	45,5	7	35,0	5	26,3	24	42,1	1	2,9	7	22,6
	після ІФ	18	81,8	15	75,0	13	68,4	55	96,5*	33	97,1*	29	93,5*
Припинення бактеріовиділення	після ІФ	8	66,7	8	61,5	8	57,1	31	93,9*	21	95,5*	22	91,7*
Вогнищеві форми	до лік.	3	13,6	1	5,0	1	5,3	7	12,3	5	14,7	2	6,5
	після ІФ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Інфільтративні форми	до лік.	11	50,0	11	55,0	12	63,1	31	54,4	17	50,0	19	61,3
	після ІФ	9	40,9	8	40,0	7	36,8	12	21,1*	8	23,5*	4	12,9*
Наявність дисемінації легень у	до лік.	8	36,3	8	40,0	6	31,6	19	33,3	12	35,3	10	32,3
	після ІФ	7	31,8	7	35,0	5	26,3	11	19,3*	7	20,6*	8	25,8
Деструктивні форми	до лік.	10	45,5	13	65,0	13	68,4	33	57,9	21	61,8	22	71,0
	після ІФ	7	31,8	8	40,0	9	47,4	16	28,1	8	25,8	8	25,8
Загоєння деструкцій	після ІФ	30,0		38,5		38,5		51,5*		61,9*		63,6*	
Наявність плевриту	до лік.	2	9,1	3	15,0	3	15,8	7	12,3	4	11,8	6	19,4
	після ІФ	–	–	1	5,0	1	5,3	1	1,8	–	–	1	3,2

Примітка. *- достовірність різниці показників контрольної (1 гр.) та лікувальних груп (відповідно до рівнів МАУ), (p<0,05)

Порівняльний аналіз динаміки рентгенологічних змін після закінчення курсового лікування хворих виявив розсмоктування та/або ущільнення вогнищевих явищ в усіх групах хворих, але мала місце відмінність за іншими формами.

Так спостерігалось більш суттєве зменшення інфільтративних явищ у легенях досліджених 2-ої групи у порівнянні із 1-А п/гр. на 23,4 %; 3-ої групи із 1Б п/гр. – на 11,1 %; 4-ої групи із 1-В п/гр. – на 22,5%. Та ж тенденція відбувалася з боку дисемінацій.

Динаміка деструктивних змін була також позитивною та теж більш вираженою у хворих 2-4 груп, ніж у відповідних контрольних 1-А, 1-Б, 1-В підгруп.

Регресія деструкцій із загоєнням каверн відбувалася у досліджених 2-4-ої груп – у 51,5 %, 61,9 % та 63,6 % відповідно, тоді як у хворих 1-А, 1-Б та 1-В п/груп – в 30, %, 38,5 % і 38,5 %, що свідчило про підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ легень, ускладненого гепаторенальною дисфункцією завдяки включенню в комплексне лікування цитопротекторів.

Таким чином, отримані позитивні клінічні результати лікування хворих із коморбідною патологією, що містить ВДТБ легень у сполученні з субклінічно вираженим функціональним захворюванням нирок за показником наявності МАУ від низького до високого рівня та істотним підвищенням біохімічних показників функціонального стану печінки дозволило хворим успішно перенести повний курс специфічної протитуберкульозної антибактеріальної терапії, попередити перерви у лікуванні, досягти саногенетичного ефекту, стабілізації функціонального стану нирок та печінки, підвищенню ефективності лікування ВДТБ легень.

На підставі отриманих результатів розроблений алгоритм діагностики і лікування хворих з ВДТБ легень, ускладнений гепаторенальною дисфункцією.

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

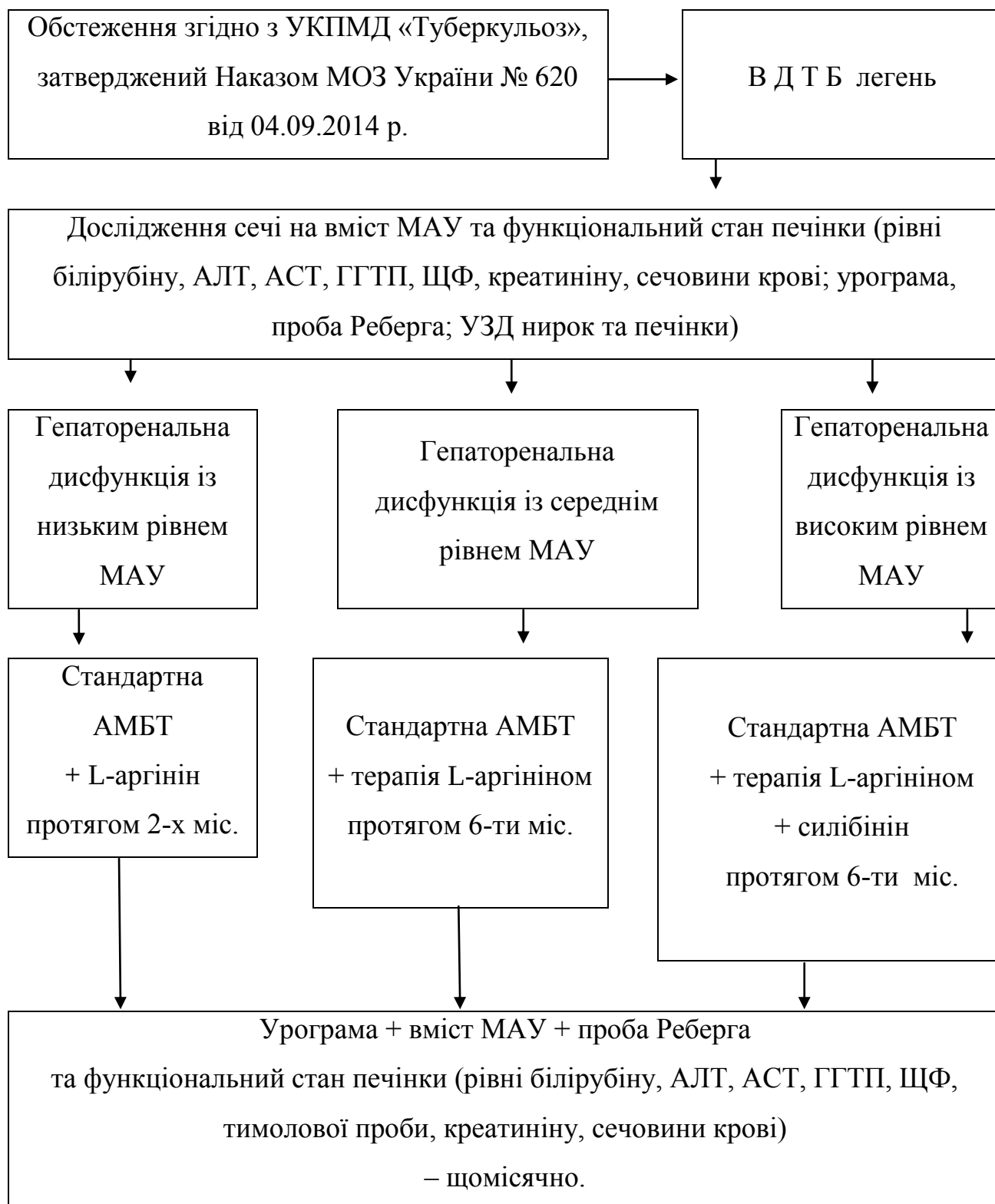


Рис. 1. Діагностичний алгоритм, диференційована лікувальна тактика ведення хворих на ВДТБ легень, ускладненого гепаторенальною дисфункцією.

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

- при гепаторенальній 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 гепаторенальній 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович О. О. Особливості ураження сечовидільної системи у хворих на хронічні дифузні ураження печінки /О. О. Абрагамович [та ін.] // Проблеми екології та медицини. – 2012. – № 5-6. – С. 74-76.
2. Андрощук О. В. Морфологічні зміни нирок щурів при медикаментозному ураженні рифампіцином та ізоніазидом // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – № 2 (Т.18). – С. 457-461.
3. Антоненко П. Б. Зв'язок концентрації ізоніазиду з маркерами перекісного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко // Досягнення біології та медицини. – 2015. – № 2. – С. 26-29.
4. Асмолов А. К. Рациональный выбор патогенетических средств для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких / А.К. Асмолов, Я.В.Беседа, В.Д. Смоквин // Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Одеса, 2012. – С. 15-17.
5. Асмолов А. К. 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.-пр. конф. с международным участием, посв. 130-летию доклада Р. Коха о возбудителе туберкулеза. – Тверь, 2012. – С. 19-20.
6. Асмолов О. К. Ефективність 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.
7. Баласанянц Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. - Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2011. – 88 с.

8. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287с.

9. Барбова А. І. Використання нової молекулярно-генетичної системи genotype і рідкого живильного середовища для швидкої діагностики туберкульозу / А. І. Барбова [та ін.] // ScienceRise. Medical science. – 2015. – № 10 (3). – С. 29-37.

10. Барбова А. І. Експериментальні дослідження по підвищенню ефективності виділення мікобактерій з клінічного матеріалу хворих на туберкульоз легень з використанням рідкого живильного середовища middlebrook 7h9 в системі bactec mgit 960 / А. І. Барбова, О. А. Журило, Н. М. Алієва, П. С Трофімова, С. В. Миронченко // Український пульмонологічний журнал. – 2015. - № 3. – С. 56-60.

11. Беллендир Є. Н. О поражениях почек при различных формах и локализациях туберкулеза / Э. Н. Беллендир, И. Б. Долгова // Нефрология. – 1999. – № 3. – С. 33-35.

12. 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 міжнародної науково-практичної конференції. – Одеса, 2013. – С. 25-28.

13. 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.

14. Беседа Я. В. Ренопротекторный эффект L-аргинина у больных впервые выявленным туберкулезом легких / Я. В. Беседа // Матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України: Український пульмонологічний журнал. – Київ, 2013. – С. 85.

15. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс / Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Лобанов А.К. [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9. – № 2. – С. 101-103.
16. Гайова Л. В. Вибір моделі деструктивного туберкульозу. Патоморфологічні та гістологічні дослідження функціональних змін внутрішніх органів морських свинок уражених мікобактеріями туберкульозу в умовах експериментального туберкульозу / Л. В. Гайова // Science Rise. – 2015. – № 9. – С. 91-101.
17. Гайова Л. В. Токсичний вплив протитуберкульозних засобів на життєво важливі органи та дослідження протекторної дії піридоксину в разі інтоксикації протитуберкульозними засобами / Л. В. Гайова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 46-55.
18. Глобальний план з ліквідації туберкульозу / Інтернет-ресурс: stbcu.com.ua/2015/hlobal-plan/ <http://stbcu.com.ua/2015/sytuatsia>.
19. Гоженко А. И. Актовая речь на торжественном заседании Ученого совета НИИ медицины транспорта Украины 16 февраля 2013 года, г. Одесса / А. И. Гоженко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2013. – № 11. – С. 156-173.
20. Григорьева О. П. Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза / О. П. Григорьева, Н. Д. Савенкова, М. Э. Лозовская // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С. 89-96.
21. Грона Н. В. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии / Н. В. Грона // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 3 (2). – С. 11-16.
22. Денисов О. С. Вплив L-аргініну на інтенсивність синтезу оксиду азоту у хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень під час інтенсивної фази лікування / О. С. Денисов // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 31-35.
23. Денисов О. С. Вплив донаторів оксиду азоту на інтенсивність синтезу NO у хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень

під час інтенсивної фази лікування / О. С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 40-42.

24. Дідушко О. М. Взаємозв'язок поширеності й рівня мікроальбумінурії залежно від параметрів артеріального тиску у хворих на гіпотиреоз / О. М. Дідушко // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6 (54). – С. 140-141.

25. Долгова И. Б. Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких / И. Б. Долгова, Б. М. Ариэль // Нефрология. – 2002. – № 2. – С. 28–34.

26. Думанский Ю. В. Острая почечная недостаточность / Ю. В. Думанский [та ін.] // Журнал «Медицина неотложных состояний». – 2012. – Т. 7. – № 8. – С. 46-47.

27. Жамба А. О. Офтальмотоксичність лікарських засобів / А. О. Жамба // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 3 (2). – С. 52-55.

28. Звягина Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеева, Т. М. Белоконь // Укр. пульмонолог. журнал. – 2002. – № 1. – С. 66-68.

29. Зелвеян П. А. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией / П. А. Зелвеян, Л. Г. Дгерян // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 5. – С. 28-32.

30. Зозуляк В. І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція / В. І. Зозуляк, Н. В. Зозуляк, І. І. Пилипенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 85-89.

31. Зозуляк В. І. Своєчасне виявлення ознак печінкової дисфункції у хворих на деструктивний туберкульоз / В. І. Зозуляк, А. О. Клименко, І. І. Пилипенко // Матеріали XV Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств : Тез. доп. – Київ, Чернівці, 2014. – С. 54.

32. Зубченко Т. М. Фізико-хімічні дослідження сиропу гепатопротекторної дії / Т. М. Зубченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 6. – С. 365-372.

33. Ильченко Л. Ю. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в её терапии / Л. Ю. Ильченко, Т. И. Корович // Медицинский совет. – 2013. – Т. 10. – С. 32-37.

34. Ільїнська І. Ф. Система гамма-інтерферону та її місце у патогенезі туберкульозу/ І. Ф. Ільїнська // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3. – С. 79-85.

35. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / Г. О. Каминская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 6. – С. 3-11.

36. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А. А. Кишкун. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.

37. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М. М. Батюшин, Е. А. Выставкина // Фундаментальные исследования. – 2012. - №2. – С. 249-252.

38. Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції туберкульозу та хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих / О. А Голубовська [та ін.] // Медична наука України. – 2015. – № 3-4 (Т.11). – С. 50-55.

39. Клічук Р. В. Чинники ризику розвитку туберкульозу у жінок репродуктивного віку / Р. В.Клічук, С. П.Польова //Одеський медичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 129.

40. Коваль С. Н. Гемодинамические особенности и структурно-функциональные нарушения у лиц с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия микроальбуминурии / С. Н. Коваль [та ін.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 4. – С. 59-64.

41. Колісник Н. С. Сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей / Н. С. Колісник // Патологія. – 2012. – № 1(24). – С. 20-25.

42. Колпакова Т. А. Особенности гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких с сопутствующим активным хроническим вирусным гепатитом или персистирующим вирусным гепатитом/ Т. А. Колпакова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 87-88.

43. Компендиум 2013 - лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2013. – 1408 с.

44. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, Л. В. Мельник // Режим доступу : <http://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>.

45. Коржов В. И. К вопросу о патогенезе гемодинамического отека легких/ Коржов В. И. [та ін.] //Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №1. – С. 45-50.

46. Корнага С. І. Динамічні функціональні зміни серцево-судинної системи в процесі хіміотерапії хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень / С. І. Корнага // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4. – С. 72-74.

47. Корчинська М. М. Ефективність і переносимість стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і С / М. М. Корчинська // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 76.

48. Котляр О. В. Вивчення культур мікобактерій виділених від великої рогатої худоби / О. В. Котляр // Ветеринарна медицина. – 2013. – № 97. – С. 106-108.

49. Крижановський І. Д. Використання антибактеріальних засобів у лікуванні хворих з пієлонефритом неясного генеза та їх вплив на перебіг туберкульозу нирки / І. Д. Крижановський // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 4. – С. 111-114.

50. Крижановський І. Д. Мікробіологічні та мікроскопічні дослідження

сечі при туберкульозі нирки / І. Д. Крижановський // Український журнал хірургії. – 2014. - № 1 (24). – С. 103-105.

51. Кужко М. М. Активность метаболитов оксида азота у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких под влиянием стандартной противотуберкулезной терапии //XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов Конгресса. М. – 2012. – С. 292.

52. Кужко М. М. Зміни стану прооксидантно - антиоксидантної системи у хворих з рецидивом туберкульозу легень на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії / М. М. Кужко, Д. О. Бутов, І. М. Кузнецова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 92-96.

53. Кужко М. М. Особливості синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих з рецидивом та вперше діагностованим туберкульозом легень під час інтенсивної фази лікування / М. М. Кужко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 30-34.

54. Кузнецова В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л.Кузнецова, А. Г.Соловьева //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 462.

55. Кузнецова Е. С. Состояние функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом 2-го типа / Е. С. Кузнецова [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 75.

56. Кузьмін М. М. Функціональний стан нирок у хворих із тяжкими формами вперше діагностованого туберкульозу легень / М. М. Кузьмін // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - № 2. – С. 46-49.

57. Кузьмін М. М. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Кузьмин Микита Михайлович ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – К., 2006. – 21 с.

58. Куліш М. В. Глюкокортикоїди як засіб патогенетичної терапії туберкульозу / М. В.Куліш //Мир медицины и биологии. – 2013. – Т. 9. – № 3-2 (40). – С. 88-91.

59. Курята О. В. Застосування інфузійної форми L-аргініну в комплексному лікуванні хворих з хронічним захворюванням нирок II і III ступеня у поєднанні з ішемічною хворобою серця /О. В. Курята, Є. О. Фролова // Клін. та експер. дослідж. – 2012. – № 3. - С. 235-238.

60. Лебедь Л. В. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А.А. Ляшенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7. - № 1. – С.184-188.

61. Лепшина С. М. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати: метод. рекомендації для лікарів-фтизіатрів / С. М. Лепшина, О. В. Тищенко, О. В. Сердюк., П. І. Степанов, К. І. Юровська – 2-е вид., перероб. і доп. – Донецьк: Вид-во, 2014. – 40 с.

62. Литвин А.В. Микроальбуминурия: клиническое значение / А.В. Литвин // Врач. – 2011. - № 9. – С. 7-13.

63. Манищенкова Ю. А. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочетанным с обострением хронического пиелонефрита / Ю. А. Манищенкова [та ін.] //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 3 (51). – С. 19-22.

64. Марченко Г. Ф. Стан функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С / Г. Ф. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 30-34.

65. Мацегора Н. А. Гепатотоксичні речовини/ Н. А. Мацегора // Клінічна біохімія. – розд. 16: [підручник] за заг. ред. Г. Г. Луньової. – МОЗ України НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К.: Атіка, 2013. – С. 738-740.

66. Мацегора Н. А. Диагностическое значение исследований генов ферментов детоксикации и микроальбуминурии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких / Н. А. Мацегора, Я. В. Бесседа // Сучасні медичні технології. – 2014. - № 2 (22). – С. 65-70.

67. Мацегора Н. А. Динаміка захворюваності на туберкульоз серед населення Одеської області за 2010 – 2012 рр. / Н. А. Мацегора [та ін.] // Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів. – 2013. – № 2. – С. 47-52.

68. Мацегора Н. А. Исследование диагностических подходов в изучении функциональных нарушений почек у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа, В. Я. Беседа // Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: IX Південноукраїнська науково-практична конференція. Тези доповідей. – Одеса, 2014. – С. 139-141.

69. Мельник В. М. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5-7.

70. Мельник В. П. Вплив імунodefіциту на результати комплексного лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю у поєднанні з ВІЛ-інфекцією / В. П. Мельник, О. В. Панасюк [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 3. – С. 15.

71. Мехтиев С. Н. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний / С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева, О. А. Мехтиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 6 (118). – С. 71-77.

72. Минушкин О. Н. Применение гепатопротекторов в клинической практике / О. Н. Минушкин [та ін.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 67-72.

73. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. – М.: МИА, 2007. – 218 с.

74. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин [и др.]. – М., 2006. – 207 с.

75. Можливості фармакологічної корекції ренальної дисфункції у хворих на декомпенсований цироз печінки / О. Б. Квасницька; А. І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – № 2 (44). – С. 109-113.
76. Можокина Г. Н. Экспериментальное обоснование применения ропрена для профилактики поражений печени, вызванных изониазидом / Г. Н. Можокина // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 47-53.
77. Наказ МОЗ України № 45: Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. – Київ, 2002. – 118 с.
78. Новожилова І. О. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / І. О. Новожилова, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6. – С. 26-28.
79. Оковитый С. В. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов //Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 2. – С. 62-68.
80. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органо-системному рівні / О. В. Садляк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – № 4. – С. 107-112.
81. Оленич Л. В. Особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при гіпотиреозі / Л. В. Оленич [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 75.
82. Оленко Е. С. Факторы риска развития хронической болезни почек / Е. С. Оленко, В. Б. Лившиц [та ін.] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – № 4. – С.1293-1299.
83. Основні засади організації медичної допомоги хворим на туберкульоз (посібник з організаційно-методичної роботи) / під. ред. Ю. І. Фещенка В. М. Мельника. – К.: 2012. – 156 с.
84. Особливості перебігу туберкульозу легень із супутнім ураженням гепатопанкреатобіліарної системи залежно від поліморфізму генів глутатіон

– S– трансферази M1 та T1 / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 116-117.

85. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 42-47.

86. П'ятночка І. Т. Гостра нирково-печінкова недостатність – ускладнення лікування рифампіцином / І. Т. П'ятночка, Л. І. Медвідь, С. І. Корнага [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 104-106.

87. П'ятночка І. Т. Про прихильність до лікування хворих на туберкульоз / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 108-112.

88. Панасюк О. В. Універсальний алгоритм діагностики туберкульозу різної локалізації / О. В. Панасюк, В. О. Панасюк, Г. В. Радиш // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 65-69.

89. Пастушина А. І. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу / А. І. Пастушина, О. М. Плєнова // Почки. – 2016. – № 3. – С. 29-33.

90. Потяженко М. М. Застосування L – аргініну в комплексному лікуванні хворих з хронічним захворюванням нирок у поєднанні з ішемічною хворобою серця / М. М. Потяженко [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2015. – № 1 (48). – С. 66-68.

91. Пат. 110300 UA, МПК A61K 31/198 (2006.01) A61P 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., Бєсєда Я. В.; заявник Одеський національний медичний університет. – № а 2014 10903; заявл. 06.10.2014; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23, 2015 р.

92. Пат. 97389 UA, МПК A61B 10/00 (2015.01) Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на

вперше діагностований туберкульоз легень / Мацегора Н. А., Бєсєда Я. В.; заявник Одеський національний медичний університет. – № и 201411063; заявл. 10.10.2014; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5, 2015 р.

93. Пат. 97387 UA, МПК А61К 31/18 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01) Спосіб диференційованої нефрогепатопротекторної терапії та профілактики захворювань нирок, що виникають при проведенні етіотропного протитуберкульозного лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. – № и 2014 11061; заявл. 10.10.2014; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5, 2015 р.

94. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16-29.

95. Пікас О. Б. Особливості дії оксиду азоту та його метаболітів в організмі людини, їх значення у виникненні патологічних процесів / О. Б Пікас // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 3 (1). – С. 28-33.

96. Платонова І. Л. Особливості імунітету у хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах епідемії туберкульозу / І. Л. Платонова [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 2. – С. 63-65.

97. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов при лечении туберкулёза / А. А. Возненко, Т. И. Новикова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – № 3. – С. 32-33

98. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов: учебное пособие / В. И. Петренко, Е. Н. Разнатовская, А. В. Радыш – К.: ООО «ВІТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014. – 104 с.

99. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.

100. Полимеразная цепная реакция / А. Б. Артапетян // Молекулярная биология. – 1991. – № 4 (Т.25). – С. 926–936.

101. Причини зростання смертності хворих на туберкульоз легень в Україні до і під час епідемії та організаційні заходи щодо її зниження / В. М.

Мельник, С. В. Зайков, Л. В. Веселовський, О. Р. Пененко // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 4. – С. 5-12.

102. Причины нарушения режима на амбулаторном этапе лечения больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом / Д. З. Мухтаров, Ш. М. Саидова // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 63-64.

103. Просветов Ю. В. Заходи по профілактиці та подоланню ускладнень хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень / Ю. В. Просветов, А. Ю. Гусарова // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України: Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3 – С. 184-185.

104. Процюк Р. Г. Функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульоз та хронічний гепатит С / Р. Г. Процюк [та ін.] // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 87-93.

105. Разнатовская Е. Н. Особенности течения милиарного туберкулеза у подростков / Е. Н.Разнатовская[та ін.] //Здоровье ребенка. – 2016. – № 4. – С. 76-82.

106. Рикало Н. А. Механізми токсичного ураження внутрішніх органів на тлі протитуберкульозної терапії у дітей і дорослих / Н. А. Рикало, О. В. Андрощук // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2011.– № 4 (36) (Т. XI). – С. 146-150.

107. Рикало Н. А. Особливості стану імунітету статевонезрілих щурів на тлі хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту, їх кореляції з показниками клітинного циклу тимусу та селезінки / Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – № 1 (19). – С. 70-73.

108. Русин В. И.Изменение уровней вазоактивных веществ в сыворотке крови у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом / В. И. Русин [та ін.] // Медицинский алфавит. – 2016.–№12 (Т.2 Практическая гастроентерология) – С. 31-33.

109. Савула М. М. Гіперурикемія при туберкульозі легень і його антимікобактеріальній терапії / М. М. Савула, Н. М. Лопушанська, С. М. Похияк, Н. С. Майовецька, І. С. Якимець, О. В. Лазарчук // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 76-80.

110. Савула М. М. Диференційна діагностика інфільтративного туберкульозу та інфільтратів іншої етіології з використанням комп'ютерної томографії / М. М. Савула, І. З. Єрмак, Н. М. Лопушанська // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4. – С. 50-54.

111. Савула М. М. Модель впливу харчування та сонячної активності на захворюваність на туберкульоз / М. М. Савула, Я. М. Матвійчук, В. К. Паучок // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3. – С. 43-49.

112. Садляк О. В. Ендотелій як регулятор імунних, запальних та вільнорадикальних процесів, опосередкованих системою L-аргінін – оксид азоту / О. В. Садляк // Медична хімія. – 2013. – № 4 (15). – С. 96-99.

113. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні / О. В. Садляк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – № 4 (17). – С. 107-112.

114. Смоквин В.Д. Современный подход к патогенетической терапии комплексного лечения больных туберкулезом / В.Д. Смоквин, Я.В. Беседа // Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: Збірник тез наукових робіт уч. міжнародної науково-практичної конф. – Київ, 2012. – С. 23-25.

115. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України / під ред. О. А. Журило. – Кіровоград: [б. в.], 2012. – 190 с.

116. Суханов Д. С. Эффективность ремаксолола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем / Д. С. Суханов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 59-62.

117. Таран О. І. Гепаторенальний синдром / О. І. Таран // Післядипломна освіта. – 2014. – № 3 (9). – С. 64-68.

118. Тареева И. Е. Нефрология: Практическое руководство / під ред. И. Е. Тареевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
119. Тилляшайхов М. Н. Оптимизация диагностики патологии печени и почек у больных с лекарственно устойчивой формой туберкулеза легких / М. Н.Тилляшайхов, М. А. Хакимов// Клиническая медицина Казахстана.– 2013.– №2(28).– С.67-68.
120. Титаренко А. Т. Биологические свойства *mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких[Текст] / А. Т. Титаренко, А. З. Догондзе // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4. – № 3. – С. 221-228.
121. Тодорико Л. Д. Реакция микобактерий при воздействии на них новосинтезированных гетероциклических соединений[Текст] / Л. Д. Тодорико, И. В. Еременчук, А.В. Гуменная // Матер. II межрегиональной науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы туберкулеза» с междунар. участием, посвящ. 90-летию Тверского обл. противотуберкулезного диспансера / Под ред. А.В. Асеева. – Тверь: Ред. изд. центр Твер. гос. мед. акад., 2013. – С. 55-59.
122. Тодорико Л. Д.Факторы риска развития тяжелых форм инфильтративного туберкулеза легких в современной эпидемиологической ситуации[Текст] / Л. Д.Тодорико[та ін.]// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 96-100.
123. Тодоріко Л. Д. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу лікування [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3. – С. 112.
124. Тодоріко Л. Д. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальная инфектология. – 2015. – № 2. – С. 58-62.

125. Топчий И. И. Применение кардиоаргина у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией / И. И. Толчий [та ін.] // Вісник морфології. – 2016. – № 1 (22). – С. 87-91.
126. Туберкульоз в Україні [Текст] / під ред. Н. Нізової. – К.: ЦГЗ МОЗ України, 2017. – 215 с.
127. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник / За ред. Н. М. Нізової. – К.: МОЗ України, 2015. – 115 с.
128. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620. – 179 с.
129. Усов Л. А. Влияние растительного средства на течение экспериментального гепаторенального синдрома, вызванного комплексом противотуберкулезных средств / Л. А. Усов [та ін.] // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – №. 2. – С. 165-169.
130. Федотов Є. Р. Біохімічні та імунологічні показники крові у хворих на туберкульоз в динаміці лікування / Є. Р. Федотов, В. В. Свириденко // Актуальні питання біології, екології та хімії. – 2015. – № 2 (10). – С. 55-62.
131. Фещенко Ю. І. Історія вчення про туберкульоз / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник // Київ: Ліра-К, 2016. – 144 с.
132. Фещенко Ю. І. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізації протитуберкульозних заходів в Україні / В. М. Мельник, Л. В. Турченко // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 5-9.
133. Фещенко Ю. І. Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Здоров'я України. – 2015. – № 3 (31). – С. 36-37.
134. Фещенко Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Ю. І. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 704 с.

135. Фещенко Ю. І. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. В. Зайков, Л. В. Веселовський, М. І. Линник // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 5-9.

136. Фещенко Ю. І. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. мед. Часопис. - 2008. - № 3. – С. 117-124.

137. Фещенко Ю. І. Сучасні наукові дослідження і стратегії у фтизіатрії [Електронний ресурс] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, В. О. Юхимець, І. О. Новожилова, М. І. Линник, А. М. Приходько. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2011/feschenko2011.pdf>.

138. Фещенко Ю. І. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: особливості його підготовки та чим відрізняється від попередніх клінічних протоколів / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, А. І. Барбова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 8-18.

139. Фещенко Ю. І. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько, О. В. Матвєєва, В. П. Яйченя, І. О. Логвіна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 13-20.

140. Фтизиатрия : учебник / В. Ю. Мишин [та ін.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 520 с.

141. Фтизіатрія: нац. підруч. / під ред. В.И.Петренко. – К.: ВСВ «Медицина», 2015. – 472 с.

142. Функціональний стан нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у процесі комплексного застосування „апітоніку” та реосорбілакту / В. І. Сливка, С. П. Польова, Б. І. Квасницький, В. О. Степаненко // Буковинський медичний вісник. – 2008. - № 2. – С. 34-38.

143. Хакимов М. А. Раннее выявления туберкулеза почки в группах риска / М. А. Хакимов / Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 70.

144. Хакимов М. А. Диагностика поражений почек у больных туберкулезом легких / М. А. Хакимов, С. Р. Набиев, Б. Н. Исмаев // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 34. – С.65-70.

145. Черенько С. О. Ефективність лікування хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярногенетичним або фенотиповим методом / С. О. Черенько, Г. О. Варицька // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 73-77.

146. Черенько С. О. Частота та характер побічних реакцій під час проведення інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. – 2015. – № 24 (2). – С. 507-513.

147. Черных А. А. Прогнозирование риска почечной дисфункции при вариабельности артериального давления (литературный обзор) / А. А. Черных, А. Я. Кравченко // Молодой ученый – 2014. – № 13. – С. 94-99.

148. Чоботар О. П. Переносимість індивідуалізованих режимів хіміотерапії, що містять ізоніазид у високих дозах, в лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю / О. П. Чоботар // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – № 24. – С. 513-518.

149. Чопорова О. І. Клініко-гемодинамічні аспекти коморбідної патології печінки у хворих на туберкульоз легень / О. І. Чопорова, О. С. Шевченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1. – № 3. – С. 268-270.

150. Шаповалов В. П. Вплив інтенсивної антимікобактеріальної полі хіміотерапії на функцію нирок у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень / В. П. Шаповалов, Б. І. Квасніцький, В. М. Мельник // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2002. – № 2(14). – С. 43-48.

151. Шевченко Р. М. Побічні реакції у хворих на неефективно лікований вперше діагностований туберкульоз / Р. М. Шевченко, Ю. В. Просветов, Р. М. Ясінський, А. В. Левіч // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 3. – С. 96-99.
152. Шестакова М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение / М. В. Шестакова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 1. – С. 58-67.
153. Шперно О. Г. Вплив цукрового діабету на розвиток рецидиву туберкульозу та його подальший перебіг за даними Полтавського обласного протитуберкульозного диспансеру / О. Г. Шперно, В. В. Руденко, М. Г. Бойко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. – № 2(42). – С. 168-173.
154. Ярешко А. Г. Роль сімейного лікаря у наданні медичної допомоги хворим на туберкульоз в амбулаторних умовах / А. Г. Ярешко, В. Г. Печериця, М. В. Куліш // Сімейна медицина. – 2016. – № 1. – С. 147-149.
155. Юрьев К. Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 71-75.
156. Ясінський Р. М. Клінічні особливості перебігу неефективно лікованого вперше діагностованого туберкульозу легень / Р. М. Ясінський [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 49-54.
157. Adaramoye O. A. Ameliorative Effects of Kolaviron, a Biflavonoid Fraction from Garcinia Kola Seed, on Hepato-renal Toxicity of Anti-tuberculosis Drugs in Wistar Rats / O. A. Adaramoye [et al.] // The Tokai journal of experimental and clinical medicine. – 2015. – Т. 41. – №. 1. – С. 14-21.
158. Alomar M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article) // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2014. – Т. 22. – №. 2. – С. 83-94.

159. Amelioration of anti-tuberculosis drug induced oxidative stress in kidneys by spirulina fusiformis in a rat model [Электронный ресурс] / J. M. Sherry, P. S. Evan Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2016.1184940>.
160. Asmolov A. 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.
161. Baraldi, O. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment / O. Baraldi [et al.] // World journal of nephrology. – 2015. – № 4(5). – P. 511. (ГРС)
162. Cardenas, Andres S Benitez. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease / Cardenas, Andres S Benitez // The American Journal of Gastroenterology. – 2005. – №.100. – P. 460-467.
163. Cetinkunar S. The effect of silymarin on hepatic regeneration after partial hepatectomy: is silymarin effective in hepatic regeneration? / S. Cetinkunar [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – T. 8. – №. 2. – P. 2578.
164. Cocarla D. M. The renal oxidative stress induced by tuberculostatic correlated with nephrotoxic markers / D.M. Cocarla, L.M. Munteanu // Eur. Respir. J. – 2004. – V. 24, suppl. 48. – C. 649-450.
165. Comparison between acetylator phenotype and genotype polymorphism of n-acetyltransferase-2 in tuberculosis patients / S. V. Rana, R. P. Ola, S. K. Sharma, S. K. Arora, S. K. Sinha, [et al.] // Hepatol. – 2012. – N.6. – P. 397–402.
166. Converse P. J. Cavitary tuberculosis produced in rabbits by aerosolized virulent tubercle bacilli / P. J. Converse, A. M. Dannenberg, J. E. Estep // Infect. Immun. – 1996. – V. 64, № 11. – P. 4776-4787.
167. Daher E. D. F. Renal tuberculosis in the modern era / E. D. F Daher, G. B. da Silva Junior, E. J. G. Barros // The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2013. – T. 88. – №. 1. – C. 54-64.

168. de Oliveira D. R. In vitro antimicrobial and modulatory activity of the natural products silymarin and silibinin / D. R. de Oliveira [et al.] // *Bio Med research international*. – 2014. – T. 2015. – P. 292797-292797.
169. Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS / T. Ding [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2001. – V. 26. – P. 155-161.
170. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? / J. Carter, C. Tomson [et al] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2006. – № 21. – P. 3031-3037.
171. Durand F. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: implications for therapy / F. Durand, I. Graupera, P. Ginès, J. C. Olson, M. K. Nadim // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2016. – № 67 (2). – P. 318-328.
172. Eastwood, J. B. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle / J. B. Eastwood, C. M. Corbishley, J. M. Grange // *Kidney international*. – 2011. – T. 79. – №. 6. – C. 579-581.
173. El-far M. Antioxidant therapeutic actions of medicinal phytochemicals, silymarin and silibinin, on streptozotocin diabetic rats: first novel comparative assessment of structural recoveries of histological and ultrastructural changes on islets of langerhans, β -cells, mitochondria and nucleus / M. El-far [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – T. 8. – №. 4. – C. 69-76.
174. Erly Brian Hepatorenal syndrome: a review of pathophysiology and current treatment options / Erly Brian [et al] // *Seminars in interventional radiology*. – 2015. – № 4. (Vol. 32). – P. 445.
175. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 System in Combination with the MGIT TBC Identification Test for Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex in Respiratory Specimens / P. L. Lu [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. – 2011. – V. 49. – № 6. – P. 2290-2292.

176. Evren E. In vitro effects on biofilm viability and antibacterial and antiadherent activities of silymarin / E. Evren, E. Yurtcu // *Folia microbiologica*. – 2015. – T. 60. – №. 4. – C. 351-356.
177. Fatima R. In vitro toxic action potential of antituberculosis drugs and their combinations / R. Fatima [et al.] // *Environmental toxicology and pharmacology*. – 2013. – T. 36. – №. 2. – C. 501-513.
178. Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis / L. D. Todoriko, I.V. Ieremenchuk // *Moldovan Journal of Health Sciences*. – 2014. – № 2. – P. 26-35.
179. Gluud L. L., Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome / L. L. Gluud, K. Christensen, A. Krag // *Hepatology*. – 2010. – № 51(2). – P. 576-584.
180. Guevara M. Hepatorenal syndrome / M. Guevara, V. Arroyo // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2011. – № 12 (9). – P. 1405-1417.
181. Gulati S. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India / S. Gulati, V. Kher, K. Gulati // *Pediatr. Nephrol.* – 1997. – V. 11. - № 6. – P. 695-698.
182. Hernandez-Pando R Adrenal changes in murine pulmonary tuberculosis; a clue to pathogenesis? / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, J. Honour [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1995. – V. 12. – P. 63-68.
183. Hernandez-Pando R. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1, tumour necrosis factor, and transforming growth factor, during the course of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, E. Orozco, K. Arriaga, [et al.] // *J. Immunology*. – 1997. – V. 90. – P. 607-617.
184. Hernandez-Pando R. Correlation between the kinetics of Th-1/Th-2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, A. Sampieri, [et al.] // *J. Immunology*. – 1996. – V. 89. – P. 26 – 30.
185. Hirsch C. S. Enhancement of intracellular growth factor of *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes by transforming growth factor beta

/ C. S. Hirsch, T. Yoneda, L. Averill [et. al.] // J. Infect. Dis. – 1994. – V. 170. – P. 1229 – 1232.

186. Horsburgh Jr C. R. Treatment of tuberculosis / Jr C. R. Horsburgh [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – T. 373. – №. 22. – C. 2149-2160.

187. Inhalable microparticles containing nitric oxide donors: saying NO to intracellular Mycobacterium tuberculosis / R. K. Verma [et al.] // Mol Pharm. — 2012. — Vol. 9. — P. 3183-3189.

188. Ishibatake, H. A successfully treated case of miliary tuberculosis with adult respiratory distress syndrome and tuberculous aneurysm of abdominal aorta / H. Ishibatake, R. Onizuka // Kekkaku. – 1998. – V.73. - № 6. – P. 403-411.

189. Jiang H. H. Silymarin versus Silibinin: Differential Antioxidant and Neuroprotective Effects against H₂O₂-induced Oxidative Stress in PC12 Cells / H. H. Jiang [et al.] // Natural product communications. – 2016. – T. 11. – №. 5. – P. 633.

190. Karageuzyan K. G. Oxidative Stress in the Molecular Mechanism of Pathogenesis at Different Diseased States of Organism in Clinics and Experiment / K. G. Karageuzyan // Current Drug Targets - Inflammation & Allergy. – 2005. – V. 4, № 1. – P. 85-98.

191. Kumar Sahu R. Adverse Drug Reactions to Anti-TB Drugs: Pharmacogenomics Perspective for Identification of Host Genetic Markers / R. Kumar Sahu, K. Singh, S. Subodh // Current drug metabolism. – 2015. – T. 16. – №. 7. – P. 538-552.

192. Lavicky J. Endotoxin and Pharmacokinetics of Rifampicin / Lavicky J. [et al.] // Receptors and Other Targets for Toxic Substances: Proceedings of the European Society of Toxicology, Meeting Held in Budapest, June 11–14, 1984. – Springer Science & Business Media 2012. – T. 8. – P. 211-215.

193. Levy J. Secondary glomerular disease / J. Levy // Medicine. – 2015. – T. 43. – №. 9. – P. 513-516.

194. Low G. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment [Электронный ресурс] / G. Low, G. J. M. Alexander, D. J. Lomas Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/207012/>

195. Matsegora N. A. 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, Beseda Ya. V., O. M. Leonenko-Brodetska, O. Ya. Lekan // Journal of Education, Health and Sport. ISSN 2391-8306 – 2016. – № 6 (11). – P. 657-679.
196. Mitchison, D. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future / D. Mitchison, G. Davies // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2013. - №16. – P. 724–732.
197. Monfared A. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension / A. Monfared, A. Salari, F. Mirbolok [et al.] // Iran J. Kidney Dis. – 2013. - № 7(3). – P. 192.
198. Moubarak M. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy / M. Moubarak, H. Jabbour, V. Smayra [et al.] // Physiol. Res. – 2012. – № 61(1). – P. 13-24.
199. Müller-Deile J. Podocyte directed therapy of nephrotic syndrome – can we bring the inside out? / J. Müller-Deile, M. Schiffer // Pediatric Nephrology. – 2016. – T. 31. – №. 3. – C. 393-405.
200. Munoz S.J. The hepatorenal syndrome / S.J. Munoz // Medical Clinics of North America. – 2008. – Vol. 92. – P. 813-837.
201. Nidhinandana, S. The association between risk factors for ischemic stroke and microalbuminuria / S. Nidhinandana, N. Chaisinanunkul // J. Med. Assoc. Thai. – 2010. – Vol. 93 (Suppl. 6). – P. 55-59.
202. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola [et al.] // Metabolism. – 2009. – Vol. 58(9). – P. 1270-1276.
203. Park D. H. Rifampicin-Induced Minimal Change Disease Is Improved after Cessation of Rifampicin without Steroid Therapy / D. H. Park, [et al.] // Yonsei medical journal. – 2015. — №. 2. (T. 56) – P. 582-585.

204. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques / P. K. Verma [et al.] // *Mol Pharm.* — 2012. — Vol. 9. — P. 1011–1016.
205. Polyak S. J. Silymarin for hepatitis C virus infection / S. J. Polyak [et al.] // *Antiviral therapy.* – 2013. – T. 18. – №. 2. – C. 141.
206. Restrepo, B. I. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases / B. I. Restrepo, A. J. Camerlin, M. H. Rahbar, W. Wang, M. A. Restrepo, I. Zarate [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2011. - №89. – P. 352–359.
207. Samanta R. Wound healing activity of silibinin in mice / R. Samanta [et al.] // *Pharmacognosy Research.* – 2016. – T. 8. – №. 4. – C. 298.
208. Sato Y. A case of antitubercular drug-induced toxic epidermal necrosis in a systemic lupus erythematosus patient during treatment for pulmonary tuberculosis / Y. Sato, [et al.] // *Kekkaku: [Tuberculosis].* – 2014. – T. 89. – №. 11. – C. 807-812.
209. Segall L. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy / L. Segall, A. Covic // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 5. – P. 1114-1122.
210. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care and social development / K. Lunnroth [et al.] // *Lancet.* – 2010. – № 375. – P. 1814-1829.
211. Urban T. J. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future / T. J. Urban, A. K. Daly, G. P. Aithal // *Seminars in liver disease.* – Thieme Medical Publishers, 2014. – T. 34. – №. 02. – C. 123-133.
212. Verma R. K. Inhalable microparticles containing nitric oxide donors: saying NO to intracellular Mycobacterium tuberculosis / R. K. Verma [et al.] // *Mol Pharm.* – 2012. – Vol. 9. – P. 3183-3189.
213. Volp, M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice / M. Volp // *J. Clin. Pract.* – 2008. – 62. – P. 97-108.
214. Yew, W. W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity / W. W. Yew, C. C. Leung // *Respirology.* – 2006. – Vol.6. – P. 699-707.

ДОДАТОК А
КОПІЇ ПАТЕНТІВ, АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ