

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО**

КУЗЬМІН МИКИТА МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.24-002.5-036.13-06: 616.61-085.001.5

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ,
УСКЛАДНЕНИЙ РЕНАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**

14.01.26 — фтизіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,

Черенько Світлана Олександрівна,

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, провідний науковий співробітник відділення фтизіатрії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

Медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

М'ясніков Віктор Георгієвич,

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри фтизіатрії

Провідна установа

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра фтизіатрії з курсом пульмонології

Захист дисертації відбудеться “30” жовтня 2006 р. о 11 год.

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий „29” вересня 2006 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

Бегоулева Ж.Б.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Збільшення резервуару туберкульозної інфекції відбувається внаслідок несвоечасної діагностики захворювання та недостатньої ефективності лікування. Зниження ефективності лікування хворих на туберкульоз залежить від ряду причин: стійкості мікобактерій до основних протитуберкульозних препаратів, недоліків організації лікувального процесу, наявності тяжкої супутньої патології, поганої переносимості терапії, медикаментозної алергії [Фещенко Ю.І., 2005; Петренко В.М. та співавт., 2005; Черенько С.О., 2005].

Існує значна кількість хворих на туберкульоз з високим рівнем сприяння лікуванню, ВІЛ-негативних, без тяжких супутніх захворювань, без медикаментозної резистентності, у яких стандартна хіміотерапія не призводить до належних результатів в установлені терміни (припинення бактеріовиділення після 2-3 місяців хіміотерапії). Причини такої ситуації на сьогодні мало вивчені. Деякі дослідники пояснюють це вторинними імунологічними імунодефіцитними станами, функціональними та органічними порушеннями в органах та системах організму хворого на туберкульоз, що погіршує переносимість хіміотерапії та гальмує процеси репарації в легенях [Фещенко Ю.І., 2005; Черенько та співавт., 2005].

Нирки мають інтенсивний кровообіг, високий рівень енергетичного обміну, що визначає їх високу чутливість до гіпоксії та впливу різних токсичних факторів. Вони швидко залучуються в патологічні процеси при оксидативному стресі, який спостерігають у хворих на туберкульоз внаслідок туберкульозної інтоксикації та дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи [Ситникова М.Ю., 2000].

При вивченні дванадцятигодинного спонтанного діурезу у хворих на туберкульоз встановлені порушення екскреторної функції нирок та реабсорбції води, що свідчить про ушкодження клубочкового та канальцевого відділу нефрону під впливом гіпоксії та інтоксикації [В.П. Шаповалов, 2002].

Найбільш уразливим до токсичних агентів при бактеріальних захворюваннях є канальцевий відділ нефрону. Важливими функціональними показниками канальцевого відділу нефрону є реабсорбція іонів натрію та секреція кислот і аміаку. Основним тубулярним синдромом є зниження реабсорбції натрію та канальцевий ацидоз, який може виникати при ураженні епітелію канальців нефрону у відповідь на інфекційні впливи та проявляється дисбалансом секреції кислот та аміаку [Роговий Ю.Є., 2000].

Ранню діагностику ушкодження канальцевого відділу нефрону, ще до розвитку незворотних змін епітелію і появи відхилень в аналізі сечі та біохімічних зрушень у крові, можна забезпечити в умовах функціональних проб з форсованим діурезом при водному навантаженні протягом 2 годин [Наточин Ю.В., 1974].

Дане дослідження присвячене вивченню функціонального стану каналцевого відділу нефрону за умов форсованого діурезу у хворих з поширеними формами туберкульозу та вираженим інтоксикаційним синдромом з метою своєчасної діагностики його дисфункції та корекції виявлених змін для запобігання органічних ушкоджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом наукової роботи Буковинської державної медичної академії МОЗ України (Чернівці) “Клініко-патофізіологічні особливості синдрому пульмо-ренальної дисфункції у хворих на деструктивний туберкульоз легень і способи диференційованої корекції”, № державної реєстрації 01.02U004228.

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень шляхом своєчасної діагностики та усунення проявів дисфункції каналцевого відділу нефрону.

Задачі дослідження:

1. Встановити прояви дисфункції каналцевого відділу нефрону у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень на основі вивчення біохімічного стану кріоконденсованого експірату, кислотовидільної функції нирок, ниркового транспорту іонів натрію та калію.

2. Вивчити стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та рівень оксипроліну плазми крові в пацієнтів з дисфункцією каналцевого відділу нефрону.

3. Вивчити вплив стандартних режимів хіміотерапії із застосуванням та без стрептоміцину на функцію каналцевого відділу нефрону за показниками ниркового транспорту іонів натрію та калію, синтезу кислот та аміаку, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксипроліну плазми крові.

4. Вивчити ефективність та переносимість хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз, ускладнений ренальною дисфункцією.

5. Розробити методику патогенетичного лікування для усунення проявів дисфункції каналцевого відділу нефрону та оцінити її вплив на показники функції зовнішнього дихання та нирок (проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію, динаміку каналцевого ацидозу, активність ренін-ангіотензинової системи та рівень оксипроліну плазми крові).

6. Визначити вплив розробленої методики патогенетичної терапії на ефективність та переносимість хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень.

Предмет дослідження: динаміка показників функції каналцевого відділу нефрону (екскреція іонів натрію, калію, реабсорбція іонів натрію, синтез кислот та аміаку, біохімічні

показники конденсату повітря, що видихається, показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксипролін плазми крові), показників функції легень у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Методи дослідження: функціональні дослідження нирок (форсований діурез за 2 години, кількість випитої рідини, проксимальна, дистальна реабсорбція іонів натрію за умов форсованого діурезу за 2 години); функціональні дослідження функції зовнішнього дихання (форсована життєва ємність, об'єм форсованого видиху за 1 секунду, миттєві об'ємні швидкості на рівні 25,50,75% життєвої ємності легень); біохімічні (визначення малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів; вільного оксипроліну плазми крові); радіоімунні (показники активності ангіотензин-конвертуючого ферменту, реніну плазми крові, концентрацій ангіотензину II та альдостерону); статистичні (визначення середньої арифметичної, стандартної похибки, які обчислювалися та оброблялися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, Уїлконсона-Уїтні, кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів

Вивчено функціональний стан каналцевого відділу нефрону в умовах форсованого діурезу у хворих на туберкульоз легень, що дозволило встановити гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію та обмеження амоніо- та ацидогенезу.

Встановлено стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на туберкульоз легень в різні фази туберкульозного запалення та її компенсаторну активацію у пацієнтів з порушенням реабсорбції іонів натрію.

Визначено рівень вільного оксипроліну в крові, який є функціональним показником стану сполучної тканини. З'ясовано, що рівень вільного оксипроліну підвищується у відповідь на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Встановлено, що вплив стандартної поліхіміотерапії, яка включає стрептоміцин, у пацієнтів з ренальною дисфункцією призводить до подальшого зниження проксимальної та дистальної реабсорбції натрію та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Вивчена ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений дисфункцією каналцевого відділу нефрону при застосуванні стандартних режимів хіміотерапії. Встановлено, що терміни припинення бактеріовиділення та загоєння каверн в цих хворих довше стандартної тривалості інтенсивної фази та основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії.

Практичне значення отриманих результатів

Запропонований оптимальний стандартний режим хіміотерапії для хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений дисфункцією каналцевого відділу нефрону та

розроблена методика патогенетичного лікування з включенням реосорбілакту, фітопрепарату „Протефлазиду”, продукту бджолівництва „Апітоніку”, що дозволяє уникати додаткового нефротоксичного ефекту від хіміотерапії та усувати дисфункції канальцевого відділу нефрону і сприяє підвищенню ефективності лікування на 24 %.

Основні результати роботи впроваджені у Чернівецькому обласному і міському протитуберкульозних диспансерах, на кафедрах шкірно-венеричних хвороб і туберкульозу та патологічної фізіології Буковинської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, клінічні дослідження. Дисертант особисто дослідив роль ренін-ангіотензинової системи та стану сполучної тканини у патогенезі ренальної дисфункції у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень. Самостійно виконав набір і обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дисертації, сформулював та узгодив з науковим керівником висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини (64 підсумкова конференція СНТ ім. Довгялло)” (Донецьк, 2002), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів”, (Чернівці, 2002), III-му Всеукраїнському з’їзді фтизіатрів і пульмонологів (Київ, 2003), на підсумкових наукових конференціях Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2003-2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, з них 3 - у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (із них 2 самостійні), опубліковані 3 тези науково-практичних конференцій, отриманий 1 патент України.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 143 сторінках основного тексту, ілюстрована 30 таблицями, 10 рисунками. Перелік використаних джерел нараховує 260 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На підставі вивчення літературних даних про механізм ушкодження нирок при туберкульозі легень, в основі якого полягає оксидативний стрес внаслідок

туберкульозної інтоксикації та активації процесів вільнорадикального окислення ліпідів [Zhang J. et al., 2004], надмірних гуморальних імунологічних реакцій при масивному розмноженні мікобактерій [Шапавалов В.П., 2006] ми обстежили 196 осіб (28 практично здорових волонтерів та 168 вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень (ВДТБЛ) з поширеним процесом із бактеріовиділенням), у яких визначали вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в конденсаті видихаємого повітря (кінцевих продуктів перикисного окислення ліпідів) та циркулюючих імунних комплексів в крові. Якщо рівень цих показників перевищував їх значення у здорових в 10 разів та більше, цих пацієнтів включали в дослідження, оскільки дані рівні свідчать про надмірні периксно-окислювальні процеси та гуморальні реакції [Дитятков А.Е. та співавт., 2002; Boncini-Almeida M.G. et al., 2004]. Цим критеріям включення в дослідження відповідали 104 пацієнти (62,5 %). Подальші дослідження, які визначені задачами даної наукової роботи, ми проводили саме в цих пацієнтів та здорових волонтерів. Вираженість показників інтоксикації, вільно-радикального окислення ліпідів, гуморальних реакцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз, яких включили у дослідження наведено в табл. 1.

Серед обстежених чоловіків було 91 (87,5%), жінок – 13 (12,5%), середній вік хворих становив $(45,7 \pm 5,7)$ років від 18 до 67 років. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб (19 чоловіків та 9 жінок) віком від 18 до 60 років, середній вік $(44,2 \pm 3,3)$ років.

Таблиця 1

Вираженість показників інтоксикації, вільно-радикального окислення ліпідів, гуморальних реакцій у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Показники	Значення показника в групах обстежених	
	Здорові n=28	Хворі на туберкульоз n=104
Гематологічний показник інтоксикації	0	$1,4 \pm 0,06^*$
Вміст у ККЕ дієнових кон'югатів, мкмоль/г білка	$0,02 \pm 0,005$	$1,60 \pm 0,18^*$
Вміст у ККЕ малонового альдегіду, мкмоль/г білка	$0,006 \pm 0,001$	$0,333 \pm 0,018^*$
Вмість циркулюючих імунних комплексів, умов.од	$22 \pm 2,8-30$	$148 \pm 14,8^*$

Примітка. * Міжгрупові значення показників вірогідно відрізняються, $p < 0,01$.

Серед них рандомізованим методом випадкових чисел сформовано по 2 підгрупи (основна

— 52 особи та група порівняння — 52 особи), в яких у подальшому вивчали динаміку функціональних показників легень та нирок до та під впливом протитуберкульозної хіміотерапії та патогенетичного лікування, визначали ефективність та переносимість протитуберкульозної хіміотерапії. У пацієнтів групи порівняння проводили тільки хіміотерапію без застосування патогенетичних методів.

За віком, статтю, характером туберкульозного процесу пацієнти в основних та групах порівняння не відрізнялись, оскільки в усіх хворих (переважно чоловіків — 48 та 45 осіб молодого та середнього віку) були поширені деструктивні форми туберкульозу із бактеріовиділенням. Нетяжкі супутні захворювання у фазі ремісії були у 15,4% пацієнтів і мульти- та полірезистентність — у 9,6%, що не могло суттєво впливати на перебіг туберкульозного процесу та результати лікування. Після отримання даних чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів у всіх випадках була проведена відповідна корекція лікування.

Лікування хворих на туберкульоз проводили за 1 клінічною категорією, рандомізованим методом призначали два стандартних режими хіміотерапії — 2HRSZ4HR та 2HRZE4HR [Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. “Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень”].

Патогенетичне лікування включало комплекс препаратів, які послідовно застосовувались згідно з їх механізмом дії. Протягом першого місяця лікування призначали комбінацію реосорбілакту та препарату рослинного походження “Протефлазид”, який має антиоксидантну та інтерферогенну дію [Калманова Е.Н., 2002]. Реосорбілакт нормалізує електролітний баланс крові за рахунок мобілізації рідини з міжклітинного простору, що запобігає активації ренін-ангіотензин-альдестеронової системи при зниженні реабсорбції іонів натрію. Протягом наступного другого місяця інтенсивної фази хіміотерапії застосовували препарат рослинного походження “Апітонік”, який обмежує продукцію трансформуючого фактору росту (TGF- β). У хворих на поширений ТБ відмічається зниження рівня фактору некрозу пухлин (TNF), який регулює клітинний імунітет. Одночасно реєструють високий рівень TGF- β , який обмежує запальну реакцію. Високий рівень TGF- β може привести до прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу [Bartram U. et al., 2004; Каспрук Н.М., 2002; Шаповалов В.П., 2006].

Результати лікування оцінювали на кінець стаціонарного етапу лікування за показниками когортного аналізу: ефективне лікування, припинення бактеріовиділення, невдача лікування, перерване лікування, завершене лікування, переведений, летальний наслідок [Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.].

Результати. Показники функції зовнішнього дихання зазнавали зниження у порівнянні з контрольною групою здорових волонтерів та відповідали помірному ступеню порушення по обструктивному типу.

ФЖЄЛ знижувалась на 18,4% у порівнянні зі здоровими волонтерами (відповідно $(82,5 \pm 2,64)\%$ проти $(100,9 \pm 2,6)\%$, $p < 0,05$). ОФВ₁ знижувався відповідно на 21,1% ($(78,4 \pm 2,61)\%$ проти $(99,5 \pm 2,56)\%$ у здорових волонтерів, $p < 0,05$). Також були знижені МОШ₂₅₋₇₅ та ПОШ. Більш суттєвого порушення зазнала МОШ₇₅, значення якої знизилось на 25% у порівнянні зі здоровими особами $(64,1 \pm 5,05)\%$ проти $(89,14 \pm 3,97)\%$.

При вивченні екскреторної функції нирок у хворих на туберкульоз встановлено зниження концентрація іонів натрію сечі відносно контролю на 56,0% при нормальному рівні натрію у плазмі крові — $(57,1 \pm 6,69)$ ммоль/л проти $(89,1 \pm 5,03)$ ммоль/л, $p < 0,001$. Екскреція цього електроліту за 2 години складала 58,0% такої в контролі — $(0,81 \pm 0,105)$ ммоль/л проти $(1,28 \pm 0,1)$ ммоль/л в контролі, $p < 0,01$. Відмічалось падіння рівня клубочкової фільтрації на 52,6% порівняно з контролем — відповідно $(61,2 \pm 6,0)$ мл/хв проти $(129,2 \pm 12,84)$ мл/хв та достовірне зниження реабсорбції води — $(83,1 \pm 0,07)\%$ проти $(99,6 \pm 0,04)\%$ в контролі, $p < 0,05$. Проксимальна реабсорбція іонів натрію зазнавала зниження у 2,1 рази $(0,24 \pm 0,02)$ ммоль/2год проти $(0,5 \pm 0,04)$ ммоль/2год у здорових, $p < 0,001$, тоді як дистальна — зростала на 71,4% $(1,08 \pm 0,14)$ ммоль/2год проти $(0,63 \pm 0,09)$ ммоль/2год, $p < 0,02$. Концентраційний індекс натрію суттєво знижувався, складаючи 59,0% від контрольної величини $(0,44 \pm 0,05)$ од. проти $(0,70 \pm 0,04)$ од., $p < 0,001$. Кліренс натрію також достовірно зменшувався до 63,6% від контролю — $(6,13 \pm 0,77)$ мл/кг за 2 год. проти $(10,03 \pm 0,831)$ мл/кг за 2 год., $p < 0,001$. Рівень калію сечі та його екскреція знижувались на 92,6% та 90,9% від норми — відповідно $(15,0 \pm 1,28)$ ммоль/л проти $(28,9 \pm 1,61)$ ммоль/л, $p < 0,001$ та $(0,22 \pm 0,027)$ ммоль/кг за 2 год проти $(0,42 \pm 0,033)$ ммоль/кг за 2 год, $p < 0,001$.

Таким чином, у хворих на туберкульоз відзначалось не тільки значне обмеження фільтрації та екскреції іонів натрію та калію, а також головного енергозалежного процесу нирок – зниження проксимальної та зростання дистальної реабсорбції іонів натрію, що призводить до зростання стандартизованої екскреції цього катіону за об'ємом клубочкового фільтрату.

Зменшення швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції води із зниженням концентраційної здатності нирок свідчить про дисфункцією каналцевого відділу нефрону [Нефедов В.Б. та співавт., 1991].

Виявлене порушення ниркового транспорту натрію негативно вплинуло на динаміку параметрів кислотовидільної функції нирок з зниженням екскреції титрованих кислот та аміаку, значення яких становили відповідно $(0,21 \pm 0,04)$ та $(0,35 \pm 0,05)$ ммоль/кг за 2 год. Значення цих показників в контролі у здорових визначали відповідно — $(0,53 \pm 0,052)$ і $(0,83 \pm 0,05)$ ммоль/кг за 2 год., що вірогідно відрізняється порівняно зі хворими, $p < 0,001$.

Обмеження ниркового транспорту натрію як наслідок ураження каналцевого відділу нефрону та порушення реабсорбції іонів натрію реалізувалося активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У хворих на ВДТБЛ виявлено зростання активності

ангіотензин-конвертуючого ферменту в плазмі крові у 4,7 раза ((47,3±2,4) нг/мл/год) відносно контролю ((9,47±1,1) нг/мл/год, $p < 0,001$). Активність реніну плазми перевищувала контрольний рівень у 3,3 раза порівняно з контролем ((1,45±0,034) нг/мл/год проти (0,44±0,12) нг/мл/год, $p < 0,001$). Плазмова концентрація ангіотензину II зростала у 3,1 раза ((29,8±0,9) пг/мл) у порівнянні з контролем ((9,47±0,7) пг/мл; $< 0,001$). Рівень альдостерону плазми зазнавав подібних змін, зростаючи відносно контрольних величин у 3,0 рази у порівнянні із контролем ((512,45±19,8) пг/мл проти (172,71±11,5) пг/мл, $p < 0,001$).

У хворих на ВДТБЛ у крові виявляли підвищений рівень оксипроліну у порівнянні з контролем — (24,7±0,04) мкг/мл проти (16,3±0,5) мкг/мл, $p < 0,001$). Зростання активності реніну плазми, ангіотензин-конвертуючого ферменту, а також концентрацій ангіотензину II та альдостерону на фоні підвищення плазмової концентрації вільного оксипроліну узгоджується з гіпотезою про вторинну деструкцію сполучної тканини під впливом зростаючої гіпоксії [Izbicki G., 2002; Otsuka M. та співавт., 2004].

Аналіз впливу стандартного комплексу поліхіміотерапії наприкінці інтенсивної фази на показники функції зовнішнього дихання та функціональні показники нирок ми оцінювали в 52 пацієнтів групи порівняння, в яких лікування проводили за стандартною методикою 4-компонентної хіміотерапії за 1-ю категорією без застосування патогенетичних методів. Окремо оцінювали режими хіміотерапії з включенням стрептоміцину та без нього (відповідно по 26 осіб в групі).

Під впливом протитуберкульозної хіміотерапії наприкінці інтенсивної фази показники функції зовнішнього дихання покращувалися, але лишалися зниженими у порівнянні з контролем у здорових волонтерів і відповідали помірним вентиляційним порушенням по обструктивному типу. ФЖЄЛ була нижчою на 8,7% у порівнянні зі здоровими волонтерами (відповідно (92,8±2,2)% проти (100,9±2,6)%, $p < 0,05$). ОФВ₁ була нижчою відповідно на 14,2% ((85,3±2,7)% проти (99,5±2,56)% у здорових волонтерів, $p < 0,05$). Але у хворих, яких лікували режимом хіміотерапії з включенням стрептоміцину, ступінь бронхообструкції заглиблювалася. Так значення показника ОФВ₁ під впливом хіміотерапії вірогідно знизилось з (78,9±2,1)% до (64,3±2,7)%, $p < 0,05$. Серед показників функції зовнішнього дихання під впливом лікування із застосуванням стрептоміцину вірогідно знизився рівень МОШ₅₀ та МОШ₇₅, що свідчить про заглиблення бронхообструкції як на рівні середніх, так і дрібних бронхів (відповідно з (74,6±3,7)% до (63,8±2,6)%, $p < 0,05$ та з (79,2±1,3)% до (64,2±2,3)%, $p < 0,05$).

Екскреторна функція нирок та нирковий транспорт іонів натрію та калію у хворих під впливом стандартної поліхіміотерапії без стрептоміцину покращувались, однак відмінність показників не була вірогідною, у порівнянні зі значеннями показників до лікування (табл.2).

Характеристика нирок у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень у динаміці стандартної хіміотерапії (M±m)

Показники	Значення показника в групах обстежених				
	Здорові n=21	Режими хіміотерапії			
		2HRSZ (n=26)		2HRZE (n=26)	
		На початку лікування	В кінці інтенсивної фази	На початку лікування	В кінці інтенсивної фази
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	129,2±12,8	64,2±5,12 p<0,01	41,2±6,68 p<0,01 p ₁ <0,01	63,1±14,28 p<0,001	76,9±12,6 p<0,01 p ₁ >0,05
Реабсорбція води, %	99,6±0,04	79,67±0,24	65,2 ±0,68 p<0,01 p ₁ <0,01	80,7±0,1	79,9±0,4 p<0,01 p ₁ >0,05
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	89,1±5,03	66,9±3,34 p<0,02	62,5± 9,53 p<0,01	62,9±3,2 p<0,01	65,9 ±5,2 p<0,01
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	28,9±1,61	14,6±2,23 p<0,01	24,6±1,76 p ₁ <0,01	15,2±1,62 p<0,01	18,2±1,62 p<0,01
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/2год	0,50±0,04	0,13±0,02 p<0,01	0,44±0,019 p ₁ <0,05	0,11±0,05 p<0,01	0,16±0,1 p<0,01
Дистальна реабсорбція натрію, мкмоль/2год	0,63±0,09	0,98±0,24 p<0,05	0,54±0,344 p ₁ <0,05	1,15±0,2 p<0,01	1,65±0,1 p<0,01
Екскреція калію, ммоль/кг за 2 год	0,42±0,03	0,18±0,02 p<0,01	0,69±0,035 p<0,01 p ₁ <0,01	0,17±0,03 p<0,01	0,18±0,02 p<0,01

Примітки:

p – вірогідність різниць порівняно з контролем;

p₁ – вірогідність різниць порівняно з показниками на початку лікування.

Як свідчать дані табл. 2 у хворих, які у режимі хіміотерапії отримували стрептоміцин, деякі показники функції нирок вірогідно погіршувались у порівнянні з їх значеннями до лікування.

Під впливом стандартної поліхіміотерапії, яка включала стрептоміцин, достовірно зменшувалась реабсорбція води (на 22%). Показники транспорту калію також змінились під впливом лікування з включенням стрептоміцину — якщо до початку лікування екскреція калію була зниженою як і його концентрація в сечі, то в кінці інтенсивної фази лікування вона вірогідно збільшилась, що потенційно загрожує втраті калію з сечею та розвитку гіпокаліємії. У пацієнтів, які лікувались стандартним режимом хіміотерапії без стрептоміцину подальшого заглиблення порушених показників функції нирок не спостерігали.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у хворих на туберкульоз під впливом стандартної поліхіміотерапії із включенням стрептоміцину в цілому зазнавала подальшої активації. Так, активність ангіотензин-конвертуючого ферменту зростала на 23,6% порівняно з її початковим рівнем ((25,71±1,82) нг/мл/год проти (20,80±1,33) нг/мл/год, $p < 0,05$), таким чином перевищуючи контроль у 2,5 раза ((25,71±1,82) нг/мл/год проти (10,10±0,4) нг/мл/год, $p < 0,01$). Рівень активності реніну плазми збільшувався відносно контролю у 2,6 раза, перевищуючи таким чином початковий рівень на 38,1% ((1,16±0,05) нг/мл/год проти (0,84±0,56) нг/мл/год, $p < 0,05$).

Відбувалося зростання плазмової концентрації ангіотензину II відносно такої на початку лікування на 27,5% ((18,92±1,35) пг/мл проти (14,84±0,78) пг/мл, $p < 0,05$), і вдвічі порівняно з показником у контролі (9,47±0,66 пг/мл). Динаміка концентрації альдостерону в плазмі крові характеризувалася зростанням до рівня, що перевищував контрольний у 1,8 раза ((370,19±20,5) пг/мл проти (172,7±12,1) пг/мл, $p < 0,01$) та показники на початку лікування на 20,1% ((370,19±20,5) пг/мл проти (308,0±17,7) пг/мл).

Параметри ацидо- та амоніогенезу під впливом стандартної хіміотерапії, яка включала стрептоміцин, погіршувались, про що свідчить достовірне зниження екскреції титрованих кислот як відносно контролю (на 59,6%), так і відносно початкового рівня (у 2,5 раза), а також екскреції аміаку – у 1,6 раза порівняно з контролем та у 1,2 раза порівняно з початковим рівнем (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика кислотовидільної функції нирок у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень у динаміці стандартної хіміотерапії (M±m)

Показники	Значення показника в групах обстежених				
	Здорові n=21	Режими хіміотерапії			
		2HRSZ (n=24)		2HRZE (n=25)	
		На початку лікування	В кінці інтенсивної фази	На початку лікування	В кінці інтенсивної фази

Показники	Значення показника в групах обстежених				
	Здорові n=21	Режими хіміотерапії			
		2HRSZ (n=24)		2HRZE (n=25)	
		На початку лікування	В кінці інтенсив-ної фази	На початку лікування	В кінці інтенсив-ної фази
Екскреція титрованих кислот, ммоль/кг за 2 год	0,53±0,05	0,27±0,03 p<0,05	0,10±0,04 p<0,01 p ₁ <0,01	0,25±0,01 p<0,05	0,21±0,03 p<0,01
Екскреція аміаку, ммоль/кг за 2 год	0,83±0,05	0,52±0,09 p<0,01	0,45±0,1 p<0,01	0,49±0,05 p<0,01	0,42±0,06 p<0,01
Амонійний коефіцієнт, ум.од.	1,7±0,13	2,64±0,75	5,27±1,9 p ₁ <0,02	2,3±0,86	2,27±1,7

Примітки:

p – вірогідність різниць порівняно з контролем;

p₁ – вірогідність різниць порівняно з показниками на початку лікування.

Важливо відмітити, що екскреція титрованих кислот знижувалася сильніше, ніж аміаку, що свідчить про переважне порушення у проксимальних відділах нефрону.

Вплив комплексу поліхіміотерапії та патогенетичного лікування на функціональні показники нирок у хворих на туберкульоз в різні фази специфічного запалення ми оцінювали наприкінці інтенсивної фази в пацієнтів основної групи у порівнянні з таким ж показниками у хворих контрольної групи, в яких лікування проводили за стандартною методикою 4-компонентної хіміотерапії за 1-ю категорією без застосування патогенетичних методів.

Параметри екскреторної функції нирок у відповідь на застосування препаратів патогенетичної терапії переважно зростали. Зокрема, концентрація креатиніну в сечі набувала контрольного значення, зростаючи відносно рівня на початку лікування у 1,97 раза ((19,2±1,04) ммоль/л проти (9,7±1,44) ммоль/л, p<0,001) і перевищуючи аналогічний показник після стандартної хіміотерапії на 29,7% ((19,2±1,04) ммоль/л проти (14,8±0,84) ммоль/л, p<0,05). Зросла до контрольного рівня швидкість клубочкової фільтрації, перевищуючи значення показника на початку лікування у 2,1 раза ((126,8±2,72) мл/хв проти (60,0±3,24) мл/хв, p<0,001), а аналогічний показник після стандартного лікування – на 45,9% ((126,8±2,7) мл/хв проти (86,9±3,2) мл/хв, p<0,001). Контрольного рівня досягла також реабсорбція води.

Концентрація іонів натрію в сечі достовірно не змінювалась як відносно контролю, так і відносно початкового рівня, але перевищувала аналогічний показник після стандартного лікування на 20,2% ((65,2±3,8) ммоль/л проти (54,2±2,24) ммоль/л, p<0,05). Не змінювалась відносно рівня на

початку лікування і екскреція натрію за 2 години, залишаючись нижчою за контроль на 36,6% ((65,2±3,8) ммоль/л проти (89,1±5,03) ммоль/л, $p < 0,05$) та перевищуючи показник після стандартного лікування на 20,3% ((65,2±3,8) ммоль/л проти (54,2±2,24) ммоль/л, $p < 0,05$).

Характерним було повернення показників проксимальної та дистальної реабсорбції до контрольних значень. Проксимальна реабсорбцію іонів натрію при цьому зросла у 1,95 раза (з (0,24±0,02) ммоль/2год до (0,47±0,04) ммоль/2год, $p < 0,05$), а дистальна – у 1,5 раза знизилась (з (1,01±0,1) мкмоль/2год до (0,69±0,1) мкмоль/2год, $p < 0,05$) на відміну від контрольної групи, де ці показники не зазнали вірогідних змін (відповідно (0,25±0,05) ммоль/2год проти (0,26±0,04) ммоль/2год, $p > 0,05$; та (1,12±0,28) мкмоль/2год проти (1,61±0,21) мкмоль/2год, $p > 0,05$).

Зміни параметрів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та вільного оксипроліну під впливом комплексного лікування носили однонаправлений характер, зазнаючи загалом суттєвого зниження. Вплив патогенетичного лікування на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему відзначався нормалізацією плазмових концентрацій ангіотензину II та альдостерону, тоді як в контрольній групі значення цих показників не досягали контрольних значень (відповідно (10,45±0,55) пг/мл проти (18,92±1,35) пг/мл, $p < 0,001$ та (198,91±11,85) пг/мл проти (370,19±14,7) пг/мл, $p < 0,001$). Зазначене можна пояснити нормалізацією проксимальної та дистальної реабсорбції натрію. Відповідно необхідність у компенсаторному механізмі із активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи стає меншою [Франгулян Р.Р., 2000]. Спостерігається також нормалізація рівня оксипроліну, що може свідчити про гальмування фіброзогенезу у легеневій тканині внаслідок зменшення впливу ангіотензину II [Шараев П.Н., 1997].

Окрім концентрації ангіотензину II та альдостерону, зазнавала нормалізації й активність реніну плазми ((0,41±0,05) нг/мл/год проти (0,44±0,03) нг/мл/год у здорових). В контрольній групі рівень реніну не досягав контрольного рівня (1,22±0,01) нг/мл/год проти (0,44±0,03) нг/мл/год, $p < 0,001$).

Ефективність та переносимість лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз, ускладнений ренальною дисфункцією, ми оцінювали в контрольованому дослідженні, з порівнянням результатів хіміотерапії хворих, яким призначали стандартну хіміотерапію (група порівняння) з результатами пацієнтів, у яких додатково до хіміотерапії застосовували патогенетичні препарати протягом інтенсивної фази хіміотерапії (основна група).

В результаті комплексного лікування, яке застосовувалась в основній групі, клінічні прояви хвороби зникали швидше — в середньому через (1,04±0,2) міс, ніж у контрольній групі — через (1,7±0,1) міс, $p < 0,05$. Нормалізація показників загально-клінічного аналізу крові (кількості лейкоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули, гематологічного показника інтоксикації) у хворих основної групи відбувалась через (26,5±4,3) днів, контрольної — через (38,9±3,8) днів, що вірогідно відрізнялось, $p < 0,05$.

В табл. 5 наведені результати хіміотерапії хворих на туберкульоз.

Таблиця 5

Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз, ускладнений ренальною дисфункцією на кінець 6 місяця хіміотерапії

Показники ефективності лікування	Групи хворих			
	Основна n=48		Контрольна n=46	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Зникнення клінічних симптомів	48	100,0	40	86,6*
Розсмокування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях	46	95,8	40	86,6
Припинення бактеріовиділення	42	87,5	37	80,4
Загоєння каверн	39	81,3	28	60,9*

Примітка. * Міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < ,05$.

На кінець 6 міс основного курсу хіміотерапії (стандартна тривалість) у хворих основної групи досягли більш високих результатів лікування, ніж у пацієнтів контрольної групи — припинення бактеріовиділення у 87,5 % проти 80,4%, хоча різниця показників вірогідно не відрізняється. Зникнення клінічних проявів хвороби та загоєння каверн відзначалося вірогідно частіше у хворих основної групи — відповідно у 100 % та 81,3 % проти 86,6 % та 60,9 % у пацієнтів контрольної групи, $p < 0,05$. Розсмокування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях було також частіше у пацієнтів основної групи ніж контрольної, хоча відмінність не була вірогідною — 95,8 % проти 86,6 %.

Середній термін припинення бактеріовиділення у хворих основної групи складав $(3,2 \pm 0,7)$ міс, в контрольній — $(3,6 \pm 0,7)$ міс, що вірогідно не відрізнялось. В обох групах терміни припинення бактеріовиділення значно перевищують стандартну тривалість інтенсивної фази, впродовж якої звичайно досягають припинення бактеріовиділення [WHO, 2002]. За 2 місяці хіміотерапії (стандартний термін інтенсивної фази) бактеріовиділення припинялося лише у 20 (36,6%) хворих основної групи та у 12 (24,5%) — контрольної, у решти хворих бактеріовиділення припинялось через 3,4, 5, 6 та навіть 8 місяців.

В обох групах повільно спостерігалось загоєння каверн. Порожнини деструкції загоювались відповідно впродовж $(5,44 \pm 0,55)$ та $(6,6 \pm 0,56)$ міс. В контрольній групі загоєння каверн відбувалось більш повільними темпами, хоча значення показників вірогідно не відрізнялись через великий діапазон термінів загоєння каверн (від 2 до 12 міс). В контрольній групі на кінець 6 міс основного курсу хіміотерапії каверни загоїлись лише в 60,6 % пацієнтів.

Враховуючи те, що на кінець 6 міс у значної кількості хворих контрольної групи не

відбулося загоєння каверн, основний курс хіміотерапії продовжували до загоєння каверн або стійкої стабілізації туберкульозного процесу [34].

Результати лікування на кінець року спостереження за хворими наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз, ускладнений ренальною дисфункцією на кінець року спостереження

Показники ефективності лікування	Групи хворих			
	Основна n=48		Контрольна n=46	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Припинення бактеріовиділення	46	95,8	41	89,1
Загоєння каверн	43	89,6	40	86,9

Як свідчать дані табл. 6 результати лікування хворих основної та контрольної групи поліпшилися та майже зрівнялися на кінець року спостереження. В 4 пацієнтів основної групи та в 4 пацієнтів контрольної групи бактеріовиділення припинилось після 6 міс. Подальше загоєння каверн (після 6 міс) відбулося відповідно в 4 та 12 пацієнтів, що вірогідно відрізнялося, $p < 0,05$.

Хоча в цілому на кінець року спостереження результати лікування хворих на туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією, виявилися високими, слід зазначити, що вони були досягнуті в значно триваліші терміни, ніж передбачено стандартними режимами хіміотерапії, що слід враховувати при розрахунках потреби в протитуберкульозних препаратах.

Проте патогенетичне лікування сприяло більш високим результатам протитуберкульозної хіміотерапії, про що свідчить вищий показник припинення бактеріовиділення та загоєння каверн на кінець стандартної тривалості основного курсу хіміотерапії, менший час загоєння порожнин деструкції та розсмоктування ділянок інфільтрації в легеневій тканині.

Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих основної і контрольних груп зустрічались наступні: диспепсичні (нудота, зниження апетиту) у 4 (8,3 %) та 6 (13,0%) відповідно ($p > 0,05$); неврологічні (головний біль, запаморочення, болі в кінцівках) у 5 (10,4 %) та 4 (8,6%) ($p > 0,05$); гепатотоксичні (підвищення АЛТ) у 5 (10,4 %) та 4 (8,6 %) ($p > 0,05$); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри) у 4 (8,3 %) та 3 (6,5 %) ($p > 0,05$); серцево-судинні (болі в області серця, гіпертензія, гіпотензія, тахікардія) у 4 (7,3 %) та 10 (21,7 %) ($p > 0,05$), нефротоксичні (протеїнурія, циліндрурія) у 2 (4,3 %) пацієнтів контрольної групи ($p > 0,05$). В одного хворого могло бути по 2-3 побічні реакції.

У більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни препарату, який викликав ці прояви, крім 2 випадків нефротоксичності.

В основній групі, де застосовували патогенетичні методи лікування було менше побічних реакцій, ніж в контрольній — 9 (18,7 %) проти 12 (26,1 %), хоча значення показників вірогідно не відрізнялись, $p > 0,05$.

Найкращу переносимість виявив етамбутол — з 94 хворих, які завершили основний курс хіміотерапії, в жодному випадку не було побічних реакцій. Однаково помірну кількість побічних реакцій викликали ізоніазид, рифампіцин та піразинамід (12,3-17,0 %). Найгіршу переносимість виявив стрептоміцин, який викликав побічні реакції у 18 (38,3 %) хворих, у тому числі різко виражені — у 2 (4,3 %). Найчастіше від стрептоміцину виникали серцево-судинні побічні реакції у вигляді тахікардії та підвищення артеріального тиску. Проведені дослідження переносимості різних режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз з ренальною дисфункцією та їх впливу на функціональні показники легень та нирок дозволяють обґрунтувати застосування режиму без аміноглікозидів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі сучасної фтизіатрії — підвищення ефективності лікування вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень шляхом своєчасної діагностики та усунення проявів ренальної дисфункції, що дозволило на 24% підвищити ефективність лікування туберкульозу та на 17% покращити переносимість протитуберкульозних препаратів у порівнянні з існуючими методами.

1. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з вираженим інтоксикаційним синдромом, інтенсивними процесами вільно-радикального окислення ліпідів виявлена дисфункція канальцевого відділу нефрону, яка проявлялася зниженням реабсорбції води, екскреції натрію, проксимальної реабсорбції іонів натрію та підвищенням дистальної реабсорбції іонів натрію, гіпернатріємією та обмеженням секреції кислот та аміаку.

2. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з вираженим інтоксикаційним синдромом, інтенсивними процесами вільно-радикального окислення ліпідів виявлено порушення функції зовнішнього дихання, що проявляється помірним зниженням ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₅₀, МОШ₇₅.

3. У хворих на туберкульоз легень з дисфункцією канальцевого відділу нефрону відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що проявляється підвищенням рівня реніну, ангіотензину II та ангіотензин-конвертуючого ферменту майже в 2-3 рази у порівнянні з контрольними рівнями у здорових та істотним зростанням концентрації вільного оксипроліну крові.

4. Стандартна хіміотерапія протягом інтенсивної фази призводить до покращення функціональних показників нирок та легень але не усуває виявлені на початку лікування зрушення. Режим хіміотерапії з включенням стрептоміцину призводить до заглиблення порушень функціональних показників зовнішнього дихання; екскреторної функції нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації, концентраційної здатності нирок та реабсорбції води, параметрів кислотовидільної функції нирок), що проявляється пригніченням натрій-залежних процесів амоніо- та ацидогенезу; підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із прискоренням продукції вільного оксипроліну плазми крові.

5. Патогенетичне лікування із застосуванням реосорбілакту, „Протефлазиду” та „Апітоніку” сприяло зменшенню проявів ренальної дисфункції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Вплив патогенетичного лікування проявлявся істотним підвищенням концентраційної здатності нирок, швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції води, нормалізації проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, покращенням кислотовидільної функції нирок за рахунок зниження амоніогенезу та зниженням рівнів показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з нормалізацією рівня оксипроліну.

6. У хворих на вперше діагностований туберкульоз, ускладнений ренальною дисфункцією, терміни припинення бактеріовиділення значно подовжені — $(3,6 \pm 0,7)$ міс. За 2 місяці хіміотерапії (стандартний термін інтенсивної фази) бактеріовиділення припинилося у 24,5 %.

7. Ефективність стандартної хіміотерапії на кінець 6 місяця у хворих з ренальною дисфункцією знижена, припинення бактеріовиділення досягли у 80,4 % хворих, загоєння каверн у 60,9 %. У 26,1 % хворих каверни загоїлись після 6 міс хіміотерапії. Патогенетичне лікування із застосуванням реосорбілакту, „Протефлазиду”, „Апітоніку” дозволило підвищити результати хіміотерапії на 7,1% за припиненням бактеріовиділення та на 20,4 % – за загоєнням каверн.

8. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією, спостерігається висока частота побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів I ряду (від 18,7 % при застосуванні патогенетичних препаратів до 26,1 % при ізольованій хіміотерапії). Найгіршу переносимість виявив стрептоміцин, який викликав побічні реакції у 38,3 % хворих, у тому числі різко виражені — у 4,3 %. З них найбільш поширеними були серцево-судинні та нефротоксичні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень рекомендується застосовувати патогенетичні препарати, які мають дезінтоксикаційні, антиоксидантні властивості. Такими препаратами є реосорбілакт, „Протефлазид”, „Апітонік”.

2. Реосорбілакт призначають в дозі 200,0 мл внутрішньовенно крапельно 3 рази на

тиждень протягом 4 тижнів на початку лікування.

3. „Протефлазид” призначають усередину у краплях, нанесених на грудочку цукру (або хліб) за такою схемою: 1-й тиждень – по 5 крапель 3 рази на добу, 2-3 тиждень – по 10 крапель 3 рази на добу, 4 тиждень – по 8 крапель 3 рази на добу. „Протефлазид” застосовують у комбінації з реосорбілактом на початку лікування.

4. „Апітонік” призначають усередину 2 рази на день у вигляді порошку по 2,5 г, який розчиняють у склянці теплої води, протягом наступного другого місяця лікування після завершення курсу реосорбілакту та „Протефлазиду”.

5. У хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз з функціональними порушеннями нирок слід утримуватись від призначення стрептоміцину у режимі хіміотерапії. Слід застосовувати режим 2HRZE4HR.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сливка В.І., Самараш В.С., Кузьмін М.М., Сливка Ю.В. Вплив протефлазиду на функцію зовнішнього дихання, вміст у плазмі крові та кріоконденсованому експіраті тахікінінів та ейкозаноїдів у хворих на дисемінований туберкульоз легень // Клін. та експерим. патол. – 2004. – №1. – С. 71-74. Дисертантом здійснено підбір хворих, їх клініко-лабораторне обстеження, забір матеріалу, статистичну обробку даних, написання тексту статті.
2. Кузьмін М.М. Динаміка показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежно від фази патологічного процесу у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень за умов стандартної хіміотерапії // Медична хімія. – 2005. – № 1. – С. 25-29.
3. Кузьмін М.М. Вплив диференційованого патогенетичного лікування на показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежно від фази патологічного процесу у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень // Галицький лікарський вісник. – 2005. – №1. – С. 13-16.
4. Кузьмін М.М. Функціональний стан нирок у хворих з тяжкими формами вперше дагностованого туберкульозу легень // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 46-50.
5. Сливка В.І., Кузьмін М.М., Самараш В.С. Застосування препарату “Протефлазид” у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень // ”Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом.” Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 3-4 листопада 2005 р. - Чернівці: Колір- Друк, 2005.- С. 90-91
6. Нирковий транспорт іонів натрію у хворих на деструктивний туберкульоз легень залежно від фази туберкульозного запалення / М.М.Кузьмін, В.І.Сливка, Ю.В.Сливка, А.В.Бойко // ”Сучасні

методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом". Матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю 3,4 листопада 2005р.-Чернівці: Колір-друк,2005.-С.73-74.

7. Пат. 51230 Україна, МКИ А61В10/00. Спосіб діагностики пошкодження S₃-сегментів проксимальних відділів нефрону: Пат. 51230 Україна, МКИ А61В10/00 / Р.І. Майкан, Я.М. Васильчишин, Ю.Є. Роговий, Б.І. Шумко, С.П. Бродовський, С.В. Нікітаєв, М.М. Кузьмін (Україна). – № 2002020919; Заявл. 05.02.2002; Опубл. 15.11.2002, Бюл. № 11, 2002 р.

АНОТАЦІЯ

Кузьмін М.М. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, Київ, 2006.

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії — підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. На основі вивчення біохімічного стану кріоконденсованого експірату видихаємого повітря, показників функції зовнішнього дихання, екскреторної, кислотовидільної функції нирок, ниркового транспорту іонів натрію та калію, показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та оксипроліну плазми крові у хворих на туберкульоз визначені прояви ренальною дисфункції, які не зникають під впливом стандартної хіміотерапії. Режим хіміотерапії з включенням стрептоміцину призводить до заглиблення порушень функціональних показників зовнішнього дихання та нирок. Ефективність хіміотерапії у хворих з ренальною дисфункцією знижена, припинення бактеріовиділення досягли у 80-71 % у середньому за 2,9-3,8 міс, загоєння каверн у 75-53% за 4,9-5,5 міс. Патогенетичне лікування із застосуванням реосорбілакту, „Протефлазиду”, „Апітоніку” дозволило підвищити результати хіміотерапії на 19% за показником загоєнням каверн.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, ренальна дисфункція при туберкульозі, ефективність лікування туберкульозу.

ABSTRACT

Kuzmin N.M. Treatment patients with newly detected pulmonary tubercrulosis complicated by pulmo-renal dysfunction. – Manuscript.

Thesis for conferring the scientific degree of candidate of medical science on specialty 14.01.26 — phthysiology. – Institute phthysiology and pulmonology named by F.G. Yanovsky of Academy of medical science of Ukraine, Kiev, 2006.

The dissertation deals with the current task of phthysiology — improvement of efficacact of treatment patients with newly detected pulmonary tuberculosis. On the basis of study of biochemical data of crio-condensation of expiration, lung function, data of excretion and acid-excretion of renal function, renal transport of sodium and potassium, data of renin-angiotensin-aldosteron system and level of blood oxiprolinum it were established features of pulmo-renal dysfunction, which were not removed under standard chemotherapy. Regimen with streptomycin made worse features of pulmo-renal dysfunction. Efficacy of chemotherapy of this patients was decreased, sputum conversion was achieved in 80-71 % cases for 2,9-3,8 months, healing of caverns — in 75-53% for 4,9-5,5 months. Reosorbilact, “Proteflazid”, “Apitonic” inreased results on 22% for healing of caverns.

Key words: newly detected pulmonary tuberculosis, renal dysfunction in tuberculosis patients, efficacy of tuberculosis treatment.

АННОТАЦИЯ

Кузьмин Н.М. Лечение больных с впервые выявленным туберкулезом легких, осложненным ренальной дисфункцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины, Киев, 2006.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии — повышению эффективности лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Были изучены биохимические показатели криоконденсированного экспирата выдыхаемого воздуха, показатели функции внешнего дыхания, экскреторная, кислото-выделительная функции почек, почечный транспорт натрия и калия, показатели ренин-ангиотензин-альдестероновой системы и оксипролина плазмы крови у больных туберкулезом.

Контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование включало 104 больных с впервые выявленным туберкулезом легких и 28 здоровых добровольцев.

У больных с впервые выявленным туберкулезом легких и распространенным деструктивным процессом в легких, интенсивными процессами свободно-радикального окисления липидов и иммунопатологическими гуморальными реакциями обнаружены сочетанные нарушения функции внешнего дыхания, бронхиальной проходимости, экскреторной, натрий-транспортной, кислото-выделительной функции почек, что можно обозначить как пульмо-ренальная дисфункция.

Нарушение функции внешнего дыхания у больных с деструктивным туберкулезом легких проявлялось умеренным снижением жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду, обструкцией проксимальных и дистальных отделов бронхов, которые сочетались с одновременным снижением концентрационной способности почек, скорости клубочковой фильтрации, торможением проксимальной и увеличением дистальной реабсорбции ионов натрия, а также существенным ограничением амонио- та ацидогенеза. Установленные взаимосвязи подтверждены регрессионным корреляционным анализом.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с деструктивным туберкулезом легких является проявлением реализации механизма тубуло-гломерулярной обратной связи в ответ на нарушение процессов проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает усиление процессов фиброгенеза, о чем свидетельствует значительное возрастание концентрации свободного оксипролина крови.

Стандартная химиотерапия с применением 4-компонентного режима не устраняет проявления пульмо-ренальной дисфункции. Режим химиотерапии с включением стрептомицина приводит у углублению нарушений функциональных показателей внешнего дыхания (обструкции как проксимальных, так и дистальных отделов бронхов); экскреторной функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек и реабсорбции воды), что является проявлением дисфункции канальцевого отдела нефрона; параметров кислото-выделительной функции почек, что проявляется угнетением натрий-зависимых процессов амонио- и ацидогенеза; повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с ускорением продукции свободного оксипролина плазмы крови, что является косвенным свидетельством усиления синтеза соединительной ткани в ответ на ее деструкцию у данной группы пациентов.

Влияние патогенетического лечения (реосорбилакта, “Протефлазида”, “Апитоника”) проявлялось улучшением и нормализацией большинства показателей функции внешнего дыхания. Бронхиальная проходимость существенно улучшалась, кроме сохранения умеренных нарушений по обструктивному типу на уровне мелких бронхов. Под влиянием патогенетического лечения существенно повышалась концентрационная способность почек, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбции воды, снижалась проксимальная реабсорбция ионов натрия с существенным возрастанием абсолютной и дистальной реабсорбции; улучшилась кислотовыделительная функции почек и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в крови нормализовался уровень оксипролина.

Эффективность химиотерапии у больных с ренальной дисфункцией снижена, прекращение бактериовыделения достигли у 80-71 % больных в среднем за 2,6-3,8 мес, заживления каверн — у

75-53,8% за 4,9-5,5 мес, неудачу лечения регистрировали у 14-20% больных. Патогенетическое лечение с использованием дезинтоксикационных, антиоксидантных, иммуностропных препаратов (реосорбилакта, „Протефлазида”, „Апитоника”) позволило повысить результаты химиотерапии на 9% по прекращению бактериовыделения и на 22% — по заживлению каверн.

У больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, осложненным ренальной дисфункцией, наблюдается высокая частота побочных реакций от противотуберкулезных препаратов I ряда — от 16% при использовании патогенетических средств до 34% при изолированной химиотерапии. Наихудшую переносимость показал стрептомицин, который вызывал побочные реакции у 40,4% больных, в том числе резко выраженные — у 7,7%. Из них наиболее распространенными были сердечно-сосудистые, вестибуло-ототоксические и нефротоксические побочные эффекты.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, пульмо-ренальная дисфункция при туберкулезе, показатели функции почек, эффективность лечения туберкулеза.

Підписано до друку 27.09.2006 р. Формат 60Ч90/16.

Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 40.

“Видавництво “Науковий світ””[®]

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Боженка, 17, оф. 504.

200-87-13, 200-87-15, 8-050-525-88-77