

Matsegora N. A., Beseda Ya. V., Leonenko-Brodetska O. M., Lekan O. Ya. Аналіз причин порушення функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (огляд літератури, спостереження авторів) = 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) = Анализ причин нарушения функционального состояния почек у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (обзор литературы, наблюдения авторов). 2016;6(11):657-679. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.209922>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4082>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).  
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2016;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 02.11.2016. Revised 22.11.2016. Accepted: 30.11.2016.

**АНАЛІЗ ПРИЧИН ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У  
ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ  
(огляд літератури, спостереження авторів)**

**Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа, О. М. Леоненко-Бродецька, О. Я. Лекан**

**Одеський національний медичний університет**

**ANALYSIS OF THE CAUSES OF VIOLATIONS OF THE FUNCTIONAL STATE OF  
KIDNEYS IN PATIENTS WHICH FOR THE FIRST TIME DIAGNOSED OF  
PULMONARY TB**

**(literature review, observation of the authors)**

**N. A. Matsegora, Ya. V. Beseda, O. M. Leonenko-Brodetska, O. Ya. Lekan**

**Odessa National Medical University**

**Summary**

On the basis of review of literature, it is shown that forming of functional violations of organs of the system of detoxication and elimination for the patients for the first time diagnosed of pulmonary tuberculosis results in a necessity to diminish the dose of preparations, and in a number of cases, to interrupt setting of tuberculate antibiotics, that not only reduces quality of treatment but also results in forming of drug-resistant forms of tuberculosis.

We are inspect 154 patients with for the first time diagnosed of pulmonary tuberculosis that acted on treatment in an active phase in the Odessa regional clinical tubercular hospital in 2011-2015. On a background the course of specific tuberculate antibiotics therapy was differentiated appointed patients L-arginine and silibinin depending on the level of microalbuminuria. It allowed to warn forming of proof disorders from the side of buds and liver, created possibility of realization of complete adequate antibacterial course of antiphthisic etiotropic therapy, to improve quality treatment of patients tuberculosis, bring down frequency of cases of interruptions in treatment, as one of leading reasons of forming of resistant forms of tuberculosis.

**Key words: for the first time diagnosed of pulmonary TB, microalbuminuria, organs of detoxification and elimination.**

**АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ  
(обзор литературы, наблюдения авторов)**

**Н. А. Мацегора, Я. В. Беседа, О. М. Леоненко-Бродецкая, О. Я. Лекан**

**Одесский национальный медицинский университет**

**Резюме**

На основании обзора литературы показано, что формирование функциональных нарушений органов системы детоксикации и элиминации у больных ВДТБ легких приводит к необходимости уменьшать дозу препаратов, а в ряде случаев, прерывать назначение противотуберкулёзных антибиотиков, что не только снижает качество лечения, но и приводит к формированию химиорезистентных форм туберкулёза.

Нами обследовано 154 больных с ВДТБ легких, которые поступали на лечение в активной фазе в Одесскую областную клиническую туберкулезную больницу в 2011-2015 годах. Пациенты находились в возрасте от 23 до 60 лет; преобладали мужчины (65,6%). На фоне курса специфической антибактериальной противотуберкулезной терапии больным дифференцированно назначались цитопротекторы L-аргинин и силибинин в зависимости от уровня микроальбуминурии. Это позволило предупредить формирование стойких расстройств со стороны почек и печени, создало возможность

проведення повного адекватного антибактериального курсу протитуберкульозної етиотропної терапії, покращить якість лікування хворих туберкульозом, знизить частоту випадків переривів в лікуванні, як одну з ведучих причин формування резистентних форм туберкульоза.

**Ключевые слова:** **впервые диагностированный туберкулез легких, микроальбуминурия, органы детоксикации и элиминации.**

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 ще до 200 мільйонів [20, 23, 39, 44-47]. В Україні в 2015 році на обліку знаходилося 30151 хворий із різними формами туберкульозу, серед яких число бактеріовиділювачів досягло 59.2 % [35, 47], це пояснює складність епідеміологічної ситуації, оскільки зберігається високий рівень безпеки заражуваності значної 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 його [42, 43].

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 [2, 6, 8, 10, 15, 16, 23, 27-29, 30, 33, 36, 38, 42].

Порушення функціонального стану нирок у хворих на ВДТБ легень може розвиватися внаслідок: а) наявності факторів ризику для реалізації генетичної прихильності до патології нирок похідно, до захворювання на туберкульоз (12,4%); б) під впливом перебігу туберкульозної інфекції (специфічні та неспецифічні реакції); в) у наслідок нефротоксичної та/або гепатотоксичної дії призначеної багатокomпонентної протитуберкульозної терапії (18,4%), г) внаслідок комплексного впливу декількох негативних факторів (48,7%).

До факторів ризику розвитку функціональної патології нирок належать:

1. вроджені вади розвитку; генетичні чинники;
2. артеріальна гіпертензія;

3. тютюнопаління, алкоголізм;
4. наркоманія, токсикоманія;
5. серцева недостатність, ожиріння;
6. анемія;
7. цукровий діабет;
8. нефротоксичні антибіотики, протитуберкульозні хіміопрепарати, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати та ін.;
9. вплив на організм вуглеводнів, гемолітичних отрут, з'єднань бензолу і важких металів [1, 2, 5, 7, 8, 15, 16, 31, 33].

Ризиками розвитку гепатоцелюлярної патології є: алкоголізм, наркоманія, супутні захворювання печінки (вірусні гепатити), антибактеріальні, протитуберкульозні хіміопрепарати та ін. [3, 6, 7, 10, 11, 18, 19, 21, 22, 27-29, 36, 38, 42].

Проведення молекулярно-генетичних досліджень щодо варіантів генотипів за генами GSTM1, GSTT1 та NAT2\*2\*5, NAT2\*2\*6, NAT2\*2\*7 дозволило виявити гени «прихильності» щодо ризику розвитку функціональних змін нирок [6, 7, 8, 9, 18], а генів CYP2E1 та NAT2 – до функціональних розладів печінки [2, 3, 4, 32, 34, 48].

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 перекісного окислення ліпідів, формуванням імунологічної відповіді [12, 13, 14, 17, 24, 25, 26, 41]. 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 виникненню численних порушень функціонування останньої [7, 8, 9, 18].

Поряд із тим, за даними авторів [12, 15, 16, 17, 19, 26, 41], 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 протікає при різних захворюваннях, в основі чого також лежить неспроможність локальних бар'єрів з подальшою генералізацією захисних реакцій організму.

Суттєвим фактором ризику ураження сечовидільної та гепатобіліарної системи є призначення протитуберкульозної терапії (ПТТ), яка відноситься до потенційно ятрогенної категорії [9, 23, 27, 29, 42].

Згідно до Наказу МОЗ України від 04.09.2014 року № 620 [40], 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 з послідуною підтримуючою терапією до 6 – 12 міс. Враховувати можливість виникнення хіміорезистентності у мікобактерій туберкульозу на призначену антибактеріальну терапію лікування продовжується до 20 місяців. Слід відзначити, що однією із частих (11-12%) причин відмови від лікування чи перервам у ньому є поява скарг на дизурічні явища (8%), біль у попереку, погіршення самопочуття, гіркоту у горлі, жовтяницю (12%), біль у правому підребер'ї та ін. [6, 7, 9-11, 18, 19, 21- 23, 27-29, 36, 38, 42].

За Наказом МОЗ України [40], 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, інтоксикаційний психозів, порушення чутливості, м'язових посмикувань аж до судом, ураження мотонейронів до можливого порушення функції дихальної мускулатури. Відносно

інших органів і систем ПР ізоніазиду звертають на себе увагу вплив 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, підйом системного та легеневого артеріального тиску [23, 27, 28]. 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 відзнаки ще відсутні [2, 36, 42].

Використання рифампіцину при лікуванні хворих на ВДТБ легень також може призводити до токсичного ураження гепатоцитів з порушенням білкової та ферментоутворюючої функцій. По даним авторів [29, 38], у 2% хворих розвиваються гепатотоксичні реакції, у 14% - транзиторне підвищення рівня трансаміназ і білірубину 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, розпливчастість). Етамбутол впливає на центральну і периферичну нервову систему - хворі відзначають виникнення головних болів, слабкість, парестезії, судоми, порушення орієнтації, відчуття оніміння [9, 23, 27, 28].

Застосування піразинаміду може привести до виникнення цілого ряду побічних реакцій у 1-10% хворих на ВДТБ легень [23, 27, 28, 31]. Алергічні ПР за типом ідіосинкразії маніфестують у вигляді свербіжу, шкірних висипань, нудотою, яка може доходити до блювоти. ПР при дії на нервову систему можуть бути причиною до підвищеної збудливості, порушення сону, 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 [7, 8, 11, 15, 16].

Згідно спостереженням 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% [23].

За даними МОЗ України, прояви ПР препаратів відмічені за частотою: етамбутолу - 5,8%, ізоніазиду - 13,5%, рифампіцину - 24,9% та піразинаміду - 33,1% [40, 42]. У зв'язку з розвитком виразних ПР у хворих на туберкульоз, погіршенням функціонування систем детоксикації, елімінації та інших ускладнень лікувального процесу, виникає необхідність зміни схем лікування або відмови від подальшого використання де яких ПТП, або хворі самі відмовляються від продовження призначеного курсу лікування, що приводить до формування більш тяжких, хіміорезистентних форм ТБ [20, 46].

Дослідженнями авторів [1, 3, 5, 7, 8, 15, 16, 31, 6, 7, 10, 11, 18, 19, 21, 22, 27-29, 36, 38, 42] 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. Метаболізовані фракції препаратів часто мають більш виражену токсичність та тривалу циркуляцією їх високих концентрацій [23, 57, 58, 59]. Це на прикладі ізоніазиду було підтверджено у роботі професорів В. Й. Кресюна, П. Б. Антоненко 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) [2, 3].

У експериментальних роботах [1] були досліджені 2 групи морських свинок, яким призначали п'ять протитуберкульозних препаратів: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол та два протитуберкульозних препарати: ізоніазид і рифампіцин. У результаті дослідження морфологічних змін в тканинах нирок показали, що в морських свинок обох груп тканина епітелію звивистих каналців була набряклою в 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 і синтетичних функцій.

Схожі результати були отримані в дослідженнях інших авторів [5]. У щурів, на тлі курсового прийому рифампіцину і гентаміцину пошкодження на рівні каналців і

клубочків нирок з'явилися зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, процесів реабсорбції і протеїнурією, зменшенням осмотичного розбавлення сечі. Дослідники припускають, що розвиток тубулярних дисфункцій пов'язаний з надмірною концентрацією препарату в просвіті канальців нирок. При оцінці клінічної специфіки реакцій нирок на токсичну дію антибіотиків було встановлено, що найменше порушується кислотно-видільна функція, а найбільш змінюється концентраційна функція, так само порушується транспорт глюкози та реабсорбція альбуміну.

Дослідження співробітників кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології Одеського національного медичного університету (2011-2013) дозволили встановити та прогнозувати формування ускладнень в процесі лікування туберкульозу залежно від наявності поліморфізму за генами NAT2 та GST. Ними зроблений висновок, що гени біотрансформації ксенобіотиків часто є відповідальними за побічні ефекти лікарської терапії, тому, що беруть участь у метаболізмі ліків [1, 3, 4, 6 - 9, 18, 32, 34, 48].

За даними [1, 19, 27] 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 ендцитозу, коли хімічна речовина переноситься до лізосом викликаючи їх ферментативну деградацію і апоптоз, по-друге, заряд базальної мембрани нейтралізується, що є приводом до подальшої альбумінурії. Крім того, можливе пояснення альбумінурії при проведенні ПТТ, яке полягає в тому, що рибосоми мітохондрій під дією ПТП зупиняють ендпродукцію, що приводить до порушення прохідності іонних каналів і розвитку некрозу проксимальних канальців та зниженню процесів зворотного усмоктування електролітів, альбумінів та ін. [3, 5, 6, 8, 16].

Встановлено, що під впливом токсичних речовин (у тому числі й медикаментозних) формується тубуло-інтерстиціальний нефрит (ТІН), який супроводжується ураженнями канальцевої частини нефронів. Для медикаментозно-індукованого ТІН показова мононуклеарна еозинофільна інфільтрація на фоні набряку [19, 27, 47, 49, 53]. Морфологічними ознаками хронічного ТІН є інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами інтерстицію нирок, фіброзом інтерстицію, ділянками тубулярної атрофії та дилатації, наявністю у просвіті канальців 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 ТПН 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. Так, за даними С. Д. Подимової [29], гепатит токсичної етіології супроводжується порушенням структури і функцій печінки, у вигляді жирової дистрофії печінкової тканини і запально-некротичних змін, фіброзуванням. Крім того, є й зворотний зв'язок: причини, що призводять до розвитку стеатозу, нерідко можуть викликати запалення і некроз печінкової тканини, найчастіше ці явища поєднуються з дрібнокрапельним ожирінням.

Про ятрогенні ураження печінки ведеться у роботах [6, 7, 10, 11, 18, 22, 36, 38, 55]. 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 гладкій 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 [22].

За даними досліджень [13, 14, 24, 25, 41] до молекулярних механізмів уражень нирок та печінки лікарськими препаратами належать: 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.

Ліки, що 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, що викликаються препаратами першої групи, визначаються дозою й часом приймання ліків,

розвиваються в більшості осіб. Реакції, що виникають при прийманні препаратів другої групи, не залежать від дози препарату, розвиваються лише в небагатьох осіб, особливо чутливих до цього препарату [19, 27, 29, 47, 49, 53].

Таким чином, формування функціональних порушень органів системи детоксикації та елімінації у хворих на ВДТБ легень має різноманітні походження (рис.1).



Рис.1. Причини порушення функціонального стану нирок та печінки у хворих на ВДТБ легень.

Вищезазначене обґрунтовує доцільність та **актуальність** застосування цитопротекторів в процесі терапії туберкульозу легень з метою попередження або лікування уражень гепаторенальної системи [50, 51, 52].

**Мета дослідження.** Вивчити діагностичну роль мікроальбумінурії як раннього предиктора порушень функціонального стану нирок та розробити диференційовані підходи застосування цитопротекторів в процесі курсового призначення протитуберкульозної хіміотерапії.

**Матеріал та методи дослідження.** Нами проведено обстеження 154 хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень, що знаходилися в активній фазі на початку лікування в Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні у 2011-2016 роках. Пацієнти знаходилися у віці від 23 до 60 років, хворі раннього та середнього дорослого віку склали 76,6%, пізнього зрослого віку 25,4%; переважали чоловіки (65,6%).

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

Серед факторів ризику, що сприяли виникненню туберкульозного процесу, у 41,6% (64 пацієнти) переважали контактні із хворими на туберкульоз; у 39,6% (61 хворий) – курці; в 29,2% (45 обстежених) – погані умови проживання; в 27,9 % (43 осіб) – малозабезпечений соціальний стан, у 27,9% (43 пацієнти) – наявність професійних шкідливих умов, у 13,6% (21 хворий) – відсутність постійної роботи на час захворювання на туберкульоз.

Отже, найважливішим фактором успішності лікування хворих на 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 чи/або лікуванням тих, що вже сформовані.

Найбільш рання (доклінічна) діагностика функціонального стану нирок включала дослідження початкової протеїнурії за рівнем мікроальбумінурії (МАУ), що віддзеркалювало фільтраційні та/або реабсорбційні порушення в них [1, 3, 5, 6, 8, 15, 16].

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

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 (+++)

Рівень МАУ (–) серед всіх 154 досліджених хворих мали 15 (9,7 %); МАУ (+) – 61 (39,6 %), МАУ (++) – 40 (26,0%), МАУ(+++) – 38 (24,7%). Усього із 154 обстежених на ВДТБ легень підвищена МАУ визначалася у 139 хворих, що склало 90,3 %.

Були використані наступні методи обстеження: загальноклінічний, загальнолабораторний, біохімічний, визначення мікроальбумінурії, креатиніну крові й сечі, проба Ребергу аналіз крові на наявність антитіл до ВІЧ, аналіз мокротиння: бактеріоскопічним (на наявність кислотостійких бактерій (КСБ)) та бактеріологічним (на наявність МБТ) методами, визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів, рентгенологічні методи обстеження органів грудної порожнини, електрокардіографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітини, статистичний.

**Результати лікування.** У пацієнтів на ВДТБ легень визначена клінічна суб'єктивна та об'єктивна симптоматика, викликана впливом інтоксикації (77,9 %) та респіраторних (75,0 %) порушень, що підтверджені гематологічними, біохімічними та іншими лабораторними (у першу чергу, бактеріовиділення) показниками, наявністю мікроальбумінурії у 90,3 % поряд із генетичними маркерами прихильності до патології нирок у 61,7 % пацієнтів, які співпадали у 50 % випадків та чим створювалася більш висока загроза розвитку важкого ураження нирок в процесі тривалого курсу протитуберкульозної терапії.

Виявлений зв'язок між ступенем МАУ, патологією печінки та важкістю рентгенологічних форм: ще до лікування МАУ (+++) супроводжувалася наявністю ознак цитолізу гепатоцитів й ознаками внутрішньопечинкового холестазу (ЛГ-4) та переважанням дисемінованих (58,0 %) і деструктивних (54,9 %) форм ВДТБ легень ( $p < 0,05$ ), у той час, як у хворих ЛГ-2 (МАУ+) та ЛГ-3 (МАУ++) ознаки цитолізу гепатоцитів до лікування не спостерігалися, й ці рентгенологічні форми за частотою не перевищували 1/3.

Тобто, ступень порушень функціонального стану нирок та важкість клінічного перебігу туберкульозу є ланками одного ланцюга й тісно взаємопов'язані.

Призначення L-аргініну в якості цитопротектору при мінімальних порушеннях фільтраційної та/або реабсорбційної функції нирок із низьким рівнем підвищення МАУ від 20 до 79 мг/л (+) протягом інтенсивної фази ПТТ сприяло нормалізації функції нирок та підвищенню результатів лікування; при середньому рівні підвищення МАУ від 80 до 149 мг/л (++) більш ефективним був тривалий курс (протягом 6 міс.) L-аргініну ( $p < 0,05$ ); при високому рівні підвищення МАУ від 150 до 300 мг/л (+++), який

супроводжували явища цитолізу гепатоцитів та внутрішньопечинкового холестазу, доцільним стало комбіноване призначення L-аргініну та гепатопротектору силібініну.

На підставі вивчення результатів лікування доведено, що урахування прихованих порушень функціонального стану нирок з метою диференційованого своєчасного застосування нефропротекції (а при наявності показань, і гепатопротекції) у комплексному лікуванні хворих на ВДТБ легень дозволяє попередити формування стійких розладів сечовидільної системи, дає можливість проведення повного адекватного протитуберкульозного курсу етіотропної терапії, підвищити якість лікування, знизити частоту випадків переривів у лікуванні, а тим самим, знизити роль однієї із ланок формування резистентних форм ТБ.

**Висновок.** Визначення диференційованого підходу щодо призначення цитопротекторів забезпечувало пролонгований ефект отриманих позитивних результатів і повинне проводитися з урахуванням клінічного перебігу, а також динаміки рівня МАУ і генної прихильності до патології органів детоксикації й елімінації.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. 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.
2. Антоненко П. Б. Поліморфізм генотипу n-ацетилтрансферази 2 серед хворих на туберкульоз / П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1 (17). – С. 51-55.
3. Бажора Ю. И. Нарушение выделительной функции почек у больных легочным туберкулезом при различных типах GSTM1, GSTT1 и NAT2 / Ю. И. Бажора // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 5. – С. 38-42. (82)
4. Вавилин А. А. Полиморфные варианты генов CYP2E1 и NAT2 побочные эффекты лекарственной терапии туберкулеза / А. А. Вавилин, С. И. Макарова, А. В. Кудряшов, Т. А. Колпакова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2013.– № 1 (Т. XXIII). - Приложение № 40. – С. 50. (101)
5. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс / Гоженко А.И., Доломатов С.И., Лобанов А.К. [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9. - № 2. – С. 101–103.

6. 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.

7. Гайова Л. В. Токсичний вплив протитуберкульозних засобів на життєво важливі органи та дослідження протектної дії піридоксину в разі інтоксикації протитуберкульозними засобами / Л. В. Гайова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 46-55.

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

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

10. 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.

11. 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. (75)

12. 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.

13. 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. Кузнєцова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 92-96.

14. 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.

15. 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.

16. Кузьмін, М.М. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений ренальною дисфункцією [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Кузьмін Микита Михайлович ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – К., 2006. – 21 с. (108)
17. 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. (81)
18. 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.
19. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В.Ю. Мишин [и др.]. – М., 2006. – 207 с. (19)
20. 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.
21. 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. (77)
22. Особливості перебігу туберкульозу легень із супутнім ураженням гепатопанкреатобіліарної системи залежно від поліморфізму генів глутатіонСтрансферази М1 та Т1 / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 116-117.
23. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 2 (21). — С. 16–29.
24. Пікас О. Б. Діагностичне значення змін складу жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень / О. Б. Пікас // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3. – С. 75-79.
25. 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.

26. 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.
27. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов при лечении туберкулёза / А. А. Возненко, Т. И. Новикова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. - № 3. - С. 32-33
28. 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.
29. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. — 4-е изд. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
30. 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.
31. Разнатовская Е. Н. Особенности течения милиарного туберкулеза у подростков / Е. Н. Разнатовская [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2016. – № 4. – С. 76-82.
32. Роль полиморфизма генов метаболизма ксенобиотиков (глутатион-трансферазы M1 и T1) у больных туберкулезом легких / Л. Д. Тодорико, И. О. Семьянин // Матер. 78-й итоговой науч. - практ. конф. с междунар. участием, посвященная 95-летию со дня рождения проф. Ю.М. Лубенского, Красноярск, 22—25 апреля 2014 г.: Сб. матер. — Красноярск: тип. КрасГМУ, Версо, 2014. — С. 636—637.
33. Тодорико Л. Д. Факторы риска развития тяжелых форм инфильтративного туберкулеза легких в современной эпидемиологической ситуации / Л. Д. Тодорико [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 96-100.
34. Тодоріко Л. Д. Алейний стан генів біотрансформації ксенобіотиків глутатіон-S-трансферази класів T1 (GSTT1) і M1 (GSTM1) у хворих на туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 73-78.
35. 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 / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3. – С. 112.



36. Тодоріко Л. Д. Морфологічні зміни печінки у хворих на туберкульоз легень залежно від характеру резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, О. В. Бесединська // Вісник морфології. – 2016. – № 1 (22). – С. 87-91.
37. Тодоріко Л. Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 1. — С. 60—67.
38. Тодоріко Л. Д. Структура супутньої патології гепатобіліарної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектра чутливості / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Актуальна інфектологія. - 2015. – № 4(9). – С. 51-54.
39. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник / За ред. Н. М. Нізової. — К. : МОЗ України, 2015. — 115 с.
40. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620. – 179 с.
41. 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.
42. Фещенко Ю. І. Історія вчення про туберкульоз / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник // Київ: Ліра-К, 2016. — 144 с.
43. 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. (3)
44. 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.
45. Фещенко Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. — К.: Здоров'я, 2013. — 704 с.
46. 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.
47. 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. (4)

48. Частота нульового генотипу гена GSTT1 у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанта резистентності мікобактерії туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, Е. В. Леснік // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 20. – С. 169-171.
49. An H. R. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients / H. R. An, U. Q. Wu, Z. Y. Wang, J. X. Zhang, [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. - N.39. – P. 535–543.
50. 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. – Т. 8. – №. 2. – С. 2578.
51. Cufi S. Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells/ S. Cufi [et al.] // Food and chemical toxicology. – 2013. – Т. 60. – С. 360-368.
52. De Oliveira D. R. In vitro antimicrobial and modulatory activity of the natural products silymarin and silibinin / D. R. de Oliveira [et al.] // BioMed research international. – 2014. – Т. 2015. – P. 292797-292797.
53. 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. (106)
54. 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.
55. Yew, W. W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity / W. W. Yew, C. C. Leung // Respiriology. – 2006. – Vol.6. – P. 699-707. (15)

## References

1. Androshhuk O. V. Morfologichni zmini nirok shuriv pri medikamentoznomu urazhenni rifampicinom ta isoniazidom // Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medicinskogo universitetu. – 2014. – № 2 (T.18). – S. 457-461.
2. Antonenko P. B. Polimorfizm genotipu n-acetiltransferazi 2 sered hvorih na tuberkul'oz / P. B. Antonenko, V. J. Kresjun // Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medicinskogo universitetu. – 2013. – № 1 (17). – S. 51-55.

3. Bazhora Ju. I. Narushenie vydelitel'noj funkcii pochek u bol'nyh legochnym tuberkulezom pri razlichnyh tipah GSTM1, GSTT1 i NAT2 / Ju. I. Bazhora // Odes'kij medicnij zhurnal. – 2011. – № 5. – S. 38-42. (82)
4. Vavilin A. A. Polimorfnye varianty genov CYP2E1 i NAT2 pobochnye jeffekty lekarstvennoj terapii tuberkuleza / A. A. Vavilin, S. I. Makarova, A. V. Kudrjashov, T. A. Kolpakova // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii. – 2013.– № 1 (T. XXIII). - Prilozhenie № 40. – S. 50. (101)
5. Vlijanie rifampicina na funkcional'noe sostojanie pochek belyh kryš / Gozhenko A.I., Dolomatov S.I., Lobanov A.K. [i dr.] // Nefrologija. – 2005. – T. 9. - № 2. – S. 101–103.
6. Gajova L. V. Vibir modeli destruktivnogo tuberkul'ozu. Patomorfologichni ta gistologichni doslidzhennja funkcional'nih zmin vnutrishnih organiv mors'kih svinok urazhenih mikobakterijami tuberkul'ozu v umovah eksperimental'nogo tuberkul'ozu / L. V. Gajova // Science Rise. – 2015. – № 9. – S. 91-101.
7. Gajova L. V. Toksichnij vpliv protituberkul'oznih zasobiv na zhittevo vazhlivi organi ta doslidzhennja proteknoï diï piridoksinu v razi intoksikacii protituberkul'oznimi zasobami / L. V. Gajova // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2015. – № 2. – S. 46-55.
8. Dumanskij Ju. V. Ostraja poचेchnaja nedostatochnost' / Ju. V. Dumanskij [ta in.] // Zhurnal «Medicina neotlozhnyh sostojanij. – 2012. – T. 7. – № 8. – S. 46-47.
9. Zhamba A. O. Oftal'motoksichnist' likars'kih zasobiv / A. O. Zhamba // Visnik problem biologii i medicini. – 2015. – № 3 (2). – S. 52-55.
10. Zozuljak V. I. Svoečasne vijavlennja oznak pechinkovoï disfunkcii u hvorih na destruktivnij tuberkul'oz / V. I. Zozuljak, A. O. Klimenko, I. I. Pilipenko // Materiali XV Kongresu Svitovoï federacii Ukraïns'kih likars'kih tovaristv : Tez. dop. — Kiïv, Chernivci, 2014. — S. 54.
11. Il'chenko L. Ju. Lekarstvennaja bolezn' pecheni. Rol' gepatoprotektorov v ejo terapii / L. Ju. Il'chenko, T. I. Korovich // Medicinskij sovet. – 2013. – T. 10. – S. 32-37. (75)
12. Il'ins'ka I. F. Sistema gamma-interferonu ta ii misce u patogenezi tuberkul'ozu/ I. F. Il'ins'ka // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2012. – № 3. – S. 79-85.
13. Kuzhko M. M. Zmini stanu prooksidantno - antioksidantnoï sistemi u hvorih z recidivom tuberkul'ozu legen' na tli standartnoï protituberkul'oznoï himioterapii / M. M. Kuzhko, D. O. Butov, I. M. Kuznecova // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2012. – № 4. – S. 92-96.

14. Kuzhko M. M. Osoblivosti sintezu i metabolizmu oksidu azotu u hvorih z recidivom ta vpershe diagnostovanim tuberkul'ozom legen' pid chas intensivnoï fazi likuvannja / M. M. Kuzhko [ta in.] // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2013. – № 1. – S. 30-34.
15. Kuz'min M. M. Funkcional'nij stan nirok u hvorih iz tjazhkimi formami vpershe diagnostovanogo tuberkul'ozu legen' / M. M. Kuz'min // Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal. – 2006. - № 2. – S. 46-49.
16. Kuz'min, M.M. Likuvannja hvorih na vpershe diagnostovanih tuberkul'oz legen', uskladnenij renal'noju disfunkcieju [Tekst] : avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.26 / Kuz'min Mikita Mihajlovich ; Institut fizioterapii i pul'monologii im. F.G. Janovs'kogo. – K., 2006. – 21 s. (108)
17. Kuznecova E. S. Sostojanie funkcional'nogo pochechnogo rezerva u bol'nyh s saharnym diabetom 2-go tipa / E. S. Kuznecova [ta in.] // Bukovins'kij medicnij visnik. – 2015. – T. 19. - № 3. – S. 75. (81)
18. Mehtiev S. N. Lekarstvennye porazhenija pečeni pri mnogokomponentnoj terapii komorbidnyh sostojanij / S. N. Mehtiev, E. N. Zinov'eva, O. A. Mehtieva / Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija. – 2015. – № 6 (118). – S. 71-77.
19. Mishin V. Ju. Pobochnoe dejstvie protivotuberkuleznyh preparatov pri standartnyh i individualizirovannyh režimah himioterapii / V. Ju. Mishin [i dr.]. – M., 2006. – 207 s. (19)
20. Novozhilova I. O. Svitovi tendencii zrostantnja rezistentnosti mikobakterij tuberkul'ozu do protituberkul'oznih preparativ (ogljad literaturi) / I. O. Novozhilova, V. M. Mel'nik, V. G. Matusevich // Ukr. med. chasopis.— 2012.— № 6. — S. 26—28.
21. Okovityj S. V. Gepatotropnye sredstva: sovremennoe sostojanie problemy / S. V. Okovityj, D. S. Suhanov, M. G. Romancov // Terapevtičeskij arhiv. – 2012. – T. 84. – № 2. – S. 62-68. (77)
22. Osoblivosti perebigu tuberkul'ozu legen' iz suputnim urazhennjam gepatopankreatobiliarnoï sistemi zalezno vid polimorfizmu geniv glutationStransferazi M1 ta T1 / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2014. – № 3. – S. 116-117.
23. Petrenko V. I. Problema tuberkul'ozu v Ukraïni / V. I. Petrenko, R. G. Procjuk // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. — 2015. — № 2 (21). — S. 16–29.
24. Pikas O. B. Diagnostične znachennja zmin skladu zhirnih kislot u plazmi ta eritrocitah krovi hvorih na fibrozno-kavernoznij tuberkul'oz legen' / O. B. Pikas // Svit medicini ta biologii. – 2015. – № 3. – S. 75-79.

25. Pikas O. B. Osoblivosti dii oksidu azotu ta jogo metabolitiv v organizmi ljudini, ih znachennja u viniknenni patologichnih procesiv / O. B. Pikas // Visnik problem biologii i medicini. – 2015. – № 3 (1). – S. 28-33.

26. Platonova I. L. Osoblivosti imunitetu u hvorih na tuberkul'oz legen' v suchasnih umovah epidemii tuberkul'ozu / I. L. Platonova [ta in.] // Infekcijni hvorobi. – 2013. – № 2. – S. 63-65.

27. Pobochnye dejstvija protivotuberkuljoznych preparatov pri lechenii tuberkuljoza / A. A. Voznenko, T. I. Novikova // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. – 2007. - № 3. - S. 32-33

28. Pobochnye reakii protivotuberkuleznych preparatov: uchebnoe posobie / V. I. Petrenko, E. N. Raznatovskaja, A. V. Radysh – K.: OOO «VIT-A-POL», ChP «INPOL LTM», 2014. – 104 s.

29. Podymova S. D. Bolezni pecheni / S. D. Podymova. — 4-e izd. — M.: Medicina, 2005. — 768 s.

30. Prosvetov Ju. V. Zahodi po profilaktici ta podolannju uskladnen' himioterapii u hvorih na tuberkul'oz legen' / Ju. V. Prosvetov, A. Ju. Gusarova // Materiali IV z'izdu ftiziatriv i pul'monologiv Ukraïni: Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal. – 2008. – № 3 – S. 184–185.

31. Raznatovskaja E. N. Osobennosti techenija miliarnogo tuberkuleza u podrostkov / E. N. Raznatovskaja [ta in.] // Zdorov'e rebenka. – 2016. – № 4. – S. 76-82.

32. Rol' polimorfizma genov metabolizma ksenobiotikov (glutation-transferazy M1 i T1) u bol'nyh tuberkulezom legkih / L. D. Todoriko, I. O. Semjaniv // Mater. 78-j itogovoj nauch. - prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvjashhennaja 95-letiju so dnja rozhdenija prof. Ju.M. Lubenskogo, Krasnojarsk, 22—25 aprelja 2014 g.: Sb. mater. — Krasnojarsk: tip. KrasGMU, Verso, 2014. — S. 636—637.

33. Todoriko L. D. Faktory riska razvitija tjazhelyh form infil'trativnogo tuberkuleza legkih v sovremennoj jepidemiologicheskoi situacii / L. D. Todoriko [ta in.] // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2015. – № 2. – S. 96-100.

34. Todoriko L. D. Alelnij stan geniv biotransformacii ksenobiotikov glutacion-S-transferazi klasiv T1 (GSTT1) i M1 (GSTM1) u hvorih na tuberkul'oz legen' / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2016. – № 2. – S. 73-78.

35. Todoriko L. D. Dinamika pripinennja bakteriovidlennja u hvorih iz vpershe diagnostovanim tuberkul'ozom legen' iz zastosuvannjam in'ekcijnih form izoniazidu i

rifampicinu v intensivnu fazu likuvannja / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. – 2015. – № 3. – S. 112.

36. Todoriko L. D. Morfologichni zmini pechinki u hvorih na tuberkul'oz legen' zalezno vid harakteru rezistentnosti mikobakterij tuberkul'ozu / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv, O. V. Besedins'ka // Visnik morfologii. – 2016. – № 1 (22). – S. 87-91.

37. Todoriko L. D. Rezistentnist' mikobakterij tuberkul'ozu: mifi ta real'nist' / L. D. Todoriko, V. I. Petrenko, M. M. Grishin // Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija.— 2014.— № 1. — S. 60—67.

38. Todoriko L. D. Struktura suputn'oï patologii gepatobiliarnoï sistemi pri vpershe diagnostovanomu tuberkul'ozu legen' zalezno vid spektra chutlivosti / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv // Aktual'na infektologija. - 2015. – № 4(9). – S. 51-54.

39. Tuberkul'oz v Ukraïni: analitichno-statistichnij dovidnik / Za red. N. M. Nizovoï. — K. : MOZ Ukraïni, 2015. — 115 s.

40. Unifikovanij klinichnij protokol pervinnoï, vtorinnoï (specializovanoï), ta tretinnoï (visokospecializovanoï) medicinoï dopomogi doroslim. Tuberkul'oz: Nakaz MOZ Ukraïni vid 04.09.2014 № 620. – 179 s.

41. Fedotov Ć. R. Biohimichni ta imunologichni pokazniki krovi u hvorih na tuberkul'oz v dinamici likuvannja / Ć. R. Fedotov, V. V. Sviridenko //Aktual'ni pitannja biologii, ekologii ta himii. – 2015. – № 2 (10). – S. 55-62.

42. Feshhenko Ju. I. Istorija vchennja pro tuberkul'oz / Ju. I. Feshhenko, V. M. Mel'nik // Kiïv: Lira-K, 2016. — 144 s.

43. Feshhenko Ju. I. Koncepcija reformuvannja protituberkul'oznoï sluzhbi ta optimizacii protituberkul'oznih zahodiv v Ukraïni / V. M. Mel'nik, L. V. Turchenko // Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal. - 2015. - № 1. - S. 5-9. (3)

44. Feshhenko Ju. I. Novi perspektivi podolannja tuberkul'ozu: Ukraïna priednalas' do klinichnih viprobuvan' novoï shemi likuvannja hvorih na chutlivij ta himiorezistentnij tuberkul'oz / Ju. I. Feshhenko, S. O. Cheren'ko // Zdorov'ja Ukraïni.— 2015.— № 3 (31). — S. 36—37.

45. Feshhenko Ju. I. Organizacija kontrolju za himiorezistentnim tuberkul'ozom. Virobniche vidannja / Ju. I. Feshhenko, V. M. Mel'nik. — K.: Zdorov'ja, 2013. — 704 s.

46. Feshhenko Ju. I. Osoblivosti suchasnoï situacii z tuberkul'ozu v Ukraïni / Ju. I. Feshhenko, V. M. Mel'nik, S. V. Zajkov, L. V. Veselovs'kij, M. I. Linnik // Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal. – 2016. - № 1. - S. 5-9.

47. Feshhenko Ju. I. Ocenka znachimosti pobochnyh reakcij protivotuberkuleznyh preparatov pri lechenii tuberkuleza / Ju. I. Feshhenko [ta in.] // Ukr. med. Chasopis. - 2008. - № 3. – S. 117-124. (4)
48. Chastota nul'ovogo genotipu gena GSTT1 u hvorih na tuberkul'oz legen' zalezno vid varianta rezistentnosti mikobakterii tuberkul'ozu / L. D. Todoriko, I. O. Sem'janiv, E. V. Lesnik // Bukovins'kij medicnij visnik. – 2016. – № 20. – S. 169-171.
49. An H. R. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients / H. R. An, U. Q. Wu, Z. Y. Wang, J. X. Zhang, [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. - N.39. – P. 535–543.
50. 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. – C. 2578.
51. Cufi S. Silibinin meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells/ S. Cufi [et al.] // Food and chemical toxicology. – 2013. – T. 60. – C. 360-368.
52. De Oliveira D. R. In vitro antimicrobial and modulatory activity of the natural products silymarin and silibinin / D. R. de Oliveira [et al.] //BioMed research international. – 2014. – T. 2015. – P. 292797-292797.
53. 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. (106)
54. 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.
55. Yew, W. W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity / W. W. Yew, C. C. Leung // Respirology. – 2006. – Vol.6. – P. 699-707. (15)