

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И НАРУШЕНИЯМИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Полякова С.А., Беседа Я.В.

Одесский национальный медицинский университет, г.Одесса, Украина

**Ключевые слова:** туберкулез, эффективность лечения, L-аргинин, функция почек.

За последнее время заболеваемость всеми формами туберкулеза в Украине несколько улучшилась, но все еще остается на достаточно высоком уровне [12].

Лечение больных организовано согласно стандартам, но эффективность не достигает желаемых результатов. Среди многих причин недостаточного уровня результатов лечения можно отметить и наличие осложнений проводимой специфической химиотерапией с поражением различных органов и систем (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем) в том числе и выделительной системы [10].

Учитывая данные о том, что значительная часть метаболитов противотуберкулезных препаратов используемых для лечения туберкулеза легких экскретируются почками, то нарушение их функции обуславливает возможную длительную циркуляцию высоких концентраций неметаболизированных фракций противотуберкулезных препаратов, что может приводить к усилению токсических осложнений на организм [6,11,13,14].

Эффективность лечения туберкулеза зависит не только от этиотропной терапии но и от своевременного комплексного подхода, где немаловажную роль играет и профилактика возможных осложнений проводимой терапии ввиду ее длительности и необходимости обеспечения непрерывности всего курса лечения [12].

Нарушение выделительной функции почек может способствовать осложнению течения туберкулеза и приводить к значительным изменениям работы данной системы вплоть до развития почечной недостаточности [2]. Изменения в работе почек в процессе противотуберкулезной терапии может потребовать уменьшения дозировки или отмены одного или нескольких препаратов, что негативно сказывается на результатах и длительности течения туберкулеза.

Учитывая вышеизложенное немаловажно использовать индикатор наиболее ранней диагностики изменений работы почек, которым может являться микроальбуминурия (МАУ) [3,8,9]. Микроальбуминурия рассматривается как фактор поражения почек и является ранним маркером развития системной эндотелиальной дисфункции [1].

Нарушение функционального состояния эндотелия ведет к дисбалансу в системе оксида азота, что вызывает необходимость применения в этих случаях препаратов аминокислоты L-аргинина (Тивортин) [1,4,5,7].

Своевременное предупреждение развития возможных осложнений при лечении впервые выявленного туберкулеза легких оказывает положительное действие не только на функцию органов и систем подверженных токсическому влиянию метаболитов противотуберкулезных препаратов но и на переносимость данных препаратов и на эффективность лечения основного заболевания [7].

**Цель работы** – изучение клинической эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких при применении донатора оксида азота L-аргинина с целью ренопротекции у больных с первичными нарушениями выделительной функции почек.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 84 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, получавших лечение согласно действующему протоколу (Приказ МОЗ Украины от 21.12.2012 г., № 1091 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі”). Проведено сравнение эффективности лечения у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и нарушениями выделительной функции почек, которым применялся препарат донатора оксида азота - L-аргинин и группой больных с нарушениями выделительной функции почек получавших стандартный курс противотуберкулезной терапии. Больные проходили курс лечения в КУ “Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня” и КУ “Одеський обласний протитуберкульозний диспансер” и разделены на 2 группы : Основная – 58 человек, получавшие по показаниям L-аргинин который вводился по 100 мл. 4,2 % раствора внутривенно капельно 1 раз в день, через день, курс 6 инфузий и контрольная – 26 человек с первичными нарушениями выделительной функции почек, получавшие стандартный курс терапии. Переносимость препарата оценивалась на основании лабораторных данных и субъективного состояния больного после проведения процедуры. Диагноз

у всех больных был верифицирован на основании клинического, рентгенологического обследования больных, общеклинических лабораторных данных, исследования мокроты на наличие микобактерий туберкулеза бактериоскопическим и бактериологическим методами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионной программы Statistica 6.1 .

**Результаты и обсуждение.** У больных обеих групп отмечались следующие клинические проявления: симптомы интоксикации (утомляемость, слабость, отсутствие аппетита и др.) у 50 (86,2%) больных основной группы и у 22 (84,6%) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Выделение мокроты было у 41 (70,7%) больного основной и 18 (69,2%) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Сухие хрипы выслушивались при аускультации легких у 32 (55,1%) больных основной и 16 (61,5%) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). На кашель жаловались 46 (79,3%) больных основной и 21 (80,8%) больной контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Наличие клинических симптомов туберкулеза легких у больных при поступлении на стационарное лечение приведены в табл. 1.

После окончания 1-го месяца лечения в обеих группах отмечалась нормализация основных клинических проявлений туберкулеза, но у больных основной группы, которым применялся L-аргинин, этот процесс протекал несколько быстрее. В конце 1-го месяца лечения симптомы интоксикации не отмечались у 53 (91,4%) больных основной группы и у 18 (69,2%) контрольной группы. В конце

2-го месяца проявления симптомов интоксикации не отмечалось у 58 (100%) больных основной и 23 (88,5%) больных контрольных групп ( $p < 0,05$ ). Среднее время исчезновения симптомов интоксикации в основной и контрольной группах составило  $(0,8 \pm 0,05)$  мес. и  $(1,1 \pm 0,05)$  мес. соответственно. Среднее время прекращения выделения мокроты составило в основной группе больных  $(0,8 \pm 0,03)$  мес. и  $(1,5 \pm 0,06)$  мес. в контрольной группе.

Под конец 1-го месяца лечения при аускультации легких не выслушивались сухие хрипы у 53 (91,4%) больных основной и у 11 (42,3%) больных контрольной групп. Среднее время исчезновения при аускультации легких сухих хрипов достоверно отличалось в сравниваемых группах и составило в основной группе  $(0,7 \pm 0,05)$  мес. и в контрольной  $(1,7 \pm 0,03)$  месяца.

Количество больных, не предъявлявших жалоб на кашель в конце 1-го месяца лечения, составило в основной группе 55 (94,8%) и в контрольной группе 5 (19,2%), но уже к концу 2 месяца лечения большинство больных обеих групп не предъявляли жалоб на кашель.

Клинические симптомы и их динамика отражены в таблице 2.

При обследовании больных перед началом лечения отмечались изменения в общем анализе крови у всех больных. Так, анемия отмечалась у 33 больных, что составило 56,9% от общего числа больных в основной группе и у 16 (61,5%) у больных контрольной группы. Лейкоцитоз отмечался у 24 (41,4%) больных основной и 12 (46,1%) больных контрольной группы, причем выражен-

Таблица 1

**Клинические симптомы у больных до лечения**

Симптом \ Группа	Больные основной группы, n=58		Больные контрольной группы, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Симптомы интоксикации	50	86,2	22	84,6
Выделение мокроты	41	70,7	18	69,2
Сухие хрипы	32	55,1	16	61,5
Кашель	46	79,3	21	80,8

**Примечание.** Значение показателей в основной и контрольной группах достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

**Динамика клинических симптомов у больных в процессе лечения**

Симптом \ Группа		Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26	
		Абс.	%	Абс.	%
Прекращение симптомов интоксикации	Конец 1 мес	53*	91,4	18	69,2
	Конец 2 мес	58*	100,0	23	88,5
	Среднее время, мес.	$0,8 \pm 0,05^*$		$1,1 \pm 0,05$	
Прекращение выделения мокроты	Конец 1 мес	54*	93,1	11	42,3
	Конец 2 мес	57*	98,3	22	84,6
	Среднее время, мес.	$0,8 \pm 0,03^*$		$1,5 \pm 0,06$	
Исчезновение сухих хрипов	Конец 1 мес	53*	91,4	11	42,3
	Конец 2 мес	58*	100,0	23	80,8
	Среднее время, мес.	$0,7 \pm 0,05^*$		$1,7 \pm 0,03$	
Прекращение кашля	Конец 1 мес	55*	94,8	5	19,2
	Конец 2 мес	58*	100,0	23	88,5
	Среднее время, мес.	$0,9 \pm 0,05^*$		$1,8 \pm 0,04$	

**Примечание.** \* – значение показателя достоверно отличается в сравнении с показателем контрольной группы,  $p < 0,05$  .

ный лейкоцитоз наблюдался у 45 (77,6%) больных основной и у 23 (88,5%) больных контрольной групп.

Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) как неспецифического признака общего воспалительного процесса отмечалось у 50 (86,2%) больных основной и у 24 (92,3%) больных контрольной группы, в том числе незначительное (до 20 мм/час) повышение отмечалось у 12 (20,7%) и у 7 (26,9%) больных основной и контрольной групп соответственно и у большей части больных обеих групп отмечалось значительное (более 20 мм/час) ускорение оседания эритроцитов.

Показатели гемограммы больных при поступлении в стационар отмечены в таблице 3.

Динамика нормализации гемограмм у исследуемых групп больных в конце 1, 2 и 3 месяца была следующей: в контрольной группе в 11,5% случаев у 3-х больных, 57,7% (15 больных), 76,2% (20 больных); в основной группе где применялся L-аргинин в 63,8% случаев у 37 больных, 89,6% (52 больных), 98,2% (57 больных). Среднее значение нормализации показателей гемограммы больных основной группы составило  $(1,4 \pm 0,02)$  мес., т.е. 42 дня, а у больных контрольной группы составило  $(2,5 \pm 0,04)$  мес., что составило 75 дней. Данные динамики отражены в таблице 4.

Анализ рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений в легких проводился на основании рентгенологического исследования органов грудной клетки до и после основного курса химиотерапии в конце 2 месяца. Начинающиеся изменения в сторону рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений отмечались у 7 (26,9%) больных контрольной группы и у 34 (58,6%) больных основной группы. Данные приведены в таблице 5.

Один из основных показателей эффективности лечения больных туберкулезом легких является время прекращения выделения микобактерий в окружающую среду. В представленных группах больных с впервые выявленным туберкулезом легких в конце 1-го, 2-го и 3-го месяца от начала лечения соответственно, отмечалось количество больных у которых прекратилось бактериовыделение: у 39 (67,2%), 54 (93,1%), 57 (98,3%) больных основной и у 8 (30,8%), 11 (42,3%), 20 (76,9%) больных контрольной групп. Среднее время прекращения выделения мокроты составило  $1,4 \pm 0,1$  мес. в основной и  $2,0 \pm 0,1$  мес. в контрольной группах.

Динамика данных прекращения бактериовыделения отмечена в таблице 6.

Изменения в работе почек, отмечаемые на самых ранних этапах на основании выделения с мочой микродоз альбуминов, требовало применения нефропротекторов, в качестве которого был выбран L-аргинин, мы наблюдали динамику изменения МАУ до начала нефропротекторного лечения и через 30 дней после проведения курса ренопротекторной терапии. Данные изменения МАУ приведены в таблице 7.

**Выводы.** Применение донатора оксида азота, аминокислоты L-аргинина в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких позволяет повысить эффективность противотуберкулезной терапии по показателям рассасывания очагово – инфильтративных изменений в легких на 29,2%, прекращение бактериовыделения на 30%. Лечение больных с применением L-аргинина в качестве патогенетической терапии позволяет предотвратить развитие необратимых нарушений выделительной функции почек, что в свою очередь благо-

Таблица 3

Показатели гемограммы больных до лечения

Группа	Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Симптом				
Анемия	33	56,9	16	61,5
– легк. степени	37	63,8	15	57,6
– средн. степ.	21	36,2	11	42,3
Лейкоцитоз	24	41,4	12	46,1
– выраженный	45	77,6	23	88,5
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	51	87,9	22	84,6
Повышение СОЭ	50	86,2	24	92,3
– незначительное	12	20,7	7	26,9
– выраженное	46	79,3	17	65,4

**Примечание.** Значение показателей у больных основной и контрольной групп достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.

Динамика нормализации гемограммы у больных

Группа	Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Симптом				
Конец 1 мес.	37*	63,8	3	11,5
Конец 2 мес.	52*	89,6	15	57,7
Конец 3 мес.	57*	98,2	20	76,2
Среднее время, мес.	$1,9 \pm 0,04^*$		$2,5 \pm 0,04$	

**Примечание.** \* – значение показателя достоверно отличается в сравнении с таким в контрольной группе,  $p < 0,05$ .

## Показатели начинающегося рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений в процессе лечения

Симптом	Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
В конце 2 мес.	34*	58,6	7	26,9

Примечание. \* – значение показателя достоверно отличается в сравнении с таким в контрольной группе,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6.

## Показатели негативации мокроты у больных в процессе лечения

Симптом	Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26	
	Абс.	%	Абс.	%
Конец 1 мес.	39*	67,2	8	30,8
Конец 2 мес.	54*	93,1	11	42,3
Конец 3 мес.	57*	98,3	20	76,9
Среднее время, мес.	1,4±0,1*		2,0±0,1	

Примечание. \* – значение показателя достоверно отличается в сравнении с таким в контрольной группе,  $p < 0,05$ .

Таблиця 7

## Динамика изменения МАУ у больных туберкулезом легких

Показатель мг/л	Больные 1 основной группы, n=58		Больные 2 контрольной группы, n=26		Норма
	До лечения	Через 1 мес.	До лечения	Через 1 мес.	
МАУ	40,0±0,8*	18,0±0,8	42,0±0,7	45,0±0,7	0 – 20

Примечание. \* – достоверность изменений до начала лечения и через 1 мес. лечения  $p < 0,05$ .

тврительно влияет на эффективность лечения больных при впервые выявленном туберкулезе легких.

**Перспективы дальнейших исследований.** Применение донаторов оксида азота с целью ренопротекции у больных с впервые выявленным туберкулезом легких показало достаточно широкий круг клинической эффективности применения данной группы препаратов, что может говорить о необходимости дальнейшего изучения использования L-аргинина у больных впервые выявленным туберкулезом легких.

Рецензент: д.мед.н., профессор В.І. Петренко

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин, М. А. Роль эндотелиальной дисфункции в перебігу хронічної HCV - інфекції та її корекція препаратом L-аргініну [Текст] / М. А. Андрейчин, Ю. Ю. Рябоконь // Інфекційні хвороби. - 2012. - № 1. - С. 31-39.
2. Баласанянц, Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения [Текст] / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков. - Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2011. — 88 с.
3. Бильченко, А. В. Микроальбуминурия у больных артериальной гипертензией (исследование PLOT) [Текст] / А. В. Бильченко // Медицина наука і клінічна практика: минуле, сьогодення, майбутнє: матер. наук.-практ. конф., присвяч. 150-річчю Харк. мед. т-ва. - Х., 2011. - С. 27.
4. Варунків, О. І. Оцінка впливу екзогенного донатора монооксида нітрогену - L-аргініну на стан локального імунного захисту у хворих на негоспітальну пневмонію на тлі ішемічної хвороби серця при детекції *Chlamydomydia pneumoniae* [Текст] / О. І. Варунків,

М. М. Островський // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т. 15, № 3. - С. 163-167.

5. Веремієнко, О. В. Тівортін у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / О. В. Веремієнко, Є. В. Шилова // Експериментальна і клінічна медицина. - 2011. - № 2. - С. 75-77.

6. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс [Текст] / Гоженко А.И., Доломатов С.И., Лобанов А.К. [и др.] // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 2. - С. 101-103.

7. Денисов, О. С. Вплив L-аргініну на інтенсивність синтезу оксиду азоту у хворих на вперше виявленій деструктивний туберкульоз легень під час інтенсивної фази лікування [Текст] / О. С. Денисов // Сучасні інфекції. - 2008. - № 1. - С. 31-35.

8. Литвин, А. А. Микроальбуминурия: клиническое значение [Текст] / А. А. Литвин // Врач. - 2011. - № 9. - С. 7-13.

9. Микроальбуминурия - маркер нефропатий [Текст] / Ж. Д. Семидоцкая, Т. С. Оспанова, Т. В. Бездетко [и др.] // Щорічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб: матер. наук.-практ. конф. - Х., 2008. - С. 169.

10. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю.И. Фещенко [и др.] // Український медичний часопис. - 2008. - № 3 (65). - С. 117-125.

11. Побочное действие антибиотиков группы аминогликозидов: безопасность при медицинском применении [Текст] // А. П. Викторова, К. А. Посохова, Е. В. Матвеева, И. А. Логвина // Семейная медицина. - 2006. - № 3. - С. 25-28.



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

13. *Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antituberculosis Drugs [Text]* / N.

R. Budha, R. E. Lee, B. Meibohm // *Curr Med Chem.* – 2008. – V.15. – №8. – P.809-825.

14. Infante-Rivard C. *Xenobiotic-Metabolizing genes and small-for-gestational-age births: interaction with maternal smoking [Text]* / C. Infante-Rivard, C.R. Weinberg, M. Guiguet // *Epidemiology.* – 2006. – Vol. 17, №1. – P. 38-46.

### КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИХ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ПОРУШЕННЯМ ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

Полякова С.А., Бєсєда Я.В.

Одеський національний медичний університет,  
м. Одеса, Україна

**Резюме.** В роботі вивчено клінічну ефективності лікування вперше діагностованного туберкульозу легень при застосуванні донатору оксиду азота з метою ренопротекції у хворих з первинними порушеннями видільної функції. Під спостереженням знаходилося 84 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень. Виконано порівняння ефективності лікування у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень та порушенням видільної функції із застосуванням препаратів донаторів оксиду азоту – L – аргініну та групою хворих, які отримували стандартний курс протитуберкульозної терапії. Після закінчення першого місяця лікування в обох групах відзначалась нормалізація основних клінічних проявів туберкульозу, але у хворих основної групи, які приймали L – аргінін, цей процес відбувався значно швидше. Зміни в роботі нирок, які відмічаються на ранніх етапах на основі виділення з сечею мікродоз альбумінів, потребувало використання нефропротекторів, з яких був вибраний L – аргінін.

Отже, використання донатору оксиду азота, амінокислоти L – аргініну в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень дозволяє підвищити ефективність протитуберкульозної терапії.

**Ключові слова :** туберкульоз, ефективність лікування, L- аргінін, функція нирок.

### THE EFFECTS OF APPLICATION OF NITRIC OXIDE DONOR IN CASE OF IMPAIRMENT OF RENAL EXCRETORY FUNCTION ON CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

S.A. Poljakova, J.V. Beseda

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents the research on clinical efficacy of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis with application of nitric oxide donor for the purpose of renoprotection of patients with primary impairments of renal excretory function. We have observed 84 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The efficacy of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and impairment of renal excretory function, who took the nitric oxide donors drugs (L-Arginine) was compared with a group of patients, who received the standard course of antituberculous therapy. After the first month of treatment a normalization of main clinical manifestations of tuberculosis was observed in both groups, but in patients of the treatment group, who took L-Arginine, this process was slightly faster. Changes in the kidney function, which were observed at the earliest stages based on urinary microdoses albumin excretion, required the application of nephroprotectors, and L-Arginine was selected as such nephroprotector. Application of nitric oxide donor and amino acid L-Arginine in multimodality therapy of newly diagnosed pulmonary tuberculosis allows increasing the efficacy of antituberculous therapy.

**Keywords :** tuberculosis, efficiency of treatment, L- arginine, function of buds.