

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до фтизіатрії. Актуальність предмету винаходу пов'язана з розробкою в сучасних умовах прискорених інтенсивних режимів хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, особливо при вперше виявленому деструктивному туберкульозі легень, які сприяють суттєвому прискоренню ліквідації бактеріовиділення та досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання. Оскільки в теперішній час в Україні та інших країнах СНД має місце епідемія туберкульозу, використання інтенсивної поліхіміотерапії важливе для клінічної практики. Однак щоденне введення 5 різних протитуберкульозних препаратів, з яких низка (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід) є гепатотоксичними, протягом 5 місяців поспіль, суттєво підвищує можливість розвитку уражень печінки у хворих на туберкульоз. Тому потрібна розробка раціональних, патогенетично обґрунтованих способів профілактики уражень печінки при проведенні інтенсивної поліхіміотерапії туберкульозу легень.

Існує спосіб профілактики уражень печінки при інтенсивній поліхіміотерапії туберкульозу легень шляхом введення піридоксину по 50мг на день протягом усього періоду проведення поліхіміотерапії (Белик І. Б., Цыганкова Л.М., Вялых Ж.Э. и др. Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Укр. пульмонол. журн. - 2001. - №2. - С. 20 - 25).

Оскільки інших способів профілактики уражень печінки при інтенсивній поліхіміотерапії в медичній літературі та патентних джерелах нами не знайдено, цей спосіб обрано в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що лише введення піридоксину (вітамін В₆) не забезпечує профілактики уражень у значної кількості хворих на туберкульоз, які підлягають інтенсивній поліхіміотерапії. У цілому ефективність відомого способу складає лише 25 - 30%. Тому він потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності відомого способу профілактики уражень печінки та зменшення частоти розвитку таких уражень при інтенсивній поліхіміотерапії шляхом додаткового введення нового вітчизняного препарату гепатопротекторної дії ербісолу.

Ербісол - препарат природного походження, який містить біологічно активні речовини з екстрактів ембріонів великої рогатої худоби, володіє гепатозахисним та імуномодуючим ефектами, стимулює репаративну регенерацію пошкоджених тканин, нормалізує метаболічні процеси в організмі. Ербісол нетоксичний, не викликає алергічних реакцій та інших небажаних побічних ефектів, не має протипоказів для використання.

Наша пропозиція щодо додаткового введення ербісолу хворим на туберкульоз про проведення інтенсивної поліхіміотерапії базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах закономірності, яка потім була підтверджена в клінічній практиці, що додаткове введення ербісолу при одночасному призначенні 5 протитуберкульозних препаратів сприяє суттєвому покращенню метаболічних процесів у паренхімі печінки та зменшенню можливості її ураження при тривалому введенні хіміопрепаратів, у тому числі гепатотоксичних.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. При призначенні з приводу туберкульозу легень проведення інтенсивної поліхіміотерапії з одночасним введенням 5 протитуберкульозних препаратів (найчастіше рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду, стрептоміцину та етамбутолу) протягом 5 місяців поспіль, для профілактики уражень печінки хворим вводять піридоксин (вітамін В₆) по 1мл 5% розчину внутрішньом'язово (50мг на добу) та додатково ербісол по 2мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 1 місяця, потім по 2мл 1 раз на добу ще 4 місяці (тобто до завершення повного курсу інтенсивної поліхіміотерапії туберкульозу).

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих на деструктивний туберкульоз легень, яким з цього приводу проводилася інтенсивна поліхіміотерапія з одночасним введенням 5 протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол) у середньо терапевтичних дозах. Перша група (35 хворих) отримувала профілактику уражень печінки за допомогою відомого способу-прототипу (тобто лише тіаміном), друга група (36 хворих) - відповідно до заявленого способу (з додатковим введенням ербісолу).

В обох групах обстежених вивчали в динаміці клініко-біохімічні показники, що характеризували функціональний стан печінки. Обидві групи хворих, що були під наглядом, рандомізовані за характером патологічного процесу в легенях, віком та статтю хворих, вихідними показниками функціонального стану печінки.

При проведенні клініко-лабораторного обстеження в динаміці було встановлено, що у хворих першої групи при проведенні інтенсивної поліхіміотерапії поступово підвищувалася частота клінічної симптоматики, що свідчила про виникнення уражень печінки, а саме гепатомегалії, появи субіктеричності шкіри та склер, а в окремих випадках - помірної жовтяниці, чутливості печінкового краю при пальпації, підвищення щільності печінки, потемніння сечі (таблиця 1). У частини хворих відмічений також позитивний симптом Кера, наявність гіркоти або металевого присмаку у роті, обкладеності язика білим або брудним жовтим нальотом. У другій групі хворих, яка отримувала профілактику ураження печінки згідно із заявленим способом, частота клінічної симптоматики, яка свідчила про патологію печінки була суттєво меншою (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів профілактики уражень печінки у хворих на туберкульоз легень, що підлягали інтенсивній поліхіміотерапії, на клінічні показники ($M \pm m$)

Клінічні показники	Перша група (n=35)		Друга група (n=36)		P
	абс.	%	абс	%	
Збільшення печінки	29	82,9 ± 6,5	14	35,9 ± 3,8	<0,05
Жовтяниця	6	17,1 ± 2,4	1	2,8 ± 0,5	<0,01
Субіктеричність склер	24	68,6 ± 6,0	12	33,3 ± 3,6	<0,01

Субіктеричність шкіри	20	57,1 ± 5,2	8	22,2 ± 3,0	<0,01
Чутливість печінкового краю	18	51,4 ± 5,0	4	11,1 ± 1,9	<0,01
Підвищення щільності печінки	26	74,3 ± 6,2	9	25,0 ± 3,2	<0,01
Позитивний симптом Кера	12	34,3 ± 3,6	4	11,1 ± 1,9	<0,01
Гіркота у роті	16	45,7 ± 5,1	5	13,9 ± 2,2	<0,01
Металевий присмак у роті	10	28,6 ± 3,7	6	16,7 ± 2,3	<0,05
Обкладеність язика	34	97,1 ± 6,9	30	83,3 ± 6,5	=0,05
Потемніння сечі	12	34,3 ± 3,6	6	16,7 ± 2,3	<0,05

Дійсно, збільшення печінки у хворих другої групи відмічалася в середньому в 2,3 рази менше ($P < 0,05$), частота появи жовтяниці - в 6,1 рази менше ($P < 0,01$). Субіктеричність склер відмічалася у хворих другої групи в 2 рази рідше ($P < 0,01$), чутливість або помірна болючість печінкового краю при пальпації - в 4,6 рази рідше ($P < 0,01$). Симптом Кера у хворих другої групи був помірно позитивним в 3,1 рази рідше ($P < 0,01$), наявність гіркоти у роті відмічалася в 3,3 рази рідше ($P < 0,01$), металевого присмаку - в 1,7 рази рідше ($P < 0,05$). Потемніння сечі у хворих другої групи мало місце в 2,1 рази рідше ($P < 0,05$), вірогідно рідше відмічалася також обкладеність язика густим білим або брудним жовтуватим нальотом ($P = 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу профілактики уражень печінки у хворих на туберкульоз, що підлягають проведенню інтенсивної поліхіміотерапії, сприяють суттєвому зменшенню клінічної симптоматики, яка свідчить про виникнення патології печінки.

При вивченні в динаміці біохімічних показників (так званих функціональних проб печінки) було встановлено, що до початку курсу інтенсивної хіміотерапії в обох групах були практично однакові значення вивчених показників ($P > 0,1-0,05$), які в більшості випадків відповідали верхній межі норми (таблиця 2). В обох групах був лише помірно підвищений рівень прямого білірубину в сироватці крові, що, можливо, було пов'язано з наявністю інтоксикації.

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів профілактики уражень печінки у хворих на туберкульоз легень, що підлягали інтенсивній поліхіміотерапії, на біохімічні показники ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Перша група (n=35)	Друга група (n = 36)	P
Білірубін (мкмоль/л) -загальний	12,2 - 20,0	<u>20,6 ± 0,9</u> 29,9 ± 0,8	<u>20,9 ± 1,1</u> 19,9 ± 1,0	>0,1 <0,05
		<u>9,2 ± 0,3</u> 17,8 ± 0,5	<u>10,1 ± 0,5</u> 9,5 ± 0,6	>0,1 <0,01
-прямий	2,0-3,5			
-непрямий	10,1-16,5	<u>11,4 ± 0,4</u> 12,1 ± 0,6	<u>10,8 ± 0,5</u> 10,4 ± 0,5	>0,05 =0,05
АлАТ (мкмоль/г/л)	0,25 - 0,68	<u>0,66 ± 0,05</u> 1,22 ± 0,08	<u>0,68 ± 0,06</u> 0,54 ± 0,05	>0,1 <0,01
АсАТ (мкмоль/г/л)	0,22-0,54	<u>0,52 ± 0,05</u> 0,98 ± 0,06	<u>0,54 ± 0,06</u> 0,49 ± 0,05	>0,1 <0,01
Тимолова проба (од.)	0-5	<u>4,8 ± 0,12</u> 6,6 ± 0,15	<u>4,9 ± 0,14</u> 5,0 ± 0,12	>0,1 <0,05
ЛДГ ₄₊₅ (%)	4,9 - 7,2	<u>6,9 ± 0,3</u> 12,6 ± 0,35	<u>7,2 ± 0,25</u> 6,9 ± 0,3	>0,1 <0,05

Примітки: показник Р обчислений між першою та другою групами; в чисельнику — показники до початку поліхіміотерапії, в знаменнику — після її завершення.

При повторному вивченні біохімічних показників після завершення курсу поліхіміотерапії (тобто через 5 місяців) було встановлено, що в другій групі хворих, яка отримувала профілактику відповідно до заявленого способу, не відмічалася погіршення біохімічних показників (функціональних проб печінки) відносно вихідного рівня: в цілому по групі вірогідно не змінювалися (дивись таблицю 2). У той же час у першій групі хворих на туберкульоз, яка отримувала профілактику уражень печінки відповідно до відомого способу-прототипу, відмічено помірне збільшення рівня загального та прямого білірубину, активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), показника тимолової проби, концентрації так званих «печінкових» фракцій ізоферментів ЛДГ (ЛДГ₄₊₅). У цілому активність АлАТ у цей період обстеження була в 2,3 рази вищою у хворих першої групи ($P < 0,01$), концентрація загального білірубину в сироватці крові - в 1,5 рази вищою ($P < 0,05$), вміст фракції прямого (пов'язаного білірубину - в 1,9 рази вище ($P < 0,01$), показник тимолової проби - в 1,3 рази вищим ($P < 0,05$), вміст ізоферментів ЛДГ₄₊₅ - в 1,8 рази вищим ($P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу профілактики уражень печінки у хворих на туберкульоз, що підлягали проведенню інтенсивної поліхіміотерапії, корисне, оскільки воно сприяє суттєвому зменшенню частоти клінічної симптоматики, яка свідчить про патологію печінки, та попереджує розвиток зсувів з боку біохімічних показників - так званих функціональних проб печінки. У той же час у хворих першої групи, яка отримувала профілактику відповідно до відомого способу-прототипу, відмічено при проведенні інтенсивної терапії помірне погіршення практично усіх вивчених біохімічних показників.

Індивідуальний аналіз біохімічних показників дозволив встановити, що в цілому кількість осіб з вірогідними зсувами біохімічних показників у першій групі склала $85,7 \pm 6,6\%$, у другій групі - лише $19,4 \pm 2,5\%$, тобто була в 4,4 рази меншою ($P < 0,01$). Таким чином, отримані дані свідчать про наявність переваг заявленого способу профілактики уражень печінки у хворих на туберкульоз легень, що підлягали проведенню інтенсивної поліхіміотерапії відносно відомого способу-прототипу. Оскільки суттєво

зменшується частота виникнення уражень печінки при проведенні інтенсивної поліхіміотерапії хворих на туберкульоз легень, заявлений спосіб можна вважати перспективним для клінічної практики та патогенетичне обґрунтованим. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 193 гривень на 1 хворого. Не встановлено ніяких побічних реакцій від використання заявленого способу, в тому числі алергічних. Тому, він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий С., 32 років, страждає на вперше виявлений деструктивний туберкульоз правої легені з наявністю інфільтративних осередків та порожнини розпаду. Відмічається підвищення температури тіла, слабкість, нездужання, відсутність апетиту, кашель з виділенням гнійного харкотиння. Діагноз туберкульозу правої легені підтверджений рентгенологічне (наявність інфільтратів та порожнини розпаду) та бактеріологічне (виділення з харкотиння збудника туберкульозу). Хворому була призначена інтенсивна поліхіміотерапія з введенням ізоніазиду (0,45г на добу), рифампіцину (0,6г на добу), стрептоміцину (0,75г на добу), піразинаміду (2,0г на добу) та етамбутолу (по 1,2г на добу). Тривалість введення протитуберкульозних препаратів складає 5 місяців поспіль. З метою профілактики уражень печінки весь цей час хворий одержував згідно із заявленим способом тіамін у вигляді 5% розчину по 1мл внутрішньом'язово та додатково ербісол по 2мл 2 рази на добу протягом 1 місяця, а в подальшому по 2мл 1 раз на добу ще 4 місяці (тобто до завершення інтенсивного курсу поліхіміотерапії).

При динамічному клініко-лабораторному обстеженні патології печінки у хворого С. не виявлено. Печінка не була збільшена, симптом Кера - негативний, жовтяниці не було, сеча нормального кольору. До початку проведення поліхіміотерапії у хворого були такі біохімічні показники: білірубін загальний - 20,5мкмоль/л, прямий - 9,0мкмоль/л, непрямий - 11,5мкмоль/л, АлАТ - 0,65ммоль/г-л, АсАТ - 0,51ммоль/г-л, тимолова проба - 4,5 од., ЛДГ₄₊₅ - 6,8%. Після завершення курсу інтенсивної поліхіміотерапії встановлені такі біохімічні показники: загальний білірубін - 19,5мкмоль/л, прямий - 9,0мкмоль/л, непрямий - 10,5мкмоль/л, активність АлАТ - 0,56ммоль/г-л, АсАТ - 0,48ммоль/г-л, тимолова проба - 4,8од., ЛДГ₄₊₅ - 7,1%.

Отже, з даного прикладу видно, що при використанні заявленого способу профілактики уражень печінки при проведенні інтенсивного курсу поліхіміотерапії у хворих на туберкульоз не відмічається погіршення клініко-біохімічних показників, що свідчить про достатню ефективність профілактичної дії ербісолу, який додатково вводився хворому С. відповідно до заявленого способу.

Приклад 2.

Хворий М., 38 років, якому був встановлений клінічний діагноз вперше виявленого деструктивного туберкульозу лівої легені (з наявністю інфільтратів та 2 порожнин розпаду), підтверджений рентгенологічно та бактеріологічне (виділення з харкотиння збудника туберкульозу) була призначена інтенсивна поліхіміотерапія, що включала введення ізоніазиду (0,45г на добу), рифампіцину (0,6г на добу), стрептоміцину (1,0г на добу), піразинаміду (2,0г на добу) та етамбутолу (по 1,2г на добу) протягом 5 місяців поспіль.

З метою профілактики ураження печінки хворому відповідно до заявленого способу вводили тіамін по 50мг на добу (1мл 5% розчину) та додатково ербісол по 2мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 1 місяця, та потім по 2мл 1 раз на добу внутрішньом'язово ще 4 місяці (до завершення інтенсивної поліхіміотерапії).

При здійсненні клініко-лабораторного обстеження в динаміці маніфесної патології печінки у хворого М. не виявлено. Печінка не була збільшена, симптом Кера був негативний, жовтяниці не було, сеча у хворого була нормального кольору. До початку проведення поліхіміотерапії у хворого були такі біохімічні показники: білірубін загальний - 20,2мкмоль/л, прямий - 8,6мкмоль/л, непрямий - 11,6мкмоль/л, активність АлАТ - 0,66ммоль/г-л, АсАТ - 0,52ммоль/г-л, тимолова проба - 5од., ЛДГ₄₊₅ - 7,2%. При повторному обстеженні після завершення курсу інтенсивної поліхіміотерапії встановлені такі біохімічні показники, що характеризують функціональні проби печінки: концентрація загального білірубіну - 19,2мкмоль/л, прямого - 6,8мкмоль/л, непрямого - 12,4мкмоль/л, активність АлАТ - 0,62ммоль/г-л, АсАТ - 0,51ммоль/г-л, тимолова проба - 4,9од., вміст ЛДГ₄₊₅ - 7,0%.

Отже, при використанні заявленого способу профілактики уражень печінки у хворого М. функціональний стан печінки зберігався протягом усього курсу інтенсивної поліхіміотерапії задовільним, клінічно-маніфесної патології печінки не було.

Таким чином, заявлений спосіб профілактики уражень печінки при інтенсивній поліхіміотерапії туберкульозу легень має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Використання заявленого способу не потребує дефіцитних або коштовних ліків; воно цілком базується на призначенні вітчизняних препаратів природного походження. Не було встановлено ніяких побічних реакцій на введення ербісолу - засобу, який пропонується при використанні заявленого способу для додаткового введення хворим. Тому заявлений спосіб може широко використовуватися в клінічній практиці для профілактики уражень печінки при проведенні інтенсивної поліхіміотерапії туберкульозу легень.