

БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

В. І. Зозуляк, Н. В. Зозуляк, І. І. Пилипенко

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +380 (3422) 2-53-62*

***Мета дослідження** Встановити особливості порушення біохімічних показників печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень.*

***Матеріал та методи** Обстежено 136 хворих на вперше виявлений деструктивний туберкульоз легень за допомогою епідеміологічних, загально-клінічних, лабораторних та біохімічних методик. Встановлювали проби Вельтмана, Тімолову, активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубін, сечовини, креатинін; у 21 хворого визначали аргіназу, холінестеразу, орнітинкарбомойлтрансферазу, сорбітолдегідрогеназу.*

***Результати та обговорення** Встановлено, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень при стандартній хіміотерапії спостерігається токсичне ураження печінки, яке проявляється як в клінічній симптоматиці, так і в порушенні біохімічних показників функції печінки. Ранніми критеріями діагностики розвитку токсичного гепатиту є зміни не менше двох біохімічних показників функції печінки.*

***Висновки** Інфекційний туберкульозний процес та тривала хіміотерапія призводить до появи у хворих ознак токсичного гепатиту, погіршує перебіг патологічного процесу, а також знижує ефективність лікування.*

***Ключові слова:** туберкульоз, деструкція, мікобактеріовиділення, біохімічні показники функції печінки.*

Успіхи етіотропної терапії туберкульозу легень не викликають сумнівів. Але навіть у осіб зі свіжим легневим деструктивним туберкульозом тривала стандартна хіміотерапія призводить до загоєння каверн не більше, ніж у 85-87% пацієнтів. Останніми роками цей показник істотно погіршився. Серед хворих із вперше виявленими важкими формами туберкульозу мікобактеріовиділення та деструкція зберігаються у 20-30 і навіть у 45% випадків [3]. Крім того, при розвитку в організмі важкого туберкульозного процесу спостерігаються складні біохімічні зрушення в роботі печінки, обміну металоферментів і мікроелементів та ін. [1].

Таким чином, підвищення ефективності лікування хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень залежить від багатьох

факторів, які характеризують клініко-рентгенологічні особливості перебігу патологічного процесу, а також рівня порушення біохімічних показників печінки.

Матеріали та методи. В основу проведення дослідження використано 136 хворих із вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень, що лікувався в стаціонарі Івано-Франківського обласного фтизіопульмоцентру.

При обстеженні хворих використано методіку централізованого лікарського контролю, своєчасного виявлення, якості обстеження, ефективності лікування і реабілітації пацієнтів. Крім того, проводилися лабораторні, інструментальні, рентгенологічні та ін. методи обстеження. Із біохімічних досліджень функції печінки вивчали активність ферментів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, креатиніну, білірубіну, сечовину, проб Вельтмана, Тімолову. Також вивчали рівні органоспецифічних індикаторних, секретійних та ескреційних ферментів: сорбітолдегідрогеназа, аргінази, холінестерази, орнітинкарбомойлтрансферази, які є маркерами відповідних функцій гепатоцитів і дають можливість характеризувати їх мембран, білковоутворюючу, сечовиноутворюючу, детоксикаційну, енергозберігаючу та видільну функції печінки у хворих на туберкульоз.

Результати дослідження проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей при порівнюванні середньоарифметичних величин визначали за допомогою критерію Стьюдента. Всі розрахунки виконані за допомогою прикладної програми Static 5.3.

Результати та обговорення.

Ураження печінки у хворих на деструктивний туберкульоз із синдромом ендогенної інтоксикації є однією з провідних причин дисфункції і печінкової недостатності. Крім того на функцію печінки впливають несприятливі фактори зовнішнього середовища, пов'язані із постійним проживанням на забруднених територіях, довготривала хіміотерапія протитуберкульозними препаратами, більшість яких володіють прямим або опосередкованим токсичним впливом на печінку.

Встановлено, що у всіх досліджуваних хворих діагноз токсичного ураження печінки базувався на проявах клінічної картини (скарги, анамнез, результати огляду і фізикального обстеження), даних УЗД (розміри, картина паренхіми печінки), лабораторних даних (гемограма, біохімічні дослідження). Крім того, змінювалися рівні органоспецифічних індикаторних, секретійних та ескреційних ферментів (сорбітолдегідрогенази, аргінази, холінестерази, орнітинкарбомойлтрансферази та ін.).

Характеристика зміни біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень показано в табл. 1.

Як видно з табл. 1, спостерігається тенденція до зростання активності трансаміназ. Так, якщо до лікування хворих на інфільтративний

туберкульоз показник активності аспартаттрансферази (АСТ) становив $0,263 \pm 0,043$ ммоль/л, то після проведеного лікування він зріс і становив $1,245 \pm 0,527$ ммоль/л ($p < 0,01$). Також був статистично достовірним показник зростання активності аланінамінотрансферази (АЛТ) у процесі стаціонарної хіміотерапії і становив у кінці підтримуючої фази $0,956 \pm 0,263$ ммоль/л. У процесі дослідження встановлено статистично достовірне зростання у крові хворих концентрації білірубину як при інфільтративній формі захворювання, так і при дисемінованій.

Таблиця 1. Характеристика зміни біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень

Показники	Одиниці виміру	Форми туберкульозу			
		Інфільтративна		Дисемінована	
		Лікування		Лікування	
		до	після	до	після
		м±т	м±т	м±т	м±т
К-сть хворих		11	11	10	10
Проба Вельмана	мл. CaCl ₂	$0,844 \pm 0,212$	$0,650 \pm 0,164$	$0,822 \pm 0,104$	$0,833 \pm 0,227$
P			>0,2		>0,5
Проба Тимолова	МЕ	$2,74 \pm 0,40$	$2,27 \pm 0,48$	$3,23 \pm 0,88$	$3,49 \pm 1,05$
P			>0,2		>0,5
Аспартатаміно-трансфераза	ммоль/л	$0,263 \pm 0,043$	$1,245 \pm 0,527$	$0,374 \pm 0,057$	$0,579 \pm 0,113$
P			<0,01		<0,05
Аланінаміно-трансфераза	ммоль/л	$0,365 \pm 0,073$	$0,956 \pm 0,263$	$0,438 \pm 0,082$	$0,740 \pm 0,171$
P			<0,05		>0,1
Білірубін	ммоль/л	$10,73 \pm 0,84$	$14,70 \pm 1,56$	$8,83 \pm 1,07$	$14,99 \pm 2,59$
P			<0,05		<0,05
Сечовина	ммоль/л	$5,18 \pm 0,54$	$6,41 \pm 0,68$	$4,67 \pm 0,61$	$6,45 \pm 0,90$
P			>0,1		>0,1
Креатинін	ммоль/л	$0,070 \pm 0,006$	$0,082 \pm 0,006$	$0,707 \pm 0,066$	$1,707 \pm 0,123$
P			>0,1		>0,1

Вміст білірубину у крові хворих мав тенденцію до зростання, але при інфільтративній формі хвороби цей показник не виходив за межі норми. При дисемінованій формі захворювання концентрація креатиніну у крові хворих після проведеного лікування перевищувала показник норми, але статистичний показник різниці недостовірний. У хворих з порушеною функцією печінки виявилися явища непереносимості антибактеріальних препаратів. У першу чергу це торкалося тих, які мають гепатотоксичну дію: рифампіцин, піразинамід, ізоніазид тощо.

У хворих на деструктивний туберкульоз легень в процесі лікування спостерігалися ознаки розвитку токсичного гепатиту, що призводило до погіршення загального стану хворого, розвитку непереносимості антибактеріальних препаратів та зниження ефективності лікування.

Ранніми критеріями діагностики токсичного гепатиту у хворих на туберкульоз легень є статистично достовірні дані змін не менше двох біохімічних показників функції печінки та наявність так званих симптомів «дискомфорту печінки» або міні-печінкових симптомів: важкість у ділянці правого підребер'я, субіктеричність шкірних покривів, значне збільшення і чутливість нижнього краю печінки, втрата апетиту на фоні протитуберкульозної хіміотерапії.

При дослідженні обстежуваних хворих виявлено значні порушення обміну органоспецифічних, секретійних та екскреційних ферментів, які є маркерами відповідних функцій гепатоцита.

Аналіз отриманих результатів досліджень показав, що клінічний перебіг деструктивного туберкульозу легень залежав не тільки від причин його виникнення, клінічної форми захворювання, поширеності процесу та характеру і масивності бактеріовиділення, але значним чином і від функціонального стану гепатоцитів. Результати досліджуваних показників активності органоспецифічних індикаторних ферментів печінки показано в табл. 2.

Таблиця 2. Показники активності органоспецифічних індикаторних ферментів сироватки крові у хворих на деструктивний туберкульоз легень в процесі проведення стандартних режимів хіміотерапії

Показники	норма	Форми туберкульозу			
		Інфільтративна		Дисемінована	
		Лікування		Лікування	
		до	після	до	після
		м±т	м±т	м±т	м±т
К-сть хворих		11	11	10	10
Аргіназа (мкмоль/0,1мл)	0,29±0,01	0,35±0,01	0,53±0,01	0,37±0,1	0,57±0,1
P		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Холінестераза (мккат/л)	84,45±1,54	57,4±0,40	52,1±0,91	53,23±0,88	43,49±1,15
P		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Орнітинкарбомііл трансфераза (мкг азоту/мл)	0,647±0,01	0,46±0,14	0,61±0,07	0,34±0,051	0,59±0,11
P		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Сорбітолдегідро геназа (до 1 од/мл)	0,457±0,01	0,51±0,01	0,48±0,02	0,56±0,08	0,540±0,13
P		<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

Як видно з наведених даних, активність аргінази у обстежених хворих в процесі лікування поступово підвищувалась, а в кінці проведеного лікування вона була статистично достовірно вище норми.

Активність холінестерази крові, яка відображає стан білковосентируючої функції гепатоцитів, через тубінтоксикацію у хворих до лікування була дещо знижена і під кінець лікування продовжувала знижуватися і була достовірно низькою.

Дезинтоксикаційна функція печінки за даними рівня активності орнітин карбоксимойлтрансферази, яка зумовлює зв'язування аміаку на першому етапі синтезу сечовини у хворих із інфільтративного та дисемінованого формами захворювання була зниженою. У процесі лікування спостерігається поступове підвищення активності цього ферменту, але повної нормалізації не наступало.

Аналізуючи рівень показників активності ферменту сорбітолдегідрогенази, що свідчить про ранній розвиток цитолітичного синдрому внаслідок порушення структурної функції клітин гепатобіліарної системи, є досить чутливою до зростання рівня ендотоксину. Встановлено, що активність сорбітолдегідрогенази у хворих із інфільтративною та дисемінованою формами захворювання до лікування підвищеною. Стандартне лікування хворих сприяло поступовому зниженню активності ферменту сорбітолдегідрогенази, але нормалізації показників не наступало.

Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що в патогенезі деструктивного туберкульозу поряд із мікобактеріями туберкульозу, провідну роль відіграє формування синдрому ендогенної інтоксикації, що є системним процесом і включає значну різноманітність порушень метаболічного гомеостазу з розвитком поліогранної недостатності на фоні виснаження функціонального стану печінки [2].

Проникнення і неконтрольоване розмноження збудника туберкульозу в організмі є початковим етапом в утворенні значної кількості токсичних продуктів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, що встановлюється через порушення біохімічних показників функції печінки та наявність клінічних симптомів «дискомфорт печінки».

Отримані нами дані порушення показників функціонального стану печінки на основі зміни активності органоспецифічних ферментів, які маркерами функції гепатоцитів, співпадає з наростанням ендотоксикозу у хворих на деструктивний туберкульоз легень в процесі лікування із використанням стандартних режимів хіміотерапії знаходять підтвердження при оцінці важкості клінічного перебігу захворювання.

Висновки

1. Інфекційний туберкульозний процес та тривала хіміотерапія призводить до виражених змін печінки і обміну речовин в організмі хворого. У обстежених хворих спостерігається тенденція до зростання активності трансаміназ. Також встановлено статистично достовірне зро-

стання показника концентрації білірубіну як при інфільтративній формі захворювання, так і при дисемінованій. Вміст креатиніну у крові хворих мав тенденцію до зростання. Вище вказане свідчить про ознаки токсичного гепатиту та холестазу.

2. Ранніми критеріями діагностики розвитку токсичного гепатиту у хворих на туберкульоз легень є статистично достовірні дані змін не менше двох біохімічних показників функції печінки та наявність так званих симптомів «дискомфору печінки».

3. Для своєчасної діагностики наявного активного патологічного процесу у печінці і проведення його адекватної корекції необхідно здійснювати регулярне біохімічне дослідження функціонального стану печінки на основі змін активності органоспецифічних ферментів: аргінази, холінестерази, орнітинкарбомойлтрансферази, сорбітолдегідрогенази, які є маркерами функції гепатоцитів.

4. Лікування і профілактику прогнозованих гепатотоксичних реакцій слід проводити шляхом диференційного призначення гепатопротекторних і антиоксидантних препаратів, що є дієвим методом зниження частоти і важкості розладів печінки у хворих на туберкульоз в процесі стандартних режимів хіміотерапії.

Література

1. Зозуляк В.І. Своєчасне виявлення ознак печінкової дисфункції у хворих на деструктивних туберкульоз / В.І. Зозуляк, А.О. Клименко, І.І. Пилипенко // Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств. – Київ-Чернівці, 2014. – С. 54.
2. Лікарсько-індуковані ураження печінки // Лікуючий лікар. – 2011. – №2. – С. 1-7.
3. Фещенко Ю.І. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: особливості його підготовки та чим відрізняється від попередніх клінічних протоколів / Ю.І. Фещенко, С.О. Черненко, А.І. Барбова // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-Інфекція. – К., 2013. – №2(13). – С. 8-18.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 11.12.2014 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором **Клименком А.О.**,
д.м.н., професором **Прищуком Л.А.**(м. Тернопіль)*

BIOCHEMICAL FEATURES OF VIOLATION OF FUNCTION PATIENTS HAVE LIVERS WITH DESTRUCTIVE TUBERCULOSIS THAT THEIR CORRECTION

V. I. Zozuliak, N.V. Zozuliak, I.I. Pylypenko

*Ivano-Frankivs'k national medical university;
76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2; ph. +380 (3422) 2-53-62*

Objective – study changes in biochemical analysis of liver among patients with destructive pulmonary tuberculosis

Materials and methods. The study included 136 persons with destructive pulmonary tuberculosis using epidemiological, general clinical, laboratory and biochemical methods. We defined the Veltman's tasting, thymol test, activity of aspartataminotransferaze, alataminotransferaze, bilirubin, urea, creatinine. We examined the level of arginaze, cholinesteraze, ornithinkarbomaniltreansferaze, sorbitoldehydrogenaze.

Results and discussion. In studied patients the toxic liver's damage was found wich manifested by typical clinical symptoms and abnormality of liver's biochemical indexes. The early signs development of toxic hepatitis are changes of not less than two biochemical indexes which indicate function of liver.

Conclusions. Infection tuberculosis process and longlasted chemical therapy lead to toxic hepatitis which complicates pathological process and reduces efectivity of treatment.

Key words: tuberculosis, destruction, mycobacteriaexcretion, the biochemical indexes of liver's function.