

## КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ПОРУШЕНЬ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О.С. Шевченко, О.І. Чопорова, Т.О. Рогачевська

**Резюме.** *Вивчений взаємозв'язок порушень мікроциркуляторного русла (МЦР) печінки і характеру побічних реакцій, функції печінки, ефективності лікування інфільтративного туберкульозу легень (ІТЛ). Вазодилатація МЦР печінки обумовлює виникнення токсичних побічних реакцій, неповної інволюції інфільтрації легень (ІЛ), зниження ефективності лікування ІТЛ, а вазоконстрикція – алергічних і токсико-алергічних реакцій, повної ІЛ, недостатності функції печінки.*

**Ключові слова:** *туберкульоз легень, внутрішньопечінкова гемодинаміка, побічні реакції, ефективність лікування.*

Нині не викликає сумніву той факт, що порушення функції печінки є одним з факторів зниження ефективності лікування туберкульозу легень. При цьому об'єднуючим ланцюгом зниження функціонально-метаболічної активності мікросом і мітохондрій в печінці і легенях є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), Дія ПОЛ змінює структуру і бар'єрні властивості клітинних мембран, які відповідають за транспорт кальцію, викликаючи порушення їх адекватного функціонування.

Активатії ПОЛ і гіпоксії клітинних і субклітинних мембран сприяють порушення кровообігу печінки з переважанням спастичних явищ чи атонії судин [2]. Збереження гомеостазу капілярного кровотоку печінки відбувається шляхом вено-артеріальні реакції, які чинять опір кровотоку у приносних печінкових артеріях, зменшуючи поповнення синусоїдів печінки кров'ю, і вено-венозні реакції, які шляхом скорочення стінок воротніх вен обмежують венозний відтік [3]. Однак, продукти життєдіяльності мікобактерій туберкульозу, а також речовини, які утворюються у патологічно змінених тканинах можуть викликати імунодепресивний вплив, призводячи до виснаження і блоку елементів ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС) печінки.

Токсичні ураження печінки є нерідким ускладненням медикаментозної терапії у фтизіопульмонології (від 13,5 до 65,5%). При впливі гепатотоксинів розвивається складний симптомокомплекс, в основі якого лежать порушення механізмів детоксикації, внутрішньосудинної регуляції, підсилення ПОЛ. Встановлено, що в період лікування до виникнення побічних реакцій (алергічного і токсико-алергічного характеру) спостерігається різ-

без пригнічення функційної активності ФЕС печінки у 2 рази проти вихідного рівня, що зберігається протягом тривалого часу і після їх згасання [5]. Не дивлячись на це, в літературі відсутні роботи, в яких наводяться дані щодо впливу зміненого судинного басейну печінки при туберкульозі легень на переносимість і ефективність лікування.

**Мета** – вивчити характер побічних реакцій при різному стані внутрішньопечінкової гемодинаміки, оцінити вплив цих змін на функцію печінки і інволюцію туберкульозного процесу.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилось 73 пацієнта з вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень (ВДПТЛ), відбір яких проводився за результатами реогепаатографії (РГТ) [5], проведеної на діагностичному комплексі «Сфера». Згідно з результатами попередніх досліджень [4], маркерами порушень мікроциркуляторного русла (МЦР) печінки є час максимального кровонаповнення (інтервал В-D) і тонус судин малого і середнього калібру (ПТСМ), за якими визначали стан гіпотонії і спазму судин. Серед обстежених чоловіків було 48 (65,8%), жінок – 25 (34,2%). Середній вік хворих становить  $(37,8 \pm 13,4)$  роки. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи. I-у склали 41 хворий, у яких за даними РГТ встановлена вазодилатація, а у хворих II-ої групи (32 особи) – вазоконстрикція МЦР печінки. Діагноз ВДПТЛ був встановлений на підставі даних анамнезу, комплексного клініко-лабораторного та рентгенологічного обстеження хворих. Усі хворі отримували стандартизовану антимікобактеріальну терапію згідно з чинними наказами МОЗ України [7, 8], яка додатково включала застосування карсілу, силібору, чи есенціале-Н у середньотерапевтичних дозах. Середні значення досліджуваних показників РГТ визначені за результатом обстеження 15 практично здорових осіб (7 чоловіків і 8 жінок), і дорівнювали: інтервал В-D –  $(0,17 \pm 0,035)$  с, ПТСМ –  $(11,0 \pm 1,41)$  с. Критерієм включення до дослідження були відсутність патології з боку гепатобіліарної та серцево-судинної систем, даних анамнезу про перенесений вірусний гепатит, наявність у крові Hbs-Ag.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Для оцінки статистичної залежності двох рядків спостережень використовували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

В цілому, характер туберкульозного процесу у хворих з гіпотонією і спазмом МЦР печінки був майже однаковий, з незначно тяжчими ознаками захворювання (розповсюдженням (більше 2-х сегментів), деструктивним

процесом, з бактеріовиділенням і бронхо-легневими симптомами) при гіпотонії судин печінки. При цьому, показники запалення у аналізі крові майже не відрізнялись від осіб зі спазмом судин МЦР печінки. До того ж, серед осіб з гіпотонією судин було більше жінок ( $p < 0,05$ ) і менше пацієнтів, які схильні до алкоголю ( $p < 0,01$ ). Це вказує на те, що МЦР печінки може частково відображати тяжкість ВДТЛ, а вірогідніше – порушення регуляторних функцій організму, безпосередньо не пов'язаних із запальним процесом, що характеризує деякі загальні принципи активізації на рівні цілого організму і збігається з характером асиметрії при інших захворюваннях [1].

Встановлено, що токсичні побічні реакції на 1-му місяці лікування виникали при гіпотонії МЦР печінки у 2 рази частіше, ніж при спазмі судин ( $p < 0,05$ ), (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Частота виникнення побічних реакцій протягом двох місяців лікування при різному тонусі судин печінки від його початку**

Показник	Тонус судин МЦР печінки до лікування	
	Гіпотонія (n=41)	Спазм (n=32)
Відсутні побічні реакції	53,60±0,07	53,12±0,08
Токсичні	26,82±0,07*	12,50±0,05
Токсико – алергічні	7,31±0,04	15,60±0,06*
Алергічні	14,60±0,05	21,80±0,07*
Виявлена на 1-му місяці	34,14±0,07	25,00±0,07
Виявлена на 2-му місяці	2,43±0,02	15,60±0,06*

*Примітка.* \* -  $p < 0,05$  – достовірність різниці між групами порівняння.

Вірогідність розвитку алергічних і токсико-алергічних реакцій виявилась вищою при спазмі судин, ніж при їх гіпотонії. На більшу частоту токсичних реакцій на 1-му місяці лікування, а алергічних реакцій – на 2-му звертається увага і в інших дослідженнях [6]. Вважається, що порушення функційного стану органів, відповідальних за метаболізм препаратів, сприяють розвитку токсичних реакцій 1-ого місяця лікування [10]. Алергічні і токсико-алергічні побічні реакції є результатом активації імунопатологічних реакцій, і більш вірогідніші після 2–4 тижня лікування [9]. Ймовірно, зміни МЦР печінки можуть закономірно впливати на частоту появи тих чи інших побічних реакцій: токсичні реакції – при гіпотонії судин печінки і перенавантаженні РЕС продуктами розпаду і порушеного

метаболізму; алергічні реакції – через накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів, які потребують утилізації.

Аналіз кореляційних зв'язків інтервалу В-D, ПТСМ протягом 1-го місяця лікування і якістю остаточного розсмоктування інфільтрацій легень виявив стійкий зворотній кореляційний зв'язок, достовірний за інтервалом ВD ( $r_0 = -0,29, p < 0,05; r_1 = -0,24, p < 0,05$ ). Це свідчить, що чим нижче значення максимального кровонаповнення печінки, тим частіше неповне розсмоктування інфільтрації легень. При спазмі судин МЦР печінки повна інволюція запалення легень зареєстрована у 1,6 разів ( $p < 0,05$ ) частіше, ніж при гіпотонії. Можливо, при гіпотонії судин МЦР печінки достовірно повільніше відбувається розсмоктування інфільтрацій легень через більше пригнічення функції печінки щодо синтезу білка і фосфоліпідів, необхідних для репарації легеневої паренхіми, ніж при спазмі судин печінки.

За кореляційним аналізом зв'язку між інтервалом В-D, ПТСМ та проведеною нами оцінкою ефективності лікування хворих на туберкульоз легень і нормалізації функції печінки встановлено, що гіпотонія судин МЦР печінки від початку лікування туберкульозу легень негативно впливає на її ефективність. Збереження підвищеного тону судин МЦР печінки з 2-го місяця лікування не сприяє нормалізації функції печінки і вилікуванню туберкульозу легень (табл. 2).

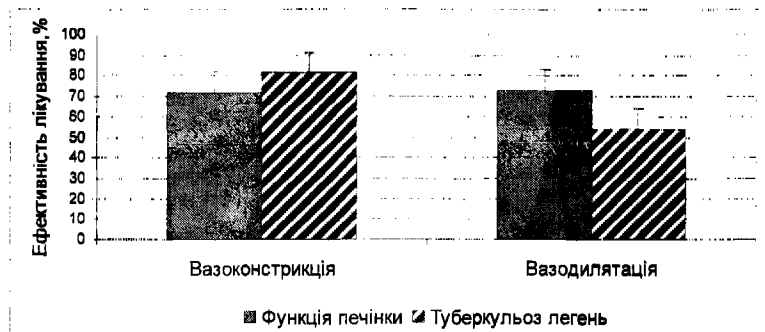
Таблиця 2

**Кореляційний аналіз показників РРГ і оцінки ефективності лікування туберкульозу легень та нормалізації функції печінки**

Показник РРГ			Вилікування туберкульозу легень	Нормалізація функції печінки
В-D,с	0 міс.	г	0,33	0,10
		р	<0,05	>0,05
	1 міс.	г	0,25	0,18
		р	<0,05	>0,05
	2 міс.	г	0,24	0,18
		р	<0,05	>0,05
ПТСМ	0 міс.	г	0,20	0,08
		р	<0,05	>0,05
	1 міс.	г	0,08	0,20
		р	>0,05	<0,05
	2 міс.	г	-0,27	-0,26
		р	<0,05	<0,05

*Примітка.* г – коефіцієнт кореляції; р – достовірність виявленого кореляційного зв'язку.

Крім того, результати лікування туберкульозу легень і функція печінки мають зворотно залежність: при вазоконстрикції більш успішному лікуванню захворювання ( $p < 0,05$ ) відповідає менш успішна нормалізація функції печінки, для вазодилатації – навпаки (рис. 1).



*Рис. 1. Комплексна оцінка ефективності лікування туберкульозу легень і функції печінки при різному стані внутрішньопечінкової гемодинаміки*

Якщо врахувати, що при туберкульозі лівої легені виявлена тенденція до вазодилатації, а при правобічному процесі – вазоконстрикції, та різні особливості біохімічних зсувів функції печінки за вагомою частиною показників, представлених раніше [4], результати комплексної оцінки впливу змін МЦР печінки на ефективність лікування туберкульозу легень і функцію печінки заслуговують на увагу.

Таким чином, вазодилатація і вазоконстрикція МЦР печінки є вагомими факторами пригнічення функції печінки, предикторами побічних реакцій, якості остаточного розсмоктування інфільтрації легень і ефективності лікування туберкульозу, що підкреслює важливість урахування стану внутрішньопечінкової гемодинаміки під час вибору гепатотропних засобів корекції у хворих даного профілю.

### Висновки

1. Порушення стану МЦР печінки частково відображають тяжкість ВДІТЛ, а ще більшою мірою – порушення регуляторних функцій організму, безпосередньо не пов'язаних із запальним процесом.

2. Вазодилатація МЦР печінки є передумовою токсичних побічних реакцій і неповного розсмоктування інфільтрації легень, вазоконстрикція – токсико-алергічних або алергічних реакцій і повної інволюції патології легень.

3. Ефективність лікування ВДТЛ і функція печінки мають зворотню залежність: при вазоконстрикції більш успішному лікуванню захворювання відповідає менш значна нормалізація функції печінки, для вазодилатації – навпаки.

#### Література

1. Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека / Н.Н. Брагина., Т.А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1981. – 288 с.
2. Газизова Г.Р. Концепция паразитического метаболизма и патогенного действия возбудителя туберкулеза / Г.Р. Газизова. – Казань: Мастер Лайн, 2002. – 64 с.
3. Есипова И.К. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения / И.К. Есипова // Труды 1-го Съезда Российского о-ва патологоанатомов. – М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1996. – С. 69–70.
4. Зайцева С.І. Реографічна оцінка порушень функції внутрішньопечінкової гемодинаміки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / С.І. Зайцева, О.І. Чопорова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 4. – С. 12–15.
5. Логинов А.С. Реограмма печени в норме и патологии / А.С. Логинов, Ю.Г. Пушкар // Тер.архив. – 1962. – Т.34 – № 3. – С. 81–87.
6. Мишин В.Ю. Лекции по фтизиопульмонологии / В.Ю. Мишин, Ю.Г. Стрелис, В.И. Чуканов [и др.]. – М.: Мед.информ. агенство, 2006. – 310 с.
7. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз»: наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 385. – 27с.
8. «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз»: наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 384. – 86 с.
9. Феценко Ю.И. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю.И. Феценко, С.А. Черныш, В.И. Мальцев и др. // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3 (65). – С. 117–125.
10. Чуканов В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В.И. Чуканов // Рос. мед. журн. – 2001. – № 9 (21). – С. 954–959.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

О.С. Шевченко, А.И. Чопорова, Т.А. Рогачевская

**Резюме.** *Изучена взаимосвязь нарушений микроциркуляторного русла (МЦР) печени и характера побочных реакций, функции печени, эффективности лечения инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ). Вазодилатация МЦР печени обуславливает возникновение токсических побочных реакций, неполной инволюции инфильтрации легких (ИИЛ), снижение эффективности лечения ИТЛ, а вазоконстрикция – аллергических и токсико-аллергических реакций, полной ИИЛ, недостаточной функции печени.*

**Ключевые слова:** *туберкулез легких, внутрипеченочная гемодинамика, побочные реакции, эффективность лечения.*

**O.S. Shevchenko, A.I. Choporova, T.O. Rogachevska**

**Summary.** *The interrelation of disturbances of liver microcirculation blood flow (LMBF) and character of adverse effects, function of liver, treatment efficiency of infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) are studied. Vasodilatation of LMBF causes occurrence of toxic adverse reactions, incomplete involution of infiltration of lungs (ILL), decrease in efficiency of treatment IPT, vasoconstriction – the allergic and toxic-allergic reaction, complete ILL, insufficient function of liver.*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis, intrahepatic hemodynamics, adverse reactions, treatment efficiency.*

УДК: 616.24-002.5-074:546.172.6

## **ДИНАМІКА ВМІСТУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

**О.С. Шевченко, Д.О. Бутов, Ю.М. Пашков,  
Г.Л. Степаненко**

**Резюме.** *Проведено дослідження вмісту індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) у нейтрофілах та стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) (нітритів, нітратів) у сироватці крові хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Виявлено достовірне збільшення попередників та метаболітів NO порівняно з практично здоровими донорами. Встановлено, що хворим на вперше діагностований туберкульоз легень супроводжує наростання генерації NO у лейкоцитах. Проведена протитуберкульозна терапія, в продовж двох місяців, забезпечує достовірне зниження iNOS у нейтрофілах крові та метаболітів NO у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Дослідження активності iNOS у нейтрофілах крові свідчить про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.*

**Ключові слова:** *туберкульоз, вперше діагностований туберкульоз легень, оксид азоту.*

Останнім часом у світі різко погіршилася епідемічна ситуація з туберкульозу. За умов соціально-економічної нестабільності поширення цього захворювання стає неконтрольованим. У 1993 році ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною небезпекою. В Україні туберкульоз щорічно забирає більше 10 тис. життів, що набагато більше, ніж всі інші інфекційні захворювання разом узяті [1, 2, 3]