

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ

О. І. Чопорова

Резюме. Проаналізований взаємозв'язок порушень мікроциркуляторного русла (МЦР) печінки та її функціонального стану, а також характер побічних реакцій, ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ТЛ). Встановлено, що гіпокінетична дистонія судин МЦР печінки обумовлює виникнення токсичних побічних реакцій, неповної інволюції інфільтрації легень (ІЛ), зниження ефективності лікування ТЛ, а гіперкінетична дистонія судин сприяє виникненню алергічних і токсико-алергічних реакцій, повної ІЛ, порушень функції печінки.

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

У теперішній час не викликає сумніву той факт, що порушення функції печінки є одним з факторів зниження ефективності лікування хворих на туберкульоз легень. При цьому єдиною ланкою зниження функціональної метаболічної активності мікросом, мітохондрій печінки і легенів є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Під впливом ПОЛ відбувається зміна структури і бар'єрних властивостей клітинних мембран, які відповідають за транспорт кальцію, що викликає порушення їх адекватного функціонування. Активації ПОЛ і гіпоксії клітинних і субклітинних мембран сприяють порушення кровообігу печінки з перевагою спастичних явищ або атонії судин [2].

Збереження гомеостазу капілярного кровообігу печінки відбувається шляхом віно-артеріальних реакцій, які чинять опір кровообігу у печінкових артеріях, зменшуючи наповнення синусоїдів печінки кров'ю, і віно-венозних реакцій, які шляхом скорочення стінок комірних вен обмежують венозний відтік [3]. Проте, 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 [2].

Токсичні ураження печінки є нерідко ускладненням медикаментозної терапії у фтизіатрії (від 13,5 до 65,5%). Під дією токсинів розвивається складний симптомкомплекс, в основі якого лежать порушення механізмів детоксикації, внутрішньосудинної регуляції, посилення ПОЛ. Встановлено, що під час лікування до виникнення побічних реакцій (алергічного і токсико-алергічного характеру) спостерігається різке зниження

функціональної активності РЕС печінки в 2 рази відносно вихідного рівня, що зберігається протягом тривалого часу і після їх згасання [2]. Однак, залишається невивченим вплив порушень внутрішньопечінкової гемодинаміки хворих на туберкульоз легень на переносимість та ефективність лікування хворих.

Мета дослідження: вивчити характер побічних реакцій при різному стані внутрішньопечінкової гемодинаміки, оцінити вплив цих змін на функцію печінки і інволюцію туберкульозного запалення протягом лікування.

Матеріали та методи

Під спостереженням було 73 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень (ВДТЛ), відбір яких проводився за результатами реогепаатографії (РГГ) діагностичного комплексу «Сфера» за методом Ю.Т. Пушкар (1977) [4]. Згідно даних попередніх досліджень [8], маркерами порушень мікроциркуляторного русла (МЦР) печінки є час максимального кровонаповнення (інтервал В-D) і тонус судин малого та середнього калібру (ПТСМ), за якими судили про тонус судин. Серед обстежених було 48 (65,8%) чоловіків, 25 (34,2%) жінок. Середній вік хворих становить (37,8±13,4) років. Всі пацієнти були розділені на 2 групи. У I-у групу включені 41 хворий, у яких за даними РГГ встановлена гіпокінетична дистонія судин (ГКДС-1) МЦР печінки, у хворих II-ої групи (32 хворих) – гіперкінетична дистонія судин (ГКДС-2) МЦР печінки. Діагноз ВДТЛ був встановлений на підставі даних анамнезу, комплексного клініко-лабораторного та рентгенологічного обстежень. Всі хворі отримували стандартизовану антимікобактеріальну терапію, яка додатково включала застосування силімарин-вмісних гепатопротекторів у середньотерапевтичних дозах. Середні значення досліджуваних показників РГГ, визначених за результатами обстеження 15 практично здорових осіб (7 чоловіків та 8 жінок), дорівнювали: інтервал ВD – 0,17±0,35, ПТСМ – 11,0±1,41. Критерієм виключення були патологія гепатобіліарної і серцево-судинної систем, дані анамнезу про перенесений вірусного гепатиті, наявність в крові Hbs-Ag.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Для оцінки статистичної залежності двох рядів спостережень використовували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У цілому, характер туберкульозного процесу у хворих з ГКДС-1 і з ГКДС-2 МЦР печінки був майже однаковий, з незначно більш важкими ознаками захворювання (поширеним (більше 2-х сегментів), деструктивним процесом, бактеріовиділення та бронхо-легеневі симптомами) при

ГКДС-1 судин печінки. При цьому, характер змін тонусу судин не впливав на відхилення показників запалення у загальному аналізі крові. Крім того, серед осіб з ГКДС-1 судин печінки було більше жінок ($p < 0,05$) і менше пацієнтів, схильних до вживання алкоголю ($p < 0,01$). Це вказує на те, що МЦР печінки може частково відображати тяжкість ВДІТЛ, а достовірніше – порушення регуляторних функцій організму, безпосередньо не пов'язаних із запальним процесом, який 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 ГКДС-1 МЦР печінки в 2 рази частіше, ніж при ГКДС-2 ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виникнення побічних реакцій протягом 2 місяців лікування при початково різному тонусі судин печінки

Показник	Тонус судин МЦР печінки до лікування	
	Гіпокінетична дистонія судин печінки (n=41)	Гіперкінетична дистонія судин печінки (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-й місяць	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 виявилася вище при ГКДС-2, ніж при їх ГКДС-1. Про більшу частоту токсичних реакцій на 1-му місяці лікування, а алергічних реакцій – на 2-му місяці згадується і в інших дослідженнях [5]. Вважається, що порушення функціонального стану органів, відповідальних за метаболізм препаратів, сприяють розвитку токсичних реакцій на 1-му місяці лікування [7]. Алергічні і токсико-алергічні побічні реакції є результатом активації імунопатологічних реакцій, і можуть виникати на 2–4 тижні лікування [6]. Ймовірно, зміни МЦР печінки можуть закономірно впливати на частоту появи тих чи інших побічних реакцій: токсичні реакції – при ГКДС-1 печінки і перевантаженні РЕС продуктами розпаду і порушеного метаболізму; алергічні реакції – через накопичення в крові циркулюючих імунних комплексів, які потребують утилізації.

Згідно з аналізом кореляційних зв'язків інтервалу В-D, ПТСМ протягом першого місяця лікування та якістю остаточного розсмоктування

інфільтрації легень виявлений стійкий зворотній кореляційний зв'язок, достовірний за інтервалом В-D ($r_0 = -0,29$, $p < 0,05$; $r_1 = -0,24$, $p < 0,05$), яка свідчить про формування неповного розсмоктування інфільтрації легень при зниженні значення максимального кровонаповнення печінки. При ГКДС-2 МЦР печінки повна інволюція запалення легень зареєстрована в 1,6 разів ($p < 0,05$) частіше, ніж при ГКДС-1. Можливо, при ГКДС-1 МЦР печінки повільніше відбувається розсмоктування інфільтрації легень через пригнічення білок-синтетичної функції печінки та синтезу фосфоліпідів *de novo*, необхідних для репарації легеневої паренхіми, ніж при ГКДС-2 печінки.

Встановлено, що ГКДС-1 МЦР печінки від початку лікування хворих на туберкульоз легень негативно впливає на її ефективність. Збереження підвищеного тону судин МЦР печінки з 2-го місяця лікування не сприяє нормалізації функції печінки та лікуванню туберкульозу легень (табл.2).

Згідно спостережень, результати лікування туберкульозу легень і функція печінки мають зворотну залежність: при ГКДС-2 більш успішному лікуванню туберкульозу (у 80,0% хворих) відповідає менш успішна нормалізація функції печінки (у 70,0% хворих) ($p < 0,05$), для ГКДС-1 навпаки (53,6% і 70,7% хворих, відповідно). Якщо врахувати, що при туберкульозі лівої легені виявлена тенденція до ГКДС-1, а при правобічному процесі – до ГКДС-2, і різні особливості біохімічних зрушень функції печінки, за значною кількістю показників, представлених раніше [8], результати комплексної оцінки впливу змін МЦР печінки на ефективність лікування туберкульозу легень і функцію печінки заслуговують на увагу.

Таблиця 2

Кореляційний аналіз показників РРГ, ефективності лікування хворих на туберкульоз легень і нормалізацію функції печінки

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

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність виявленої кореляційного зв'язку.

Таким чином, виявлені порушення кровообігу печінки на рівні МЦР є вагомими чинниками порушення функції печінки, предикторами побічних реакцій, впливають на характер остаточного розсмоктування інфільтрації легень та ефективність лікування туберкульозу, що підкреслює важливість врахування стану внутрішньопечінкової гемодинаміки хворих на туберкульоз легень при виборі гепатопротекторів.

Висновки

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

2. Гіпокінетична дистонія судин МЦР печінки є передумовою токсичних побічних реакцій і неповного розсмоктування інфільтрації легень, гіперкінетична дистонія судин – токсико-алергічних або алергічних реакцій і більш повної інволюції патології легенів.

3. Виявлений зворотній зв'язок між ефективністю лікування ВДІТЛ і функцією печінки: при гіперкінетичній дистонії мікроциркуляторного русла печінки більш успішному лікуванню захворювання легень відповідає менш повна нормалізація функції печінки, для гіпокінетичної дистонії – 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 общества патологоанатомов. М. : ММА им. И.М. Сеченова, 1996. – С. 69–70.
4. Логинов А.С. Реограмма печени в норме и патологии / А.С. Логинов, Ю.Т. Пушкарёв // Тер. архив. – 1962. – Т. 34 – № 3. – С. 81–87.
5. Лекции по фтизиопульмонологии / В.Ю. Мишин, Ю.Г. Стрелис, В.И. Чуканов и др. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 310 с.
6. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза / Ю.И. Фещенко, С.А. Черенко, В.И. Мальцев и др. // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3(65) – С. 117–125.
7. Чуканов В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В.И. Чуканов // Рос. мед. журн. – 2001. – № 9(21). – С. 954–959.
8. Зайцева С.И. Реографічна оцінка порушень функцій внутрішньопечінкової гемодинаміки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / С.И. Зайцева, О.І. Чопорова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 4. – С. 12–15.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

А.И. Чопорова

Резюме. Проанализирована взаимосвязь нарушений микроциркуляторного русла (МЦР) печени и ее функционального состояния, а также характер побочных реакций, эффективность лечения впервые диагностированного туберкулеза легких (ТЛ). Установлено, что гипокINETическая дистония сосудов МЦР печени обуславливает возникновение токсичных побочных реакций, неполную инволюцию инфильтрации легких (ИИЛ), снижение эффективности лечения ТЛ, а гиперкинетическая дистония сосудов способствует возникновению аллергических и токсико-аллергических реакций, полной ИИЛ, нарушений функции печени.

Ключевые слова: туберкулез легких, внутрпеченочный гемодинамика, побочные реакции, эффективность лечения

PECULIARITIES OF LIVER FUNCTION DISORDERS AT THE TUBERCULOSIS PATIENTS AND THEIR INFLUENCES ON CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS

A.I. Choporova

Summary. It has been analyzed relationship between microcirculation disorders (MD) of the liver and its functional state and the character of adverse reactions, the effectiveness of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT). It has been found that hypokinetic MD of liver vessels increase the risk of toxic adverse reaction, incomplete involution of lung infiltration (ILL), decrease the effectiveness of NDPT treatment, while hyperkinetic MD of liver vessels promote to uprising of allergic and toxic-allergic reactions, complete ILL, disorders of liver function.

Key words: tuberculosis, intrahepatic hemodynamics, adverse effects, efficacy of treatment