

І. О. Галан, О. М. Павленко, В. І. Потайчук, І. Ф. Здорик
ВПЛИВ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ
БІЛКОВОГО ОБМІНУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Серед найактуальніших проблем охорони здоров'я України особливе місце займає боротьба з туберкульозом. Поширеність цієї недуги має стійку тенденцію до зростання, обумовлює негативні медико-соціальні наслідки та економічні збитки.

Значна поширеність туберкульозу у світі викликає стурбованість міжнародного співтовариства і обумовлює пошук ефективних шляхів боротьби з ним. Про значущість проблеми свідчить той факт, що боротьба з туберкульозом визнана однією з глобальних цілей розвитку тисячоліття ООН [10].

Статистика свідчить про те, що в Україні щодня реєструється 82 нових хворих на туберкульоз, а 30 хворих помирають [8]. Протягом 1990—2005 рр. захворюваність на туберкульоз збільшилася в державі з 31,8 випадку на 100 тис. до 84,1, тобто в 2,6 рази [1, 6].

Зростанню захворюваності на цю хворобу сприяють зубожіння, бідність переважної більшості населення, неадекватне харчування і навіть недоїдання багатьох людей. Відповідно, організм не отримує необхідну кількість білків, структурними елементами яких є амінокислоти, які відіграють важливу роль у ферментативних, біохімічних, цитологічних, імунологічних, дезінтоксикаційних процесах в організмі людини та є біологічно активними речовинами або їх попередниками. У печінці відбувається біотрансформація більшості білків. Для нормального функціонування печінки, повноцінної та своєчасної регенерації її тканин необхідно створити сприятливі умови. Для цього слід уникати надходження в організм токсинів (алкоголю, медикаментів, продуктів, що містять консерванти та барвники, газованих напоїв), своєчасно проводити лікування закрепів та кишкового дисбактеріозу. Важливе значення має повноцінне харчування, багате на білок, передусім тваринний, що містить усі необхідні для регенерації печінки амінокислоти.

На функцію печінки негативно впливає лікування ізоніазидом, рифампіцином, піразинамідом, особливо в разі зловживання алкоголем. Це пояснюється метаболічними особливостями їх взаємодії в організмі. Печінка відіграє основну роль у метаболізмі, біотрансформації більшості речовин, які надходять в організм із зовнішнього середовища, зокрема й медикаментів. Ці процеси проходять в гепатоцитах і супроводжуються накопиченням в них вільних форм ліків, внаслідок чого можуть виникати токсичні пошкодження паренхіми печінки [4, 5].

Виникнення побічних реакцій при застосуванні протитуберкульозних препаратів залежить від їх поєднання, дози, шляхів введення, а також від віку, загального стану і індивідуальної переносимості призначених хворому ліків.

Паренхіматозні зміни частіше виникають внаслідок призначення гепатотоксичних препаратів, а холестази — внаслідок розвитку токсико-алергічних реакцій на ліки.

Клінічні прояви побічного впливу препаратів ГНП найчастіше зустрічаються у повільних інактиваторів у вигляді гепатитів.

Антимікобактеріальна терапія, безумовно, залишається одним з основних методів лікування хворих на туберкульоз. Водночас тривалий прийом антибактеріальних препаратів, поряд з позитивним впливом на перебіг специфічного процесу, приводить до функціональних та органічних порушень білкового обміну та гепатобіліарної системи. Найбільш важливі досягнення фтизіатрії останніх десятиріч пов'язані з антимікобактеріальною терапією. Натепер в Україні затверджені і є обов'язковими для застосування стандартизовані високоефективні і більш короткі режими АБТ туберкульозу легень, розроблені відповідно принципам ДОТС-стратегії і адаптовані до умов України [2, 3]. Ці режими дозволяють не тільки досягти високих результатів у більшості хворих, але і значно скоротити загальну тривалість лікування, зокрема, його основного стаціонарного етапу [9].

Невирішеність проблеми токсичних ушкоджень печінки залишає актуальними питання діагностики та пошуку нових схем комплексного лікування хворих на туберкульоз легень.

Ефективність лікування туберкульозу значно знижує дія цілого комплексу факторів, серед яких резистентність МБТ до АБП, непереносимість хіміопрепаратів, передчасне припинення лікування, супутні туберкульозу захворювання (патологія гепатобіліарної системи, ШКТ, цукровий діабет, хронічний алкоголізм, наркоманія та ін.) а також порушення різних видів обміну речовин, яке відбувається як під безпосереднім впливом туберкульозного процесу, так і під впливом різних зовнішніх чинників. Тому в ряді випадків одними антибактеріальними препаратами без цілеспрямованої корекції порушень метаболізму неможливо досягти швидкого і повноцінного вилікування [7].

Таким чином, важливим напрямком підвищення ефективності лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень є удосконалення існуючих і розробка нових методів патогенетичної терапії, яка використовується на фоні специфічної АБТ.

Мета роботи: вивчити вплив антимікобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Матеріали і методи

З метою вивчення впливу антимікобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень нами обстежено 100 хворих на поширений вперше виявлений туберкульоз легень (основна група) і 100 практично здорових осіб співставимої статі і віку (контрольна група).

Для характеристики білкового обміну визначали загальний вміст амінокислот крові та аміаку. Застосовувався метод іонообмінної рідинно-колоночної хроматогра-

фії, який дає інформацію про якісний та кількісний склад амінокислот, дозволяє простежити за змінами, які відбуваються в організмі під впливом тих чи інших чинників. Дослідження проводили за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот ААА — 339-Т.

Оцінка функціонального стану печінки проводилась за результатами біохімічних тестів (рівень загального білірубину, тимолова проба, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) та ультразвукової характеристики гепатобіліарної системи загальноприйнятими методами. Дослідження проводилися до початку лікування в перші дні від надходження хворих до стаціонару і через 2 місяці після проведення інтенсивної антимікобактеріальної терапії.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням стандартних пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [2].

Результати та їх обговорення

В основній групі обстежено 100 хворих на вперше виявлений туберкульоз легень віком від 18 до 55 років, серед яких 22 (22,0 %) жінки і 78 (78,0 %) чоловіків. Серед обстежених хворих на вогнищевий туберкульоз було 12 (12,0 %), інфільтративний — 80 (80,0 %), дисемінований — 8 (8,0 %). До початку захворювання тільки 28 (28,0 %) пацієнтів працювали і харчувалися раціонально та збалансовано. У всіх хворих основної групи, які обстежувалися до початку антимікобактеріальної терапії спостерігалися симптоми інтоксикації (загальна слабкість, швидка втомлюваність, субфебрильна температура, підвищена пітливість, поганий апетит), у 83 (83,0 %) з них відмічалось зниження маси тіла, також відмічалися кашель з виділенням мокротиння, задишка при фізичному навантаженні. Слід зазначити, що у 88 (88,0 %) обстежених хворих туберкульозний процес у легенях займав більше трьох сегментів, спостерігався розпад легеневої тканини і бактеріовиділення. В контрольній групі обстежено 100 здорових осіб віком від 18 до 55 років, чоловіків — 81 (81,0 %), жінок — 19 (19,0 %). Всі обстежені харчувалися раціонально та збалансовано, не мали захворювань шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи.

У всіх пацієнтів основної групи з вираженими симптомами інтоксикації та поширеним специфічним процесом в легенях відмічено зниження загального рівня амінокислот в 1,3 рази. Також виявлено зниження рівня загального білка крові ($76,0 \pm 4,34$) (у здорових осіб) до $7(0,2 \pm 2,34)$ (у хворих на туберкульоз). Спостерігалось також наростання рівня аміаку ($0,663$ мг в 100 мл сироватки у здорових осіб і $0,890$ мг в 100 мл сироватки у хворих на туберкульоз легень до початку лікування). Аміак є одним із кінцевих продуктів обміну амінокислот, біля 60 % його синтезується у нирках, а знешкодження токсичного впливу здійснюється печінкою. Зниження інтенсивності знешкодження призводить до посилення явищ інтоксикації.

Показники функції печінки в контрольній групі були в межах норми: загальний білірубин — $(16,4 \pm 2,0)$ мкмоль/л, тимолова проба — $(2,5 \pm 0,5)$ одиниць, АЛТ — $(0,38 \pm 0,25)$ мкмоль/л, АСТ — $(0,22 \pm 0,14)$ мкмоль/л. Крім того, у всіх пацієнтів основної групи спостерігалось підвищення показників АЛТ в 1,8 рази і становили $(0,68 \pm 0,09)$ мкмоль/л, АСТ в 1,9 рази і становили $(0,42 \pm 0,08)$ мкмоль/л, тимолової проби в 1,4 рази — $(3,5 \pm 0,35)$ одиниць. Рівень загального білірубину змінювався несуттєво.

Визначення існування залежності між утворенням аміа-

ку і загальним вмістом амінокислот також показало наявність у хворих на туберкульоз помірного негативного кореляційного зв'язку між цими показниками ($r = -0,24$), тобто, накопичення аміаку супроводжується пригніченням синтезу амінокислот.

У хворих основної групи через 2 місяці після початку лікування показники АЛТ, АСТ, тимолової проби, гамаглутамілтрансферази продовжували незначно зростати. Про пошкодження гепатоцитів свідчить підвищення аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, а зростання трансаминаз у межах подвоєної норми — про розгорнену картину паренхіматозного гепатиту. Це свідчить про те, що в процесі хіміотерапії у хворих розвивається ураження гепатоцитів. Найбільш чутливими біохімічними тестами при лікуванні виявились тимолова проба та визначення рівня гамаглутамілтрансферази.

Поряд з біохімічними показниками функціонального стану печінки вивчали ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи: максимальний косий розмір правої та довжину лівої частки печінки, ехоструктуру, ехогенність паренхіми, звукопровідність, середній діаметр портальної вени, товщину стінки та стан просвіту жовчного міхура.

У практично здорових осіб, які склали контрольну групу, при проведенні обстеження гепатобіліарної системи вона була ізоехогенна у 83 (83,0 %) пацієнтів, гіперехогенна у 17 (17,0 %), ехоструктура однорідна — 93 %, неоднорідна — 7 %, не змінена звукопровідність — 79 %, знижена — 21 %; максимальний косий розмір правої долі печінки становив $(134,0 \pm 1,97)$ мм, довжина лівої долі — $(85 \pm 2,7)$ см, середній діаметр портальної вени — $(9,8 \pm 2,7)$ мм.

У хворих основної групи до призначення лікування вона була ізоехогенна у 61 (61,07 %) пацієнтів, гіперехогенна у 39 (39,0 %), ехоструктура однорідна — 90,0 %, неоднорідна — 10,0 %, звукопровідність не змінена — 57,0 %, знижена — 43,0 %; максимальний косий розмір правої долі печінки становив $(147,0 \pm 1,6)$ мм, довжина лівої долі — $(93 \pm 1,7)$ см, середній діаметр портальної вени — $(11,2 \pm 2,0)$ мм.

Через 2 місяці антимікобактеріальної терапії при проведенні ультразвукового обстеження гепатобіліарної системи відмічались наступні зміни: гепатомегалія — збільшення максимального косоного розміру правої долі печінки у 76 (76,0 %) хворих на $(0,8 \pm 0,65)$ мм і становив $(15,4 \pm 1,39)$ см ($P < 0,05$); довжини лівої долі у 71 (71,1 %) хворого — на $(0,88 \pm 0,2)$ см і становив $(10,1 \pm 2,4)$ см ($P < 0,05$); ознаки дифузного ураження структури печінкової паренхіми за рахунок мілких ехосигналів різної щільності, зниження звукопровідності та підвищення ехогенності паренхіми печінки, збільшення діаметру просвіту портальної вени у 61 (61,0 %) хворого.

Висновки

Встановлено, що у хворих на поширений туберкульоз легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобіліарної системи, а саме, зниження загального рівня амінокислот, загального білка, підвищення вмісту аміаку, показників АЛТ, АСТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа передують біохімічним та клінічним здвигом. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної, хо-

лестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів. При цьому, між процесами білкового синтезу та станом гепатобіліарної системи існує взаємозалежність. Перспективи досліджень полягають в подальшому вивченні механізмів розвитку зазначених метаболічних порушень, їх впливу на клінічний перебіг туберкульозного процесу з метою розробки нових ефективних методів патогенетичної терапії хворих на туберкульоз легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України в 1990-1999 роках* (статистично-аналітичний довідник). — К.: ЦМС, 2000. — 206 с.
2. *Наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 384 "Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз"*, 86 с.
3. *Наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 385 "Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз"*, 27 с.
4. *Подьмова С. Д.* Бolestи печени. 3-е изд. Москва: Медицина, 1998. — 544 с.
5. *Постовит Н. В., Тарасюк В. А., Медведєв В. Е.* Ультразвукова діагностика при хроническом гепатите и циррозе печени // *Клин. мед.* — 1986. — № 2. — С. 122–125.
6. *Показники здоров'я населення на використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2004–2005 роки.* — К., 2006. — 326 с.
7. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Ільницький І. Г. та інші.* Лікування туберкульозу. — К.: Логос, 1996. — 118 с.
8. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М.* Організація протитуберкульозної допомоги населенню. — К.: Здоров'я, 2006 — 656 с.
9. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М.* Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії. — Київ, 2007. — 480 с.

ВПЛИВ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ТА ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

І. О. Галан, О. М. Павленко, В. І. Потайчук, І. Ф. Здорик

Резюме

В роботі вивчався вплив антимікобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Встановлено, що у хворих на поширений туберкульоз легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобіліарної системи, а саме, зниження загального рівня амінокислот, загального білку, підвищення вмісту аміаку, показників АЛТ, АСТ, тимолової проби. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні гепатобіліарної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної, холестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

INFLUENCE OF ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY ON SOME INDICES OF PROTEIN METABOLISM AND HEPATO-BILIARY SYSTEM IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS

I. O. Galan, E. N. Pavlenko, V. I. Potaychuk, I. F. Zdoryk

Summary

The influence of anti-tuberculosis therapy on some indices of protein metabolism and hepato-biliary system in patients with newly diagnosed lung tuberculosis was evaluated. It was revealed that in cases with extensive lung tuberculosis and severe toxication symptoms there were disturbances of protein metabolism and dysfunction of hepato-biliary system (decrease of total aminoacids, total protein level and increase of ammonia, ALT, AST, thymol index). The abnormal biochemistry indices and pathological ultrasonography findings in hepato-biliary system, confirm the presence of hepatotoxic, cholestatic or mixed adverse effects of antimycobacterial medications.