

Z Kliniki Neurologicznej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: prof. dr med. Wiktor Stein

i  
Centralnego Laboratorium PSK w Lublinie  
Kierownik: doc. dr med. Jerzy Krawczyński

Maria MARKIEWICZ i Stanisława PASTUSZANKA

## **Badanie czynności wątroby w przebiegu leczenia gruźliczego zapalenia opon mózgowych**

**Исследования над функционированием печени во время лечения туберкулезного воспаления мозговых оболочек**

**Liver Function Tests during Treatment of Tuberculous Meningitis.**

Sprawdzono działalność wątroby za pomocą zespołu prób obejmujących badania różnych jej czynności. W tym celu przebadano 38 chorych leczonych w Klinice Neurologicznej Akademii Medycznej w Lublinie z rozpoznaniem gruźliczego zapalenia opon mózgowych. Podobne badania były przeprowadzone przez Barilli i Rossi, a przez Lemiszko i Choma u dzieci chorych na gruźlicę płuc. Stwierdzili oni zaburzenia w gospodarce węglowodanowej, lipidowej i barwnikowej, oraz zaobserwowali, że stopień uszkodzenia czynności wątroby jest wprost proporcjonalny do stopnia zatrucia gruźliczego. Zmiany czynnościowe wątroby występowały w przebiegu wszystkich klinicznych postaci gruźlicy, wyrównując się w okresie, gdy poprawiał się proces swoisty pod wpływem leczenia. Badania sekcyjne (68 przypadków) przeprowadzone przez Proseka u chorych zmarłych z powodu gruźlicy płucnej i pozapłucnej, leczonych antybiotykami w różnych skojarzeniach, nie stwierdziły zależności pomiędzy rozległością zmian gruźliczych, a zmianami w wątrobie, ujawnionymi w czasie sekcji. Zmiany te były nieswoiste. U żadnego chorego leczonego antybiotykami nie stwierdzono trwałego uszkodzenia mięszu wątroby, chociaż badania kliniczne lub biologiczne mogły na to wskazywać. Dalsze prace Costelletosa, Nassainasa, oraz prace Bacha, Clermonta i Marquery nad toksycznością i dawkowaniem hydrazynu kwasu nikotynowego udowodniły, że preparat ten, stosowany nawet w dużych dawkach, nie wywołuje zaburzeń czynności wątroby. Zaburzenia te są natomiast zależne od zakażenia gruźliczego i są proporcjonalne do reakcji wysiękowej.

Próby czynnościowe wątroby pozwalają ocenić z mniejszą lub większą dokładnością sprawność wątroby. Należy jednak pamiętać, że ujemny wynik badania nie dowodzi prawidłowego stanu wątroby.

Badania wykonano u 38 chorych. Wśród badanych było 20 kobiet i 18 mężczyzn, w wieku od 15 do 49 lat. Wszyscy chorzy byli leczeni streptomycyną i nikozydem; 10 chorym podawano poza tym PAS,

17 chorych było leczonych po raz pierwszy antybiotykami, reszta, tj. 21 chorych, otrzymywała już streptomycynę i nikozyd z powodu gruźlicy innych narządów, albo też była leczona tymi antybiotykami już poprzednio w Klinice z powodu gruźliczego zapalenia opon mózgowych. Poza gruźlicą oponową zmiany gruźlicze w innych narządach stwierdzono u 19 chorych, w tym w 10 przypadkach była to gruźlica prosówkowa płuc, w 3 przypadkach gruźlica kostno-stawowa, w 6 przypadkach gruźlica włóknisto-jamista płuc. Prątki Kocha w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono w 8 przypadkach, w pozostałych rozpoznanie oparto na podstawie charakterystycznych zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym i na innych badaniach klinicznych.

Początkowo badano tylko zaburzenia czynności wątroby w zakresie przemiany azotowej. Przebadano 18 chorych. Oznaczenia pierwsze starano się wykonać jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, a następne mniej więcej w odstępach tygodniowych, aż do zakończenia kuracji. Wykonywano próby: kadmową, tymolową Mac Lagana i próbę kefalino-cholesterolową Hangerera. Innych prób nie przeprowadzano ze względu na trudności techniczne. Dopiero po roku starano się również zorientować, jak przedstawiała się przemiana węglowodanowa oraz jaki był poziom bilirubiny i cholesterolu we krwi. Oznaczono także poziom białek całkowitych w surowicy krwi, oraz frakcję albuminową i globulinową. Próby wykonywano również przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 7 do 10 dni przez okres kilku miesięcy. W czasie wykonywanych badań napotymano na cały szereg trudności ze strony samych pacjentów. Bardzo często byli to chorzy zamroczeni, którym podanie doustne roztworu fruktozy, lub też pobieranie moczu w równych odstępach czasu było bardzo utrudnione.

#### SPOSÓB WYKONYWANIA PRÓB WĄTROBOWYCH

- a) Próbę Hangerera wykonywano według metody Hangerera podanej przez Wuhrmanna i Wunderlyego.
- b) Próbę tymolową wykonywano metodą Mac Lagana (zmętnienia), oraz metodą kłaczkowania, przy czym stopień zmętnienia odczytywano nefelometrem. Wyniki podano w jednoskawkach Mac Lagana.
- c) Poziom bilirubiny oznaczano metodą Ernsta-Förnsterera. Dodatkowo wykonano odczyn Van den Bergha pośredni i bezpośredni.
- d) Poziom cholesterolu oznaczono metodą zmodyfikowaną Bluera.
- e) Próbę kadmową wykonano według metody Wuhrmanna i Wunderlyego.
- f) Poziom białek całkowitych oznaczano metodą biuretową. Poszczególne frakcje rozdzielano przez wysalanie.
- g) Próba fruktozowa: ilościowo poziom fruktozy oznaczono za pomocą sacharymetru polaryzacyjnego po uprzednim sprawdzeniu próbami jakościowymi. Za-

stosowano tutaj metodę obciążenia organizmu fruktozą. Mocz pobierano na czczo, a następnie podawano 50 gramów fruktozy i w odstępach półgodzinnych pobierano poszczególne frakcje moczu (4—5).

## WYNIKI BADAŃ

1. Badania **poziomu białek całkowitych** we krwi dokonano u 17 chorych. Łącznie przeprowadzono 62 badania. W 60 badaniach nie stwierdzono odchylenia od poziomu prawidłowego przez cały okres choroby. Tylko 2 badania wykazały podwyższenie poziomu białek całkowitych do 10,25%. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 1.

Tab. 1. Poziom białek całkowitych w surowicy krwi.

g%	Miesiąc choroby					
	I	II	III	IV	V	VI
6,1 — 7,0	3	3	1	—	1	—
7,1 — 8,0	12	5	1	2	—	—
8,1 — 9,0	11	8	3	3	—	—
9,1 — 10,0	3	2	—	—	1	1
10,1 — 11,0	1	—	—	—	1	—
R a z e m	30	18	5	5	3	1

2. **Poziom albumin w surowicy krwi** oznaczano 61 razy. W tym 28 badań w pierwszym miesiącu choroby, 15 w drugim, 7 w trzecim, 5 w czwartym, po 3 w piątym i szóstym. Zauważono obniżenie poziomu albumin w 17 oznaczeniach. W 2 miesiącu choroby w 11 oznaczeniach, w 3 miesiącu w 4, a w pozostałych po 2 oznaczenia. Powyższe dane mogłyby świadczyć o tym, że w początkowym okresie choroby istnieje obniżenie poziomu albumin surowicy krwi, które w miarę poprawy klinicznej stopniowo normalizuje się. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 2.

3. **Poziom globulin** — na 61 badań poziomu globulin w surowicy krwi w pierwszym miesiącu choroby wykonano 27 oznaczeń, w drugim 17, w trzecim 6, w czwartym 4, w piątym 5, a w szóstym 2. W pierwszych 2 miesiącach choroby podwyższenie poziomu globulin zauważono w 31 badaniach na 44 wykonane próby. W miesiącach późniejszych wartości poziomu globulin były w granicach normy. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 3.

4. **Próbie tymolową** wykonano 163 razy. W granicach normy było 111 wyników, reszta zaś, tj. 52 oznaczenia, odbiegała od poziomu normalnego. W 1 miesiącu choroby dokonano 91 oznaczeń, w tym 37 wyników było podwyższonych. W drugim miesiącu choroby na 46 prób jedynie

Tab. 2. Poziom albumin w surowicy krwi.

g %	Miesiąc choroby					
	I	II	III	IV	V	VI
2,1 — 3,0	3	1	—	—	—	—
3,1 — 4,0	1	1	1	1	1	—
4,1 — 5,0	13	9	3	1	1	2
5,1 — 6,0	7	4	3	2	—	—
6,1 — 7,0	3	—	—	1	—	1
7,1 — 8,0	1	—	—	—	1	—
R a z e m	28	15	7	5	3	3

Tab. 3. Poziom globulin w surowicy krwi.

g %	Miesiąc choroby					
	I	II	III	IV	V	VI
1,1 — 2,0	—	2	—	—	2	—
2,1 — 3,0	7	3	3	1	1	—
3,1 — 4,0	11	9	2	1	1	1
4,1 — 5,0	8	3	1	2	1	1
5,1 — 6,0	—	—	—	—	—	—
6,1 — 7,0	—	—	—	—	—	—
7,1 — 8,0	1	—	—	—	—	—
R a z e m	27	17	6	4	5	2

9 miało wartości powyżej normy. W trzecim miesiącu na 17 badań powyżej poziomu prawidłowego były 2 próby. W czwartym, piątym i szóstym miesiącu badania były prawidłowe. 4 podwyższone wyniki dotyczyły chorych z zaostrzonym procesem chorobowym, w którym oprócz zmian gruźliczych w oponach mózgowych, były również i zmiany gruźlicze w innych narządach. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 4.

5. **Próbie Hangera** wykonano 104 razy. Normalne wartości uzyskano w 68 badaniach, pozostałe, tj. 32 badania, stanowiły wartości podwyższone. Należy podkreślić, że na 32 dodatnie próby 31 było w pierwszym miesiącu choroby. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 5.

6. **Próbe kadmową** wykonano 166 razy, w tym 85 wartości mieściło się w granicach normy, a 81 wartości było podwyższonych. Na 81 prób dodatnich 66 wypadło w pierwszych dwóch miesiącach choroby. Uzyskane wyniki przedstawia tab. 6.

7. **Poziom bilirubiny w surowicy krwi** był u większości chorych przez cały okres choroby prawidłowy, za wyjątkiem 4 badań z odchyleniem do  $1,6 \text{ mg}^0/\text{v}$ . Te wysokie wartości stwierdzono w przypadkach o przebiegu szczególnie ciężkim. Wykonano również odczyn bezpośredni, w którym otrzymano zawsze wynik ujemny. Odczyn pośredni dał wyniki słabo dodatnie albo ujemne.

Tab. 4. Wyniki badań próby tymolowej.

Jednostki Mac Lagana	Miesiąc choroby					
	I	II	III	IV	V	VI
0 — 1,0	13	21	9	1	—	—
1,1 — 2,0	1	5	—	—	—	—
2,1 — 3,0	6	3	4	—	1	—
3,1 — 4,0	34	8	2	2	1	—
4,1 — 5,0	4	1	1	—	—	1
5,1 — 6,0	2	1	—	2	—	—
6,1 — 7,0	25	2	—	—	—	—
7,1 — 8,0	2	1	—	—	—	—
8,1 — 9,0	—	1	—	—	—	—
9,1 — 10,0	4	2	—	—	1	—
10,1 — 11,0	—	1	—	—	—	—
<b>R a z e m</b>	91	46	17	5	3	1

Tab. 5. Wyniki badań próby Hangera.

Próba Hangera	Miesiąc choroby		
	I	II	III
+++	8	—	—
++	27	1	—
+	27	15	3
—	12	6	5
<b>R a z e m</b>	74	22	8

Tab. 6. Wyniki badań próby kadmowej.

Próba kadmowa	Miesiąc choroby				
	I	II	III	IV	V
+++	27	3	1	—	1
++	39	7	1	1	1
+	20	15	4	5	—
—	17	14	8	2	—
R a z e m	103	39	14	8	2

8. **Cholesterol całkowity** — przeciętna 182,31 mg<sup>0</sup>/. Poziom cholesterolu utrzymywał się cały okres choroby w granicach normy.

9. **Próba fruktozowa** — wynik próby był ujemny przez cały okres choroby. W 3 badaniach próba wypadła dodatnio, osiągając najwyższą wartość 0,8<sup>0</sup>/.

Na podstawie wykonanych badań stwierdzono, że zmiany dotyczyły przede wszystkim stosunku albumin do globulin w pierwszym okresie choroby. Normalnie istnieje stały stosunek pomiędzy poszczególnymi frakcjami. Przy naruszeniu czynności białkotwórczej wątroby dochodzi do zmiany stosunku w kierunku narastania białek o dużym rozproszeniu, częściowo kosztem zmniejszenia albumin, głównie na korzyść globulin, a szczególnie globulin gamma. Globuliny, jako białka o dużym rozproszeniu, nie posiadają właściwości ochronnych w stosunku do koloidów i tym samym przyczyniają się do wypadnięcia koloidalnych cząsteczek z roztworu. Na tym polegają zmiany labilności białek, które jednak nie są specyficzne dla uszkodzeń wątroby. Podobne zmiany mogą też być wywołane wieloma infekcjami i intoksykacjami. Badania składu białek osocza krwi u chorych na gruźlicę płuc przeprowadzone przez K o ś m i d e r s k i e g o i L e w y - R u d n i c k ą za pomocą elektroforezy bibułowej dały podobne wyniki. U wszystkich chorych wykazano odchylenia we wszystkich frakcjach globulinowych, przy czym ogólna ilość białka była prawidłowa. U przeważającej większości stwierdzono również hipoalbuminemię. Testy strąceniowe, z których wykonano próbę tymolową, kefalino-cholesterolową i kadmową nie są wyłącznie testami wątrobowymi, gdyż pojawiają się również przy przesunięciach białkowych. Próba tymolowa jest reakcją niespecyficzną. Przy rozsianym uszkodzeniu komórek wątrobowych wypadła dodatnio, a szczególnie w infekcyjnych albo toksycznych zapaleniach wątroby.

Dodatni wynik próby kadmowej polega przede wszystkim na zwiększeniu globulin gamma. Reakcja wypadła dodatnio w rozsianym uszko-

dzeniu wątroby, jak również i w chorobach gorączkowych, szczególnie w gruźlicy płuc. Podobnie zwiększenie globulin gamma prowadzi do kląskowania w próbie kefalino-cholesterolowej. Reakcja ta należy do najbardziej czułych prób. Hoffbauer uważa, że próba tymolowa i kefalino-cholesterolowa jest raczej odpowiedzią na podrażnienie komórek wątrobowych, niż na ich uszkodzenie.

#### WNIOSKI

1. Na podstawie wykonanych prób czynności wątroby w przebiegu leczenia gruźliczego zapalenia opon mózgowych, stwierdzono zaburzenia w gospodarce białkowej. Polegają one na zwiększeniu się ilości globulin kosztem albumin. Ogólna ilość białka była w granicach normy.

2. Stopień zaburzeń gospodarki białkowej jest tym większy, im cięższy jest przebieg choroby, szczególnie jeśli był połączony z gruźlicą innych narządów.

3. Zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, w poziomie cholesterolu i bilirubiny nie stwierdzono.

4. Zaburzenia czynności wątroby wyrównują się w okresie poprawy procesu swoistego, osiągając często swoje natężenie w 2—3 miesiącu choroby.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Costelletos E., Nassainas A.: *Rev. Tuberc.* 1954, 10, 1096. 2. Lemieszko, Choma A.: *Pediatrics* 1954, 5, 58. 3. Lewy-Rudnicka A., Kośmiderski Sz.: *Problemy lekarskie* 1956, z. IV. 4. Marquéry R., Bach Ch. i Clermont, *La Presse medicale* 1953, 77, 1569. 5. Orłowski W.: *Nauka o chorobach wewnętrznych. Badanie sprawności wątroby.* Warszawa 1950, t. VII, 6. Prosek A.: *Rozhledy Tuberk.* 1955, IV, 4, 183. 7. Rossi R., Barilli L.: *Exp. Med.* 1954 53/3, 245. 8. Tuszkiewicz A., Krawczyński J., Rycaj M., Szewczykowski W.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955, nr 3-a, 593.

## РЕЗЮМЕ

У 38 больных, остающихся на излечении по поводу туберкулезного воспаления мозговых оболочек, в течение нескольких месяцев проверялось через каждые 7 — 10 дней функционирование печени. Целью производимых проб было контролирование углеводного, азотного, и белкового обменов, а также уровня билирубина и холестерина. Авторами установлены расстройства в белковом обмене, заключающиеся в увеличении количества глобулинов за счет альбуминов в первые месяцы болезни. Указанные изменения выравнивались в период улучшения в состоянии воспаления мозговых оболочек. Уровень белков был в норме. Расстройства в углеводном обмене, а также в уровнях холестерина и билирубина не обнаружены.

## SUMMARY

Liver function tests were performed in 38 patients treated for tuberculous meningitis, every 7—10 days during some months. The investigations concerned the carbohydrate metabolism, protein level, bilirubine and cholesterol-level. We found an increase of globulins and a decrease of albumins during the first months, disappearing with the improvement of the specific process. The whole protein level was unchanged. The carbohydrate metabolism, the level of bilirubine and cholesterol were not disturbed.