



Л.А. Гришук<sup>1</sup>, О.М. Окусок<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

<sup>2</sup> Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер

## Функціональні порушення печінки у хворих із уперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень

**Мета роботи** — вивчити маркери порушення функції печінки, зокрема цитолітичний і холестатичний синдроми, у хворих із уперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень до лікування і на момент виписування зі стаціонару.

**Матеріали та методи.** Обстежено 55 хворих із уперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень до лікування і на час виписування зі стаціонару після терапії протитуберкульозними препаратами. Контрольною групою слугувала група практично здорових донорів — 27 осіб. Основну групу поділено на дві підгрупи: ІА — хворі (27 осіб), у яких під час госпіталізації інтоксикаційний синдром був помірно виразний, та ІБ — хворі (28 осіб), у яких на момент поступлення в стаціонар інтоксикаційний синдром був виразний.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що ще до початку лікування хворих з уперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень спостерігається збільшення рівня таких біохімічних маркерів, як лактатдегідрогеназа, лужна фосфатаза та гамма-глутамілтранспептидаза. Після тривалого лікування протитуберкульозними препаратами II ряду перед виписуванням зі стаціонару рівні усіх маркерів, зокрема трансамінази, загального і прямого білірубіну, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, вірогідно зростали.

**Висновки.** Встановлено значне порушення функції печінки у хворих із уперше виявленим мультирезистентним туберкульозом легень із виразним інтоксикаційним синдромом. У них перед початком лікування помічено вірогідне зростання показників маркерів цитолізу і холестази. Після інтенсивної фази лікування вони збільшувалися.

### Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз легень, функціональні порушення печінки, біохімічні маркери.

У 2014 р. Україна стала однією з п'яти країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу (ТБ), в Україні рівень МРТБ у хворих із уперше встановленим діагнозом ТБ становить 24,3 %, у хворих з повторними випадками ТБ — 58,2 %. Питома вага випадків ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ) сягає 13,9 % загальної кількості хворих на МРТБ [9, 13].

Лікування МРТБ триває втричі довше, а саме 20 міс, ніж чутливої форми, та є значно дорож-

чим. Таким чином, для контролю епідемії МРТБ важливі правильне лікування, виявлення всіх випадків ТБ і профілактика серед близького оточення пацієнтів із діагностованим МРТБ. Згідно з Глобальною доповіддю ВОЗ за 2016 р., ефективність лікування ТБ в Україні, яка взагалі низька за мультирезистентності збудника, найнижча серед 30 країн із високим тягарем МРТБ і становить 39 % [1].

Печінка є одним із найважливіших органів тіла людини, яка виконує низку надзвичайно важливих функцій. Серед поширених захворювань її виділяють інфільтративні патології: жирову дистрофію, лімфоми, амілоїдоз, саркоїдоз і туберкульоз. Вияви хвороб печінки розділяють на

синдроми, які допомагають діагностувати ту чи ту патологію та визначити її причини. Зокрема виділяють цитолітичний і холестатичний синдроми. У разі цитолітичної патології розвивається через пошкодження клітин. Це призводить до зниження опірності клітин, оскільки в них проникають токсичні речовини. Цитолітичний синдром (ЦС) можуть зумовлювати віруси, ліки і токсини. В крові виявляють підвищений вміст заліза, прямого білірубину, аланінамінотрансферази (АлТ) і аспаргатамінотрансферази (АсТ). ЦС виникає внаслідок порушення структури клітин печінки, передусім гепатоцитів. Іноді пошкоджуються тільки клітинні мембрани, частіше — ще й цитоплазма, а також окремі клітини [8].

У численних рандомізованих дослідженнях зафіксовано виражену гепатотоксичну дію всіх протитуберкульозних препаратів (ПТП) і розвиток на їхньому тлі токсичних гепатитів. Спостерігається ЦС, за якого підвищуються рівні АлТ і АсТ лактатдегідрогенази (ЛДГ), показники тимолової проби. Це вказує на некроз гепатоцитів унаслідок токсичної дії ПТП. Серед ПТП найбільшу гепатотоксичність мають етіонамід, протіонамід, піразинамід, ізоніазид, рифампіцин, ПАСК. Перхлорон здатний спричинювати тяжкі гепатотоксичні реакції, особливо в поєднанні з фторхінолонами, тому їх одночасно не призначають. Найтоксичнішим є етіонамід, проте оскільки ізоніазид і рифампіцин, є препаратами І ряду, частіше використовуються для лікування хворих на ТБ, в основному вивчено токсичні зміни в разі призначення цих ліків. Швидкість ацетилювання, жіноча стать та етнічна належність є важливими чинниками розвитку таких реакцій. Непрямими маркерами фіброзу печінки можуть бути амінотрансферази, холестерин, білірубін та гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) [2, 17,19].

Холестатичний синдром супроводжується підвищенням рівнів білірубину, лужної фосфатази (ЛФ), ГГТП, холестерину, ліпопротеїдів. Холестаз найчастіше поєднується з цитолізом, ізольовано спостерігається за тяжких уражень печінки з розвитком лікарського гепатиту і холестатичної жовтяниці. У хворих на поширений ТБ легень з виразними симптомами інтоксикації порушені білковий обмін і функції гепатобіліарної системи, а саме: знижені загальний рівень амінокислот, вміст загального білка, підвищені концентрація аміаку, показники АлТ, АсТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа і передують біохімічним та клінічним зсувам. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки, виявлені під час ультразвукового

дослідження, свідчать про гепатотоксичну, холестатичну або змішану побічну дію антимікобактеріальних препаратів. При цьому між процесами білкового синтезу та станом печінкової системи існує взаємозалежність [3, 4, 6].

Ю.І. Фещенко та співавт. визначали ефективність лікування у хворих на МРТБ і РРТБ на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ХТ) й основного курсу ХТ. Встановлено, що наслідки лікування потрібно оцінювати окремо у хворих на МРТБ або РРТБ і хворих, яким у минулому призначали або ні ПТП II ряду. З огляду на гіршу ефективність лікування хворих як на МРТБ, так і РРТБ, лікованих у минулому ПТП II ряду, для них передусім доцільно в режим ХТ вводити препарати 5-ї групи або нові ПТП (бедаквілін, даламанід), але при цьому, з огляду на більшу кількість перерв у лікуванні, всім забезпечувати соціальний супровід. Оскільки у хворих усіх груп ефективність лікування знижується протягом підтримувальної фази ХТ, основні зусилля потрібно спрямовувати на підвищення якості надання медичної допомоги на амбулаторному етапі та розробку і запровадження скорочених режимів ХТ [15].

Були вивчені біохімічні показники крові у хворих з різними типами ТБ легень у процесі антимікобактеріальної терапії. Встановлено, що у процесі ХТ поряд із поліпшенням загального стану погіршувалися деякі біохімічні показники крові, зокрема підвищувалися рівень білірубину, активність трансаміназ, показники тимолової проби, вміст креатиніну і сечовини. Ці зміни були виразнішими у хворих на хронічний ТБ легень. Усе це свідчить про негативний вплив поліхіміотерапії, зокрема на функціональний стан печінки та нирок, і потребує своєчасної адекватної корекції [5, 11, 12, 16].

За даними деяких авторів, лікування МРТБ у разі гепатотоксичності не призводило до статистично значущого збільшення кількості несприятливих результатів [18]. Але ми отримали дані, що токсичне ураження печінки під час стаціонарної терапії впливає на ефективність лікування [7].

Описують токсичний гепатит, який розвинувся на 28-, 39- і 45-й добі лікування у 3 пацієнтів і був пов'язаний з використанням протіонаміду. Функція печінки нормалізується після припинення лікування протіонамідом протягом 19, 27 або 28 діб. Автори акцентують увагу на ретельному контролі функції печінки у хворих із МРТБ, яких лікували протіонамідом [20].

**Мета роботи** — вивчити маркери порушення функції печінки, зокрема цитолітичний і холестатичний синдроми, у хворих із уперше діагностованим МРТБ легень до лікування і на момент виписування зі стаціонару.

## Матеріали та методи

Обстежено 55 хворих із уперше діагностованим МРТБ до лікування і під час виписування зі стаціонару після терапії ПТП. Контрольною слугувала група практично здорових донорів – 27 осіб. Основну групу поділено на дві підгрупи: ІА – хворі (27 осіб), у яких під час госпіталізації інтоксикаційний синдром був помірно виразний, та ІБ – хворі (28 осіб), у яких на час поступлення в стаціонар інтоксикаційний синдром був виразний і виявлявся загальною слабкістю, високою температурою тіла, супроводжувався масивним бактеріовиділенням, розпадом легеневої тканини, а також було враховано підвищений гематологічний індекс інтоксикації (ГІ) [10]. ГІ у ІА групі становив  $1,9 \pm 0,2$ , у ІБ –  $5,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$ ).

Критеріями виведення були пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, зокрема перенесеними вірусними гепатитами, зловживанням алкоголем, захворюваннями органів травлення, цукровим діабетом, ВІЛ/СНІДом, системною патологією.

Дослідження проводили у Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері. В усіх хворих спостерігалось бактеріовиділення за методами мікроскопії мазка, бактеріологічним дослідженням, зокрема посівом на живильне середовище, а також із використанням апарата ВАСТЕС MGIT 960 та автоматизованого скринінгового генетично-молекулярного тесту для визначення мікобактерій туберкульозу і резистентності до рифампіцину – Xpert MBT/Rif.

Інфільтративну форму діагностовано у 31 хворого (56,5 %), дисеміновану – у 19 (34,5 %), вогнищеву – у 5 (9,0 %). Хворі були віком від 21 до 75 років, переважали чоловіки – 37 (67,0 %).

Усім пацієнтам під час перебування в стаціонарі проводили клініко-рентгенологічні, лабораторні та мікробіологічні дослідження за рекомендаціями, висвітленими в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. ТБ у дорослих/Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [10].

Спостереження проводили протягом інтенсивної фази лікування. Виконували стандартні біохімічні дослідження крові, УЗД печінки в динаміці. Визначали вміст АлТ, АлТ, ЛДГ, ГГТП, ЛФ, загального та прямого білірубину. Комплекс біохімічних досліджень проводили на біохімічному аналізаторі STAT Fax 1904 Plus (США) та фотометрі SOLAR PM 2111 (Білорусь).

Статистичний аналіз даних проводили за комп'ютерною програмою Microsoft Excel XP. Для порівняння середніх показників за нормального

розподілу варіант застосовували параметричний критерій вірогідності розходжень Стьюдента – Фішера ( $t$ ). Розходження вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Отримано результати біохімічних досліджень крові, які характеризують маркери цитолізу у хворих із уперше діагностованим МРТБ до початку стаціонарного лікування. До маркерів цитолізу зараховано показники АлТ, АсТ і ЛДГ.

Встановлено, що у хворих ІА підгрупи показники АлТ не відрізнялися від контрольних (табл. 1), рівень АсТ та ЛДГ вірогідно відрізнявся від контрольного. У підгрупі ІБ показники до початку лікування були вірогідно вищі за контрольні. Стосовно ІА і ІБ підгруп помічено вірогідну різницю таких показників, як АсТ – відповідно ( $33,4 \pm 1,3$ ) і ( $26,4 \pm 0,8$ ) Од/л ( $p < 0,01$ ) та ЛДГ – ( $533,2 \pm 33,5$ ) і ( $291,7 \pm 21,8$ ) Од/л ( $p < 0,01$ ).

Після закінчення інтенсивної фази лікування, тобто через 8 міс, у ІА і ІБ підгрупах показники підвищувалися і вірогідно відрізнялися від контрольних. Так, у ІА підгрупі вірогідно були змінені показники АсТ, АлТ і ЛДГ, зокрема ЛДГ – ( $507,5 \pm 16,3$ ) і ( $291,7 \pm 21,8$ ) Од/л ( $p < 0,01$ ). Тобто у групі зі слабковиразним інтоксикаційним синдромом спостерігалася тенденція до збільшення усіх досліджуваних показників.

У ІБ підгрупі після лікування зауважено вірогідні зміни за всіма показниками, зокрема АлТ – відповідно ( $47,8 \pm 2,1$ ) і ( $39,1 \pm 0,5$ ) Од/л ( $p < 0,01$ ), та ЛДГ – ( $713,2 \pm 55,3$ ) і ( $533,2 \pm 33,5$ ) Од/л ( $p < 0,01$ ). Ці зміни свідчать про погіршення стану печінки після тривалого лікування ПТП. У хворих ІБ підгрупи були вірогідно збільшені показники АсТ і ЛДГ.

Динаміку маркерів холестатичного синдрому наведено у табл. 2. До таких маркерів зараховано показники загального і прямого білірубину, ЛФ і ГГТП. У хворих ІА підгрупи вірогідно збільшилися показники тільки ЛФ та ГГТП. Після лікування вони зросли, однак вірогідного рівня досягнув тільки вміст загального білірубину – відповідно ( $23,9 \pm 1,1$ ) і ( $19,3 \pm 1,1$ ) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

У хворих ІБ підгрупи до початку лікування порівняно з контрольною вірогідно відрізнялися всі показники. Порівняно з результатами до лікування пацієнтів ІА підгрупи також усі показники збільшувалися, але вірогідно – лише рівні загального білірубину та ЛФ.

У самій ІБ підгрупі після лікування також помічено збільшення усіх маркерів, зокрема загального білірубину – відповідно ( $37,6 \pm 3,8$ ) і

Таблиця 1. Дослідження маркерів цитолітичного синдрому у хворих на МРТБ, Од/л

Група	Термін дослідження	АлТ	АсТ	ЛДГ
ІА підгрупа — основна (n = 27)	До лікування	37,6 ± 1,1	26,4 ± 0,8	291,7 ± 5,9
		p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05
	Після лікування	46,1 ± 1,3	31,0 ± 1,0	507,5 ± 16,3
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01
ІБ підгрупа — основна (n = 28)	До лікування	39,1 ± 0,5	33,4 ± 1,3	533,2 ± 33,5
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01
	Після лікування	47,8 ± 2,1	41,1 ± 1,8	713,2 ± 55,3
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,01
ІІ група — контрольна (n = 27)	—	36,1 ± 0,5	23,7 ± 1,0	230,2 ± 15,3

Примітка. p<sub>1</sub> — вірогідність різниці стосовно контрольної групи; p<sub>2</sub> — вірогідність різниці стосовно результатів до початку лікування у своїй групі; p<sub>3</sub> — вірогідність різниці стосовно результатів до початку лікування в іншій групі; p<sub>4</sub> — вірогідність різниці стосовно результатів після стаціонарного лікування в іншій групі. Так само у табл. 2.

Таблиця 2. Дослідження маркерів холестатичного синдрому у хворих на МРТБ

Група	Термін дослідження	Білірубін загальний, мкмоль/л	Білірубін прямий, мкмоль/л	ЛФ, Од/л	ГГТП, Од/л
ІА підгрупа — основна (n = 27)	До лікування	19,3 ± 1,1	5,8 ± 0,7	128,2 ± 6,8	51,0 ± 4,5
		p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01
	Після лікування	23,9 ± 1,1	7,2 ± 0,6	134,8 ± 9,5	59,6 ± 3,8
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05
ІБ підгрупа — основна (n = 28)	До лікування	25,2 ± 0,8	5,9 ± 0,5	134,8 ± 9,5	59,6 ± 3,8
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05
	Після лікування	37,6 ± 3,8	14,3 ± 1,4	149,2 ± 4,6	71,4 ± 4,9
		p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>4</sub> < 0,05
ІІ група — контрольна (n = 27)	—	18,1 ± 0,3	4,7 ± 0,1	70,9 ± 4,5	33,4 ± 2,4

(25,2 ± 0,8) мкмоль/л (p < 0,01); прямого білірубіну — (14,3 ± 1,4) і (5,9 ± 0,5) мкмоль/л (p < 0,01); ЛФ — (149,2 ± 4,6) і (134,8 ± 9,5) Од/л (p < 0,01); ГГТП — (71,4 ± 4,9) і (59,6 ± 3,8) Од/л (p < 0,01).

Після лікування результати між групами виявилися вірогідні.

Отже, ще до початку лікування спостерігається збільшення рівнів досліджуваних біохімічних маркерів. У пацієнтів із слабковиразним інтоксикаційним синдромом це ЛДГ, ЛФ та ГГТП. Їх можна вважати найчутливішими у разі початкових виявів порушення функцій печінки, зумовленого туберкульозною інтоксикацією. У хворих із виразним інтоксикаційним синдромом спостерігалось збільшення рівнів усіх досліджуваних маркерів. Після тривалого лікування ПТП ІІ ряду перед виписуванням зі стаціонару рівень усіх маркерів, зокрема трансаміназ, загального і прямого білірубіну, ЛФ, ЛДГ і ГГТП, вірогідно

зростали. Збільшення в процесі тривалої терапії показників трансаміназ, загального білірубіну та ГГТП, які є непрямими маркерами фіброзу, можна трактувати як вияв формування фіброзних змін у печінці. Можливо, доцільно під час обстеження хворих із уперше діагностованим МРТБ перед початком лікування, особливо з виразним інтоксикаційним синдромом, досліджувати вказані вище маркери функціонального порушення печінки. Це дасть змогу своєчасно виявити такі порушення і призначити комплексне лікування.

## Висновки

Встановлено значне порушення функції печінки у хворих із уперше виявленим МРТБ і виразним інтоксикаційним синдромом.

У пацієнтів із помірно виразним інтоксикаційним синдромом до початку лікування були збільшені такі маркери цитолізу і холестази, як

рівні лужної фосфатази, лактатдегідрогенази та гамма-глутамілтранспептидази. Після стаціонарного лікування вірогідно збільшувалися рівні лактатдегідрогенази, загального білірубину та трансаміназ.

У пацієнтів із виразним інтоксикаційним синдромом вже перед початком лікування зауважено вірогідне зростання показників маркерів цитолізу і холестази. Після інтенсивної фази

лікування продовжувалося збільшення рівня цих показників.

Рекомендовано у пацієнтів із уперше діагностованим МРТБ із виразним інтоксикаційним синдромом досліджувати такі маркери порушення функції печінки, як лактатдегідрогеназа, лужна фосфатаза і гамма-глутамілтранспептидаза, і в разі виявлення порушень призначити додаткову гепатопротекторну терапію.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – Л.А. Гришук, О.М. Окусок; збір та обробка матеріалу – О.М. Окусок; написання тексту – Л.А. Гришук, О.М. Окусок; редагування – Л.А. Гришук.

## Список літератури

1. «Аналіз прогалин у лікуванні туберкульозу» – фінальний звіт проєкту GRANT-03-OR [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/PA00MNB8.pdf](http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00MNB8.pdf).
2. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб: Тактик-Студио, 2011. – 88 с.
3. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журн. Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №3. – С. 141–146.
4. Галан І.О., Павленко О.М., Потаїчук В.І., Здорик І.Ф. Вплив антимікобактеріальної терапії на динаміку деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3. – С. 70–72.
5. Зозуляк В.І., Зозуляк Н.В., Пилипенко І.І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 85–89.
6. Королева М.В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика лекарственно-индуцированного поражения печени при туберкулезе // Журн. инфектол. – 2015. – № 4. – С. 44–50.
7. Окусок О.М., Гришук Л.А. Вплив токсичного ураження печінки на ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 4. – С. 77–81. – Doi: 10.11603/1681-2727.2016.4.7220.
8. Перелік захворювань печінки, їх симптоми та діагностика [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medprice.com.ua/ukr/articles/perelik-zahvoryuvan-pechinki-yih-simp-tomi-ta-diagnostika-4708.html>.
9. Петренко В.І., Процюк Р.Г. Проблеми туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
10. Ляшенко О.О., Потейко П.І., Лебідь Л.В. та ін. Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу легень // Номер патента: 96483. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://uapatents.com/7-96483-sposib-diagnostiki-mozhliwego-perebigu-tuberkulozu-legeniv.html>.
11. Разнатовська О.М. Оцінка біохімічних показників та активності запального процесу у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Укр. журн. клін. та лабор. мед. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 181–184.
12. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1 (16). – С. 60–67.
13. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник: МОЗ України. ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України». – К.: Бланк-Прес, 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494).
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз [Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620]. – К., 2014. – 128 с.
15. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2 (25). – С. 22–29.
16. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Матвеева О.В. та ін. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 13–20.
17. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E. et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases // Am. J. Ther. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 17–22.
18. Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Shin S.S. et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, N 5. – P. 596–603. – Doi: 10.5588/ijtld.11.0591.
19. Lee S.S., Lee C.M., Kim T.H. et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, N 6. – P. 800–805. – Doi: 10.5588/ijtld.15.0668.
20. Hsu H.L., Bai K.J., Chiang Y.C. et al. Hepatitis associated with prothionamide for treatment of multidrug-resistant tuberculosis // J. Formos Med. Assoc. – 2010. – Vol. 109, N 12. – P. 923–927. – Doi: 10.1016/S0929-6646(10)60141-6.

Л.А. Гришук<sup>1</sup>, А.Н. Окусок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

<sup>2</sup>Тернопольский областной противотуберкулезный диспансер

## Функциональные нарушения печени у больных с впервые диагностированным мультирезистентным туберкулезом легких

**Цель работы** – изучить маркеры нарушения функции печени, в частности цитолитический и холестатический синдромы, у больных с впервые диагностированным мультирезистентным туберкулезом легких до лечения и при выписке со стационара.

**Матеріали і методи.** Обстежено 55 больних с впервые діагностованим мультирезистентним туберкулезом легких до лічення і при виписці со стаціонара после терапії протитуберкулезними препаратами. Контрольною групою служила група практично здорових донорів (27 человек). Основна група була розділена на две підгрупи: ІА — больні (27 человек), у которых при поступленні в стаціонар інтоксикаційний синдром був умеренно виражений, і ІБ — больні (28 человек), у которых при поступленні в стаціонар інтоксикаційний синдром був виражений.

**Результати і обговорення.** Установлено, що еще до лічення у больних с впервые діагностованим мультирезистентним туберкулезом легких наблюдается увеличение уровня таких біохімічних маркерів, як лактатдегідрогеназа, щелочная фосфатаза і гамма-глутамілтранспептидаза. После длительного лічення протитуберкулезними препаратами ІІ ряду перед випискою со стаціонара уровни всех маркерів, в частности трансаминаз, общего і прямого билирубіна, лактатдегідрогеназы, щелочной фосфатазы і гамма-глутамілтранспептидазы, достоверно зростали.

**Висновки.** Установлено значительное нарушение функции печені у больних с впервые виявленном мультирезистентним туберкулезом легких с выраженным інтоксикаційним синдромом. У них перед началом лічення отмечено достоверное зростання показателів маркерів цитоліза і холестаза. После интенсивной фазы лічення продолжалось их увеличение.

**Ключевые слова:** мультирезистентний туберкулез легких, функціональні порушення печені, біохімічні маркери.

L.A. Hryshchuk<sup>1</sup>, O.M. Okusok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Tuberculosis Hospital, Ternopil, Ukraine

## Damage of liver function in newly diagnosed patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

**Objective** — to study determined markers characteristic of liver function disorders, in particular, of cytolytic and cholestatic syndromes, in patients with newly diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, before and after their discharge from the hospital.

**Materials and methods.** 55 patients first time diagnosed with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis were examined prior to the start of the treatment and upon discharge from the hospital after treatment with anti-tuberculosis drugs. A group of 27 practically healthy people served as a control group. The study group was divided into two subgroups: IA (27 people), patients with moderately expressed intoxication syndrome at the time of hospital admission, and IB (28 people), patients with fully expressed intoxication syndrome at the time of hospital admission.

**Results and discussion.** Study of the functional state of the liver in patients with newly diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis demonstrated increased levels of biochemical markers such as lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltranspeptidase before the treatment has started. Prior to discharge from the hospital subsequent to sustained treatment with second-line anti-tuberculosis drugs, the levels of all measured markers, such as transaminases, total and direct bilirubin, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase, have significantly increased.

**Conclusions.** Patients with newly detected multi-resistant pulmonary tuberculosis suffered from significant disruption of the liver function coupled with severe intoxication syndrome. A significant increase in cytotoxicity and cholestasis markers was observed in these patients even before the treatment commenced. Following an intensive phase of the treatment, the increase in these marker levels continued.

**Key words:** multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, functional disorders of the liver, biochemical markers.

### Контактна інформація:

Гришук Леонід Андрійович, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії  
46010, м. Тернопіль, вул. Енергетична, 25  
Тел. (0352) 224991. E-mail: hrischuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 2 серпня 2017 р.