

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-26

УДК: 616.36-008.83-02-07+[616-002.5+616.98:578.828]-06

## ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Незгода О.П., Тхоровський М.А., Стрижалковська В.В., Сучок С.О., Кушнір А.А., Маргітич В.О., Дублянський О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Вінницьке обласне спеціалізоване територіальне медичне об'єднання (ВОСТМО) "Фтизіатрія" (с. Бохоники, комплекс будівельних споруд, Вінницька область, Україна, 23233)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nezgoda59@gmail.com

Статтю отримано 30 листопада 2017 р.; прийнято до друку 11 січня 2018 р.

**Анотація.** Однчасне призначення протитуберкульозної та антиретровірусної терапії пацієнтам з ВІЛ-інфекцією сприяє розвитку гепатотоксичності, що може супроводжуватись зміною лабораторних та функціональних показників стану печінки. Мета роботи - дослідити функціональний стан печінки у ВІЛ-інфікованих осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень без поєднання з хронічним гепатитом С. Обстежено 49 пацієнтів. Контрольну групу склали 25 пацієнти з вперше діагностованим туберкульозом легень, основну - 24 пацієнтів з ВДТБ/ВІЛ ко-інфекцією. Оцінювались дані клінічного, лабораторного (АлАТ, АсАТ, загального білірубину та його фракцій, загального білка крові) та сонографічного обстеження до лікування та після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії. Клінічно прояви інтоксикації регресували швидше в контрольній групі. Спостерігалось статистично значиме підвищення АлАТ у основній групі в порівнянні з контрольною групою після проведення інтенсивної фази лікування ( $p < 0,05$ ). Показники загального білірубину та білка в обох групах статистично не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Рівень загального білірубину в обох групах залишався в межах фізіологічної норми як до початку терапії, так і після неї. Критичного його підвищення, що могло б вказувати на розвиток холестатичного синдрому, не зафіксовано. При рутинному сонографічному дослідженні, що проводилось до лікування та після інтенсивної фази спостерігалось підвищення ехогенності печінки, неоднорідність структури паренхіми органа, розширення внутрішньо-печінкових проток, гепатоспленомегалія. Встановлено наявність пошкодження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією вже на долікувальному етапі, що не супроводжувалось вираженою клінічною симптоматикою, тому у хворих з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією доцільно проводити моніторинг маркерних ферментів цитолізу та сонографічну оцінку стану печінки. Попередження розвитку медикаментозного ураження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією сприяє адекватному проведенню інтенсивної фази лікування ТБ.

**Ключові слова:** ВІЛ/ТБ-ко-інфекція, гепатотоксичність, побічна дія протитуберкульозних препаратів.

### Вступ

Туберкульоз (ТБ) залишається найпоширенішою опортуністичною інфекцією, що вражає ВІЛ-інфікованих осіб та розглядається як часта причина смерті пацієнтів з даною нозологією [2, 7, 9]. Надзвичайно гострою ця проблема залишається в країнах Східної Європи, адже близько 56% осіб з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією хворіють на ТБ [2] та в Україні зокрема, що зумовлено соціально-економічною кризою, що поглиблюється через військові дії на сході держави. Зростання захворюваності на СНІД у поєднанні з коінфекцією ТБ/ВІЛ у більшості регіонів України свідчить про зрілість епідемії [5].

Згідно зі статистичними даними в Україні в 2014 році захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні зі СНІДом становила 10,4 на 100 тис. осіб, а смертність хворих на ТБ від СНІДу - 4,6 на 100 тис. населення [5].

ВІЛ-інфекція сприяє переходу інфекції, викликаной *Mycobacterium tuberculosis*, в активний ТБ як у осіб, інфікованих недавно, так і в пацієнтів з латентним перебігом захворювання. Для ВІЛ-позитивних хворих з коінфекцією *Mycobacterium tuberculosis* ризик розвитку активного ТБ складає 5-10% за рік, тоді як для осіб,

не інфікованих ВІЛ, ризик дорівнює 5-10% протягом всього життя. Його зростання зумовлене тим, що при прогресуванні ВІЛ-інфекції рівень CD-4+ зменшується приблизно на 50-80/мкл за рік, що вірогідно знижує здатність імунної системи стримувати розмноження та дисемінацію *Mycobacterium tuberculosis* в організмі [2].

Основою лікування ТБ на сучасному етапі є поліхіміотерапія - тривале однчасне призначення кількох протитуберкульозних препаратів, більшість з яких володіють гепатотоксичністю і можуть викликати медикаментозно-індуковане ураження печінки (МІУП). Саме МІУП є причиною переривання хіміотерапії у 11-28% пацієнтів [3]. Поєднання ТБ та ВІЛ інфекції вимагає однчасного призначення антиретровірусної та анти-туберкульозної хіміотерапії таким пацієнтам, проте симультанне лікування ТБ та ВІЛ супроводжується високим медикаментозним навантаженням, побічними діями з боку ліків, потенційним розвитком гепатотоксичності. У даному випадку ураження печінки при туберкульозі і, відповідно, необхідність проведення гепатопротекторної терапії не лише виходить за рамки проблеми побічних реакцій протитуберкульозних пре-

паратів, а й набуває зовсім іншого значення, адже коінфекція ВІЛ/ТБ є несприятливою для стартової терапії і може призводити до розвитку загрозливих для життя станів та госпіталізації [1, 12]. У свою чергу ризик смерті під час лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих дорослих, що не отримують АРТ, коливається від 16% до 37% серед тих, у кого CD4+ більше  $0,350 \times 10^9$  кл/л [11].

Усі класи антиретровірусних препаратів і деякі антитуберкульозні препарати, що застосовуються для стартової терапії, такі як Ізоніазид, Рифампіцин, Піразинамід потенційно можуть викликати МІУП. Близько у 15% осіб, що приймають Ізоніазид, розвиваються гепатотоксичні прояви, у 2-3% з'являється жовтяниця [9]. Поява нових протитуберкульозних препаратів, поряд з розширенням можливості терапії туберкульозу, супроводжується збільшенням списку гепатотоксичних засобів і погіршенням функції печінки у відповідь на хіміотерапію [12]. Печінка є одним з основних органів детоксикації, це визначає можливість її ураження, пов'язану з метаболізмом лікарських препаратів [1]. Ліки, що екскретуються печінкою в жовч та ліки, що інгібують процес транспорту жовчних кислот, сприяють її холестатичному ураженню. Гепатоцелюлярна гепатотоксичність зазвичай поєднується зі значним підйомом рівнів АлАТ та АсАТ, що можуть у важких випадках супроводжуватись гіпербілірубінемією. Холестатична гепатотоксичність клінічно проявляється жовтяницею та свербіжем [12].

Висока розповсюдженість коінфекції ТБ у осіб з ВІЛ зумовлює актуальність вивчення змін паренхіми печінки та маркерних ферментів при симультанній антитуберкульозній та антиретровірусній терапії, що визначає науковий напрям.

*Метою* роботи є дослідження функціонального стану печінки у ВІЛ-інфікованих осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень без поєднання з хронічним гепатитом С.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 49 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень віком від 25 до 51 років, які лікувались в легеневому відділенні №1, №6 та в діагностичному відділенні ВОСТМО "Фтизіатрія" з березня 2017 року по листопад 2017 року. Основну групу (ОГ) становили - 24 хворих та контрольну (КГ) - 25 хворих. До контрольної групи були включені пацієнти з ВДТБ легень, до основної - пацієнти з коінфекцією ВІЛ. Діагноз ВДТБ легень підтверджено на основі анамнестичних, клінічних, інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія грудної порожнини), лабораторних методів: мікроскопії мазка, бактеріологічного дослідження, у тому числі з використанням апарата ВАСТЕС MGIT 960 та генетично-молекулярного тесту з визначенням резистентності до рифампіцину - Хpert MBT/Rif; ВІЛ-інфекція - виявленням специфічних антитіл (ІФА та імуноблотинг) та вірусної РНК (ПЛР). Діагноз хронічного гепатиту С виключа-

ли за допомогою визначення наявності специфічних антитіл до HCV (ІФА) та РНК HCV в крові (ПЛР), маркери вірусних гепатитів В та А теж були негативними в даних пацієнтів. Пацієнти отримували стандартну протитуберкульозну хіміотерапію залежно від категорії лікування (згідно з наказом МОЗ №620 від 04.09.2014) [12]. Основна група одночасно приймала антиретровірусну терапію. У обох групах переважали чоловіки: чоловіків у ОГ - 15, у КГ - 14. Середній вік хворих контрольної та основної групи становив відповідно  $42,04 \pm 5,98$  та  $36,29 \pm 6,91$  років. Спостерігався такий розподіл за клінічними формами туберкульозу: дисемінована форма мала місце у 14 хворих (58,3%) основної групи, а в контрольній зустрічалась у 9 хворих (36%), інфільтративна - у 5 хворих (20,85%) основної групи і в 11 хворих (44%) контрольної групи, вогнищева - у 5 хворих (20,85%) з ВІЛ/ТБ коінфекцією та у 5 хворих (20,0%) в контрольній групі. Деструкція спостерігалась у 9 пацієнтів (37,5%) основної групи та у 8 пацієнтів (32%) контрольної групи, активне виділення МБТ - у 12 пацієнтів ОГ та 9 пацієнтів КГ (48% та 37,5% відповідно).

Усі пацієнти мали 4 клінічну стадію ВІЛ-інфекції.

Обстеження проводилось перед початком інтенсивної фази хіміотерапії та після її завершення. Оцінювалась клінічна симптоматика, дані об'єктивного огляду, лабораторних показників (клінічного аналізу крові, сечі, АлАТ, АсАТ, білірубину, загального білка крові), рівня CD4+-Т-лімфоцитів визначався методом проточної цитофлуориметрії, їх середній рівень становив  $352,75 \pm 146,3$  кл/мкл.

Усім пацієнтам проводилось УЗ-дослідження органів черевної порожнини на апараті Philips HD7, застосовувався конвексний датчик з частотою 2-5 МГц. Визначались розміри печінки, селезінки, прохідність та діаметр основних судин та жовчних проток, ехогенність, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Оцінка фіброзу не проводилась.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 та Statistica for Windows 5.5 оцінку різниці між групами проведено за допомогою параметричного t-критерія Стьюдента. Оцінка основної та контрольної груп засвідчили їх порівнюваність ( $p < 0,05$ ).

### Результати. Обговорення

Інтоксикаційний синдром спостерігався у всіх хворих основної групи на початку дослідження і характеризувався наступною симптоматикою: стійке підвищення температури вище  $37,0^\circ\text{C}$  -  $79,2\%$  (19 хворих); загальна слабкість -  $87,5\%$  (21 хворий); схуднення за останній місяць більше 10% маси тіла -  $54,2\%$  (13 хворих). Після інтенсивної фази лікування спостерігається значне зниження проявів інтоксикаційного синдрому в пацієнтів контрольної групи, тоді як в основній зниження працездатності відзначається у 14 пацієнтів (58,0%), загальна слабкість залишається у 13 пацієнтів



Рис. 1. Клінічна симптоматика у ОГ та КГ до інтенсивної фази лікування.



Рис. 2. Клінічна симптоматика у ОГ та КГ після інтенсивної фази лікування.

(54,0%), зниження апетиту - у 9 пацієнтів (37,5%). Детально динаміка інтоксикаційного синдрому в обох групах до та після терапії представлена на рисунках 1, 2.

У загальному аналізі крові у 8 пацієнтів основної групи (33,33%) після лікування спостерігався пойкило- та анізоцитоз, швидкість осідання еритроцитів становила  $20,45 \pm 0,32$  мм/год.

У контрольній групі до початку інтенсивної фази лікування показник АлАТ був у нормі у всіх пацієнтів, після лікування у 8,0% (2 хворих) спостерігалось його підвищення, тоді як у основній групі дані показники становили 33,33% (8 хворих) і 100% (24 хворих) відповідно, що вказує на розвиток цитолізу в пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією на тлі симультанного прийому двох схем препаратів. Зростання АсАТ у основній групі після лікування було зафіксоване в 70,83% (17 пацієнтів). У проспективному когортному дослідженні

могло б вказувати на розвиток холестатичного синдрому, не зафіксовано. Середні показники ЗБ після лікування в контрольній групі -  $13,93 \pm 1,3$  мкмоль/л, у основній -  $15,42 \pm 2,08$  мкмоль/л. Підвищення загального білірубину в обох групах відбувається переважно через збільшення прямої фракції.

У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Jos University Teaching Hospital, Nigeria, симптоматична гепатотоксичність розвинулась у 18,2% пацієнтів на тлі нормальних цитолітичних маркерів та білірубину [8], що ускладнює прогнозування розвитку ускладнень симультанного лікування та потребує ретельного вивчення клінічних та лабораторно-інструментальних даних.

Збільшення розмірів печінки в основній групі зустрічалося у 18 (75,0%) пацієнтів ще до призначення антитуберкульозної терапії. У середньому після лікування передньо-задній розмір правої частки печінки стано-

(Бразилія) підвищення амінотрансфераз у 3 рази та ознаки токсичного гепатиту після початку проведення антитуберкульозної терапії було зафіксоване у 30,6% пацієнтів [6]. У пацієнтів досліджуваної групи середній рівень амінотрансфераз не перевищував нормативні показники більше, ніж удвічі.

Спостерігається статистично значиме підвищення АлАТ у основній групі порівняно з контрольною після інтенсивної фази лікування ( $p < 0,05$ ). Динаміка цитолітичних маркерів до та після інтенсивної фази лікування в обох групах представлена на таблиці 1.

Показники загального білірубину та білка в обох групах статистично не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Рівень загального білірубину в обох групах залишався в межах фізіологічної норми як до початку інтенсивної фази лікування, так і після неї. Лише у 2 пацієнтів основної групи (8,3%) після лікування виявлено незначне підвищення загального білірубину вище 20,5 мкмоль/л. Критичного його підвищення, що

Таблиця 1. Динаміка активності ферментів цитолізу та загального білірубину.

Фермент	Пацієнти контрольної групи (n=25)		Пацієнти основної групи (n=24)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАТ, ммоль/л (N=0,68)	$0,35 \pm 0,05$	$0,50 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,16^*$
АсАТ, ммоль/л (N=0,45)	$0,34 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,04$
Загальний білірубін (мкмоль/л)	$12,12 \pm 1,08$	$13,93 \pm 1,3$	$13,93 \pm 1,3$	$15,42 \pm 2,08$

Примітка. \* - статистична достовірність показників в основній групі порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. УЗ-зміни печінки та селезінки.

Зміни при УЗД	Пацієнти основної групи (n=24)			
	До лікування		Після лікування	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалія	18	75,0	20	83,33
Спленомегалія	16	66,66	17	70,83
Зміни ехогенності печінки	22	91,66	24	100
Неоднорідність паренхіми печінки	12	50,0	18	75,0
Розширення внутрішньо-печінкових жовчних проток	2	8,33	12	50,0

вив  $151,2 \pm 7,1$  мм (норма до 135 мм), вертикальний розмір лівої частки -  $6,38 \pm 3,7$  мм (норма до 68 мм), площа селезінки -  $62,58 \pm 10,16$  см<sup>2</sup> (норма до 45 см<sup>2</sup>).

При рутинному сонографічному дослідженні, що проводилось до лікування та після інтенсивної фази спостерігалось підвищення ехогенності печінки та неоднорідність структури паренхіми органа (табл. 2). Вільної рідини черевній порожнині не виявлено в жодного з пацієнтів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено наявність пошкодження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією вже на долікувальному етапі, що супроводжувалось підвищенням лабораторних показників АлАТ та АсАТ, ознаками її ураження

при УЗ-дослідженні, зокрема підвищенням ехогенності, неоднорідністю структури паренхіми, розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток.

2. Наростання реакцій гепатотоксичності не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою та розвитком жовтяниці, що ускладнює проведення антитуберкульозної терапії.

3. У хворих з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією доцільно проводити активний моніторинг маркерних ферментів цитолізу та сонографічну оцінку стану печінки з використанням мінімально можливої кількості проти-туберкульозних препаратів.

Попередження розвитку медикаментозного ураження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією сприяє адекватному проведенню інтенсивної фази лікування ТБ та покращує якість життя пацієнтів.

### Список посилань

- Баласанянц, Г. С. (2015). Гепатотоксические реакции и гепатопротекторная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*, 8, 48-52.
- Всемирная Организация Здравоохранения (2006). Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. Женева, Швейцария, 30.
- Иванова, Д. А., Борисов, С. Е., Рыжов, А. М. & Иванушкина, Т. Н. (2013). Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*, 90 (11), 25-31.
- Наказ МОЗ України №620 від 04.09.2014. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкулезі". Взято з [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140904\\_0620.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html)
- Процюк, Р. Г. (2016). Актуальні питання ко-інфекції туберкулез/ВІЛ/СНІД в Україні. *Туберкулез, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекція*, 1 (24), 84-92.
- Araljo-Mariz, C., Lopes, E. P., Acioli-Santos, B., Maruza, M., Montarroyos, U. R., Arraes de Alencar, X. R. ... Militão de Albuquerque, M. de F. P. (2016). Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS ONE*, 11 (6), e0157725. doi: 10.1371/journal.pone.0157725.
- Han, S. H., Zhou, J., Lee, M. P., Zhao, H., Chen, Y-MA, Kumarasamy, N. ... Choi, J. Y. (2014). Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine*, 15, 77-85. DOI: 10.1111/hiv.12073.
- Isa, S. E., Ebonyi, A. O., Shehu, N. Y., Idoko, P., Anejo-Okopi, J. A. ... Jimoh H. O. (2016). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, 21-26. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.10.001.
- Ramanathan, R. & Sivanesan, K. (2017). Investigations on the Influence of Zidovudine in the Pharmacokinetics of Isoniazid and Its Hepatotoxic Metabolites in Rats. *Journal of Pharmacy Practice*, XX (X), 1-10. DOI: 10.1177/0897190017735424.
- Siika, A. M., Yiannoutsos, C. T., Wools-Kaloustian, K. K., Musick, B. S., Mwangi, A. W., Diero, L. O. ... Carter, J. E. (2013). Active Tuberculosis Is Associated with Worse Clinical Outcomes in HIV-Infected African Patients on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, 8 (1), e53022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053022>.
- Uthman, O. A., Okwundu, C., Gbenga, K., Volmink, J., Dowdy, D., Zumla, A. & Nachega, J. B. (2015). Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163 (1), 32-45. doi:10.7326/M14-2979.
- Yimer, G., Gry, M., Amogne, W., Makonnen, E., Habtewold, A., Petros, Z. ... Akiillu, E. (2014). Evaluation of Patterns of Liver Toxicity in Patients on Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs: A Prospective Four Arm Observational Study in Ethiopian Patients. *PLoS ONE*, 9 (4), e94271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094271>.

## References

- Balasanayanc, G. S. (2015). Gepatotoksicheskie reakcii i gepatoprotekornaya terapiya vo ftiziiatrii. [Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in phthisiology]. *Tuberkulez i bolezni legkih - Tuberculosis and lung diseases*, 8, 48-52.
- Vsemirnaya Organizaciya Zdravohraneniya (2006). Tuberkulez i VICH-infekciya: taktika vedeniya pacientov s sochetanno infekciej. Klinicheskij protokol dlya Evropejskogo regiona VOZ. [Tuberculosis and HIV infection: tactics of managing patients with co-infection. Clinical protocol for the WHO European Region]. Zheneva, Shvejcarsiya - Geneva, Switzerland, 30.
- Ivanova, D. A., Borisov, S. E., Ryzhov, A. M. & Ivanushkina, T. N. (2013). Chastota, karakter i faktory riska lekarstvenno-inducirovannogo porazheniya pecheni pri lechenii vperve vyavlenyh bolnyh tuberkulezom. [Frequency, nature and risk factors of drug-induced liver damage in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkih - Tuberculosis and lung diseases*, 90 (11), 25-31.
- Nakaz MOZ Ukrainy №620 vid 04.09.2014. "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi". ["On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for tuberculosis"]. Vziato z - Retrieved from [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140904\\_0620.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html)
- Protsiuk, R. H. (2016). Aktualni pytannia ko-infektsii tuberkuloz/VIL/SNID v Ukraini. [Topical issues of co-infection TB / HIV / AIDS in Ukraine]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia - Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 1 (24), 84-92.
- Araljo-Mariz, C., Lopes, E. P., Acioli-Santos, B., Maruza, M., Montarroyos, U. R., Arraes de Alencar, X. R. ... Milipto de Albuquerque, M. de F. P. (2016). Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS ONE*, 11 (6), e0157725. doi: 10.1371/journal.pone.0157725.
- Han, S. H., Zhou, J., Lee, M. P., Zhao, H., Chen, Y-MA, Kumarasamy, N. ... Choi, J. Y. (2014). Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine*, 15, 77-85. DOI: 10.1111/hiv.12073.
- Iso, S. E., Ebonyi, A. O., Shehu, N. Y., Idoko, P., Anejo-Okopi, J. A. ... Jimoh H. O. (2016). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, 21-26. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.10.001.
- Ramanathan, R. & Sivanesan, K. (2017). Investigations on the Influence of Zidovudine in the Pharmacokinetics of Isoniazid and Its Hepatotoxic Metabolites in Rats. *Journal of Pharmacy Practice*, XX (X), 1-10. DOI: 10.1177/0897190017735424.
- Siika, A. M., Yiannoutsos, C. T., Wools-Kaloustian, K. K., Musick, B. S., Mwangi, A. W., Diero, L. O. ... Carter, J. E. (2013). Active Tuberculosis Is Associated with Worse Clinical Outcomes in HIV-Infected African Patients on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, 8 (1), e53022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053022>.
- Uthman, O. A., Okwundu, C., Gbenga, K., Volmink, J., Dowdy, D., Zumla, A. & Nachega, J. B. (2015). Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163 (1), 32-45. doi:10.7326/M14-2979.
- Yimer, G., Gry, M., Amogne, W., Makonnen, E., Habtewold, A., Petros, Z. ... Akiillu, E. (2014). Evaluation of Patterns of Liver Toxicity in Patients on Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs: A Prospective Four Arm Observational Study in Ethiopian Patients. *PLoS ONE*, 9 (4), e94271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094271>.

**Незгода А.П., Тхоровский М.А., Стрижалковская В.В., Сучок С.А., Кушнир А.А., Маргитич В.А., Дублянський А.В.**

#### ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Одновременное назначение противотуберкулезной и антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-инфекцией способствует развитию гепатотоксичности, что может сопровождаться изменением лабораторных и функциональных показателей состояния печени. Цель работы - исследовать функциональное состояние печени в ВИЧ-инфицированных лиц с впервые диагностированным туберкулезом легких без сочетания с хроническим гепатитом С. Обследовано 49 пациентов. Контрольную группу составили 25 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких, основную - 24 пациента с ВДТБ/ВИЧ-ко-инфекцией. Произведена оценка данных клинического, лабораторного (АлАТ, АсАТ, общего билирубина и его фракций, общего белка крови) и сонографического обследования до начала лечения и после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Клинически проявления интоксикации регрессировали быстрее в контрольной группе. Отмечалось статистически значимое повышение АлАТ в основной группе в сравнении с контрольной группой после проведения интенсивной фазы лечения ( $p < 0,05$ ). Показатели общего билирубина и белка в обеих группах статистически не отличались ( $p > 0,05$ ). Уровень общего билирубина в обеих группах оставался в пределах физиологической нормы как до начала терапии, так и после него. Критического его повышения, что указывало бы на развитие холестатического синдрома, не зафиксировано. В ходе рутинного сонографического исследования, что проводилось до лечения и после интенсивной фазы, наблюдалось повышение эхогенности печени, неоднородность структуры паренхимы органа, расширение внутривенных протоков, гепатоспленомегалия. Таким образом, установлено наличие повреждения печени у пациентов с ВИЧ/ТБ-ко-инфекцией уже на долеченном этапе, что не сопровождалось выраженной клинической симптоматикой, поэтому у больных с ВИЧ/ТБ-ко-инфекцией целесообразно проводить активный мониторинг маркерных ферментов цитолиза и сонографическую оценку состояния печени. Предупреждение развития медикаментозного поражения печени у пациентов с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией способствует адекватному проведению интенсивной фазы лечения ТБ.

**Ключевые слова:** ВИЧ/ТБ-ко-инфекция, гепатотоксичность, побочное действие противотуберкулезных препаратов.

**Nezgodia O.P., Thorovsky M.A., Stryzhalkovska V.V., Suchok S.O., Kushnir A.A., Margitich V.O., Dublyansky A.V.**  
**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN HIV-INFECTED PERSONS WITH THE FIRST DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS**

**Summary.** Simultaneous administration of anti-TB and antiretroviral therapy to patients with HIV contributes to the development of

hepatotoxicity, which may be accompanied by a change in the laboratory and functional parameters of the liver. The purpose of the work is to investigate the functional state of the liver in HIV-infected persons with the first diagnosed pulmonary tuberculosis without combining with chronic hepatitis C. 49 patients were examined. The control group consisted of 25 patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis, the main - 24 patients with VDTB/HIV co-infection. The data of clinical, laboratory (ALT, AST, total bilirubin and its fractions, total protein of blood) and ultrasound examination before treatment and after the completion of the intensive phase of anti-TB therapy were evaluated. Clinically manifestations of intoxication were regressed more quickly in the control group. There was a statistically significant increase ALT in the main group compared to the control group after the intensive phase of treatment ( $p < 0.05$ ). Levels of total bilirubin and protein in both groups were not statistically different ( $p > 0.05$ ). The level of total bilirubin in both groups remained within the limits of physiological norm both before and after therapy. There was no significant increase those indicators, which could show the development of cholestasis syndrome. In the routine ultrasound study, conducted before and after the intensive phase, increased echogenicity of the liver, heterogeneity of the structure of the organ parenchyma, expansion of the intrahepatic ducts, hepatosplenomegaly. The presence of liver damage in patients with HIV/TB-co-infection was established at the pre-treatment stage, which wasn't accompanied by severe clinical symptoms, consequently, in patients with HIV/TB co-infection it is expedient to conduct active monitoring of marker enzymes for cytolysis and ultrasound evaluation of liver status. The prevention of the development of medical liver damage in patients with HIV/TB co-infection contributes to the adequate implementation of an intensive phase of TB treatment.

**Keywords:** HIV/TB co-infection, hepatotoxicity, side effects of anti-TB drugs.

---