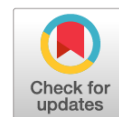


УДК 616-002.5-06:616-097:578.828.6-036.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma399806>

Научная статья



# Отдельные клинико-эпидемиологические особенности коинфекции туберкулеза, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и вирусного гепатита

В.В. Данцев<sup>1</sup>, В.Г. Карпущенко<sup>1</sup>, З.Д. Лащева<sup>1</sup>, Б.В. Зарецкий<sup>1</sup>,  
А.И. Журавкова<sup>2</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, А.Е. Зобов<sup>1</sup>, Е.А. Белова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

Оценена распространенность инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека и вирусных гепатитов у пациентов, поступивших в противотуберкулезный стационар в 2018–2020 гг. Среди всех пациентов, поступивших на лечение с диагнозом «туберкулез», 36,8 % имели инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека. У 78,8 % пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, ассоциированного с туберкулезом, также выявлены маркеры вирусных гепатитов. Чаще всего имела место коинфекция туберкулез — вирус иммунодефицита человека — гепатит С, подтвержденная у 28,2 % поступивших пациентов. Проанализированы клинические, рентгенологические, лабораторные и сонографические показатели у 43 больных туберкулезом, сочетающимся с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека и вирусными гепатитами в различных сочетаниях. Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа — больные туберкулезом, сочетающимся с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и вирусным гепатитом, 2-я группа — больные туберкулезом, сочетающимся с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, 3-я группа — больные туберкулезом, сочетающимся с вирусным гепатитом. Всем пациентам назначалась противотуберкулезная терапия в соответствии со спектром лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, при выявлении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека в течение первых 2 недель назначалась антиретровирусная терапия. Пациентам, страдающим вирусными гепатитами, при наличии показаний назначались гепатопротективные препараты. Контрольные лабораторные исследования проводились один раз в 2 месяца или чаще при наличии показаний. Установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп чаще выявлялись полиорганные и генерализованные формы, что определяло тяжесть клинического течения. У пациентов 1-й группы активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы превышала границы нормы уже при поступлении в стационар. У пациентов 3-й группы показатели содержания билирубина были достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. При анализе сонографических характеристик выявлено увеличение размеров правой доли печени у пациентов всех групп, при отсутствии статистически значимых различий между группами. Побочные гепатотоксические реакции были зарегистрированы у 5 (33,3 %) пациентов 1-й группы, 4 (26,6 %) пациентов 2-й группы и 4 (30,7 %) пациентов 3-й группы. Основными проявлениями данных реакций являлись появление боли в правом подреберье и повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. При развитии гепатотоксических реакций пациентам назначались гепатопротективные препараты, что позволило избежать отмены комплексной этиотропной терапии.

**Ключевые слова:** туберкулез; вирус иммунодефицита человека; вирусные гепатиты; маркеры вирусных гепатитов; гепатотоксичность; гепатопротективные препараты; антиретровирусная терапия; этиотропная терапия.

## Как цитировать

Данцев В.В., Карпущенко В.Г., Лащева З.Д., Зарецкий Б.В., Журавкова А.И., Кузин А.А., Зобов А.Е., Белова Е.А. Отдельные клинико-эпидемиологические особенности коинфекции туберкулеза, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и вирусного гепатита // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 387–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma399806>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma399806>

Research Article

# Selected clinical and epidemiological features of tuberculosis coinfection, infection caused by human immunodeficiency virus and viral hepatitis

V.V. Dancev<sup>1</sup>, V.G. Karpushchenko<sup>1</sup>, Z.D. Lascheva<sup>1</sup>, B.V. Zaretskii<sup>1</sup>, A.I. Zhuravkova<sup>2</sup>, A.A. Kuzin<sup>1</sup>, A.E. Zobov<sup>1</sup>, E.A. Belova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Tuberculosis Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The study estimated the prevalence of human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis in patients admitted to the tuberculosis hospital in 2018–2020. Among patients admitted for the treatment of tuberculosis, 36.8% had human immunodeficiency virus infection. Markers of viral hepatitis were also detected in 78.8% of patients with human immunodeficiency virus infection associated with tuberculosis. The most common coinfection was tuberculosis — human immunodeficiency virus–hepatitis C, which was confirmed in 28.2% of the admitted patients. Clinical, X-ray, laboratory, and sonographic indicators were analyzed in 43 patients with tuberculosis having human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis in various combinations. All patients were divided into three groups: group 1 included patients with tuberculosis, human immunodeficiency virus infection, and viral hepatitis, group 2 included patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, and group 3 included patients with tuberculosis and viral hepatitis. Anti-tuberculosis therapy was prescribed to all patients based on the spectrum of drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis*, and when a human immunodeficiency virus infection was detected, antiretroviral therapy was prescribed during the first 2 weeks. Patients with viral hepatitis, if indicated, were prescribed hepatoprotective drugs. Control laboratory tests were conducted once every 2 months or more often in the presence of indications. Groups 1 and 2 were more likely to have multiple organ involvement and generalized forms, which determined the severity of the clinical course. In group 1, the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase exceeded the normal limits upon hospital admission. Bilirubin levels were significantly higher in group 3 than in groups 1 and 2. The analysis of sonographic characteristics revealed increased size of the right liver lobe in all groups, without statistically significant differences between the groups. Adverse hepatotoxic reactions were reported in 5 (33.3%) patients of group 1, 4 (26.6%) of group 2, and 4 (30.7%) of group 3. The main manifestations of these reactions were pain in the right hypochondrium and increased activities of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. Patients with hepatotoxic reactions were prescribed hepatoprotective drugs, which made it possible to avoid the cancellation of complex etiotropic therapy.

**Keywords:** tuberculosis; human immunodeficiency virus; viral hepatitis; markers of viral hepatitis; hepatotoxicity; hepatoprotective drugs; antiretroviral therapy; etiotropic therapy.

## To cite this article

Dancev VV, Karpushchenko VG, Lascheva ZD, Zaretskii BV, Zhuravkova AI, Kuzin AA, Zobov AE, Belova EA. Selected clinical and epidemiological features of tuberculosis coinfection, infection caused by human immunodeficiency virus and viral hepatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):387–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma399806>

Received: 09.05.2023

Accepted: 22.07.2023

Published: 20.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ассоциированной с туберкулезом, в Российской Федерации остается на недопустимо высоком уровне [1, 2]. Туберкулез, развивающийся вследствие прогрессирующей иммуносупрессии, является наиболее часто регистрируемым вторичным инфекционным заболеванием при приобретенном иммунодефиците, и в 2017 г. среди пациентов, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, сочетание с туберкулезом составило 81 % [3]. Выявление туберкулеза у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, не всегда своевременно, что обусловлено особенностями течения туберкулеза при различных стадиях иммунодефицита [4].

ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты изменяют клинические проявления туберкулеза, снижают эффективность этиотропной терапии и ухудшают прогноз лечения [5, 6]. Назначение комплексной противотуберкулезной терапии больным, страдающим ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, связано с определенными трудностями [7]. Это обусловлено в том числе широким распространением хронических вирусных гепатитов и активным употреблением наркотиков данной категорией пациентов [8, 9]. При этом у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, страдающих алкоголизмом и наркоманией, в свою очередь повышен риск инфицирования вирусными гепатитами. Поражение печени при оппортунистических заболеваниях у больных ВИЧ-инфекцией оказывает значительное влияние на переносимость антибактериальных и противовирусных препаратов, и, таким образом, на эффективность терапии и исход болезни. Этиология поражения печени у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, достаточно разнообразна, однако в настоящее время на первый план выходят вирусный гепатит и туберкулез, как изолированный, так и в различных сочетаниях [10, 11].

Противотуберкулезная терапия больным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом должна быть назначена при первой возможности, в то время как антиретровирусную терапию (АРВТ) следует начинать в течение двух недель после начала лечения туберкулеза при любом количестве  $CD_4^+$ -лимфоцитов [12, 13]. Лечение вирусного гепатита С у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом начинается на ранней стадии, либо после завершения рифампицин-содержащей противотуберкулезной терапии [14]. Назначение противотуберкулезных препаратов пациентам, страдающим вирусными гепатитами, может привести к сочетанному лекарственному и вирусному повреждению печени, что способствует хронизации инфекционного процесса [11].

У пациентов без ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов частота развития гепатотоксических реакций при приеме противотуберкулезных препаратов варьирует от 2–28 % при лечении туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью [15] до 64,8 % при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью [16].

По данным Р. Мо, Q. Zhu, С. Teter et al. [17], при одновременном лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции переносимость препаратов хуже, чем при изолированной противотуберкулезной или антиретровирусной терапии. В несколько раз увеличивается частота выявления синдрома цитолиза и гипербилирубинемии, возникает необходимость отмены препаратов. Вместе с тем О.В. Азовцева, А.М. Пантелеев, А.В. Карпов и др. [5] показали, что проведение комплексной терапии туберкулеза и ВИЧ-инфекции практически безопасно. Не выявлено связи между концентрациями в крови противотуберкулезных препаратов и частотой развития гепатотоксических реакций у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом [18].

Таким образом, данные литературы о влиянии ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов на течение туберкулеза, риск развития гепатотоксических реакций при комплексной терапии больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и вирусными гепатитами значительно отличаются, что требует проведения дополнительных исследований.

**Цель исследования** — определить влияние ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов на клинические проявления туберкулеза, биохимические и сонографические показатели печени, риск развития гепатотоксических реакций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным журналов регистрации пациентов, поступающих в туберкулезный стационар, установлена частота выявления ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов у больных туберкулезом за период 2018–2020 гг. Критериями исключения являлись: отсутствие подтвержденного диагноза «туберкулез». По данным историй болезней проанализированы клинические, рентгенологические, лабораторные и сонографические показатели у 43 больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами в различных сочетаниях. Анализировались показатели пациентов с маркерами вирусного гепатита В и пациентов с наличием в крови рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С. Все пациенты были распределены на 3 группы.

В 1-ю группу были включены 15 больных туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом (из них 12 человек с гепатитом С, 3 человека — С + В), во 2-ю группу — 15 больных туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией без вирусных гепатитов, в 3-ю группу — 13 больных туберкулезом, сочетающимся с вирусным гепатитом (из них 12 человек с гепатитом С, 1 человек — С + В). Среди пациентов, страдающих вирусными гепатитами, случаев поражения печени в стадии цирроза не было. В 1-й группе было 13 мужчин и 2 женщины, во 2-й — 10 мужчин и 5 женщин, в 3-й — 10 и 3 соответственно. Средний возраст больных 1-й группы составил  $39,9 \pm 6,9$  лет, 2-й —  $36,7 \pm 5,5$  лет, 3-й —  $45 \pm 10,6$  лет, значимых различий не выявлено.

Во всех группах оценивали клинические показатели, общеклинические и биохимические показатели крови (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратамино-трансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего и прямого билирубина). Состояние иммунного статуса оценивали по показателям общего анализа крови, количеству CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, отношению CD-4/CD-8. Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы.

Противотуберкулезная терапия назначалась в соответствии со спектром лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) и режимами терапии, предусмотренными действующими клиническими рекомендациями. При выявлении ВИЧ-инфекции в течение первых 2-х недель назначалась антиретровирусная терапия (АРВТ). Пациентам, страдающим вирусными гепатитами, при наличии показаний назначались гепатопротективные препараты различных групп, включая эссенциальные фосфолипиды, сукцинатсодержащие, адеметионин и др. Сравнительная оценка эффективности гепатопротективных препаратов не проводилась.

Статистический анализ результатов выполняли при помощи пакета прикладных программ Statistica 10. Для описания количественных данных с нормальным распределением использовали среднее арифметическое значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). При ненормальном распределении применяли медиану ( $Me$ ) и квартили ( $Q1$ ,  $Q3$ ). Для сравнения групп использовали непараметрические критерии Манна — Уитни и  $H$ -критерий Краскела — Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам производили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) и его модификаций (поправка Йетса при значениях меньше 10, двусторонний точный критерий Фишера при значениях меньше 5). Различия между показателями считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2018 по 2020 г. на лечение в противотуберкулезный стационар, на базе которого проводилось исследование, поступило 3931 человек. Среди больных с подтвержденным диагнозом «туберкулез», находившихся на лечении в специализированном стационаре, 1445 (36,8 %) имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию, у 1138 (78,8 %) из них выявлены маркеры хронических вирусных гепатитов. У 1107 (28,2 %) пациентов от общего количества больных туберкулезом определялась коинфекция туберкулез — ВИЧ — гепатит С. Всего маркеры вирусных гепатитов В и С были выявлены у 1503 (38,2 %) от всех поступивших больных, при этом без коинфекции с ВИЧ — у 365 (9,3 %) больных.

Среди выявленных вирусных гепатитов преобладал гепатит С. Из всех 3931 обследованного пациента гепатит С имел место у 1446 (36,8 %) человек, гепатит В — у 408 (10,4 %) человек, при этом сочетание гепатитов С и В — у 351 (8,9 %)

человека. Изолированно гепатит С, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, имел место у 1095 (27,8 %) человек, гепатит В — только у 57 (1,5 %) человек.

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов 1-й группы составил  $20,4 \pm 4,3$  кг/см<sup>2</sup>, 2-й группы —  $20,8 \pm 3,1$  кг/см<sup>2</sup>, 3-й группы —  $22,5 \pm 2,1$  кг/см<sup>2</sup>. Показатели пациентов 3-й группы достоверно выше, чем в 1-й и во 2-й группе ( $p_{1-3} = 0,02$  и  $p_{2-3} = 0,04$  соответственно).

Общее состояние больных при поступлении характеризовалось следующим образом: в 1-й группе в удовлетворительном состоянии — 14 (93,3 %), средней степени тяжести — 1 (6,7 %) человек; во 2-й группе в удовлетворительном состоянии — 11 (73,3 %), средней степени тяжести — 4 (26,7 %); в 3-й группе 13 (100 %) — в удовлетворительном состоянии. Тяжесть состояния определялась в первую очередь распространенностью и клиническими проявлениями туберкулезного поражения.

Генерализованные формы туберкулеза имели место у 6 (40 %) пациентов 1-й группы, у 7 (46,7 %) — 2-й группы, у 1 (7,7 %) — 3-й группы. Различия между показателями 1-й и 3-й ( $p_{1-3} = 0,04$ ), 2-й и 3-й групп ( $p_{2-3} = 0,02$ ) достоверны, и свидетельствуют о влиянии иммуносупрессии на клиническое течение туберкулезного поражения. Распад легочной ткани определялся у 8 (53,3 %) пациентов 1-й группы, 8 (53,3 %) пациентов 2-й группы и 8 (61,5 %) пациентов 3-й группы, значимых различий между группами не выявлено. Бактериовыделение зафиксировано у 12 (80 %) больных 1-й группы, 8 (53,3 %) — 2-й группы, 7 (53,8 %) — 3-й группы, различия между группами также недостоверны.

В 1-й группе у 12 (80 %) больных определялась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), у 2 (13 %) больных — широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), во 2-й группе — у 3 (20 %) больных — МЛУ, у 5 (33,3 %) больных — ШЛУ, в 3-й группе — у 4 (30,8 %) больных — МЛУ, у 4 (30,8 %) больных — ШЛУ. Статистически значимых различий частоты выявления лекарственной устойчивости возбудителя в группах не выявлено.

По частоте выявления и выраженности различных проявлений интоксикационного синдрома (слабость, повышение температуры тела, потливость, снижение аппетита) и синдрома поражения органов дыхания (кашель, одышка, боли в грудной клетке, кровохаркание) значимых различий между группами не выявлено. Хроническим алкоголизмом страдали 2 (13,3 %) пациента 1-й группы, 9 (60 %) — 2-й группы, 10 (77 %) — 3-й группы, различия между показателями 1-й и 2-й ( $p_{1-2} = 0,008$ ), 1-й и 3-й групп достоверны ( $p_{1-3} < 0,001$ ). Активное потребление наркотиков фиксировалось только у 13 (86,7 %) пациентов 1-й группы.

Установлено, что средние показатели содержания эритроцитов и лейкоцитов у пациентов всех групп было в пределах нормы, достоверных различий между группами не выявлено. У пациентов 1-й и 2-й групп содержание лимфоцитов в крови было достоверно ниже, чем в 3-й группе ( $p_{1-3} = 0,03$  и  $p_{2-3} = 0,04$  соответственно).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в 1-й и 2-й группах превышала показатели СОЭ в 3-й группе ( $p_{1-3} = 0,04$  и  $p_{2-3} = 0,03$  соответственно), что свидетельствует о более выраженной системной воспалительной реакции у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (табл. 1).

Выявлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп содержание  $CD4^+$ -лимфоцитов составило  $0,25 \pm 0,05$  и  $0,33 \pm 0,05 \times 10^9$ /л соответственно, что оказалось ниже показателей 3-й группы:  $0,61 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ( $p_{1-3} = 0,03$ ;  $p_{2-3} = 0,04$ ). Данные результаты можно объяснить тем, что пациенты до госпитализации в противотуберкулезный стационар не принимали АРВТ. Содержание  $CD3^+$ -лимфоцитов во всех группах было в пределах нормы, различий между группами не выявлено. Отношение  $CD4^+/CD8$  в третьей группе также достоверно превышало результат 1-й и 2-й группы. Статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не установлено ( $p = 0,25$ ). На фоне проводимой АРВТ при контрольном исследовании пациентов 1-й и 2-й групп было установлено нарастание количества  $CD4^+$ -лимфоцитов и отношения  $CD4^+/CD8$  (табл. 2).

Установлено, что содержание С-реактивного белка у пациентов всех групп значительно превышало пределы нормальных значений. При этом значимые различия были выявлены между 1-й и 3-й группами ( $p_{1-3} = 0,02$ ), 2-й и 3-й группами ( $p_{2-3} = 0,03$ ), что коррелирует с показателями СОЭ в исследуемых группах. Активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы превышала пределы нормы только у пациентов 1-й группы. Активность АСТ у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар была достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы ( $p_{1-2} = 0,03$ ), различий между 1-й и 3-й группами не выявлено ( $p_{1-3} = 0,38$ ), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии вирусных гепатитов на функциональные показатели печени у больных туберкулезом. У пациентов 3-й группы содержание общего билирубина было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ( $p_{1-3} = 0,002$  и  $p_{2-3} < 0,001$  соответственно), таблица 3.

При анализе результатов ультразвукового обследования печени было выявлено увеличение размеров правой доли печени у пациентов всех групп. Размеры левой доли печени, портальной вены, холедоха и желчного пузыря были в пределах нормы (табл. 4).

**Таблица 1.** Количественные показатели общего клинического анализа крови обследуемых групп при поступлении,  $M \pm SD$ ;  $Me (Q_1; Q_3)$   
**Table 1.** Quantitative indicators of the general clinical blood test of the examined groups on admission,  $M \pm SD$ ;  $Me (Q_1; Q_3)$

Показатель	Группа			Норма
	1-я	2-я	3-я	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,5 (3,9; 5,1)	3,9 (3,4; 4,3)	4,7 (3,9; 5,0)	3,5–5,4
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,7 (2,7; 8,4)	6,2 (4,4; 8,1)	7,5 (6,6; 9,9)	4–9
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$1,2 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$	1–4,8
Моноциты, $\times 10^9$ /л	$0,6 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	0,05–0,82
СОЭ, мм/ч	45,3 (27; 63)	49,0 (40; 72)	23 (12; 48)	2–15

**Таблица 2.** Количественные показатели иммунологического анализа крови обследуемых групп при поступлении,  $M \pm SD$ ;  $Me (Q_1; Q_3)$   
**Table 2.** Quantitative indicators of immunological blood analysis of the examined groups on admission,  $M \pm SD$ ;  $Me (Q_1; Q_3)$

Показатель	Группа			Норма
	1-я	2-я	3-я	
$CD3^+$ -лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$1,12 \pm 0,11$	$1,13 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,2$	0,9–1,8
$CD4^+$ -лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$0,25 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,04$	0,6–1,1
Отношение $CD4^+/CD8$	0,3(0,13; 0,51)	0,24(0,13; 0,39)	0,58(0,32; 0,75)	1,0–1,7

**Таблица 3.** Количественные показатели биохимического анализа крови обследуемых групп при поступлении,  $Me (Q_1; Q_3)$   
**Table 3.** Quantitative indicators of biochemical blood analysis of the examined groups on admission,  $Me (Q_1; Q_3)$

Показатель	Группа			Норма
	1-я	2-я	3-я	
АЛТ, МЕ/л	43,4 (9,3; 53,1)	27 (11,1; 39,2)	24,6 (18,7; 53,3)	8–41
АСТ, МЕ/л	51,4 (36,1; 105,6)	28 (19,4; 44)	36 (34; 49)	16–40
Билирубин общ., мкмоль/л	7,4 (5,9; 12,5)	7,0 (5; 11,5)	13,7 (11,9; 21)	3,5–21
Билирубин прям., мкмоль/л	3,6 (2,6; 5,1)	3 (2,1; 3,6)	3,5 (1,9; 8,7)	0–5
Амилаза, Ед/л	59 (44; 97)	52 (47; 90)	31,5 (22; 41)	22–80
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,6; 5,7)	4,9 (4,6; 5,6)	5,6 (5,3; 6,4)	3,9–5,8
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	132 (101; 176)	102 (88; 217)	85 (71,8; 116)	35–105
С-реактивный белок, мг/л	47,2 (5,5; 78,1)	34,2 (3,9; 147,2)	12,3 (1,2; 26,1)	0–5



**Таблица 4.** Сонографические показатели печени, *Me* ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )**Table 4.** Sonographic indicators of the liver, *Me* ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

Показатель	Группа			Норма
	1-я	2-я	3-я	
Правая доля, мм	157,7 (154; 167)	155,9 (145; 168)	158 (150; 162)	до 150
Левая доля, мм	63 (59; 65)	60 (52; 77)	62 (52; 64)	до 70
Портальная вена, мм	11 (10,5; 12,8)	11 (9,3; 11,9)	10 (9,5; 11)	10–14
Холедох, мм	4,2 (4; 5)	3,5 (3; 4,5)	3,7 (3; 4)	до 6
Желчный пузырь, мм	74,5 (50; 88,5)	69 (55; 88)	69 (63; 87,5)	60–120
Желчный пузырь, поперечный размер, мм	22 (15; 32)	21 (18; 36)	23 (20,5; 32)	20–40

На фоне проводимой терапии побочные гепатотоксические реакции были зарегистрированы у 5 (33,3 %) пациентов 1-й группы, 4 (26,6 %) пациентов 2-й группы и 4 (30,7 %) пациентов 3-й группы, значимых различий между группами не выявлено. Основными проявлениями данных реакций являлись боли в правом подреберье и повышение активности АЛТ и АСТ. Несмотря на наличие значительного количества лиц, злоупотреблявших алкоголем во 2-й и 3-й группах и употреблявших наркотики в 1-й группе, это не повлияло на частоту развития гепатотоксических реакций на фоне приема противотуберкулезных препаратов. При возникновении побочных реакций пациентам назначались гепатопротективные лекарственные препараты, в том числе парентерально, что позволило в 100 % случаев избежать полной отмены противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

Частота развития гепатотоксических реакций в нашем исследовании была сравнима с результатами других авторов, показавших, что на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии у пациентов с коинфекцией туберкулез — ВИЧ — гепатит С нежелательные гепатотоксические реакции развиваются до 57 % случаев [19]. Гепатотоксические реакции у данной группы пациентов наиболее выражены на 1-й и 8-й неделях (16 и 16,8 % соответственно) [10].

Нами полной отмены противотуберкулезных препаратов не проводилось, хотя, по данным Д.А. Иванова, С.Е. Борисова [20], прекращение приема противотуберкулезных препаратов в связи с нежелательными реакциями вынужденно производится у 20–91 % больных туберкулезом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди всех пациентов, поступивших на лечение с диагнозом «туберкулез», 36,8 % имели ВИЧ-инфекцию. У 78,8 % пациентов, страдающих ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, также выявлены маркеры вирусных гепатитов. Чаще всего имела место коинфекция туберкулез — ВИЧ — гепатит С, подтвержденная у 28,2 % поступивших пациентов. ВИЧ-ассоциированный туберкулез характеризуется тяжестью течения, выраженными острофазовыми показателями, высоким риском генерализации.

Сочетание туберкулеза с вирусными гепатитами уже при поступлении в стационар проявляется повышением активности трансаминаз и сонографическими признаками поражения печени, однако при своевременном назначении гепатопротективных препаратов наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов не оказывает значимого неблагоприятного влияния на переносимость противотуберкулезной и противовирусной терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Вклад каждого автора:** В.В. Данцев — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи; В.Г. Карпушенко — статистическая обработка материала, написание статьи; З.Д. Лашева — сбор, систематизация и анализ данных; Б.В. Зарецкий — обзор литературы; А.И. Журавкова — сбор данных; А.А. Кузин — методический контроль за обработкой данных; А.Е. Зобов — техническая обработка текста статьи; Е.А. Белова — сбор и обработка данных.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**The contribution of each author:** V.V. Dantsev — development of a general concept, research design, writing an article; V.G. Karpushchenko — statistical processing of material, writing an article; Z.D. Lascheva — collection,

systematization and analysis of data; B.V. Zaretsky — literature review; A.I. Zhuravkova — data collection; A.A. Kuzin — methodological control over data processing; A.E. Zobov — technical processing of the text of the article; E.A. Belova — data collection and processing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 4. С. 7–16. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Герасимов Л.Н., и др. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2018. № 8. С. 41–46. DOI: 10.25694/URMJ.2018.05.49
3. Цыбикова З.Б., Сон И.М., Владимиров А.В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 6. С. 15–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–25. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
5. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., и др. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 787–799. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799
6. Жданов К.В., Козлов К.В., Шахманов Д.М., и др. Медицинская помощь больным вирусными гепатитами в Вооруженных Силах // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341. № 11. С. 4–10.
7. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у военнослужащих Минобороны России как обоснование направлений оптимизации медицинской помощи военнослужащим // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 4. С. 32–42. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-32-42
8. Dolan K., Wirtz A.L., Moazen B., et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees // Lancet. 2016. Vol. 388. No. 10049. P. 1089–1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30466-4
9. Kinner S.A., Snow K., Wirtz A.L., et al. Age-Specific Global Prevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, and Tuberculosis Among Incarcerated People: A Systematic Review // J Adolesc Health. 2018. Vol. 62, No. 3S. P. S18–S26. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.09.030
10. Enoh J.E., Cho F.N., Manfo F.P., et al. Abnormal Levels of Liver Enzymes and Hepatotoxicity in HIV-Positive, TB, and HIV/TB-Coinfected Patients on Treatment in Fako Division, Southwest Region of Cameroon // Biomed Res Int. 2020. Vol. 2020. P. 9631731. DOI: 10.1155/2020/9631731

## REFERENCES

1. Manina VV, Starshinova AA, Panteleev AM. Tuberculosis and HIV-infection: epidemic situation in Russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(4):7–16. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16
2. Komissarova OG, Abdullaev RY, Gerasimov LN, et al. HIV-associated tuberculosis: the course of the tuberculosis process and efficacy of treatment (Review). *Ural Medical Journal*. 2018;(8):41–46. (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2018.05.49

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

11. Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А., и др. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 4. С. 126–132. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132
12. Burke R.M., Rickman H.M., Singh V., et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis // J Int AIDS Soc. 2021. Vol. 24, No. 7. P. e25772. DOI: 10.1002/jia2.25772
13. Kadia B.M., Dimala C.A., Fongwen N.T., et al. Barriers to and enablers of uptake of antiretroviral therapy in integrated HIV and tuberculosis treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // AIDS Res Ther. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 85. DOI: 10.1186/s12981-021-00395-3
14. Arora U., Garg P., Agarwal S., et al. Complexities in the treatment of coinfection with HIV, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis // Lancet Infect Dis. 2021. Vol. 21, No. 12. P. e399–e406. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30765-9
15. Cerrone M., Bracchi M., Wasserman S., et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs // Expert Opin Drug Saf. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 23–41. DOI: 10.1080/14740338.2020.1694901
16. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 1. С. 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15
17. Mo P., Zhu Q., Teter C., et al. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus // Int J Infect Dis. 2014. Vol. 28. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.06.020
18. Sekaggya-Wiltshire C., von Braun A., Scherrer A.U., et al. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients // J Antimicrob Chemother. 2017. Vol. 72, No. 4. P. 1172–1177. DOI: 10.1093/jac/dkw534
19. Сукач М.Н. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противотуберкулезного лечения у больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С // Клиническая инфектология и паразитология. 2016. Т. 5, № 4. С. 449–458.
20. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать? Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, № 2. С. 47–54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

3. Tsybikova EB, Son IM, Vladimirov AV. Tuberculosis and HIV mortality in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6): 15–21. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21
4. Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(3):9–25. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
5. Azovtzeva OV, Panteleev AM, Karpov AV, et al. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of

co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(5–6):787–799. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

6. Zhdanov KV, Kozlov KV, Shakhmanov DM, et al. Medical assistance to patients with viral hepatitis in the armed forces. *Russian military medical journal*. 2020;341(11):4–10. (In Russ.).

7. Bulankov Yul, Bulygin MA, Zhdanov KV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of HIV infection in military personnel of the Russian Ministry of Defense as a rationale for optimizing medical care for military personnel. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(4):32–42. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-32-42

8. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet*. 2016;388(10049):1089–1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30466-4

9. Kinner SA, Snow K, Wirtz AL, et al. Age-Specific Global Prevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, and Tuberculosis Among Incarcerated People: A Systematic Review. *J Adolesc Health*. 2018;62(3S):S18–S26. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.09.030

10. Enoh JE, Cho FN, Manfo FP, et al. Abnormal Levels of Liver Enzymes and Hepatotoxicity in HIV-Positive, TB, and HIV/TB-Coinfected Patients on Treatment in Fako Division, Southwest Region of Cameroon. *Biomed Res Int*. 2020;9631731. DOI: 10.1155/2020/9631731

11. Nechaev VV, Ivanov AK, Sacra AA, et al. Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: from theory to practice. *Journal Infectology*. 2017;9(4):126–132. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132

12. Burke RM, Rickman HM, Singh V, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2021;24(7):e25772. DOI: 10.1002/jia2.25772.

13. Kadia BM, Dimala CA, Fongwen NT, et al. Barriers to and enablers of uptake of antiretroviral therapy in integrated HIV and tuberculosis treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):85. DOI: 10.1186/s12981-021-00395-3

14. Arora U, Garg P, Agarwal S, et al. Complexities in the treatment of coinfection with HIV, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):e399–e406. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30765-9

15. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(1):23–41. DOI: 10.1080/14740338.2020.1694901

16. Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV, et al. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):5–15. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15

17. Mo P, Zhu Q, Teter C, et al. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus. *Int. J. Infect. Dis*. 2014;28:95–100. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.06.020

18. Sekaggya-Wiltshire C, von Braun A, Scherrer AU, et al. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1172–1177. DOI: 10.1093/jac/dkw534

19. Sukach M. Risk factors of hepatotoxicity after antituberculosis treatment in patients with triple infection (tuberculosis, HIV-infection, hepatitis C). *Clinical infectology and parasitology*. 2016;5(4):449–458. (In Russ.).

20. Ivanova DA, Borisov SE. To discontinue or to wait? Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54

## ОБ АВТОРАХ

**\*Виталий Геннадьевич Карпушенко**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-8385-337X; Scopus Author ID: 57225106860;  
Researcher ID: I-5565-2016; eLibrary SPIN: 9674-1680;  
e-mail: tuboide@yandex.ru

**Владимир Викторович Данцев**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-9621-5393; eLibrary SPIN: 7530-6128

**Зоя Дмитриевна Лашева**, преподаватель;  
ORCID: 0000-0003-0161-9449; eLibrary SPIN: 1120-0832

**Борис Викторович Зарецкий**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-4002-1899; eLibrary SPIN: 4973-8628

**Анна Ивановна Журавкова**, врач-фтизиатр;  
ORCID: 0000-0002-8128-7140; eLibrary SPIN: 9739-8476

**Александр Александрович Кузин**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

**Андрей Евгеньевич Зобов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-7791-8993; Scopus Author ID: 55867683600;  
eLibrary SPIN: 4281-2680

**Елена Александровна Белова**, преподаватель;  
ORCID: 0000-0003-0660-852X; eLibrary SPIN: 1838-5640

## AUTHORS INFO

**\*Vitalii G. Karpushchenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-8385-337X; Scopus Author ID: 57225106860;  
Researcher ID: I-5565-2016; eLibrary SPIN: 9674-1680;  
e-mail: tuboide@yandex.ru

**Vladimir V. Dantsev**, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0002-9621-5393; eLibrary SPIN: 7530-6128

**Zoya D. Lascheva**, lecturer;  
ORCID: 0000-0003-0161-9449; eLibrary SPIN: 1120-0832

**Boris V. Zaretsky**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-4002-1899; eLibrary SPIN: 4973-8628

**Anna I. Zhuravkova**, phthisiologist;  
ORCID: 0000-0002-8128-7140; eLibrary SPIN: 9739-8476

**Alexander A. Kuzin**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: 0000-0001-9154-7017; eLibrary SPIN: 6220-1218

**Andrey E. Zobov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0001-7791-8993; Scopus Author ID: 55867683600;  
eLibrary SPIN: 4281-2680

**Elena A. Belova**, lecturer;  
ORCID: 0000-0003-0660-852X; eLibrary SPIN: 1838-5640

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author