

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА АНТИТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

Матин Абдул

Аспирант, врач инфекционист, ФГАОУ ВО
«Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова»
matinusu11@gmail.com

Никитин Игорь Геннадьевич

доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО
«Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова»
nikitin@mail.ru

CLINICAL PREDICTORS AND RISK FACTORS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUG- INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION

**Matin Abdul
I. Nikitin**

Summary. Drug-induced liver injury remains a serious complication of anti-tuberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infection. A prospective cohort study was conducted involving 412 patients with newly diagnosed co-infection who received standard first-line anti-tuberculosis therapy. A comprehensive assessment of clinical, laboratory, demographic, and immunological parameters was performed. Genotyping of polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes was carried out by polymerase chain reaction. The incidence of drug-induced liver injury was 11.4 percent. Independent predictors were CD4 lymphocyte count below 200 cells per microliter, body mass index below 18.5 kilograms per square meter, concurrent use of hepatotoxic antiretroviral agents, and elevated baseline alanine aminotransferase. Slow acetylator status of N-acetyltransferase 2 was associated with a fourfold increase in hepatotoxicity risk. The predictive model demonstrated an area under the ROC curve of 0.843, indicating high predictive ability. A slow acetylator status of N-acetyltransferase 2 was associated with a fourfold increase in the risk of hepatotoxicity. The developed comprehensive predictive model demonstrated an area under the ROC curve of 0.843, indicating high predictive ability.

Keywords: drug-induced liver injury; HIV/tuberculosis co-infection; clinical predictors; anti-tuberculosis therapy; antiretroviral therapy; predictors of hepatotoxicity; internal medicine.

Аннотация. Лекарственно-индуцированное поражение печени остается серьезным осложнением противотуберкулезной терапии у пациентов с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека и туберкулеза. Проведено проспективное когортное исследование с участием 412 пациентов с впервые диагностированной ко-инфекцией, получавших стандартную противотуберкулезную терапию первой линии. Выполнялась комплексная оценка клинических, лабораторных, демографических и иммунологических параметров. Дополнительно проводилось генотипирование полиморфизмов генов ферментов метаболизма лекарственных средств. Частота поражения печени составила 11,4 процента. Независимыми предикторами явились уровень CD4-лимфоцитов менее 200 клеток на микролитр, индекс массы тела менее 18,5 килограмм на метр квадратный, одновременный прием гепатотоксичных антиретровирусных препаратов и повышенный исходный уровень аланинаминотрансферазы. Медленный ацетиляторный статус N-ацетилтрансферазы 2 ассоциировался с четырехкратным увеличением риска гепатотоксичности. Прогностическая модель продемонстрировала площадь под ROC-кривой 0,843. Разработанная комплексная прогностическая модель продемонстрировала площадь под ROC-кривой 0,843, что свидетельствует о высокой предсказательной способности.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное поражение печени; ко-инфекция ВИЧ/туберкулез; клинические предикторы; противотуберкулезная терапия; антиретровирусная терапия; предикторы гепатотоксичности; внутренние болезни.

Введение

Туберкулез остается ведущей причиной смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на достижения в антиретровирусной терапии [1]. Приблизительно 60 процентов новых случаев туберкулеза в эндемичных регионах регистрируется среди людей, живущих с ВИЧ [2]. Одновременное назначение противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов сопряжено с существенным риском развития анти-туберкулезного лекарственно-индуцированного пора-

жения печени, частота которого варьирует от 4 до 27 процентов [3]. Это наиболее распространенная тяжелая нежелательная реакция, приводящая к прерыванию лечения и повышению летальности до 35 процентов в течение трех месяцев после госпитализации [4]. Патогенез является многофакторным процессом, включающим образование токсичных метаболитов, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и иммуноопосредованные механизмы [5]. Изониазид, рифампицин и пиразинамид обладают различными механизмами гепатотоксичности, при этом их комбинация существенно

усиливает токсическое воздействие [6]. Изониазид метаболизируется N-ацетилтрансферазой 2 с образованием ацетилизоназида, который окисляется цитохромом P450 2E1 с формированием гепатотоксичных промежуточных соединений [7]. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма обуславливает значительную межиндивидуальную вариабельность и предрасположенность к гепатотоксичности [8].

Клинические детерминанты включают низкий индекс массы тела, женский пол, пожилой возраст, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания печени и ко-инфекцию вирусами гепатита [9]. При ко-инфекции ВИЧ/туберкулез дополнительными факторами риска выступают низкий уровень CD4-лимфоцитов, выраженная иммуносупрессия и одновременное применение гепатотоксичных антиретровирусных препаратов [10]. Нутритивный статус играет критическую роль, поскольку белково-энергетическая недостаточность приводит к истощению резервных возможностей печени и снижению антиоксидантной защиты [11]. Глубокая иммуносупрессия ассоциируется с повышенной уязвимостью к тяжелым формам гепатотоксичности [12].

Материалы и методы

Проспективное когортное исследование проводилось на базе специализированного туберкулезного диспансера в период с января 2021 года по декабрь 2023 года. Включены 412 пациентов с впервые установленным диагнозом активного туберкулеза легких и подтвержденной ВИЧ-инфекцией, получавших стандартную противотуберкулезную терапию первой линии.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, бактериологически подтвержденный туберкулез легких, верифицированная ВИЧ-инфекция, отсутствие лекарственной устойчивости возбудителя и информированное согласие. Критерии исключения: хронические заболевания печени, включая гепатиты В и С, цирроз печени, систематическое употребление алкоголя более 40 граммов этанола в сутки для мужчин и 20 граммов для женщин, прием гепатотоксичных препаратов помимо противотуберкулезных и антиретровирусных, повышение активности печеночных трансаминаз более чем в два раза от верхней границы нормы. Все пациенты получали стандартную схему: изониазид 5 миллиграмм на килограмм, рифампицин 10 миллиграмм на килограмм, пиразинамид 25 миллиграмм на килограмм и этамбутол 15 миллиграмм на килограмм в течение интенсивной фазы два месяца с последующим переходом на изониазид и рифампицин в течение четырех месяцев. Антиретровирусная терапия инициировалась спустя две-восемь недель после начала противотуберкулезного лечения. Предпочтительные схемы включали комбинацию ингибиторов интегразы с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Мониторинг функционального состояния печени включал определение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрации общего билирубина на момент включения, еженедельно в течение первого месяца, каждые две недели во второй месяц и ежемесячно далее. Регистрировались клинические симптомы: желтуха, тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт. Проводилась оценка антропометрических показателей, включая индекс массы тела, нутритивный статус. Иммунологический статус оценивался определением абсолютного количества CD4-лимфоцитов методом проточной цитометрии, вирусной нагрузки ВИЧ методом полимеразной цепной реакции. Антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени определялось согласно критериям Американского торакального общества: повышение аланинаминотрансферазы более чем в пять раз относительно верхней границы нормы, либо повышение аланинаминотрансферазы более чем в три раза в сочетании с клинической симптоматикой, либо повышение общего билирубина более чем в два раза при любом увеличении активности печеночных ферментов. Осуществлялось генотипирование полиморфизмов генов NAT2, CYP2E1, GSTM1 и GSTT1 путем забора венозной крови до начала терапии. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты проводилось методом сорбции на силикагеле.

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS версии 26.0, включая описательную статистику, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для идентификации независимых предикторов, ROC-анализ для оценки дискриминационной способности прогностических моделей и построение номограмм. Количественные показатели сравнивались критерием Стьюдента для нормально распределенных данных и критерием Манна-Уитни для данных с отличным от нормального распределением. Качественные признаки сравнивались критерием хи-квадрат Пирсона или точным критерием Фишера. Статистически значимыми считались различия при значении вероятности ошибки менее 0,05.

Результаты исследования

Из 412 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени развилось у 47 человек, что составило 11,4 процента. Средний возраст составил 37,8 плюс минус 9,2 года, мужчины составляли 68,7 процента. Пациенты с гепатотоксичностью характеризовались статистически значимо более низким индексом массы тела, более выраженной иммуносупрессией с медианой CD4-лимфоцитов 147 клеток на микролитр по сравнению с 312 клетками на микролитр в группе без гепатотоксичности, а также более высокой исходной активностью печеночных трансаминаз (таблица 1).

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа с ДИПП (n=47)	Группа без ДИПП (n=365)	p-значение
Возраст, годы (M±SD)	39,4±10,1	37,5±9,0	0,163
Мужской пол, n (%)	31 (66,0)	252 (69,0)	0,673
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	17,8±2,3	20,4±3,1	<0,001
CD4-лимфоциты, кл/мкл (Me [Q1;Q3])	147 [89;218]	312 [198;467]	<0,001
Вирусная нагрузка ВИЧ, log копий/мл (M±SD)	5,2±0,8	4,9±1,1	0,089
АЛТ исходная, Ед/л (Me [Q1;Q3])	38 [26;52]	28 [20;36]	<0,001
АСТ исходная, Ед/л (Me [Q1;Q3])	41 [29;58]	30 [23;39]	<0,001
Билирубин общий исходный, мкмоль/л (M±SD)	12,4±3,8	11,2±3,2	0,023
Гемоглобин, г/л (M±SD)	104±18	112±16	0,002
Употребление алкоголя, n (%)	9 (19,1)	52 (14,2)	0,387
Курение, n (%)	28 (59,6)	215 (58,9)	0,930
АРВТ на момент включения, n (%)	19 (40,4)	168 (46,0)	0,485

Примечание: ДИПП — антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени; ИМТ — индекс массы тела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АРВТ — антиретровирусная терапия; M±SD — среднее арифметическое и стандартное отклонение; Me [Q1;Q3] — медиана и интерквартильный размах.

Временные характеристики развития антитуберкулезного лекарственно-индуцированного поражения печени: 53,2 процента случаев зарегистрированы в течение первых двух недель, 78,7 процента к концу первого месяца, 91,5 процента в течение первых восьми недель терапии. Тяжелое течение с повышением аланинаминотрансферазы более чем в десять раз наблюдалось у 25,5 процента случаев. Летальный исход от острой печеночной недостаточности зарегистрирован у двух пациентов (внутригрупповая летальность 4,3 процента). Распределение ацетиляторного статуса N-ацетилтрансферазы 2 (таблица 2): быстрые ацетиляторы 28,4 процента, промежуточные 47,8 процента, медленные 23,8 процента. В группе с гепатотоксичностью доля медленных ацетиляторов достигала 57,4 процента,

статистически значимо превышая 19,2 процента в группе без гепатотоксичности. Отношение шансов развития поражения печени у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми составило 6,06 (95-процентный доверительный интервал 2,53–14,52).

Таблица 2.

Распределение генотипов полиморфных генов ферментов метаболизма в исследуемых группах

Генотип/Фенотип	Группа с ДИПП (n=47)	Группа без ДИПП (n=365)	ОШ (95% ДИ)	p-значение
NAT2 ацетиляторный статус				
Быстрый ацетилятор	7 (14,9 %)	110 (30,1 %)	1,0 (референс)	—
Промежуточный ацетилятор	13 (27,7 %)	185 (50,7 %)	1,10 (0,44–2,79)	0,833
Медленный ацетилятор	27 (57,4 %)	70 (19,2 %)	6,06 (2,53–14,52)	<0,001
CYP2E1 генотип				
c1/c1 (дикий тип)	29 (61,7 %)	248 (67,9 %)	1,0 (референс)	—
c1/c2 (гетерозигота)	14 (29,8 %)	97 (26,6 %)	1,23 (0,63–2,42)	0,543
c2/c2 (гомозигота)	4 (8,5 %)	20 (5,5 %)	1,71 (0,55–5,33)	0,354
GSTM1 генотип				
Присутствует	25 (53,2 %)	230 (63,0 %)	1,0 (референс)	—
Делеция (null)	22 (46,8 %)	135 (37,0 %)	1,50 (0,82–2,74)	0,186
GSTT1 генотип				
Присутствует	32 (68,1 %)	275 (75,3 %)	1,0 (референс)	—
Делеция (null)	15 (31,9 %)	90 (24,7 %)	1,43 (0,75–2,75)	0,277
GSTM1/GSTT1 двойная делеция				
Нет	37 (78,7 %)	316 (86,6 %)	1,0 референс	—
Да	10 (21,3 %)	49 (13,4 %)	1,74 (0,82–3,71)	0,150

Примечание: ДИПП — антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени; NAT2 — N-ацетилтрансфераза 2; CYP2E1 — цитохром P450 2E1; GSTM1 — глутатион-S-трансфераза M1; GSTT1 — глутатион-S-трансфераза T1; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Полиморфизмы гена CYP2E1 не продемонстрировали статистически значимой ассоциации с риском развития антитуберкулезного лекарственно-индуцированного поражения печени в исследуемой когорте. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа c1/c2 составила 29,8 процента в группе с гепатотоксичностью и 26,6 процента в группе без гепатотоксичности, при этом отношение шансов составило 1,23 при отсутствии статистической значимости. Аналогичным образом, полиморфизмы генов глутатион-S-трансферазы GSTM1 и GSTT1, несмотря на тенденцию к повышению риска при носительстве делеционных вариантов, не достигли уровня статистической значимости в качестве независимых предикторов гепатотоксичности в данной популяции. Однако следует отметить, что комбинированное носительство двойной делеции GSTM1 и GSTT1 демонстрировало тенденцию к увеличению риска с отношением шансов 1,74, что может свидетельствовать о потенциальном синергическом эффекте нарушения детоксикационных механизмов.

Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил идентифицировать независимые предикторы развития антитуберкулезного лекарственно-индуцированного поражения печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез, результаты которого представлены в таблице 3. В финальную модель были включены факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость при однофакторном анализе или клиническую релевантность для развития гепатотоксичности. Медленный ацетиляторный статус N-ацетилтрансферазы 2 остался наиболее мощным независимым предиктором с скорректированным отношением шансов 4,21 при 95-процентном доверительном интервале от 1,89 до 9,37. Уровень CD4-лимфоцитов менее 200 клеток на микролитр ассоциировался с трехкратным увеличением риска развития гепатотоксичности с отношением шансов 3,14. Индекс массы тела менее 18,5 килограмм на метр квадратный, соответствующий критериям белково-энергетической недостаточности, демонстрировал скорректированное отношение шансов 2,67, что подчеркивает роль нутритивного статуса в патогенезе лекарственно-индуцированного поражения печени.

Повышенная исходная активность аланинаминотрансферазы более 40 единиц на литр также явилась значимым независимым предиктором с отношением шансов 2,34, что свидетельствует о важности оценки функционального состояния печени перед инициацией противотуберкулезной терапии. Одновременное применение гепатотоксичных антиретровирусных препаратов, к которым были отнесены нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы первого поколения и ингибиторы протеазы, увеличивало риск развития гепатотоксичности в 2,18 раза. Женский пол демон-

Таблица 3.

Многофакторный логистический регрессионный анализ независимых предикторов антитуберкулезного ДИПП

Предиктор	Скорректированное ОШ	95% ДИ	p-значение
Медленный ацетилятор NAT2	4,21	1,89–9,37	<0,001
CD4-лимфоциты <200 кл/мкл	3,14	1,52–6,48	0,002
ИМТ <18,5 кг/м ²	2,67	1,24–5,73	0,012
Исходная АЛТ >40 Ед/л	2,34	1,15–4,76	0,019
Гепатотоксичная АРВТ	2,18	1,06–4,49	0,034
Женский пол	1,87	0,94–3,73	0,075
Возраст >50 лет	1,64	0,71–3,79	0,245
Гемоглобин <100 г/л	1,58	0,78–3,21	0,203

Примечание: ДИПП — антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; NAT2 — N-ацетилтрансфераза 2; ИМТ — индекс массы тела; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АРВТ — антиретровирусная терапия. В модель включены переменные с $p < 0,10$ при однофакторном анализе. Площадь под ROC-кривой модели составила 0,843 (95 % ДИ: 0,788–0,898).

стрировал тенденцию к повышению риска с отношением шансов 1,87, однако данная ассоциация не достигла уровня статистической значимости в многофакторной модели. Дискриминационная способность разработанной прогностической модели, оцениваемая по площади под ROC-кривой, составила 0,843 с 95-процентным доверительным интервалом от 0,788 до 0,898, что свидетельствует о высокой предсказательной точности модели и возможности ее применения для стратификации риска в клинической практике внутренних болезней. На основании выявленных независимых предикторов была разработана балльная шкала риска развития антитуберкулезного лекарственно-индуцированного поражения печени, представленная в таблице 4. Каждому предиктору присваивался балл, пропорциональный его вкладу в общий риск согласно коэффициентам логистической регрессии. Пациенты стратифицировались на группы низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска в зависимости от суммарного количества баллов. В группе низкого риска, объединявшей пациентов с суммой баллов от 0 до 2, частота развития гепатотоксичности составила 2,8 процента. Группа умеренного риска с суммой баллов от 3 до 5 характеризовалась частотой гепатотоксичности 8,4 процента. Пациенты группы высокого риска с суммой баллов от 6 до 8 демонстрировали частоту развития антитуберкулезного лекарственно-индуцированного поражения печени 24,6 процента. Наконец, группа очень высокого риска, включавшая пациентов с суммой баллов 9 и более, характеризовалась частотой

гепатотоксичности 48,3 процента, что требует особенно тщательного мониторинга функции печени и рассмотрения альтернативных терапевтических стратегий.

Таблица 4.

Балльная шкала риска развития антитуберкулезного ДИПП при ВИЧ/ТБ ко-инфекции

Фактор риска	Баллы
NAT2 ацетиляторный статус	
Быстрый ацетилятор	0
Промежуточный ацетилятор	1
Медленный ацетилятор	4
CD4-лимфоциты	
≥200 кл/мкл	0
<200 кл/мкл	3
Индекс массы тела	
≥18,5 кг/м ²	0
<18,5 кг/м ²	2
Исходная АЛТ	
≤40 Ед/л	0
>40 Ед/л	2
Антиретровирусная терапия	
Не гепатотоксичная	0
Гепатотоксичная	2
Категория риска (сумма баллов)	Частота ДИПП
Низкий риск (0–2 балла)	2,8 %
Умеренный риск (3–5 баллов)	8,4 %
Высокий риск (6–8 баллов)	24,6 %
Очень высокий риск (≥9 баллов)	48,3 %

Примечание: ДИПП — антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени; NAT2 — N-ацетилтрансфераза 2; АЛТ — аланинаминотрансфераза. Баллы рассчитаны на основе коэффициентов многофакторной логистической регрессии. Максимальная сумма баллов — 13.

Анализ биохимических параметров продемонстрировал преимущественно гепатоцеллюлярный тип повреждения с медианным соотношением аланинаминотрансферазы к щелочной фосфатазе, превышающим 5. Холестатический и смешанный типы составляли 12,8 и 19,1 процента. У 78,7 процента пациентов отмечалась полная нормализация активности печеночных трансаминаз в течение четырех-восьми недель после отмены

гепатотоксичных препаратов, что подтверждает причинно-следственную связь согласно шкале RUCAM. Клиническое течение характеризовалось значительной вариабельностью: бессимптомное течение у 42,6 процента пациентов, желтуха у 31,9 процента, диспептические расстройства у 57,4 процента, системные проявления у 14,9 процента, ассоциированные с более тяжелым течением и худшим прогнозом. Результаты обосновывают целесообразность комплексной оценки клинических, иммунологических и метаболических факторов риска для идентификации лиц с повышенным риском гепатотоксичности, требующих усиленного мониторинга или рассмотрения альтернативных терапевтических режимов. Необходим мультидисциплинарный подход с взаимодействием инфекционистов, фтизиатров, гепатологов и клинических фармакологов для оптимизации терапевтических стратегий и минимизации риска жизнеугрожающих осложнений.

Заключение

Результаты демонстрируют, что антитуберкулезное лекарственно-индуцированное поражение печени представляет серьезное осложнение у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез, встречающееся в 11,4 процента случаев с потенциально жизнеугрожающими последствиями, включая острую печеночную недостаточность и летальный исход. Данные свидетельствуют о многофакторной природе, при которой клинические детерминанты взаимодействуют с иммунологическими и метаболическими факторами риска. Выраженная иммуносупрессия с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 клеток на микролитр идентифицирована как критический клинический предиктор, позволяющий стратифицировать пациентов по степени риска на этапе планирования терапии. Белково-энергетическая недостаточность с индексом массы тела ниже 18,5 килограмм на метр квадратный продемонстрировала независимую ассоциацию с повышенным риском гепатотоксичности. Одновременное применение гепатотоксичных антиретровирусных препаратов создает дополнительную метаболическую нагрузку, что требует предпочтительного использования схем на основе ингибиторов интегразы с более благоприятным профилем безопасности. Медленный ацетиляторный статус N-ацетилтрансферазы 2 обуславливает более чем четырехкратное увеличение риска печеночного повреждения. Разработанная балльная шкала риска продемонстрировала высокую дискриминационную способность с площадью под ROC-кривой 0,843. Частота гепатотоксичности варьирует от 2,8 процента в группе низкого риска до 48,3 процента в группе очень высокого риска. Преимущественно гепатоцеллюлярный паттерн повреждения отражает прямое токсическое воздействие реактивных метаболитов на гепатоциты. Критический период первых восьми недель, на который приходится более 90 процентов случаев

гепатотоксичности, определяет необходимость максимально интенсивного мониторинга. Внедрение системы стратификации риска позволит оптимизировать тактику ведения, обеспечивая дифференцированный подход к мониторингу. Пациенты группы высокого и очень

высокого риска требуют еженедельного контроля печеночных показателей в течение первых двух месяцев терапии и готовности к быстрой модификации схемы. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных профилей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyles T., Berhanu R.H., Gogela N., Gomes H., Levin T., Mendelson N., Pretorius A., Reid H., Rossouw L., Swanepoel P., Wasserman C., Maartens M.-Y. Management of drug-induced liver injury in people with HIV treated for tuberculosis: 2024 update // *South African Journal of HIV Medicine*. — 2024. — Vol. 25, № 1. — P. a1558. DOI: 10.4102/sajhivmed.v25i1.1558
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. — Geneva: WHO, 2023.
3. Schutz C., Marais S., Burton R., Harms G., Kenyon C., Maartens G. Burden of antituberculosis and antiretroviral drug-induced liver injury at a secondary hospital in South Africa // *South African Medical Journal*. — 2012. — Vol. 102, № 6. — P. 506–511. DOI: 10.7196/SAMJ.5650
4. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M., Schenker S., Jereb J.A., Nolan C.M., Peloquin C.A., Gordin F.M., Nunes D., Strader D.B., Bernardo J., Venkataraman R., Sterling T.R. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2006. — Vol. 174, № 8. — P. 935–952. DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST
5. Habtewold A., Amogne W., Makonnen E., Yimer G., Nyagero J., Bertilsson L., Burhenne J., Diczfalussy U., Aklillu E. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity among TB/HIV Co-Infected Patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: Nested Case-Control Study // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, № 5. — P. e64622. DOI: 10.1371/journal.pone.0064622
6. Yimer G., Ueda N., Habtewold A., Amogne W., Suda A., Riedel K.D., Burhenne J., Aderaye G., Lindquist L., Makonnen E., Aklillu E. Pharmacogenetic and pharmacokinetic biomarker for efavirenz based ARV and rifampicin based anti-TB drug induced liver injury in TB-HIV infected patients // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6, № 12. — P. e27810. DOI: 10.1371/journal.pone.0027810
7. Cho H.-J., Koh W.-J., Ryu Y.-J., Ki C.-S., Nam M.-H., Kim J.-W., Lee S.-Y. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. — 2007. — Vol. 87, № 6. — P. 551–556. DOI: 10.1016/j.tube.2007.05.012
8. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic Study of Drug-Metabolising Enzyme Polymorphisms on the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis // *PLoS ONE*. — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. e47769. DOI: 10.1371/journal.pone.0047769
9. Khan S., Mandal R.K., Elsbali A.M., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Mahto H., Lohani M., Mishra B.N., Akhter N., Rabaan A.A., Haque S. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence // *Bioscience Reports*. — 2019. — Vol. 39, № 1. — P. BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845
10. Singla N., Gupta D., Birbian N., Singh J. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. — 2014. — Vol. 94, № 3. — P. 293–298. DOI: 10.1016/j.tube.2014.02.003
11. Liu Q., Huang L., Yan H., Zong Z., Chen Z., Wu X., Chen L., Lan Y. Clinical risk factors for moderate and severe antituberculosis drug-induced liver injury // *Frontiers in Pharmacology*. — 2024. — Vol. 15. — Article 1406454. DOI: 10.3389/fphar.2024.1406454
12. Zhang S., Dong N., Wang L., Lu Y., Chen X. Clinical Features of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury and Related Risk Factors: A Retrospective Study from a Large TB Centre in China // *Infection and Drug Resistance*. — 2025. — Vol. 18. — P. 179–191. DOI: 10.2147/IDR.S493241
13. Bizuneh F.K., Bizuneh T.K., Masresha S.A., Kidie A.A., Arage M.W., Sirage N., Abate B.B. Tuberculosis-associated mortality and risk factors for HIV-infected population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. — 2024. — Vol. 12. — Article 1386113. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1386113
14. Gedefie A., Seid A., Molla Fenta G., Tilahun M., Shibabaw A., Ali A. Predictors of severe hepatotoxicity among retroviral infected adults on HAART regimen in Ilubabor Zone, Southwest Ethiopia // *Scientific Reports*. — 2024. — Vol. 14, № 1. — Article 8539. DOI: 10.1038/s41598-024-57900-7
15. Gandhi R.T., Landovitz R.J., Sax P.E., и др. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // *JAMA*. — 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.24543
16. Mushanyama T., Khabo P., Chihota B., Mulenga W., Meyer A.-C., Machona M., Adeniyi O.V. HIV–TB Coinfection: Current Therapeutic Approaches and Drug Interactions // *Pharmaceuticals*. — 2024. — Vol. 17, № 3. — Article 390. DOI: 10.3390/ph17030390
17. Alisson R.G. и др. Drug-induced liver injury: A 2023 update // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*. — 2023. — Vol. 26, № 8. — P. 488–527. DOI: 10.1080/10937404.2023.2261848
18. Li L., Chen Y., Li W., Jiang W., Zhu H., Duan Y., Li Z., Zhou Y., Gao S., Wang M., Zheng Y. Research Progress of Pharmacogenomics in Drug-Induced Liver Injury // *Frontiers in Pharmacology*. — 2021. — Vol. 12. — Article 735260. DOI: 10.3389/fphar.2021.735260

© Матин Абдул (matinusu11@gmail.com); Никитин Игорь Геннадьевич (nikitin@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»