

УДК 616-002.5:616.98:578.828

DOI:10.5281/zenodo.1239497

## ПРОЯВИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНЕ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Єгоренко<sup>1</sup> О.С., Гойдик<sup>1</sup> В.С., Гойдик<sup>2</sup> Н.С., Шухтін<sup>2</sup> В.В., Гоженко<sup>2</sup> А.І.

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,  
м. Одеса

<sup>2</sup>Український НДІ медицини транспорту, Одеса

У статті представлено огляд проявів нефротоксичності у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують лікування з приводу туберкульозу. В Одеській області існує високий рівень захворюваності на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію. Поєднання двох захворювань у одного пацієнта змушує лікарів застосовувати одночасно значну кількість медичних препаратів, що збільшує ризик провів токсичних ефектів. Дотримання рекомендацій з попередження розвитку побічних дій зменшує шкідливі наслідки лікування.

**Ключові слова.** ВІЛ-інфекція, туберкульоз, нефротоксичність.

Проблеми, пов'язані із лікуванням ВІЛ-інфекції та захворювань, що розвиваються на її тлі, не полишають суспільство уже 30 років. Значні успіхи медицини, здійснені за цей проміжок часу у галузі дослідження вірусу імунодефіциту людини і змін, які він викликає у організмі людини, не можуть, однак, допомогти уникнути появи нових ускладнень, викликаних тепер уже впливом медичних препаратів, які контролюють ВІЛ. Це стосується і туберкульозу, хоча історія боротьби з ним набагато довша. Оновлені дані ВООЗ свідчать про те, що тягар туберкульозу на суспільство у світовому масштабі набагато глобальніший, ніж було передбачено. Ця хвороба стала однією із 10 основних причин смертей у світі. Відомо, що протягом року хвора на туберкульоз людина при тісному контакті може інфікувати до 10 — 15 осіб [1, 2]. Своєчасно розпочате лікування вкрай важливе, адже без нього до 45 % ВІЛ-негативних і майже всі ВІЛ-позитивні хворі на туберкульоз помруть. Не менш важливою є антиретровірусна терапія (АРТ) ВІЛ-інфекції, адже вона окрім впливу безпосередньо на здоров'я пацієнта, має

важливу превентивну функцію, попереджуючи подальше поширення пандемії ВІЛ [3, 4, 5].

Проте, попри всі намагання лікарів, завжди існує можливість розвитку побічних ефектів, які виникають під дією протитуберкульозних препаратів та засобів антиретровірусної терапії [6]. Всі побічні ефекти, які виникають під впливом медикаментів, поділяють на три групи — токсичні, алергічні та токсико-алергічні [7]. На відміну від алергічних, розвиток яких є безумовно залежним від індивідуальних особливостей організму, прояви токсичних побічних реакцій (ПР) залежать від дозування, типу елімінації, особливостей взаємодії з іншими лікарськими засобами даного препарату, а також від стану самого організму, в першу чергу — дезінтоксикаційних систем. Також важливо розуміти, які наслідки може мати ПР. Якщо прояви можна усунути лікарськими засобами і це дозволяє продовжити лікування у повному обсязі, ПР вважають усунюю [7].

При неможливості покращити стан хворого без відміни або заміни лікарсь-

кого засобу (загроза втрати функції органу, у тому числі, тяжкі розлади функції нирок) ПР вважають неусувною. Препарат, що викликав таку реакцію, даному пацієнту більше не призначають. Цей тип реакції менш поширений. За даними ВООЗ, тільки у 2 % випадків довелося повністю припинити лікування ТБ через розвиток ПР [2].

Одним із органів-мішеней, що часто страждають від негативних наслідків прийому лікарських засобів, є нирки. Токсичний ефект деяких хімічних речовин (включаючи ліки), що виявляється ураженням нирок, називають нефротоксичністю [8]. Існують різні механізми реалізації нефротоксичності і різні форми прояву кінцевого нефротоксичного ефекту (найчастіше — гостре ушкодження нирок, хронічна ниркова недостатність, синдром Фанконі, тубулоінтерстиційний нефрит, нефролітіаз і кристалоурія). Деякі ліки можуть негативно впливати на функцію нирок більш ніж одним способом [9].

Нефротоксичність лікарських речовин зазвичай особливо виражена у хворих, які вже початково мають те чи інше ушкодження нирок або зниження їх функції (як наслідок прямого впливу вірусу ВІЛ, внаслідок вживання наркотичних речовин перорально або внутрішньовенно) [10]. Виникла парадоксальна ситуація — широке впровадження АРТ знизило ризик розвитку ушкодження нирок внаслідок ВІЛ-інфекції і водночас підвищило частку уражень нирок, спровокованих самою АРТ [11]. Вторинне ураження також може розвинути при тривалому лікуванні хворих на ВІЛ-інфекцію при розвитку у них дисліпідемії чи діабету або гепатит С-асоційованого гломерулонефриту [12]. До групи підвищеного ризику розвитку побічних реакцій з боку нирок також відносять осіб старше 60 років, з обтяженим алергоанамнезом, наявністю хронічних супутніх захворювань, виснаженням, тяжким перебігом хвороби [13]. Важливим чинником є дотримання правильного дозування та регулярного прийому препаратів.

Нирки відіграють центральну роль у виведенні ліків і їх метаболітів, що робить їх уразливими до несприятливих ефектів препаратів [14]. Вплив на ниркову тканину може здійснюватися як через кров, так і через ниркові канальці, при цьому концентрація речовини у канальцях може бути значно вищою, ніж у крові і, отже, вибірково впливати саме на тканини нирок. На швидкість виведення препарату нирками впливають швидкість клубочкової фільтрації, рН канальцевої рідини, величина активної канальцевої секреції та реабсорбції, зворотна дифузія неіонізованих форм, ступінь зв'язування з білками плазми та об'єму розподілення лікарського засобу [15].

В залежності від особливостей транспорту, механізму дії на організм, активації та детоксикації окремі нефротоксичні речовини впливають на різні частини нефронів. Причини селективної ниркової токсичності є предметом пильної уваги науковців і лікарів, даючи перспективи для подальшого нівелювання небажаних ефектів [16].

Кількість і сила прояву побічних дій може накладатися, підсилюючись і викликаючи більш тяжкі симптоми, у разі необхідності лікування кількох захворювань одночасно [6]. При лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастішим поєднанням, яке потребує одночасної терапії, є ВІЛ-інфекція і туберкульоз (ТБ). До них додатково можуть долучати препарати для лікування і профілактики опортуністичних інфекцій. Поєднання кількох засобів з потенційно нефротоксичними властивостями може призвести до неконтрольованого посилення негативних ефектів [17].

За статистикою, у Одеській області один із найвищих в країні показників захворюваності на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Це пов'язано з низкою факторів, серед яких, в першу чергу, слід відзначити високу поширеність ВІЛ-інфекції та туберкульозу у регіоні, значну частку мультирезистентних форм туберкульозу, а також високу сприйнятливості осіб із імунодефіцитом

до інфікування та реінфікування мікобактеріями [18].

Так, станом на 01.01.2017 р. поширеність ВІЛ-інфекції в регіоні становила 830,2 на 100 тис. населення проти 313,3 на 100 тис. населення в середньому по країні [19]. Поширеність всіх форм активного туберкульозу при цьому в Одеській області була найвищою в країні, становлячи 157,5 на 100 тис. населення при середньоукраїнському рівні 82,1 на 100 тис. Регіон також відноситься до однієї з небагатьох областей, де зафіксовано підвищення рівня захворюваності на туберкульоз (уперше виявлений і рецидиви) — на 5,5 %, в той час, як в Україні зареєстровано її спад на 4,1 %. Проблема мультирезистентного (хіміорезистентного) туберкульозу набуває все більшої значущості [20]. За абсолютною кількістю хворих на туберкульоз із мультирезистентними формами та розширеною резистентністю Одеська область знаходиться на 2-му, а за показником на 100 тис. населення — на 4-му місці серед всіх областей [1].

Необхідність більш складного і тривалого лікування при мультирезистентних формах туберкульозу спричиняє підвищення частоти ПР, у тому числі нефротоксичності [6]. З іншого боку, підвищення частоти розвитку ПР провокує зниження прихильності до лікування та підвищення частоти відривів [21, 22]. З даних літератури відомо, що при проведенні лікування туберкульозу препаратами першого ряду частота побічних реакцій відзначається з частотою від 8 до 20 %, тоді як при використанні препаратів другого ряду може досягати 30 — 85 %. Переважна більшість ПР (за даними літератури, до 65 %), реєструється протягом перших 6 місяців лікування [7]. На жаль, у нашій країні дані про розвиток ПР мають низьку достовірність, відомості неповні і занижені, вірогідно, у 2,5 — 12 разів, на що вказують роботи вітчизняних науковців, значною мірою через відсутність досконалої системи моніторингу та достатньої вмотивованості спеціалістів [23].

Для виявлення нефротоксичності лікарю необхідно в повному обсязі володіти інформацією про можливі комбінації препаратів, які підвищують ризик ускладнень, в тому числі появу нефротоксичного ефекту [21, 24]. Зазвичай, клінічні характеристики препаратів і вихідні дані про стан пацієнта можуть спонукати до більш прискіпливого моніторингу його стану через вищу вірогідність розвитку ПР [6]. Не лише персонал медичних закладів, а й сам пацієнт має бути обізнаний з можливістю розвитку у нього побічних реакцій та дій у разі їх виникнення. Існують рекомендації щодо корекції дозування препаратів у хворих з лабораторними ознаками ниркової недостатності із зменшенням дозування або збільшенням інтервалів між прийомами [25].

Своєчасно вжиті заходи щодо корекції нефротоксичної ПР можуть повністю відновити порушені функції нирок практично до попереднього рівня. Це можливо, коли ускладнення діагностовано на початкових проявах і токсично діючий препарат усунено [26, 27, 28]. Підставою для встановлення факту порушення функції нирок є підвищення рівня креатиніну у плазмі крові через деякий час після призначення певного препарату або комбінації препаратів.

ПР у вигляді нефропатії реєструються, головним чином, у хворих на туберкульоз пацієнтів, яким призначено аміноглікозиди (стрептоміцин, амікацин, канаміцин) чи поліпептиди (капреоміцин). Рифампіцин може стати причиною розвитку гострого тубуло-інтерстиціального нефриту [25]. З препаратів АРТ нефротоксична ПР найчастіше виникає при застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF). Значно рідше вони розвиваються при застосуванні інгібіторів протеази та інгібіторів інтегрази [12, 29].

Діагностика нефротоксичної реакції утруднюється слабкою вираженістю і невисокою специфічністю клінічних проявів (слабкість, набряки, ніктурія). Найбільш вагомими є лабораторно встановлені зміни: в крові — підвищення рівня креа-

тинину та сечовини, у сечі — протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія, зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, кліренс креатиніну) і канальцевої реабсорбції [6, 7]. Задля їх виявлення проводять біохімічне дослідження крові, загальний аналіз сечі (з врахуванням добового діурезу), а також використовують пробу Реберга.

Як правило, кліренс креатиніну розраховується за формулою  $КК = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / C_{\text{кр}} \times 0,81$  (для жінок коефіцієнт — 0,85), де 140 — коефіцієнт  $C_{\text{кр}}$  — рівень креатиніну крові у ммоль/л [16].

Дослідження проводиться на початку лікування, надалі — щомісяця, а у ВІЛ-інфікованих, хворих на діабет, пацієнтів з нирковою недостатністю — щотижня протягом першого місяця лікування [30].

Найтяжчим виявом токсичного впливу на нирки є розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН). На думку окремих авторів, підвищення рівня сироваткового креатиніну на 50 % від початкового рівня або більш як на 0,040 ммоль/л, якщо початковий його рівень становив менш як 0,180 ммоль/л, або більш як на 0,090 ммоль/л, якщо початковий його рівень становив більш як 0,177 ммоль/л, вважається біохімічним критерієм розвитку ГНН. За критеріями AKIN, для ГНН характерний розвиток протягом 48 год., рівень креатиніну  $>26,4$  мкмоль/л, чи  $>50$  % за останні 7 днів і різке зменшення кількості сечі [27].

З інструментальних методів дослідження найбільш поширеним і доступним є УЗД нирок. Хоча в деяких випадках, приміром, при гострому тубуло-інтерстиціальному нефриті, змін при проведенні УЗД не визначають, проте зазвичай фіксують збільшення лінійних розмірів, зміну співвідношення структурних частин нирки (кіркової та мозкової речовини), розширення чашково-мискової системи. Виявлення будь-яких відхилень від нормальних показників функції нирок є підставою для консультації нефролога (уролога) для узгодження подальшого

плану лікування.

Найкраща тактика боротьби з побічними реакціями — максимальне запобігання їх виникненню. Бажано не використовувати поєднання препаратів з потенційною нефротоксичністю, особливо у скомпрометованих пацієнтів, добираючи найменш потенційно шкідливі засоби [31, 32]. Зокрема, згідно найновіших досліджень, дарунавір серед інгібіторів протеази має потенційно менший негативний вплив на нирки при збереженні терапевтичної ефективності, те саме стосується нового аналогу тенофовіру — тенофовіру алафенаміду fumarату [33, 34]. Водночас, зменшення дозування препарату з врахуванням кліренсу креатиніну допоможе зберегти лікувальний ефект і мінімізує шкоду [5].

Виявлення ознак розвитку ниркової недостатності у пацієнта має спонукати лікаря до низки заходів. В першу чергу, має бути переглянута комбінація медикаментів, яку отримує хворий, щоб виявити токсичний агент. Враховуючи, що хворий на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ отримує багато препаратів, при стабільному клінічному стані можна відмінити медикамент, призначений останнім. Паралельно вживають заходів для запобігання подальшого ушкодження нирок:

- підтримується адекватний артеріальний тиск;
- забезпечується достатня гідратація;
- тимчасово відмінюються всі потенційні нефротоксини.

Рішення про відновлення прийому препаратів приймається згідно з клінічною ситуацією. Зазвичай нефротоксичні ПР відносять до тяжких і після покращення стану хворого змінюють схему лікування, виключаючи із неї препарати з нефротоксичною дією [28]. При прийнятті рішення про продовження введення препарату, що викликав ПР, необхідно щотижня визначати рівень сироваткового креатиніну, при повторному його підвищенні — препарат відмінити. Якщо зберігаються ознаки ниркової недостатності,

необхідно переглянути дозування всіх препаратів, які елімуються нирками — і АРТ, і протитуберкульозних. На всіх етапах лікування пацієнт має володіти інформацією щодо змін у його лікуванні і причин, з яких вони відбуваються. Збереження високої прихильності до лікування — одна із найважливіших задач, що постає перед лікарем у такій ситуації.

### Висновки

1. Кращою тактикою ведення хворого з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ є мінімізація ризику виникнення нефротоксичності.
2. Регулярний моніторинг стану пацієнта може забезпечити своєчасну діагностику розвитку небажаних проявів і корекцію терапевтичних заходів.
3. При розвитку тяжких проявів порушення ниркових функцій з підвищенням рівня креатиніну у плазмі крові необхідне припинення прийому протитуберкульозних препаратів, проведення симптоматичної терапії та з'ясування вірогідної причини розвитку ПР. в подальшому — формування лікувальних заходів з виключенням нефротоксичних медикаментів.
4. В разі неможливості використання певного препарату / препаратів необхідно забезпечити адекватну заміну задля продовження ефективного лікування.
5. Важливо підтримувати комплаєнс з пацієнтом і зберегти високий рівень прихильності до лікування.

### Література

1. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. — К., ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», 2017. — 216 с.
2. Tuberculosis. Fact sheet. Reviewed January, 2018. — WHO, 2018. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
3. Актуальні проблеми у боротьбі з епідемією ВІЛ-інфекції в Одеській області та шляхи їх подолання / В. С. Гойдик, Л. І. Ковтунович, Н. С. Гойдик, В. В. Шухтін, С.

Г. Котюжинська // Журнал Національної академії медичних наук України. — 2016. — Т. 22, № 1. — С. 87 — 92. — Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2016\\_22\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_1_11)

4. Kalapila A. G. Antiretroviral Therapy for Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection / Aley G. Kalapila, Jeanne Marrazzo // *Medical Clinics*. — 2016. — Vol. 100, Issue 4. — P. 927 — 950.
5. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків». — Київ, 2010. — 189 с.
6. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) (методичний посібник для лікарів). — Київ, 2016. — 79 с.
7. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (профілактика, моніторинг, купірування) метод. рекомендації для лікарів-фтизіатрів. 2-е вид., перероб. і доп. / С. М. Лепшина, О. В. Тищенко, О. В. Сердюк [та ін.] — Донецьк, 2014. — 40 с.
8. Пентюк О. О. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування / О. О. Пентюк, Н. І. Волощук, О. В. Машевська // *Раціональна фармакотерапія*. — 2009. — № 1 (10). — С. 21 — 27.
9. Нефротоксичність як прояв побічної дії ліків / Л. В. Деримедвідь, С. М. Дроговоз, Е. В. Матвеева [та ін.] // *Ukrainian biopharm. journal*. — 2014. — № 5 (34). — С. 59 — 61.
10. Nanavati A. Tubulointerstitial Injury and Drugs of Abuse / Arani Nanavati, Leal C. Herlitz // *Advances in Chronic Kidney Disease*. — 2017. — Vol. 24, Issue 2. — P. 80 — 85.
11. Mallipattu S. K. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy / S. K. Mallipattu, F. Salem, C. M. Wyatt // *Kidney International*. — 2014. — Vol. 86, Issue 2. — p. 259 — 265.
12. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии (Обзор литературы) / Н. Д. Ющук, Г. В. Волгина, Н. А. [и др.] // *Нефрология и диализ*. — 2010. — № 3, Т. 12. — С. 154 — 163.
13. Concin J. HIV update: Impact on chronic diseases / J. Conklin, L. J. Pineda //

- Pharmacy Today. — 2017. — Vol. 23, Issue 8. — P. 57 — 69.
14. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study / T. C. Shen, K. Y. Huang, C. H. Chao [et al.] // QJM. — 2015. — № 108. — P. 397 — 403.
  15. Гоженко А. І. Функціональний нирковий резерв: монографія / А. І. Гоженко, А. В. Кравчук, О. П. Никитенко [та ін.]. — Одеса: Фенікс, 2015. — 182 с.
  16. Урологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / С. П. Пасечников, С. О. Возіанов, В. М. Лісовий [та ін.]; за ред. С. П. Пасечникова. — Вінниця: Нова Книга, 2013. — 432 с.
  17. Gumenjuk R. V. Complications and renal dysfunction in ART therapy / R.V. Gumenjuk, V. S. Goydyk, O. P. Gorobets [et al.] // Journal of Health Sciences (J of H Ss). — 2013. — № 3 (6). — P. 273 — 282.
  18. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection / M. R. O'Donnell [et al.]. — Emerg. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 416 — 424.
  19. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 47. — Київ, 2017. — 148 с. — Режим доступу: <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/8a07ad35dc72489d06682eec55d0d1d8.pdf>
  20. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 update / WHO. — Geneva: WHO Press, 2016. — 61 p.
  21. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів при оцінці лікування туберкульозу / С. О. Черенько, С. М. Лепшина, О. В. Матвєєва [та ін.] // «Новости медицины и фармации». — 2014. — № 13 — 14 (507 — 508). — С. 16 — 21.
  22. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho / H. Satti [et al.]. — PLOS ONE, 2012. — Режим доступу: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046943>.
  23. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз / Ю. І. Феценко, С. О. Черенько, О. В. Матвєєва [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 4 (19). — С. 13 — 20.
  24. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: метод. материалы к проведению цикла ТУ врачей. — М.: Р. Валент, 2012. — 656 с.
  25. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». — Київ: МОЗ України, 2014. — 179 с.
  26. Наказ МОЗ України № 593 від 02.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія».
  27. Іванов Д. Д. Гостре ураження нирок: новий погляд на проблему / Д.Д. Іванов, І. Л. Кучма, М.Д. Іванова // Therapia — 2010. — № 11 (52). — Режим доступу: <http://therapia.ua/therapia/2010/11/uragennia-nyrok>.
  28. Reversibility of renal dysfunction after discontinuation of tenofovir / A Cha, A R. Besignano-Long, N. Rothberger, Bupendra Shah [et al.] // Journal of the American Pharmacists Association. — 2016. — Vol. 56, Issue 3. — P. 280 — 283.
  29. Achappa B. Incidence and risk factors for Tenofovir induced nephrotoxicity among patients with HIV on stable combination antiretroviral therapy (c ART) in South India / B. Achappa // International Journal of Infectious Diseases. — 2016. — Vol. 45. — P. 250.
  30. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2014 № 1039 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)»». — Київ: МОЗ України, 2014. — 60 с.
  31. Wyatt C. M. Will a new tenofovir prodrug for the treatment of HIV reduce the risk of nephrotoxicity? / C. M. Wyatt // Kidney International. — 2016. — Vol. 89, Issue 1. — P. 5 — 6.
  32. Custer S. S. Management of Coinfections in Patients with Human Immunodeficiency Virus / S. S. Custer // Nurs Clin North Am. — 2018. — № 53 (1). — P. 83 — 96.
  33. Brief report: switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-Infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study / F. A. Post, P. Tebas, A. Clarke [et al.] // J. Acquir. Immune

Defic. Syndr. — 2017. — № 74. — P. 180 — 184.

34. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir / S. Jose, M. Nelson, A Phillips [et al.] // AIDS. — 2017. — № 31. — P. 485 — 492.

### References

1. TuberkulN<sup>o</sup>oz v Ukrayini. Analitichno-statystychnyy dovidnyk. — K., DU «TsentromadsN<sup>o</sup>koho zdoroveya MOZ Ukrayiny», 2017. — 216 s. (in Ukrainian)
2. Tuberculosis. Fact sheet. Reviewed January, 2018. — WHO, 2018. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
3. AktualN<sup>o</sup>ni problemy u borotN<sup>o</sup>bi z epidemiyeyu VIL-infektsiyi v OdesN<sup>o</sup>kiy oblasti ta shchlyakhy yikh podolannya / V. S. Hoydyk, L. I. Kovtunovych, N. S. Hoydyk, V. V. Shukhtin, S. H. KotyuzhynsN<sup>o</sup>ka // Zhurnal NatsionalN<sup>o</sup>noyi akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny. — 2016. — T. 22, № 1. — S. 87 — 92. — Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2016\\_22\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_1_11) (in Ukrainian)
4. Kalapila A. G. Antiretroviral Therapy for Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection / Aley G. Kalapila, Jeanne Marrazzo // Medical Clinics. — 2016. — Vol. 100, Issue 4. — P. 927 — 950.
5. Nakaz MOZ Ukrayiny № 551 vid 12.07.2010 «Klinichnyy protokol antyretrovirusnoyi terapiyi VIL-infektsiyi u doroslykh ta pidlitkiv». — Kyiv, 2010. — 189 s. (in Ukrainian)
6. Vedennya pobichnykh reaktsiy pid chas likuvannya khvorykh na tuberkulN<sup>o</sup>oz ta ko-infektsiyu (tuberkulN<sup>o</sup>oz/VIL-infektsiya/SNID) (metodychnyy posibnyk dlya likariv). — Kyiv, 2016. — 79 s. (in Ukrainian)
7. Pobichni reaktsiyi na protytuberkulN<sup>o</sup>ozni preparaty (profilaktyka, monitorynh, kupiruvannya) metod. rekomendatsiyi dlya likariv-ftyziativ. 2-e vyd., pererob. i dop. / S. M. Lyepshyna, O. V. Tyshchenko, O. V. Serdyuk [ta in.] — DonetsN<sup>o</sup>k, 2014. — 40 s. (in Ukrainian)
8. Pentyuk O. O. NefrotoksychnistN<sup>o</sup> likarsN<sup>o</sup>kykh zasobiv: klinichni proyavy, patofiziologichni mekhanizmy ta pidkhody do likuvannya / O. O. Pentyuk, N. I. Voloshchuk, O. V. MashevsN<sup>o</sup>ka // RatsionalN<sup>o</sup>na farmakoterapiya — 2009. — № 1 (10). — S. 21 — 27. (in Ukrainian)

9. NefrotoksychnistN<sup>o</sup> yak proyav pobichnoyi diyi likiv / L. V. DerymedvidN<sup>o</sup>, S. M. Drohovor, E. V. Matvyeyeva [ta in.]// Ukrainian biopharm. journal. — 2014. — № 5 (34). — S. 59 — 61. (in Ukrainian)
10. Nanavati A. Tubulointerstitial Injury and Drugs of Abuse / Arani Nanavati, Leal C. Herlitz // Advances in Chronic Kidney Disease. — 2017. — Vol. 24, Issue 2. — P. 80 — 85.
11. Mallipattu S. K. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy / S. K. Mallipattu, F. Salem, C. M. Wyatt // Kidney International. — 2014. — Vol. 86, Issue 2. — p. 259 — 265.
12. Nefrotoksicheskiye efekty vysokoaktivnoy antiretrovirusnoy terapii (Obzor literatury) / N. D. Yushchuk, G. V. Volgina, N. A. [i dr.] // Nefrologiya i dializ. — 2010. — № 3, T. 12. — S. 154 — 163. (in Russian)
13. Concin J. HIV update: Impact on chronic diseases / J. Conklin, L. J. Pineda // Pharmacy Today. — 2017. — Vol. 23, Issue 8. — P. 57 — 69.
14. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study / T. C. Shen, K. Y. Huang, C. H. Chao [et al.] // QJM. — 2015. — № 108. — P. 397 — 403.
15. Hozhenko A. I. FunktsionalN<sup>o</sup>nyy nyrkovyy rezerv: monohrafiya / A. I. Hozhenko, A. V. Kravchuk, O. P. Nykytenko [ta in.]. — Odesa: Feniks, 2015. — 182 s. (in Ukrainian)
16. Urolohiya: pidruchnyk dlya stud. vshchlykh med. navch. zakladiv / S. P. Pasyechnikov, S. O. Vozianov, V. M. Lisovyy [ta in.]; za red. S. P. Pasyechnikova. — Vinnytsya: Nova Knyha, 2013. — 432 s. (in Ukrainian)
17. Gumenjuk R. V. Complications and renal dysfunction in ART therapy / R.V. Gumenjuk, V. S. Goydyk, O. P. Gorobets [et al.] // Journal of Health Sciences (J of H Ss). — 2013. — № 3 (6). — P. 273 — 282.
18. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection / M. R. O'Donnell [at al.]. — Emerg. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 416 — 424.
19. VIL-infektsiya v Ukrayini: informatsiynyy byuletynN<sup>o</sup> № 47. — Kyiv, 2017. — 148 s. — Rezhym dostupu: <https://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/8a07ad35dc72489d06682eec55d0d1d8.pdf> (in Ukrainian)
20. WHO treatment guidelines for drug resistant

- tuberculosis. 2016 update / WHO. — Geneva: WHO Press, 2016. — 61 p.
21. Pobichni reaktsiyy protytuberkulN<sup>o</sup>oznykh preparativ pry otsintsi likuvannya tuberkulN<sup>o</sup>ozu / S. O. CherenN<sup>o</sup>ko, S. M. Lyepshyna, O. V. Matvyeyeva [ta in.] // «Novosty medytsyny y farmatsyy». — 2014. — № 13 — 14 (507 — 508). — S. 16 — 21. (in Ukrainian)
  22. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho / H. Satti [at al.]. — PLOS ONE, 2012. — <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046943>.
  23. Pobichni reaktsiyy protytuberkulN<sup>o</sup>oznykh preparativ u protsesi otsinky naslidkiv likuvannya khvorykh na tuberkulN<sup>o</sup>oz / YU. I. Feshchenko, S. O. CherenN<sup>o</sup>ko, O. V. Matvyeyeva [ta in.] // TuberkulN<sup>o</sup>oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya — 2014. — № 4 (19). — S. 13 — 20. (in Ukrainian)
  24. Diagnostika i lecheniye tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya: metod. materialy k provedeniyu tsikla TU vrachev. — M.: R. Valent, 2012. — 656 s. (in Russian)
  25. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy «TuberkulN<sup>o</sup>oz». — Kyiv: MOZ Ukrayiny, 2014. — 179 s. (in Ukrainian)
  26. Nakaz MOZ Ukrayiny № 593 vid 02.12.2004 r. «Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomohy za spetsialN<sup>o</sup>nistyuu «Nefrolohiya». (in Ukrainian)
  27. Ivanov D. D. Hostre urazhennya nyrok: novyy pohlyad na problemu / D.D. Ivanov, I. L. Kuchma, M.D. Ivanova // *Therapia* — 2010. — № 11 (52). — Rezhym dostupu:<http://therapia.ua/therapia/2010/11/uragennia-nyrok>. (in Ukrainian)
  28. Reversibility of renal dysfunction after discontinuation of tenofovir / A Cha, A R. Besignano-Long, N. Rothberger, Bupendra Shah [et al.] // *Journal of the American Pharmacists Association*. — 2016. — Vol. 56, Issue 3. — P. 280 — 283.
  29. Achappa B. Incidence and risk factors for Tenofovir induced nephrotoxicity among patients with HIV on stable combination antiretroviral therapy (c ART) in South India / B. Achappa // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2016. — Vol. 45. — P. 250.
  30. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny vid 31.12.2014 № 1039 «Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy «Ko-infektsiya (tuberkulN<sup>o</sup>oz/VIL-infektsiya/SNID)»». — Kyiv: MOZ Ukrayiny, 2014. — 60 s. (in Ukrainian)
  31. Wyatt C. M. Will a new tenofovir prodrug for the treatment of HIV reduce the risk of nephrotoxicity? / C. M. Wyatt // *Kidney International*. — 2016. — Vol. 89, Issue 1. — P. 5 — 6.
  32. Custer S. S. Management of Coinfections in Patients with Human Immunodeficiency Virus / S. S. Custer // *Nurs Clin North Am*. — 2018. — № 53 (1). — P. 83 — 96.
  33. Brief report: switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-Infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study / F. A. Post, P. Tebas, A. Clarke [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2017. — № 74. — P. 180 — 184.
  34. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir / S. Jose, M. Nelson, A. Phillips [et al.] // *AIDS*. — 2017. — № 31. — P. 485 — 492.

### Резюме

#### ПРОЯВЛЕНИЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Егоренко О.С., Гойдык В.С., Гойдык Н.С., Шухтин В.В., Гоженко А.И.

В статье представлен обзор проявления нефротоксичности у ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение по поводу туберкулеза. В Одесской области существует высокий уровень заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Сочетание двух заболеваний у одного пациента вынуждает врачей использовать одновременно большое количество лекарственных препаратов, что увеличивает риск токсических поражений. Использование рекомендаций по предот-



вращению развития побочных эффектов уменьшает вредные последствия лечения

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция, туберкулез, нефротоксичность.

**Summary**

MANIFESTATIONS OF NEPHROTOXICITY IN HIV-INFECTED, OBTAINING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT (REVIEW)

Egorenko O.S., Goydyk V.S., Goydyk N.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A.I.

The article presents an overview of the manifestations of nephrotoxicity in HIV-infected patients receiving treatment for

tuberculosis. In the Odessa region, high rates of tuberculosis and HIV infection. The combination of two diseases in one patient causes physicians to use simultaneously a significant amount of medications, which increases the risk of toxic effects. Compliance with the recommendations to prevent the development of side effects reduces the harmful effects of treatment.

**Keywords.** HIV infection, tuberculosis, nephrotoxicity.

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2018 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.61-008.64: 611.61-018 DOI:10.5281/zenodo.1239451

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

(ОГЛЯД)

**Гоженко А.І., Федорук О.С.<sup>1</sup>, Зайцев В.І.<sup>1</sup>, Ілюк І.І.<sup>1</sup>, Владиченко К.А.<sup>1</sup>, Степан В.Т.<sup>1</sup>, Візнюк В.В.<sup>1</sup>**

*Український НДІ медицини транспорту, Одеса,  
Кафедра урології та нейрохірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці)<sup>1</sup>*

Проведено огляд літератури щодо особливостей структурно-функціонального стану нирок при урологічній патології, яка супроводжується нирковою недостатністю. Показано характерні структурно-функціональні зміни, які виникають внаслідок ішемічного ушкодження тканини нирок при нирковій недостатності. Результати можуть слугувати підґрунтям для розробки заходів попередження порушення функції нирок при нирковій недостатності, в тому числі урологічного генезу.

**Ключові слова:** функція нирок, структурно-функціональний стан нирок, ішемія нирок, ниркова недостатність.

На даний час продовжується вивчення впливу ішемії на тканину нирок при різноманітних захворюваннях не тільки з боку патофізіологічних механізмів, але і гістологічних та морфологічних змін, які виникають при даному стані.

Так, гістологічно при світловій мікроскопії ниркові клубочки при ішемічній гострій нирковій недостатності (ГНН) виглядають інтактними. В подальшому у проксимальних канальцях (ПК) виявляється вогнищевий некроз епітелію, висота щітчастої облямівки звичайно

знижена, на окремих ділянках вона повністю відсутня, що дає привід помилково розпізнавати їх як дистальні. Надглядається відшарування епітелію від базальної мембрани. Просвіт ПК звичайно не заповнений, їх діаметр не перевищує норму, в той час як дистальні канальці звичайно розширені, в них містяться гіалінові та гранулярні циліндри або пігмент у хворих з гемолізом і рабдоміолізом [1, 3]. При експериментальній ішемічній ГНН некротизується незначна частина епітелію ПК, проміжне число клітин знаходить-