

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ імені Л. В.
ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Климанська Людмила Анатоліївна

УДК 612.017.1:616-008]-07-08:616-002.5

ДИСЕРТАЦІЯ

**Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції
у хворих з позалегеневими формами туберкульозу**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Климанська Л.А.

Науковий керівник: **Голубовська Ольга Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Климанська Л.А. Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеновими формами туберкульозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 «Інфекційні хвороби» (222 – Медицина). – НМУ імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 2019.

Дисертатійна робота присвячена вивченню клініко-лабораторних особливостей перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ з метою удосконалення діагностики та тактики ведення таких хворих.

Дослідження проводилося на базі кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця та Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом (КМЦ СНІДу) (Київська клінічна лікарня № 5) протягом 2013-2017 років.

Всього було обстежено 148 з підтвердженою ВІЛ-інфекцією: жінок 54 (36,5%), чоловіків 94 (63,5%) ($p < 0,01$) віком від 21 до 66 років (середній вік склав $36,5 \pm 0,65$ років). У віковій структурі хворих на ВІЛ-інфекцію значно переважають особи найбільш працездатного та репродуктивного віку у віковому діапазоні від 20 до 44-х років – 85,8%. За шляхом передачі ВІЛ у пацієнтів, що увійшли в дослідження переважав парентеральний шлях (в анамнезі парентеральне вживання наркотичних речовин) 80 (54,1%) хворих, решта, 68 осіб (45,9%) мали статевий шлях інфікування ВІЛ.

Хворі з ВІЛ-інфекцією, включені у дослідження, були розподілені на дві групи залежно від наявності активного туберкульозу. Основну групу в дослідженні склали 104 хворих з ВІЛ-інфекцією и ПЛТБ, підтвердженим гістологічно або виявленням МБТ, клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання яких порівнювали з контрольною групою – 44 хворих з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006 р.), які

на час дослідження не мали ТБ. В дослідження не включалися хворі з ТБ ЦНС. Контрольна група формувалася у відповідності до вторинних супутніх опортуністичних хвороб пацієнтів основної групи. Основна та контрольна групи не мали суттєвої статистичної різниці та були співставні за віком, статтю, спектром та частотою опортуністичної патології. Дослідження включало ретроспективний аналіз динаміки розвитку ВІЛ-інфекції до початку спостереження та проспективне спостереження протягом 2-х років від початку дослідження як в основній, так і в контрольній групі. Середня тривалість спостереження склала $3,6 \pm 2,60$ роки.

Для детального вивчення особливостей ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих ОГ була розподілена на 4 підгрупи в залежності від локалізації туберкульозного процесу: підгрупу А склали 51 (49,0%) хворий з ураженням лімфатичної системи (ЛС) (внутрішніх та периферичних лімфатичних вузлів), підгрупу Б – 17 (16,4) хворих з туберкульозом плеври без ураження паренхіми легенів, підгрупу В - 13 (12,5%) хворих з ураженням (КСС) кістково-суглобової системи, та підгрупу Г - 23 (22,1%) хворих з множинною локалізацією (МЛ) туберкульозу. Були проаналізовані анамнестичні дані та клінічні прояви інтоксикаційного синдрому, наявність органних уражень, больового синдрому у хворих з ВІЛ/ПЛТБ відповідно до локалізації ПЛТБ, динаміку імунологічних показників у порівнянні з хворими з ВІЛ-інфекцією без ПЛТБ (КГ). Аналіз факторів можливого впливу на результат комбінованої АМБТ/АРТ, яку отримували 81 (77,9%) пацієнт з ОГ, проводився в групах з різною її ефективністю: успішне лікування, невдача лікування – розвиток рецидиву ПЛТБ в період дворічного спостереження після курсу АМБТ або смерть пацієнта під час проведення АМБТ.

Лікувально-діагностичні процедури проводили після отримання письмової згоди хворих. Усім хворим був проведений комплекс загально-клінічних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (АлАТ, АсАТ, рівень загального білірубіну та його фракцій, загального білку, альбуміну, креатиніну, сечовини). Кількість

CD4-клітин визначалась методом проточної цитофлюориметрії. Хворим, що увійшли в дослідження за наявності показань променевої дослідження ОГП (рентгенографія (РГ), комп'ютерна томографія (КТ)), а також дослідження мокротиння триразово на виявлення КСБ методом люмінесцентної мікроскопії, посів на рідкі середовища на апараті ВАСТЕС та тверде середовище Левенштейна–Йєнсена для виявлення МБТ з метою виключення легеневого ТБ.

Наявність ВІЛ-інфекції було підтверджено методами імуноферментного аналізу з подальшим підтвердженням їх специфічності реакцією імуноблоту («ProfiBlot 48»), за необхідності полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) у імунологічній лабораторії КМЦ СНІДу.

Для діагностики ПЛТБ застосовувалися: мікроскопічні, культуральні методи виявлення кислотостійких бактерій (КСБ) та мікобактерій туберкульозу (МБТ), гістологічні дослідження, різного біологічного матеріалу (ексудат, мазки-відбитки лімфовузлів, відділяємо з нориці, сечу тощо) на виявлення МБТ методом мікроскопії з забарвленням за Цилям–Нільсеном та посівом. При виявленні культури МБТ (середовище Левенштейна–Йєнсена) обов'язково визначали чутливість збудника до протитуберкульозних препаратів.

Встановлено поступовий розвиток коінфекції ВІЛ/ПЛТБ ($10,9 \pm 0,8$ проти $3,8 \pm 0,3$ тижнів в КГ, $p < 0,001$) з наявністю у хворих періодичної гарячки, асиметричного збільшення периферичних та внутрішніх лімфовузлів ($p < 0,05$), пітливістю, значною втратою ваги (більш 20%). Кашель спостерігався з однаковою частотою, проте у хворих з ВІЛ/ПЛТБ він був помірним та малопродуктивним (80,2% проти 40,0%, $p < 0,001$). У гемограмі частіше спостерігалось зниження гемоглобіну (< 100 г/л), тромбоцитопенія, значне прискорення ШОЕ – 40 мм/год та більше ($p < 0,05$). У біохімічному аналізі крові характерним було наявність гіпоальбумінемії (у 62,5% хворих проти 6,8% в КГ, $p < 0,001$). Дослідження імунологічного статусу показало зниження кількості CD4-лімфоцитів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ вже за 3-6

місяців до встановлення діагнозу ПЛТБ, достовірно нижчі показники CD4-лімфоцитів на момент встановлення діагнозу ПЛТБ, відновлення яких на тлі лікування відбувалося повільніше, ніж в КГ.

Аналіз клініко-лабораторних проявів залежно від локалізації ПЛТБ показав аналогічні тенденції, однак більш виражені прояви інтоксикаційного синдрому, змін лабораторних показників встановлені в підгрупах з ПЛТБ лімфатичної системи, плеври та множинної локалізації, тоді як в підгрупі з ТБ кістково-суглобової системи спостерігалися менш виражені зміни, а показники CD4-лімфоцитів не відрізнялись від контрольної групи ($p > 0,05$). Клінічною особливістю в підгрупах була наявність органних уражень залежно від локалізації ПЛТБ, які проявлялися розвитком больового синдрому та функціональними порушеннями.

Призначення АРТ збільшувало ефективність лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ (85,2% проти 26,1% хворих без АРТ, $p < 0,001$) незалежно від локалізації туберкульозного процесу. Ефективність АРТ не залежала від термінів призначення на тлі АМБТ, проте ризик летальності був вищим при призначенні АРТ на тлі недіагностованого та нелікованого ПЛТБ ($p < 0,05$).

Встановлено, що факторами ризику невдач комбінованої терапії коінфекції ВІЛ/ПЛТБ є: множинна локалізація ПЛТБ, кахексія, ураження нирок, анемія з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л, тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія, рівень CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл, перерви в прийомі як АМБТ, так і АРТ, невдачі АРТ, розвиток СВІС ($p < 0,05$). Також, розвитку рецидивів сприяли наявність токсичного гепатиту (спостерігався у 2,3 рази частіше), відсутність профілактичного курсу ізоніазідом (у 11 (78,6%) хворих з рецидивом проти 25 (45,5%), $p < 0,05$).

Отримані дані про клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ можуть бути використані в практичній медицині для покращення діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих, оцінки та прогнозування як

перебігу захворювання, так і ефективності комбінованої протитуберкульозної та антиретровірусної терапії.

Для діагностики ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією слід враховувати значне зниження кількості CD4-лімфоцитів за 3-6 місяців до маніфестації клінічних проявів ПЛТБ, повільний розвиток хвороби, значно виражені прояви інтоксикаційного та астено-вегетативного синдромів, тривалу періодичну гарячку, втрату ваги $> 20\%$; асиметричне збільшення ЛВ, зниження гемоглобіну до < 100 г/л та більше, тромбоцитопенію, прискорення ШОЕ > 40 мм/год, гіпоальбумінемію. При наявності означених даних слід проводити комплексне обстеження на виявлення ПЛТБ, з подальшою консультацією лікаря фтизіатра.

Наявність вираженої анемії, тромбоцитопенії, гіпоальбумінемії у поєднанні з вираженим імунодефіцитом (кількість CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл) є прогностично несприятливими факторами для успішного лікування, тому цим хворим доцільно проводити корекцію гематологічних порушень. Для підвищення ефективності лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ необхідно проведення роботи по формуванню прихильності до лікування протягом всього часу комбінованої терапії та дотримання ВІЛ-інфікованим пацієнтом курсу хіміопрофілактики ТБ ізоніазидом протягом 6 місяців для запобігання розвитку рецидиву ПЛТБ.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, позалегеневий туберкульоз, коінфекція, антиретровірусна терапія, антимікобактеріальна терапія, імунодефіцит.

Список публікацій здобувача:

1. Климанська Л. А. Особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/туберкульоз у хворих зі значним порушенням імунного статусу / Л. А. Климанська. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. – №42(1). – С. 414–423 (Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, провела аналіз і статистичну обробку результатів, підготовка роботи до друку).

2. Клінічні форми туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією / О. А. Голубовська, О. Д. Ніколаєва, Л. А. Климанська, О. В. Юрченко, С. В. Федоренко. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4. – С. 5–12 *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, здійснила аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку)*.
3. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О. А. Голубовская, Л. А. Климанская, Н. М. Рудюк, Н. М. Сукач, С. В. Федоренко, О. В. Юрченко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1. – С. 79–88 *(Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовка роботи до друку)*.
4. Особливості клініки та діагностики туберкульозу лімфатичної системи у хворих з ВІЛ-інфекцією / Л. А. Климанська, О. О. Подлюк, Г. Ф. Марченко, А. І. Городецька, О. В. Юрченко, А. Б. Анікеєва // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – №44(2). – С. 153–159 *(Дисертант провела збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів)*.
5. Голубовська О.А. Деякі актуальні питання коінфекції ВІЛ/туберкульоз / О. А. Голубовська, Л. А. Климанська // Практикуючий лікар. – 2016. – №3(5). – С. 68–72 *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку одержаних результатів)*.
6. Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/внелегочный туберкулез / О. А. Голубовская, В. И. Петренко, Л. А. Климанская, О. А. Подлюк // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – №3. – С. 338–350 *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено підбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку)*.

ANNOTATION

Klimanska L.A. Peculiarities of diagnosis and treatment of HIV infection in patients with extrapulmonary tuberculosis. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for the Candidate Degree in Medical Sciences (Doctor of Philosophy), Speciality 14.01.13 “Infectious diseases” (222 – Medicine). – O.O. Bogomolets NMU of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. – State Enterprise V.L. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The work is devoted to the study of clinical and laboratory peculiarities of HIV/EPTB coinfection in order to improve the diagnosis and tactics of management of such patients.

The study was conducted in the setting of the Department of Infectious Diseases of O.O. Bogomolets NMU and the Kyiv City AIDS Centre (CMC AIDS) (Kyiv Clinical Hospital no. 5) within the period of 2013 to 2017.

148 HIV-positive patients were examined: women 54 (36,5%), men 94 (63,5%) ($p < 0,01$) aged 21 to 66 years (the mean age was $36,5 \pm 0,65$ years). In the age structure of patients with HIV infection, a share of persons of the most able-bodied and reproductive age in the age range from 20 to 44 years old – 85,8% was significantly higher. By the way of HIV transmission in the patients included in the study, the parenteral route (history of parenteral use of narcotic substances) was predominant occurring in 80 (54,1%) patients, the rest, 68 (45,9%), had a sexual pathway for HIV infection.

The patients with HIV infection were divided into two groups depending on the presence of active tuberculosis. The main group in the study included 104 patients with HIV infection and EPTB, confirmed histologically or by detecting MTB, which clinical and laboratory peculiarities of the disease were compared with the control group – 44 patients with clinical stage IV of HIV according to WHO classification (2006), who had no TB during the study. The study did not include patients with CNSTB. The control group was formed in accordance with secondary

accompanying opportunistic diseases of the patients in the main group. The main and control groups did not have a significant statistical difference and were comparable with respect to age, sex, spectrum and frequency of the opportunistic pathology. The study included a retrospective analysis of changes in HIV infection development before observation and a 2-year prospective follow-up from the baseline both in the main and control groups. The average duration of observation was $3,6 \pm 2,60$ years.

For a detailed study of EPTB peculiarities in HIV-infected patients, the main group was divided into 4 subgroups depending on the location of tuberculous process: subgroup A included 51 (49,0%) patients with the involvement of lymph nodes (LN) (internal and peripheral), subgroup B included 17 (16,4) patients with pleural tuberculosis without lung parenchyma involvement, subgroup C – 13 (12,5%) patients with damage to the osteoarticular system (OAS) and subgroup D – 23 (22,1%) patients with multiple localization (ML) of tuberculosis. The analysis included medical history and clinical signs of intoxication syndrome, presence of organ lesions, pain syndrome in patients with HIV/EPTB according to EPTB localization and changes of immunological parameters compared with patients with HIV infection without EPTB (CG). The analysis of factors affecting the result of combined antimycobacterial therapy (AMBT/ART), received by 81 (77,9%) patients in the main group was conducted in the groups with varying efficacy, successful treatment, treatment failure – EPTB relapse within a two-year follow-up after an AMBT course or a patient's death on AMBT.

Medical and diagnostic procedures were performed after signing a written consent form. All patients underwent a number of general clinical laboratory tests: complete blood count, urinalysis, blood biochemistry (ALT, AST, γ GT, AP, total bilirubin and its fractions, total protein, albumin, creatinine, urea). CD4+ count was determined by flow cytometry. If clinically indicated, the patients included in the study underwent chest radiological examinations (X-ray, CT scan), as well as sputum testing three times to detect acid-fast bacteria (AFB) by luminescent

microscopy, inoculation of liquid media using a BACTEC device and of Lowenstein-Jensen medium to detect MBT to exclude pulmonary TB.

HIV infection was confirmed by immunoassays, followed by confirmation of their specificity by immunoblot analysis (ProfiBlot 48), if necessary by polymerase chain reaction (PCR) in the CMC AIDS immunological laboratory.

EPTB diagnostic methods included microscopic methods with Ziehl-Neelsen staining, cultural methods for detecting mycobacterium tuberculosis (MBT), histological studies of various biological materials (exudate, impression smears of lymph nodes, fistulous drainage, urine, etc.). When detecting MBT culture (Lowenstein–Jensen medium), the sensitivity of the pathogen to anti-TB agents was routinely determined.

All patients received AMBT, starting with standard first-line anti-TB treatment. The change in the AMBT scheme were observed in 40 (38,5%) patients, caused by mycobacteria resistance in 21 patients (20,2%), lack of clinical improvement with AMBT in 10 patients (25,0%), severe side effects in 9 patients (22,5 %). AMBT/ART combination therapy was prescribed to 81 (77,9%) patients.

HIV/EPTB co-infection ($10,9 \pm 0,8$ vs. $3,8 \pm 0,3$ weeks in the CG, $p < 0,001$) was gradually developed with the presence of periodic fever with asymmetric increase in peripheral and internal lymph nodes ($p < 0,05$), sweating, significant weight loss (more than 20%) in the patients. Cough was observed with the same frequency, but in patients with HIV/EPTB it is moderate and unproductive (80,2% vs. 40,0%, $p < 0,001$). The haemogram showed more often decreased haemoglobin (< 100 g/l), thrombocytopenia, and a significant acceleration in ESR – 40 mm/h or more ($p < 0,05$). The blood biochemistry is characterized by the presence of hypoalbuminemia (62,5% of patients vs. 6,8% in the CG, $p < 0,001$). The immunological status study showed reduced count of CD4-lymphocytes in patients with HIV/EPTB co-infection already 3-6 months before EPTB diagnosis, significantly lower CD4-lymphocyte parameters at the time of EPTB diagnosis, which restored upon the treatment slower than in the CG. The lowest counts of CD4-

lymphocytes and their slower increase with ART were observed in subgroups A and D ($p < 0,01$).

The analysis of clinical and laboratory manifestations, depending on EPTB localization, showed similar tendencies, however, more severe manifestations of intoxication syndrome, changes in laboratory parameters were established in the subgroups with EPTB lymphatic, pleural and multiple localization, whereas in the subgroup with TB of the osteoarticular system there were less severe changes, and CD4-lymphocytes did not differ from the control group ($p > 0,05$). The presence of organ lesions depending on EPTB localization manifested in the form of pain and functional disorders was a clinical peculiarity in the subgroups.

ART prescription increases the efficacy of treatment in the patients co-infected with HIV/EPTB (85,2% vs. 26,1% of the patients without ART, $p < 0,001$) regardless of the localization of the tuberculosis process. The greatest ART effect was observed in the subgroup with LN lesions and multiple localization ($p < 0,05$). ART efficacy does not depend on the prescription time with AMBT, but the risk of lethality was higher upon ART prescription with undiagnosed and untreated EPTB ($p < 0,05$). Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) was more common in patients who died before the completion of combination therapy (58,3% vs. 18,2%, $p < 0,01$), but it was the direct cause of death only three patients (25,0%).

It has been established that the risk factors of the lack of efficacy of HIV/EPTB combination therapy are: multiple EPTB localization, cachexia, kidney damage, anaemia with haemoglobin level below 100 g/l, thrombocytopenia, hypoalbuminemia, CD4-lymphocyte level < 50 cells/ μ l, interruptions in administration of both AMBT, as well as ART, ART failures, IRIS development ($p < 0,05$). In addition, relapses are more likely to develop in the absence of a prophylactic course of isoniazid after AMBT completion ($p < 0,05$).

The obtained data on clinical-laboratory and instrumental peculiarities of HIV/EPTB co-infection can be used in practical medicine to improve the diagnosis of EPTB in HIV-infected patients to evaluate and predict both the course of the disease and efficacy of combined anti-TB and antiretroviral therapy.

The essence of these recommendations is that in HIV patients with co-infection to diagnosis EPTB practitioners should take into account that a significant reduction in CD4-lymphocytes in patients with HIV infection occurs 3-6 months before clinical EPTB manifestations, HIV/EPTB co-infection is characterized by a slow development of the disease, with significant manifestations of intoxication and asthenovegetative syndromes, prolonged fever, weight loss > 20%; asymmetric increase in LV, decreased haemoglobin < 100 g/l, thrombocytopenia, ESR acceleration > 40 mm/h, hypoalbuminemia. For diagnosing EPTB, it is necessary to carry out chest and abdominal CT, paying attention to the presence of internal lymphadenopathy, to use invasive methods for obtaining biopsy material from inflammatory foci to detect MBT, as well as histological examination to identify the characteristic pathomorphological features of the TB process, with the subsequent consultation of a TB specialist. Existing severe anaemia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia in combination with severe immunodeficiency (CD4-lymphocyte count < 50 cells/ μ l) are prognostically unfavourable factors for successful treatment, so it is advisable to correct haematological disorders in these patients. In order to increase the efficacy of treatment in HIV/ EPTB infected patients, it is necessary to carry out work on forming adherence to treatment for the entire duration of combination therapy and compliance of HIV-infected patients with TB chemoprophylaxis with isoniazid for 6 months to prevent EPTB relapse.

Key words: HIV infection, extrapulmonary tuberculosis, co-infection, antiretroviral therapy, antimycobacterial therapy, immunodeficiency.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1 Актуальність коінфекції ВІЛ/позалегеневий туберкульоз.....	24
1.2 Епідеміологія коінфекції ВІЛ/позалегеневий туберкульоз.....	27
1.3 Підходи до діагностики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ.....	32
1.4 Сучасні дані щодо лікування хворих на ВІЛ/ПЛТБ.....	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.....	44
2.1 Загальна характеристика дослідження.....	44
2.2 Методи обстеження хворих.....	46
2.3 Моніторинг стану та принципи лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ	48
2.4 Статистична обробка отриманих результатів.....	51
2.5 Загальна характеристика хворих.....	52
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ПОЗАЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ...	57
3.1 Клінічна характеристика хворих на ВІЛ-інфекцію.....	57
3.1.1 Характеристика інтоксикаційного та астено-вегетативного синдромів.....	58
3.1.2 Характеристика лімфаденопатії.....	61
3.1.3 Характеристика уражень органів грудної та черевної порожнини.....	63
3.2 Клінічні прояви ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією залежно від локації процесу.....	66
3.2.1 Аналіз анамнестичних даних.....	66
3.2.2 Туберкульоз лімфатичних вузлів у хворих на ВІЛ-інфекцію	71

3.2.3	Туберкульоз плеври у хворих на ВІЛ-інфекцію	74
3.2.4	Туберкульоз кистково-суглобової системи у хворих на ВІЛ-інфекцію.....	76
3.2.5	ВІЛ-інфекція з множинною локалізацією туберкульозу	79
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ПОЗАЛЕГЕНЕВІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ.....		87
4.1	Гематологічні зміни у хворих на ВІЛ/ПЛТБ.....	87
4.2	Характеристика імунологічного статусу в підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ.....	92
4.3	Аналіз даних інструментальних досліджень.....	98
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ПЛТБ.....		104
5.1	Порівняння результатів терапії ПЛТБ в основній та опортуністичних хвороб в контрольній групах хворих на ВІЛ-інфекцію.....	104
5.2	Аналіз смертності у хворих основної та контрольної груп.....	106
5.3	Аналіз впливу АРТ на результат терапії в ОГ та КГ.....	107
5.4	Характеристика хворих з ВІЛ/ПЛТБ у підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії.....	111
5.4.1	Аналіз анамнестичних та клінічних даних у хворих з ВІЛ/ПЛТБ, що отримували комбіновану терапію.....	112
5.4.2	Гематологічні та імунологічні показники у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ з різною ефективністю лікування.....	114
5.5	Аналіз комбінованої терапії коінфікованих хворих з ВІЛ/ПЛТБ.....	119
5.5.1	Особливості проведення АМБТ у хворих з ВІЛ/ПЛТБ.....	119
5.5.2	Аналіз особливостей проведення та ефективності АРТ-терапії у хворих з ВІЛ/ПЛТБ.....	121
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		134
ВИСНОВКИ.....		150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		152
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....		153
ДОДАТКИ.....		176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

95% ДІ	95% довірчий інтервал
АМБТ	антимікобактеріальна терапія
АРТ	антиретровірусна терапія
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відносний ризик
ІІ	інгібітори протеаз
ІФ	інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії
КГ	контрольна група
КСС	кістково-суглобова система
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичні вузли
ЛП	лімфаденопатія
МБТ	мікобактерії туберкульозу
МЛ ТБ	множинна локалізація туберкульозу
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ОГ	основна група
ОГП	органи грудної порожнини
ОІ	опортуністична інфекція
ОХ	опортуністична хвороба
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПЛТБ	позалегеневий туберкульоз
ПФ	підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії
РГ	рентгенографія
СВІС	синдром відновлення імунної системи
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
ТБ	туберкульоз

УЗД	ультразвукове дослідження
HREZ	ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + піразинамід
HR	ізоніазид + рифампіцин
ABC	абакавір
AZT	зидовудин
EFV	ефавіренц
FTC	емтрицитабін
Lpv/rtv	лопінавір/ритонавір
TDF	тенофовір
3TC	ламівудин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. ВІЛ-інфекція та туберкульоз на сьогодні є глобальними медико-соціальними проблемами людства, на подолання яких спрямовані значні зусилля ВООЗ та національних систем охорони здоров'я [108, 190, 196].

Боротьба з епідеміями ВІЛ та туберкульозу (ТБ) визнана одним з пріоритетних напрямків національної системи охорони здоров'я в Україні. Особливу проблему становить коінфекція ВІЛ/ТБ, при якій спостерігається найбільша смертність хворих, незважаючи на сучасні методи лікування. Одною з головних причин цього є пізня діагностика як ВІЛ-інфекції, так і ТБ [2, 6, 7, 45, 51, 54].

ВІЛ-інфекція призвела не тільки до зростання захворюваності на ТБ, а й до змін його клінічних проявів. На тлі ВІЛ-індукованої імуносупресії частіше розвиваються генералізовані та позалегеневі форми ТБ (ПЛТБ), які характеризуються агресивним перебігом та значною смертністю. Частота ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих корелює з кількістю CD4-лімфоцитів і на тлі імунodefіциту сягає 70 - 80 % [11, 48, 50, 61, 65, 140, 157].

Діагностика коінфекції ВІЛ/ПЛТБ є досить проблематичною: в клінічній картині переважають симптоми інтоксикації, астенизація та втрата ваги, що притаманні як ВІЛ-інфекції, так і ТБ, різноманітність симптомів органних уражень залежно від локалізації туберкульозного процесу, відсутність характерного для ТБ бронхо-легеневого синдрому та патогномонічних ознак ПЛТБ. Традиційні методи діагностики ТБ, що зазвичай використовуються при обстеженні на ТБ (рентгенографія органів грудної порожнини, мікроскопічне дослідження мокротиння на наявність кислото-стійких бактерій) для цієї категорії хворих є неінформативними. Скринінг на ТБ, який проводиться по чотирьом основним ознакам – тривалий кашель, гарячка, пітливість, втрата ваги, є недостатнім для виявлення ПЛТБ. Виникає потреба в розширенні діагностичного підходу до обстеження хворих з ВІЛ-інфекцією щодо виявлення ПЛТБ при первинному обстеженні. Важливим моментом для вчасної

діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих є сторожкість лікарів по відношенню до цієї патології, діагностичні можливості медичного закладу [1, 13, 14, 17, 33, 102, 103, 109, 172, 186].

Діагностика ПЛТБ потребує додаткових інвазивних методів для отримання біопсійного матеріалу з зони ураження для специфічного бактеріологічного та гістологічного досліджень, залучення лікарів різного профілю – хірургів, ревматологів та інших. Етіологічне підтвердження випадків ПЛТБ є проблемним через часто недоступність вогнища запалення для взяття зразка, низьку частоту виявлення МБТ на тлі ВІЛ-індукованого імунодефіциту, що створює підґрунтя для діагностичних помилок. Зростає роль променевих методів (КТ, МРТ), які є неспецифічними та їх ефективність відносно різних форм ПЛТБ недостатньо вивчена [11, 20, 41, 44, 49, 50, 59, 119, 139, 109].

Лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ включає антимікобактеріальну та антиретровірусну терапію. Однак, не зважаючи на сучасні підходи до лікування, смертність серед хворих з ВІЛ/ПЛТБ все ще залишається високою [11, 44, 49, 50, 64, 109, 119, 124, 139].

Сучасні рекомендації ВООЗ рекомендують починати АРТ на тлі лікування протитуберкульозної терапії якомога раніше – між 2-м та 8-м тижнями протитуберкульозної терапії, не залежно від кількості CD4-лімфоцитів [60, 81, 110, 204, 205]. Проте, у коінфікованих хворих з низькими показниками CD4-лімфоцитів, серед яких значна частка з ПЛТБ, при ранньому початку АРТ спостерігається збільшення частоти та тяжкості ускладнень токсичного характеру, СВІС за відсутності переваг у виживанні, порівняно з більш пізнім початком АРТ [20, 146, 176, 191]. В доступній літературі як закордонній, так і вітчизняній, практично немає досліджень щодо клінічної діагностики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ, ефективності комбінованої терапії при різних форм ПЛТБ та факторів, що на неї впливають. Вивчення та аналіз клініко-лабораторних проявів коінфекції ВІЛ/ПЛТБ дозволить покращити діагностику ПЛТБ. Для покращення лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ

необхідний аналіз факторів, що впливають на результат комбінованої терапії та приводять до її невдач.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця «Проблеми коінфекції ВІЛ та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (державний номер 011U002431).

Мета дослідження: підвищити ефективність ранньої діагностики та комплексного лікування хворих на ВІЛ-інфекцію з позалегеневим туберкульозом шляхом аналізу особливостей клінічних та лабораторних проявів захворювання з урахуванням локалізації туберкульозного процесу.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-лабораторні особливості ВІЛ-інфекції, що перебігає з позалегеневим туберкульозом.
2. З'ясувати клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ залежно від локалізації ПЛТБ.
3. Вивчити зміни імунологічного стану хворих із коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ та з'ясувати особливості цих змін залежно від локалізації ПЛТБ.
4. Проаналізувати результати комбінованого лікування хворих на ВІЛ-інфекцію з ПЛТБ в залежності від термінів початку АРТ, локалізації ПЛТБ, динаміки показників CD4-лімфоцитів, розвитку СВІС.
5. Визначити фактори ризику невдач комбінованої терапії та оцінити їх вплив на результат лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/позалегеневий туберкульоз.

Об'єкт дослідження: перебіг позалегеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Предмет дослідження: клінічні та лабораторно-інструментальні дані у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ, динаміка імунологічних показників під час лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, серологічні, бактеріологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, гістологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на підставі комплексного обстеження хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ встановлені особливості клініко-лабораторних проявів захворювання залежно від локалізації ПЛТБ. Доведено, що ВІЛ/ПЛТБ, порівняно з ВІЛ-інфекцією IV клінічної стадії без ТБ, незалежно від локалізації ПЛТБ характеризувалася більш повільним розвитком хвороби, проте значне зниження CD4-лімфоцитів (на 50 кл/мкл та більше) відбувається у 94,6 % хворих на ВІЛ-інфекцію за 3-6 місяців до встановлення діагнозу ПЛТБ. Показано, що при ТБ КСС в клініці домінував больовий синдром відповідно локалізації ураження на тлі помірно вираженого інтоксикаційного синдрому ($p < 0,001$). При ПЛТБ лімфатичної системи, плеври та МЛ ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію спостерігалися тяжкий інтоксикаційний синдром, анемія ($p < 0,01$), тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія ($p < 0,001$), найнижчі показники кількості CD4-лімфоцитів ($p < 0,05$), які виявилися певними предикторами летального результату при лікуванні цих пацієнтів ($p < 0,05$).

Уточнено наукові дані щодо особливостей проведення комбінованої терапії хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ. Встановлено, що АРТ покращує безпосередні результати терапії та прогноз на дворічне виживання хворих з ВІЛ/ПЛТБ ($p < 0,001$). Не встановлено різниці у ефективності АРТ при призначенні її вже на тлі інтенсивної чи підтримуючої фази АМБТ ($p > 0,05$). Призначення АРТ хворим з недіагностованим вчасно ПЛТБ виявилось небезпечним у плані летальності ($p < 0,05$). Доведено, що частота розвитку СВІС у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежала від наявності ПЛТБ ($p > 0,05$), проте його розвиток у хворих з ВІЛ/ПЛТБ підвищував ризик летальності ($p < 0,01$). У хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ СВІС виникав частіше при ТБ МЛ (71,4 % проти 23,1 % в КГ, $p < 0,01$), ніж при ізольованому ТБ лімфатичної системи, плеври та кісток ($p > 0,05$).

Поглиблено уявлення про динаміку імунологічних змін у хворих на ВІЛ/ПЛТБ залежно від локалізації процесу та результатів лікування. Доведено, що найбільш повільно відбувалося зростання кількості CD4-лімфоцитів у пацієнтів з множинною локалізацією ТБ ($p < 0,05$) та у хворих з ураженням лімфатичної системи ($p < 0,05$), а за наявності ТБ кістково-суглобової системи темпи підвищення їх кількості у хворих не відрізнялися ($p > 0,05$) від пацієнтів без ПЛТБ. В разі летальних випадків у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ частіше, ніж у хворих з успішним лікуванням, було відзначено рівень CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл (58,3 % проти 25,5 %, $p < 0,01$) та імунологічна невдача із збереженням низького рівня CD4-лімфоцитів < 100 кл/мкл на тлі АРТ (33,3 % проти 9,1 %, $p < 0,05$).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ можуть бути використані для діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих шляхом своєчасного розширення об'єму специфічного обстеження на ТБ, оптимізації спостереження та моніторингу за пацієнтами з ВІЛ/ПЛТБ під час комплексної терапії, а також по її завершенні.

Хворих на ВІЛ-інфекцію на тлі значного імунодефіциту до початку АРТ слід ретельніше обстежувати на ПЛТБ. Необхідно враховувати, що зниження CD4-лімфоцитів (більш ніж на 50 кл/мкл) відбувається на 3-6 місяців раніше, ніж маніфестація неспецифічних клінічних проявів (загальної слабкості, блідості, пітливості, значної втрати маси тіла), органних уражень (асиметричної лімфаденопатії, наявності больового синдрому) та неспецифічних лабораторних змін (прогресування анемії, тромбоцитопенії, пришвидшення ШОЕ). В обстеження необхідно додати КТ ОГП (виявлення та оцінка внутрішньогрудної лімфаденопатії), суглобів, хребта за наявності відповідних скарг; КТ черевної порожнини при виявленні під час УЗД внутрішньочеревної лімфаденопатії; при наявності вогнища запалення – дослідження пункційного (резекційного) матеріалу на МБТ, цитологічне, гістологічне дослідження, спрямувати хворого на консультацію до фтизіатра.

При лікуванні хворих на конфекцію ВІЛ/ПЛТБ АРТ необхідно призначати при всіх клінічних формах ПЛТБ. За наявності прогностично несприятливих факторів для успішного лікування (вираженої анемії, тромбоцитопенії, гіпоальбумінемії, кількості CD4-лімфоцитів <50 кл/мкл) доцільно призначати лікування для корекції гематологічних порушень.

Результати роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні №5, Київської міської клінічної лікарні №4. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України при проведенні практичних занять і лекцій для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів зі спеціальності «Інфекційні хвороби».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Голубовської Ольги Анатоліївни. Автором проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури стосовно діагностики та лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ, визначена мета та розроблені основні завдання дослідження. Самостійно проведені аналіз первинного матеріалу, особисто проведені обстеження та лікування 93 хворих, інтерпретація результатів досліджень. Здобувачем розроблена програма дослідження, здійснено аналіз та статистичну обробку результатів дослідження, написані розділи дисертації.

Основні наукові результати отримані автором самостійно, висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях.

Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (15 жовтня 2014 р., м. Київ), «Новітні технології у діагностиці та

лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (28-29 жовтня 2015, Київ), «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича), 28 жовтня 2016, м. Київ).

Публікації. Результати дисертації відображені у 6 друкованих працях, з них 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку МОН України, 2 з яких – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках основного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 208 джерел (із них 72 кирилицею та 136 латиною). Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність коінфекції ВІЛ/позалегеневий туберкульоз

Актуальність проблеми ВІЛ-інфекції зумовлена її значним поширенням як у світі, так і в Україні. На сучасному етапі ВІЛ-інфекція набула масштабів пандемії і стала глобальною проблемою світової системи охорони здоров'я – на кінець 2017 року в світі ВІЛ інфіковані 36,9 млн осіб, в тому числі 1,8 млн нових випадків ВІЛ-інфекції, від захворювань, пов'язаних зі СНІДом померли 940 000 чоловік [95, 107, 190].

ВІЛ-інфекція стала одним з рушійних чинників, що призвів до епідемії туберкульозу, який є основною опортуністичною інфекцією у ВІЛ-інфікованих хворих. Офіційно за даними ВООЗ у світі у 2017 році зареєстровано 6,3 млн. нових випадків туберкульозу, 476 774 випадків ТБ у людей з ВІЛ, що істотно менше розрахункових оціночних даних: 10,4 млн. хворих на ТБ, серед яких 1,4 млн. коінфіковані ВІЛ [108, 190, 193, 196, 201].

Коінфекція ВІЛ/ТБ є значною проблемою в плані діагностики та лікування. Так, за даними ВООЗ недовиявлення ТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією становить 60%, спостерігається висока смертність серед коінфікованих хворих: у 2016 році померли близько 40% серед коінфікованих ВІЛ/ТБ, тоді, як без ВІЛ померли 16 % хворих, що мали ТБ [95, 96, 97, 196].

Україна залишається регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ, за темпами розвитку епідемії посідає 2 місце в європейському регіоні (після Російської Федерації) та 5 місце у світі. Продовжує зростати кількість нових випадків ВІЛ та СНІДу, збільшується смертність від СНІДу – 8,1 на 100 тис. населення у 2018 році проти 7,6 на 100 тис. населення у 2016 році [6, 7, 12, 18, 54, 59, 63, 95, 108, 117].

В Україні захворюваність на ТБ хоча і має певні тенденції до зниження, залишається все ще високою, про що свідчить офіційна статистика – 63,9 на 100 тис. населення у 2017 році та 67,6 на 100 тис. населення у 2016. При

цьому, як і в Європі, збільшується захворюваність на коінфекцію ВІЛ/ТБ – 13,0 на 100 тис. нас. у 2015 році та 13,3 на 100 тис. населення у 2017 році [63, 96, 117].

Епідемії ВІЛ-інфекції та ТБ в Україні мають певні особливості. Туберкульоз є найбільш поширеною опортуністичною хворобою і головною причиною розвитку СНІДу та смерті від нього – у 2017 році 50,1% смертей серед хворих зі СНІДом спричинив ТБ. Має місце пізня діагностика: у 2017 році серед вперше виявлених випадків ВІЛ 58% склали хворі з імунодефіцитом (CD4-лімфоцитів < 350 кл/мкл), 90% туберкульозу було виявлено за зверненням, тобто при наявності активного процесу. Серед виявлених випадків коінфекції ВІЛ-інфекція частіше діагностується першою або одночасно з ТБ. Обидві епідемії підтримуються за рахунок прихованого компоненту – невиявленими залишаються 20% хворих з ВІЛ та 23% хворих на ТБ. Спостерігаються все ще низькі показники ефективності лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих, причинами чого можуть бути поширеність серед ВІЛ-позитивних хворих мультирезистентного ТБ та низька прихильність до лікування серед пацієнтів, зокрема з ВІЛ/ПЛТБ. Серед коінфікованих хворих частіше виявляється вторинна медикаментозна стійкість МБТ – 69 % [6, 12, 14, 45, 51, 54, 59, 63].

ВІЛ-інфекція стала не тільки одним з рушійних чинників поширеності ТБ, а й призвела до зміни в клінічній картині ТБ у коінфікованих хворих. Поєднання ВІЛ та ТБ є небезпечним тандемом з взаємним синергічним впливом: на тлі ВІЛ-індукованої імуносупресії зростає ризик розвитку активного ТБ, який часто набуває агресивного нетипового перебігу, в свою чергу активний ТБ сприяє прогресуванню ВІЛ та розвитку СНІДу [35, 61, 62, 76, 83, 115, 116, 133, 135, 194].

На тлі ВІЛ-індукованого імунодефіциту через руйнацію CD4-лімфоцитів та пригнічення активності макрофагів, яким належить провідна роль у захисних реакціях при ТБ, останній набуває атипового перебігу, можливості до поширення з розвитком поліорганних уражень та позалегенових форм.

Частота ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією корелює зі ступенем імунодефіциту – при кількості CD4-лімфоцитів 500 кл/мкл та більше переважно зустрічаються легеневі форми ТБ, при зниженні CD4-лімфоцитів до 100 кл/мкл до 70% та більше хворих мають ПЛТБ [21, 22, 47, 48, 62, 79, 100, 101, 116, 119].

При цьому існує проблема вчасної діагностики ВІЛ/ПЛТБ. За даними вітчизняних публікацій, ПЛТБ серед коінфікованих ВІЛ/ТБ хворих на тлі імунодефіциту виявляється у межах 30%. Значна частка ПЛТБ взагалі залишається не діагностованою – за даними літератури від 50% до 80% випадків коінфекції ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих на стадії СНІДу діагностується за результатами автопсії [2, 8, 9, 16, 29, 40, 44, 67].

Наразі не існує чіткого алгоритму клінічної діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих, немає надійного методу лабораторного підтвердження ПЛТБ. У вітчизняній та закордонній літературі досить обмежена кількість досліджень з цієї проблеми. Залишаються невивченими особливості перебігу та ефективність різних методів діагностики окремих форм ПЛТБ на тлі ВІЛ-індукованого імунодефіциту [17, 23, 48, 50, 109, 167].

З урахуванням вище зазначеного, існує потреба у вивченні клінічних та лабораторних особливостей у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ з метою пошуку ефективного клінічного скринінгу, що дозволить пришвидшити виявлення ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 36, 94, 109, 152, 186].

Незважаючи на сучасні підходи до лікування із застосуванням комбінованої терапії, що включає АМБТ та АРТ, його результат у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ має низьку ефективність. На сьогодні залишаються недостатньо вивченими причини, що впливають на результат терапії. Кількість досліджень щодо лікування саме коінфекції ВІЛ/ПЛТБ наразі дуже обмежена. У більшості робіт досліджується ефективність комбінованої терапії коінфекції ВІЛ/ТБ з огляду на ступінь імунодефіциту, але багатоцентрових рандомізованих досліджень стосовно лікування коінфекції ВІЛ/ПЛТБ не проводилося. Існує думка, що на сучасному етапі можливості АРТ практично вичерпані, необхідні дослідження з комплексним аналізом факторів, що

впливають на ефективність комбінованої терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ та її оптимізації [78, 131, 145, 153, 162, 167, 186].

В національних програмах охорони здоров'я переважно увага приділяється легеневому туберкульозу як найбільш поширеній та небезпечній в епідемічному плані формі ТБ. Хоча загальна частка ПЛТБ невелика, однак впливає на захворюваність ТБ та на результати лікування, особливо у коінфікованих ВІЛ/ПЛТБ хворих. В офіційних звітних документах, нажаль, мало інформації щодо ВІЛ/ПЛТБ: немає статистичних даних щодо частоти різних форм та ефективності їх лікування, що значно утруднює вивчення цієї проблеми [12, 14, 33, 89, 155, 171, 188, 189].

ВІЛ-інфекція та ТБ є соціально-залежними хворобами, що потребують значних ресурсів. В Україні на тлі нестабільної економічної ситуації існують ризики погіршення стану епідемії ВІЛ/СНІДу та ТБ. Частка ПЛТБ в загальній структурі захворюваності на ТБ хоча і незначна (9,2% у 2017 р.), серед коінфікованих ВІЛ/ТБ є суттєвою й становить найбільш проблемну когорту пацієнтів, яка вносить свою лепту у смертність [14, 33, 45, 69]. Тому вивчення особливостей перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ для покращення клінічної діагностики та ефективності лікування є важливим для подолання епідемій ВІЛ-інфекції та ТБ.

1.2 Епідеміологія коінфекції ВІЛ/позалегеновий туберкульоз

Епідемія ВІЛ/СНІД є актуальною у всіх регіонах світу. ВІЛ-інфекція є важливим чинником ризику розвитку активного туберкульозу. За оціночними даними для ВІЛ-інфікованих людей ризик захворіти на туберкульоз у 20 разів більший, порівняно з ВІЛ-негативними особами [102, 103, 162, 172, 201]. Найбільша захворюваність на коінфекцію спостерігається в регіонах з високою поширеністю ВІЛ – до 50-70% усіх хворих припадає на регіони Південної та Східної Африки та Азії, де поширеність ВІЛ-інфекції становить 5% [83, 99, 169, 195, 196, 201].

У ВІЛ-інфікованих хворих ТБ може розвинути на будь-якій стадії в наслідок екзогенного інфікування чи активації ендогенної інфекції. Однак, ризик ТБ зростає з прогресуванням імунодефіциту. Рівень CD4-лімфоцитів є визначальним для клінічного перебігу ТБ: при рівні CD4-лімфоцитів понад 500 кл/мкл перебіг захворювання не відрізняється від такого у ВІЛ-негативних осіб. Однак, при зниженні кількості CD4-клітин до 200 кл/мкл та нижче ТБ набуває нетипових клінічних ознак, зростає частота позалегенових форм, ймовірність розвитку яких у цих хворих навіть вища, ніж ізольованого ураження легень. За даними досліджень співвідношення частоти легеневого ТБ та ПЛТБ на ранніх стадіях ВІЛ становить 80 до 20, тоді, як на тлі імунодефіциту 50 на 50 та більше [50, 80, 109, 147, 173, 174, 184].

Зв'язок імунодефіциту та частоти ПЛТБ у коінфікованих хворих встановлений в багатьох дослідженнях. Мета-аналіз на базі 19 обсерваційних досліджень, проведений Naing C. та співавторами у 2013 році, виявив значний зв'язок між кількістю CD4-лімфоцитів менше 100 кл/мкл та частотою ПЛТБ. За даними Gounden S. та авторів (Дурбан, Південна Африка, 2017 р.) серед хворих з ПЛТБ 88,8 % були пацієнти з ВІЛ, середня кількість CD4-клітин у яких становила 68 (32–165) кл/мкл. В той же час показники захворюваності на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ у регіонах дуже різняться – від 6,4% в Нігерії до 36,8% в Ефіопії. В дослідженні Kingkaew N. I авторів (Тайланд, 2009 р.) серед 769 ВІЛ-інфікованих хворих частка ПЛТБ склала 40%, при зниженні CD4-клітин з 400 кл/мкл до 200 кл/мкл число хворих з ПЛТБ збільшилося з 19% до 35%. В США, де нижча поширеність ВІЛ та ТБ, на долю коінфекції ВІЛ/ПЛТБ прийшлося 27,8%, тоді, як хворих на ПЛТБ без ВІЛ-інфекції було тільки 8,7% [76, 109, 125, 152, 157, 167].

В Росії за даними літератури загальна частка ПЛТБ серед ВІЛ-інфікованих склала 25%, при чому за період з 2012 по 2016 рік зменшилася на 3%. Однак, у хворих з просунутим імунодефіцитом частка ПЛТБ залишається високою, сягає 34-72%. При цьому дані щодо локалізації ПЛТБ дещо різняться за частотою виявлення та клінічними формами [1, 8, 11, 17, 22, 28, 48, 61].

В Україні, за даними літератури, показники виявлення ПЛТБ серед ВІЛ-інфікованих також різняться. В дослідженні Світличної Т.Г (2008) таких хворих було 9,3%, Черенько С.В та співавтори (2013 р.) та Шальмін А.С. визначали частоту ПЛТБ у 31,7%. Мельник В.П. та співавтори (2017 р.) визначили, що серед 155 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ПЛТБ діагностований у 11%, ще у 18,7% було поєднання легеневого ТБ з позалегеновим, в той час як у хворих без ВІЛ-інфекції ПЛТБ був виявлений у 3,9% хворих, поєднано з легеновим ТБ – у 7,1%. Автори відзначають недостатнє виявлення ПЛТБ, оскільки більшість коінфікованих хворих в дослідженнях мали низькі показники CD4-лімфоцитів, а за розрахунковими даними частота ПЛТБ у таких хворих сягає 70%. Також підтверджує цей факт те, що близько у 80% коінфікованих померлих, що мали діагноз легеневого ТБ на розтині виявлялися й позалегенові ураження [2, 9, 23, 44, 55, 66, 67].

У хворих з ВІЛ-інфекцією найбільш частою позалегеновою локалізацією туберкульозного процесу є ураження лімфатичної системи (40-80%) та плеври (15-30%). Простежується, хоча і не абсолютний, зв'язок локалізацій ПЛТБ з рівнем CD4-лімфоцитів. Leeds I.L. і співавтори (2012 р.) вивчали частоту локалізації ПЛТБ та їх асоціацію зі ступенем імунодефіциту серед 320 випадків ПЛТБ з 1995-2007 рр. в США. Результати дослідження показали, що найбільш частою ділянкою ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих були лімфатичні вузли (28%), генералізований ТБ та ураження ЦНС (22%). Ураження ЛВ спостерігалося при різних показниках CD4-лімфоцитів, тоді як ураження ЦНС та генералізовані форми частіше було при рівні CD4-лімфоцитів < 100 кл/мкл. ТБ плеври виявлявся рідше і був пов'язаний з більш високими показниками CD4-клітин (200-350 кл/мкл). Дослідження виявили, що ураження плеври частіше було у поєднанні з легеновим ТБ – у 38% хворих. Рідше реєструвалася у ВІЛ-позитивних хворих ураження кістково-суглобової системи. Результати дослідження корелювали з даними робіт попередніх років. Kingkaew N. et al. (Тайланд, 2009 р.) визначили, що хоча найпоширенішою локалізацією ПЛТБ було ураження ЛВ розвиток ТБ кістково-суглобової системи та ТБ ЦНС

спостерігалися у хворих з більш високими показниками CD4-лімфоцитів (> 200 кл/мкл) [109, 122, 125, 126, 140, 145, 173].

У більшості публікацій ТБ ЛВ визнається найбільш поширеною формою ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією. ТБ ЛВ може бути як самостійним процесом, так і поєднуватися з іншими формами ТБ. Наступними за частотою є плевральний та абдомінальний ТБ. На тлі глибокого імунодефіциту збільшується частота ураження ЦНС та генералізованого ТБ з множинною локалізацією [99, 162, 163, 167, 180, 182]. Схожі дані дають російські автори. За результатами досліджень Пантелєєва А.М. найбільш частою формою ПЛТБ виявилось ураження периферичних та мезентеріальних лімфовузлів (69,2%). За даними Зіміної В.Н. на тлі імунодефіциту переважали ураження органів черевної порожнини (53,3%), генералізований ТБ з множинною локалізацією спостерігався у 46% хворих. В іншому дослідженні у коінфікованих хворих переважав ТБ ЦНС, частка якого склала 60,9%, тоді, як у хворих без ВІЛ-інфекції ТБ ЦНС був у 4,1% хворих. Другим за частотою було ураження кістково-суглобової системи – 19,9 %, ТБ лімфатичних вузлів лише 10,9 % [11, 22, 28, 47, 61].

Аналогічні дані щодо клінічних форм та їх зв'язку з імунодефіцитом простежуються в публікаціях вітчизняних авторів. Крім того звертається увага на ураження внутрішньогрудних та внутрішньочеревних ЛВ, яке без ВІЛ-інфекції більш характерним є для ТБ у дітей. Пустовий Ю.Г. та автори (2013 р.) спостерігали у ВІЛ-інфікованих хворих з кількістю CD4-лімфоцитів < 200 кл/мкл переважно генералізовані форми ТБ (50,9%), ураження ЦНС – у 24%, а ТБ ЛВ тільки у 3,4% [2, 3, 41, 44, 49, 50, 67].

Зважаючи на зв'язок ПЛТБ та ВІЛ-індукованого імунодефіциту, логічно було б очікувати, що в регіонах з низькою поширеністю ВІЛ-інфекції зменшиться і частота ПЛТБ. Однак, в країнах ЄС та США, де в останнє десятиліття суттєво покращилася ситуація щодо поширеності ВІЛ-інфекції та ТБ, частка ПЛТБ, навпаки, зросла – в США з 15,7% до 21,0%, в ЄС з 16,4% до 22,4%. Цікавим було те, що в країнах ЄС з низькою захворюваністю на ВІЛ та

ТБ частка ПЛТБ була вищою – в середньому 26,4%, в країнах з високим рівнем захворюваності – 13,2%. Тобто, зниження захворюваності на ПЛТБ відбувається повільніше порівняно із легенеvim ТБ. Найбільша частота ПЛТБ спостерігається у Великобританії та Нідерландах (48% та 44% відповідно), найменша в Угорщині та Польщі (4% та 7% відповідно). За локалізацією переважно є ураження ЛВ, уrogenітальний ТБ, ТБ плеври, хребта. В Україні частота ПЛТБ спостерігається в межах 9-12%, у 2017 році частка ПЛТБ склала 9,2%. Найчастіше реєструвався ТБ органів дихання (59,4%), кісток та суглобів (16,8 %), периферичних ЛВ (11,5 %) [62, 63, 75, 96, 126, 130, 160, 168, 178].

Дещо інші дані наводять в своїх роботах Kulchavenya, E. (Росія, 2014 р.) та Lin J. et al. (Тайвань, 2009 р.). Найбільш часто вражалися кістки та суглоби – у 25-35% хворих з ПЛТБ, на другому місці був уrogenітальний ТБ – у 27-32%. Є дані, що уrogenітальний ТБ є поширеною формою в епідемічних по ТБ регіонах, частота його складає 2-10%, тоді, як в країнах з низькою захворюваністю на ТБ превалюють ураження плеври та ЛВ [132, 142, 143].

Тож спостерігаються значні коливання у частоті ПЛТБ в залежності від наявності ВІЛ-інфекції, ступеню імунодефіциту, регіону, де проводилося дослідження. Поки що залишаються невивченими причини повільного зниження захворюваності на ПЛТБ в регіонах з низькою поширеністю ВІЛ-інфекції, яка розглядається як головний чинник розвитку ПЛТБ.

Є дані щодо більшої захворюваності на ПЛТБ серед мігрантів, при зловживанні алкоголем, при наявності цукрового діабету та патології нирок. При цьому не встановлено зв'язок ПЛТБ з такими важливими для легеневого ТБ чинниками, як бездомність, споживання наркотичних речовин, перебування в закладах обмеження волі та контакту по ТБ [84, 144, 162, 163, 192, 207].

Аналіз літературних джерел виявив значні розбіжності у дизайні досліджень, повноті лабораторних та клінічних даних, часто невелику кількість хворих та специфіку контингенту виборки (вивчення ВІЛ/ПЛТБ

серед окремих етнічних чи професійних груп), що спричиняє відхилення у результатах досліджень. Існує також розбіжність у трактовці визначення ПЛТБ, зокрема щодо пульмонального ТБ та міліарного між класифікаціями ВОЗ та національних систем охорони здоров'я, що призводить до відхилень у інтерпретації та оцінці результатів дослідження. У дослідженнях певна кількість випадків ПЛТБ не має етіологічного підтвердження і діагноз був встановлений клінічно, що створює підґрунтя для діагностичних помилок [89, 155, 163, 171, 175, 188, 189].

Тож на сьогодні достеменно не відома істинна поширеність ПЛТБ та його різних форм. Зважаючи на значну кількість факторів, що впливають на результати досліджень, існує потреба у проведенні когортних досліджень з єдиним дизайном для оцінки поширеності та ризиків ПЛТБ як в загальній популяції, так і серед ВІЛ-інфікованих хворих, що дозволить покращити та оптимізувати заходи по боротьбі з епідеміями ВІЛ та ТБ.

1.3 Підходи до діагностики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ

Діагностика коінфекції ВІЛ/ПЛТБ утруднена по ряду причин. В клінічній картині коінфекції ВІЛ/ПЛТБ спостерігаються симптоми інтоксикації та астенизації, що притаманні як ВІЛ-інфекції, так і ТБ, які поєднуються з локальними симптомами відповідно до локалізації ПЛТБ. При цьому ПЛТБ не має патогномонічних ознак. Первинне звернення хворих переважно відбувається до лікарів медичних закладів загального профілю та інфекціоністів центрів СНІДу, які в першу чергу налаштовані на діагностику легеневого ТБ. За відсутності чіткого клінічного скринінгу діагностика ПЛТБ в значній мірі залежить від обізнаності, досвіду та настороженості лікарів щодо ПЛТБ [13, 33, 45, 49, 50, 85, 94, 144, 202].

Обстеження на виявлення ПЛТБ часто починається після виключення неспецифічної патології. Крім того, хворі з ВІЛ/ПЛТБ зазвичай мають значний імунодефіцит, потребують диференційної діагностики з іншими

опортуністичними хворобами, що можуть бути як самостійним процесом, так і супроводжувати коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ [5, 11, 22, 30, 31, 34, 61].

Діагностика активного ТБ починається з методів візуалізації (рентгенографії, комп'ютерної томографії). Для виключення легеневих уражень необхідне променеве дослідження органів грудної порожнини, а також інших органів, відповідно до локалізації можливого ТБ. Більш інформативним дослідженням є комп'ютерна томографія, під час якої у ВІЛ-інфікованих з ПЛТБ до 70% випадків виявляється ураження внутрішньогрудних ЛВ та верхнього середостіння, часте збільшення багатьох черевних ЛВ – у 34% хворих, наявність гіпоехогенних вогнищевих уражень внутрішніх органів [20, 25, 26, 29, 70, 109, 155].

Ефективним методом для діагностики абдомінального ТБ є УЗД. За даними Spalgais S. та співавторів додатково ТБ черевної порожнини був встановлений у 33,2% хворих, що вже мали діагноз ТБ, в 15,8% обстежених на підставі даних УЗД органів черевної порожнини був вперше виявлений ТБ. Основними ознаками абдомінального ТБ автори визначають множинне збільшення черевних ЛВ, селезінки з наявними зонами гіпоехогенності, асцит. Подібні дані отримали в дослідженнях Скопин М.С. та співавтори (2007) та Giordani M.T. et al (2013) [57, 105, 179, 180]. Однак, результати сонографічних методів дослідження не є специфічними та вимагають етіологічного підтвердження.

Специфічна діагностика ТБ, зокрема позалегеневих форм у ВІЛ-інфікованих пацієнтів пов'язана з певними труднощами. Туберкулінодіагностика, яка є доступним, поширеним методом, у хворих з імунодефіцитом не проводиться, зважаючи на частий стан анергії. Тест на вивільнення гама-інтерферону (IGRA) показав низьку ефективність у хворих з імунодефіцитом і, наразі, не використовується для діагностики активного ТБ у цієї категорії хворих [39, 50, 60, 62, 86, 118].

«Золотим стандартом» діагностики ТБ є виявлення МБТ, що у випадку ПЛТБ потребує проведення мікрохірургічних втручань з метою отримання

біопсійного матеріалу з ураженого органу для подальшого мікроскопічного, культурального, молекулярно-генетичного та гістологічного досліджень. Однак, залежно від локалізації ПЛТБ, отримання біопсійного матеріалу може бути проблематичним через відносну недоступність місця ураження [17, 39, 41, 44, 87, 200, 202].

При коінфекції ВІЛ/ПЛТБ результативність мікроскопії та посіву біологічного матеріалу на МБТ, за даними більшості досліджень досить низька через незначну кількість збудника та його нерівномірний розподіл в матеріалі. В середньому чутливість мікроскопії становить близько 50-60%, мікобактеріальної культури 30-80%. В дослідженні Jagyal A. і співавторів у хворих з ПЛТБ при середній кількості CD-4-лімфоцитів менше 100 кл/мкл мікроскопічне дослідження зразків з ЛВ з фарбуванням за Цилям-Нільсеном виявило виявило КСБ у 57,1%, бактеріологічно при посіві на тверді поживні середовища – 64%, в дослідженні Ghariani A. та авторів результати мікроскопії та посіву з позалегеневих зразків склали 23,6% та 45,4% відповідно. Kingkaew N. та співавтори отримали бактеріологічне підтвердження ПЛТБ за допомогою мікроскопії в 62%, культуральне в 35% зразків [104, 119, 125]. За даними Ніколаєвої О.Д., бактеріовиділення з непультмональних зразків у коінфікованих ВІЛ/ПЛТБ хворих було в 55,9% випадків, при ПЛТБ ЛВ діагноз був підтверджений мікроскопічно в 56,5% випадків, гістологічно – в 43,4% [41, 42, 43, 44, 45]. Тож у значної частки хворих з ВІЛ/ПЛТБ діагноз залишається етіологічно не підтвердженим.

У 2013 році ВОЗ рекомендувала для діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих як в біологічних рідинах, так і в зразках тканин метод ампліфікації нуклеїнових кислот Xpert MTB/RIF. Метод має високу чутливість (77, % до 100%) та специфічність (73,4% до 98,3%), дозволяє швидко ідентифікувати МБТ та визначити стійкість до рифампіцину, однак його ефективність відрізняється в залежності від зразку – для цереброспінальної рідини 75-80%, для плевральної 40-50% [77, 104, 203, 208].

Важливим для діагностики ПЛТБ є гістологічне дослідження. На тлі імунодефіциту гістоморфологічні прояви ТБ втрачають свою специфічність – порушується формування типових туберкульозних гранульоми, часто відсутні клітини Пирогова-Лангганса, які вважаються діагностичною ознакою ТБ при гістологічному дослідженні. В зразках тканин переважає казеозний некроз. Це зменшує можливість гістологічного підтвердження ТБ при дослідженні зразків з позалегенових вогнищ. Частота виявлення ТБ гранульоми залежить від імунного статусу: при кількості CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл частота виявлення гранульом становит 45%-75%, при більшій кількості CD4-лімфоцитів – 67% - 100% [17, 25, 42, 43, 109, 200, 208].

Перспективними є непрямі методи діагностики: визначення аденозиндезамінази (АДА) в біологічних рідинах (ексудатах), LF-LAM (ліпоарабиноманнанового) тест в сечі, які мають високу чутливість та специфічність, швидкі та недорогі у виконанні, однак їх ефективність стосовно діагностики різних форм ПЛТБ вивчається, крім того, застосування їх в Україні наразі дуже обмежене [50, 63, 122, 166, 170, 185, 200].

Зважаючи на те, що жоден з методів не є абсолютно ефективним у діагностиці ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих, для встановлення діагнозу потрібне комплексне обстеження з використанням усіх можливих досліджень [49, 109, 139, 200].

Великий обсяг досліджень, який потребує значних діагностичних потужностей та часто участі фахівців різного профілю та не завжди може бути проведений в одному медичному закладі, утруднює діагностику ПЛТБ та відтерміновує початок специфічної терапії, що негативно впливає на результати лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ. Труднощі своєчасної діагностики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ сприяють збереженню високої захворюваності та смертності від ТБ та СНІДу.

В умовах обмежених ресурсів доцільно визначити клінічні та доступні лабораторні дані для скринінгу симптомів у хворих з ВІЛ-інфекцією з метою виявлення найбільш вразливих груп по ПЛТБ. На сьогодні обстеження на ТБ

відбувається на підставі класичних симптомів: кашель, гарячка, нічна пітливість протягом 3 тижнів, втрата ваги. Чутливість такого скринінгу для ВІЛ-інфікованих становить 75%, специфічність 50% [85, 94, 102, 138, 186]. Однак, зазначений алгоритм переважно направлений на виявлення легеневого ТБ: в дослідженні Getahun H. et al. (2011) серед 557 хворих з ВІЛ, яким було встановлено діагноз ТБ за означеним скринінгом, всього 5% (28) хворих мали позалегенеу локалізацію ТБ [102].

Зміни клінічної картини ТБ на тлі ВІЛ-індукованого імунодефіциту, наявність ПЛТБ, для якого бронхо-легеневий синдром не є характерним, рідше буває пітливість, також зменшували ефективність методу. Ticona E. і співавтори у 23% ВІЛ-інфікованих хворих з активним ТБ не спостерігали кашлю. Spalgais S. та співавтори гарячку, кашель та втрату ваги виявили у 53% у хворих з абдомінальним ТБ, а 22% взагалі цих скарг не мали, у 16% хворих єдиним проявом хвороби була діарея [179, 187].

Клінічний алгоритму для діагностики ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією на сьогодні відсутній. Існуючий підхід є недостатнім для виявлення цієї патології. Однак, розширення переліку клінічних симптомів з використанням доступних лабораторних тестів для первинного обстеження хворих дозволить пришвидшити діагностику коінфекції ВІЛ/ПЛТБ [94, 102, 109, 139].

Одним з таких маркерів можна вважати ступінь імунодефіциту – при рівнях CD4 менше 200 кл/мкл ризик наявності ПЛТБ у хворих з ВІЛ збільшується в 6 разів [65, 78, 88, 90, 100, 140, 174]. При наявності коінфекції ВІЛ/ТБ відбувається тривала антигенна стимуляція, синтез прозапальних цитокінів, які активують імунні клітини, зокрема Т-лімфоцити. В свою чергу, в активованих клітинах відбувається активна реплікація вірусу імунодефіциту, що призводить до збільшення руйнації CD4-лімфоцитів та поглибленню імунодефіциту. Створюється порочне коло взаємодії ВІЛ-інфекції та ТБ. При достатній кількості CD4-лімфоцитів активний ТБ може не розвинути, у випадку захворювання буде мати класичні ознаки. З часом у коінфікованої людини відбувається не тільки руйнація CD4-лімфоцитів, МБТ-специфічних

T-лімфоцитів, а й функціональне виснаження імунних клітин, зокрема макрофагів, T-регуляторних лімфоцитів, CD8-лімфоцитів. Виснаження тканинних, у тому числі альвеолярних макрофагів на тлі зменшення кількості CD4-лімфоцитів не дають змоги контролювати і локалізувати туберкульозний процес. Як наслідок, ТБ набуває можливостей до поширення за межі первинного вогнища, розвиваються позалегеневі форми ТБ. Тож низькі рівні CD4-лімфоцитів є одним з індикаторів можливого ПЛТБ [35, 47, 62, 68, 80, 83, 98, 112, 119, 133, 159].

Серед лабораторних чинників, за даними літератури, звертає увагу наявність анемії, лейкопенії, панцитопенії у хворих з ВІЛ/ТБ, частота яких зростає з прогресуванням імунодефіциту та спостерігається при тяжкому перебігу коінфекції [4, 10, 15, 19, 20, 93, 111, 113, 150].

Ці порушення виникають на тлі ВІЛ/інфекції в наслідок атрофічних, диспластичних процесів в кістковому мозку на тлі руйнації CD4-лімфоцитів та тривалої антигенної стимуляції імунної системи, порушеннями в системі цитокінів, недостатністю колоній-стимулюючих факторів на тлі ВІЛ-інфекції. Однак, на розвиток анемії впливають рід інших чинників, зокрема ТБ, генералізовані грибкові інфекції, лімфоми, дія лікарських препаратів, дефіцит вітамінів. Частіше гематологічні порушення спостерігаються при коінфекції ВІЛ/ТБ, ніж при моноінфекції. Ряд авторів визначали зв'язок анемії, панцитопенії з прогресуванням ВІЛ-інфекції і розглядали ці показники як маркери розвитку СНІДу та розвитку ТБ на тлі ВІЛ-інфекції. Kerkhoff AD та співавтори серед ВІЛ-інфікованих хворих, що мали анемію середнього та тяжкого ступеню діагностували ТБ у 26% та 40% хворих відповідно, тоді, як серед пацієнтів без анемії частота ТБ була 8,8% [19, 24, 93, 123, 127, 128, 134, 154, 183].

В роботі Майорової М.О. та співавторів зазначається, що частота анемії та тромбоцитопенії була більшою у хворих з ВІЛ/ТБ, ніж тільки з ТБ: 76,7% проти 23,6% та 44,8% проти 29,3%. Проте, частіше спостерігався лейкоцитоз, а лейкопенія – в термінальних стадіях захворювання. Подібні дані отримали

Корж О.В. і співавтори. З посиленням імунodefіциту при коінфекції у хворих виявляються також С-реактивний білок, диспротеїнемія зі зниженням альбумінів крові [10, 32, 71, 72, 202]. Означені порушення показників периферичної крові мало вивчені при коінфекції ВІЛ/ПЛТБ. Використання доступних методів досліджень в сукупності з комплексною оцінкою стану пацієнта може бути корисним для діагностики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ на первинному рівні медичної допомоги.

1.4 Сучасні дані щодо лікування хворих на ВІЛ/ПЛТБ

Сучасна терапія коінфекції ВІЛ/ПЛТБ включає обов'язково призначення АРТ разом з протитуберкульозною терапією. У випадку, якщо АРТ ще не почато, першочерговим є лікування ПЛТБ [87, 88, 91, 198, 199].

Лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ проводиться за загальними рекомендаціями відповідно до діючих рекомендацій ВООЗ та протоколів МОЗ України з надання медичної допомоги хворим на ТБ за тими ж принципами, що і для пацієнтів, не інфікованих ВІЛ. Лікування ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією починається препаратами I ряду зі стандартних режимів хіміотерапії згідно клінічної категорії хворих [37, 38, 39, 40, 60, 195, 197, 199]. Схеми лікування такі ж, що і для лікування легеневого ТБ, однак, дані рекомендації щодо коінфекції ВІЛ/ПЛТБ не мають такого надійного підтвердження, як для легеневого ТБ. Призначається прийом рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу протягом 2 місяців (ІФ), в подальшому ще 4 місяці рифампіцину та ізоніазиду (ПФ). Рифампіцин є важливим компонентом терапії, оскільки його прийом зменшує частоту невдач лікування та рецидивів і покращує виживання у ВІЛ/інфікованих хворих. Лікування проводиться фіксованими дозами під безпосереднім спостереженням (DOT) [60, 141, 147, 149, 151, 182].

Тривалість курсу подовжується при лікуванні ТБ кісток та ЦНС. Однак, є дані щодо необхідності подовження курсу АМБТ не тільки при цих формах ТБ, а й при іншій локалізації ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих. Sama JN et al.

(2016) зазначають, що продовження курсу лікування потребували в середньому 100% хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ при ураженні ТБ ЦНС, 89% опорно-рухового апарату, 66% з міліарним ТБ, середня тривалість АМБТ у них склала 58,5 тижнів, 50,3 та 42 тижні відповідно. Крім того, дослідження показали, більш тривалі, ніж 6 місяців схеми лікування рифампіцином зменшує частоту рецидивів при коінфекції ВІЛ/ТБ [91, 124, 141, 151, 167].

При комбінованій терапії слід враховувати взаємодію між лікарськими препаратами, впершу чергу між рифампіцином та інгібіторами протеаз (ПІ) – з ритоновіром чи без нього. Оскільки рифампіцин є сильним індуктором цитохрому Р450, який прискорює метаболізм ПІ, концентрація останніх зменшується, що може стати причиною неефективної АРТ. З цієї причини у при комбінованій терапії хворих з ВІЛ/ТБ не рекомендується поєднувати рифампіцин з ПІ [87, 88, 91, 112]. Схеми АРТ містять 2 препарати з класу нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази та одного з класу ненуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази, з яких перевага надається ефавіренцу [60, 91, 110, 155, 197, 205].

Крім того, для ВІЛ-інфікованих є обов'язкове призначення триметоприм-сульфаметоксазолу протягом всього періоду лікування з метою профілактики пневмоцистної пневмонії [197, 199, 200].

Хворі з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ, як правило, мають імунодефіцит, у зв'язку з чим у них може бути декілька опортуністичних захворювань, які також можуть потребувати лікування. В таких випадках прогноз лікування погіршується [5, 52, 53, 114, 115, 161, 137, 138, 177].

Значне медикаментозне навантаження збільшує ризики виникнення ускладнень токсичного характеру. Частота побічних ефектів при лікуванні коінфекції ВІЛ/ТБ становить від 11% до 50% [27, 55, 56, 142]. У хворих з ВІЛ/ПЛТБ частіше спостерігаються тяжкі прояви ускладнень. За даними Гутинської Л.В. найбільша частка переривань терапії за медичними показаннями – 46%, спостерігалася у хворих з ВІЛ-інфекцією, що мали ПЛТБ. Перерви в лікуванні є небажаними, оскільки створюють загрозу розвитку

резистентності як МБТ, так і вірусу імунодефіциту та прогресування захворювання у пацієнта [16, 27, 43, 53, 56, 66, 67, 145].

Важливим фактором, що впливає на результат лікування ПЛТБ є резистентність збудника ТБ. Нажаль, офіційних даних щодо резистентності МБТ серед ВІЛ-інфікованих в Україні немає. Однак, за даними літератури, серед хворих з ВІЛ/ПЛТБ резистентність МБТ спостерігається рідше, частота її становить 6% - 8%. Частково це може бути пов'язано з тим, що при ПЛТБ рідше вдається отримати кінтуральне підтвердження діагнозу та провести тест на медикаментозну чутливість. Інше пояснення дають Sama JN та Peto NM – меншу частку резистентних випадків вони пояснюють тим, що хворі з ПЛТБ не отримували раніше АМБТ, також, що ПЛТБ частіше пов'язують з реактивацією ендogenous ТБ, а не реінфекцією [88, 160, 167].

АРТ є необхідною складовою у терапії хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ, яка значно покращує результати лікування та виживання хворих, яке підвищується на 44% - 70% в залежності від початкового імунодефіциту і тяжкості ТБ [106, 120, 124, 139, 158, 169]. АРТ відповідно до сучасних рекомендацій призначається якомога швидше після початку АМБТ – протягом перших 8 тижнів, не залежно від рівня CD4-лімфоцитів, однак, не раніше при ураженні ЦНС [88, 110, 155, 195, 197, 205].

У ВІЛ-інфікованих хворих з ПЛТБ, за даними літератури, показники смертності є вищими, ніж у хворих без ВІЛ-інфекції, коливаються в середньому у межах від 18% до 37%. Однак, при генералізованих формах, абдомінальних та ураженні ЦНС смертність залишається дуже високою – 43% - 89% [16, 22, 61, 66, 67, 145, 153, 158, 162].

Для покращення ефективності АРТ у хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ ведеться пошук оптимальних режимів лікування. АРТ на сучасному етапі рекомендується всім хворим з коінфекцією ВІЛ/ТБ, а хворим з імунодефіцитом якомога раніше. Рандомізовані дослідження SAPiT, SAMELIA стосовно лікування коінфекції ВІЛ/ТБ, що проводилися в регіонах Африки та Азії встановили зниження летальності при ранньому (у перші

тижні відносно лікування ТБ) застосуванні АРТ. Дослідженні CAMELIA показало зниження загальної смертності на 36% серед хворих з середнім рівнем CD4-лімфоцитів 25 кл/мкл. В дослідженні SAPiT ризик смерті та прогресування СНІДу зменшувавсі у 5 разів у хворих з кількістю CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл. Проте, в подальших дослідженнях Manosuthi W. et al., (2012); Sinha S et al., (2012); Uthman OA, et al., (2015) не було виявлено переваг у виживанні хворих з CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл при ранньому початку АРТ, серед яких була значна частка хворих з ПЛТБ, при цьому спостерігалася значна кількість ускладнень токсичного характеру та СВІС. Автори виявили зв'язок летальності з наявністю позалегеневого ТБ та визначають необхідність вивчення можливостей покращення результатів лікування цієї категорії хворих [73, 74, 81, 114, 135, 136, 138, 146, 176, 191].

В той же час, у дослідженні Amogne W. et al. (2015) смерність в групі раннього початку АРТ у хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл була вищою – 13,4%, ніж в групі відтермінованого початку АРТ – 5,5%. Lawn SD et al. (2012, 2013) зазначають, що при менш тяжкому імунодефіциті при кількості CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл АРТ може бути відтермінована до завершення інтенсивної фази АМБТ, при цьому не було різниці у виживанні хворих порівняно з раннім початком АРТ, однак був достовірно менший ризик розвитку СВІС [78, 135, 136, 137].

СВІС становить окрему проблему терапії коінфікованих хворих. СВІС визначається як парадоксальний синдром відновлення імунологічної відповіді на успішну АРТ. Проявляється погіршенням стану хворого, гарячкою, збільшенням ЛВ, поширенням або появою нових вогнищ ТБ, маніфестацією інших опортуністичних інфекцій, що не були вчасно діагностовані. Цей синдром не має чітких клінічних та лабораторних критеріїв і скоріше є діагнозом виключення інших причин погіршення стану, а саме невдач терапії, нового інфікування ТБ чи іншими збудниками після періоду покращення. Найбільший ризик розвитку СВІС виникає переважно у перші 3 місяці АРТ у

хворих з низькою кількістю CD4-лімфоцитів та коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ [146, 148, 156, 164].

У хворих з ВІЛ/ПЛТБ зі значним імунодефіцитом СВІС часто має тяжкі прояви і збільшує летальність. За даними Черенько С.О. (2013), Гутинська Л.В. (2009) на тлі АРТ СВІС був діагностований у 51% - 87,5% хворих зі СНІДом та ТБ, що мали низькі, менше 50 кл/мкл, показники CD4-лімфоцитів. За даними Гутинської Л.В. смертність серед хворих, у яких розвинувся СВІС склала майже 50%. За даними Rapose A, (2017), Meintjes G. (2008) СВІС спотерігався у 8-43% хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ. Автори зазначають, що виникнення СВІС збільшував ризик смерті хворих з ВІЛ/ТБ. У дослідженнях Manosuthi W. et al. (2012) виявили високу смертність – 77,8 % серед коінфікованих хворих зі значним імунодефіцитом, у яких розвинувся СВІС на тлі раннього призначення АРТ [53, 58, 66, 67, 146, 148, 164, 176, 206].

При тяжких клінічних симптомах СВІС призначається преднізолон, що дозволяє зменшити прояви запалення та запобігти перериванню курсу терапії. Стосовно терапії преднізолоном висловлюється застереження з приводу його імуносупресивної дії. Bonnet M et al. (2013) спостерігали до 55% смертності серед хворих з ВІЛ/ТБ, які отримували преднізолон при лікуванні СВІС, тоді, як загальна смертність серед хворих з ВІЛ/ТБ, що мали СВІС, в дослідженні склала 9,2%. Автори зазначають, що преднізолон призначався у випадках тяжких клінічних проявів СВІС у хворих з поширеним ТБ та значним імунодефіцитом, тож смертність могла бути пов'язана з тяжкістю коінфекції. У зв'язку з вищесказаним ведеться пошук оптимальних схем терапії, методів управління СВІС, що дасть змогу зменшити ризики виникнення цього синдрому та збільшити шанси на успішне лікування та виживання коінфікованих хворих [16, 29, 36, 47, 82, 92, 165, 181].

Комбінована терапія має ряд особливостей: необхідно враховувати фармакологічну взаємодію препаратів АМБТ та АРТ, певна невизначеність щодо термінів початку АРТ на тлі протитуберкульозної терапії, збільшення частоти побічних ефектів, ризик виникнення СВІС, що можуть призвести до

небажаного переривання лікування, велика кількість препаратів, що потрібно приймати тривалий час, дотримуючись режиму прийому [16, 29, 66, 73, 106, 131, 148].

На результат лікування коінфекції ВІЛ/ПЛТБ впливає не тільки медикаментозне лікування, а й тяжкість коінфекції та преморбідний фон пацієнта. Загально визнаними факторами ризику смерті при коінфекції ВІЛ/ПЛТБ називають імунодефіцит з низькими рівнями CD4-лімфоцитів, генералізований, абдомінальний ТБ, ТБ ЦНС. В окремих роботах автори вказують на наявність анемії, панцитоненії як прогностично несприятливих факторів у лікуванні коінфекції [24, 113, 114, 120, 123, 129, 177].

Аналіз літературних джерел показав, що комбінована терапія коінфекції ВІЛ/ПЛТБ на сьогодні залишається мало вивченою. Переважно в дослідженнях аналіз проводиться стосовно ефективності АРТ відносно різного ступеню імунодефіциту у коінфікованих ВІЛ/ТБ хворих. Немає досліджень щодо ефективності та причин невдач лікування ВІЛ/ПЛТБ, ці хворі, переважно розглядаються як окрема підгрупа, без урахування локалізації та імуних показників. Залишаються невизначеними питання щодо термінів початку АРТ, моніторингу стану хворого у зв'язку з підвищеними ризиками виникнення токсичних реакцій, СВІС, у веденні хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ у сенсі тривалості лікування ПЛТБ, оцінки стану та ефективності терапії. Існуючими керівництвами на сьогодні рекомендується індивідуальний підхід, що, однак, в значній мірі визначається суб'єктивними моментами, зумовленими досвідом та знаннями лікарів [88, 114, 137, 149, 155]. Проблема потребує подальшого вивчення та визначення оптимальних підходів до терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ, об'єктивних орієнтирів щодо прогнозування та оцінки ефективності терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Загальна характеристика дослідження

Дослідження проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом (КМЦ СНІДу) протягом 2013-2017 років.

Дослідження включало ретроспективний аналіз динаміки розвитку ВІЛ-інфекції до початку дослідження та проспективне спостереження протягом 2-х років від початку дослідження як в основній, так і в контрольній групі.

У дослідження ввійшли 148 пацієнтів з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, що спостерігалися та проходили обстеження і лікування в інфекційному відділенні для хворих на ВІЛ/СНІД КМЦ СНІДу: 104 пацієнти основної групи (ОГ) з конфекцією ВІЛ/ПЛТБ та 44 пацієнти контрольної групи (КГ) з ВІЛ-інфекцією в IV-ій клінічній стадії з іншими опортуністичними інфекціями без туберкульозу.

Критерії включення в ОГ: пацієнти з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції з позалегеневим ТБ, підтвердженим лабораторними, та/або морфологічними даними при виключенні активного туберкульозного процесу в легенях.

За визначенням термін «позалегеневий туберкульоз» стосується «будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку туберкульозу з ураженням органів, окрім легень та трахеобронхіальних шляхів, як то плеври, лімфатичних вузлів, органів черевної порожнини, сечостатевого тракту, шкіри, кісток і суглобів та оболонок головного мозку» [37, 39, 40, 200].

Підтвердженим випадком туберкульозу (згідно з Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 УКПМД «Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД» та УКПМД «Туберкульоз», Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.)

вважали випадки з виявленням МБТ в результаті бактеріологічного аналізу — мікроскопії, культуральному дослідженні біологічного зразка, який виявився позитивним та/чи при наявності аномалій на рентгенограмі (наявність деструкції), підтвердження гістологічним методом [37, 40, 188].

Діагноз позалегенового ТБ встановлювався Центральною лікарською консультативною комісією (ЦЛКК) на підставі проведеного комплексного обстеження хворих.

Включення до дослідження тільки підтверджених випадків ТБ пов'язано з тим, що у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ спостерігається як правило просунута стадія імунodefіциту, для якої є характерною поліетіологічність уражень, тобто разом з ТБ можуть виявлятися інші опортуністичні хвороби, такі як CMV- та EBV-інфекції, ураження грибової етіології, токсоплазмоз, а також вірусні гепатити В та С, що потребують лікування. Наявність комплексної патології при невдачах АМБТ може викликати сумнів у достовірності випадку непідтвердженого ПЛТБ.

Контрольну групу склали 44 ВІЛ-інфіковані пацієнти що за період спостереження не мали активного туберкульозу. Критерії включення в КГ: пацієнти з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції без ТБ з опортуністичними хворобами у відповідності до вторинної супутньої патології ОГ. Включалися також пацієнти, що в анамнезі перенесли ТБ, були проліковані та зняті зі спостереження по ТБ за строком.

Критерії виключення з дослідження: наявність на момент діагностики ПЛТБ гострого ураження ЦНС будь-якої етіології, онкологічного процесу; цирозу печінки, серцево-судинної, ниркової недостатності, цукрового діабету у стадії декомпенсації; гострого інфаркт міокарду, гострого розладу мозкового кровообігу, вагітності.

У всіх 148 пацієнтів, що увійшли в дослідження, ВІЛ-інфікування було підтверджено методами імуноферментного аналізу, реакцією імуноблоту («Profі Blot 48»), за необхідності полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) у імунологічній лабораторії КМЦ СНІДу.

2.2 Методи обстеження хворих

Проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження, яке включало огляд, збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження, загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, серологічні, імунобіологічні, мікроскопічні, бактеріологічні, променеві (рентгенологічні, УЗД) дослідження. Вивчалася медична документація хворих: медичні карти стаціонарних хворих (форма первинної облікової документації №003/о), виписки та висновки ЦЛКК з ТМО «Фтизіатрія», медичні карти амбулаторних хворих КМЦ СНІДу.

Всі пацієнти обстежувалися на захворювання, що передаються статевим шляхом, визначали методом ІФА скринінгові маркери гепатитів В та С (HBsAg, antiHCV сумарні), специфічні антитіла до збудників герпесвірусної групи (HSV-1/2, CMV, EBV, VZV), токсоплазмозу, визначення ДНК відповідних збудників за допомогою методики Real-Time PCR.

Моніторинг лабораторних показників проводився відповідно до УКПМД «Ко-інфекція Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД», Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 та «Клінічного протоколу антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків», Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010 р. [37, 38].

Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводилися у відповідних лабораторіях КМЦ СНІДу на базі клінічної лікарні №5 м. Києва.

Для аналізу перебігу ВІЛ-інфекції та оцінки ефективності лікування проводили визначення у периферичній крові абсолютної та відносної кількості CD4-лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії (Epics XL «Becton Coulter», «Egsi 500» «Becton Coulter») у непрямій реакції поверхневої імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл анти-CD45, анти-CD3, анти-CD4, визначали величину вірусного навантаження за допомогою ПЛР. Моніторинг імунологічних показників проводили від моменту встановлення діагнозу туберкульозу, далі кожні 3 місяці протягом не менше 2-х років спостереження.

Клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні дослідження крові проводилися загальноприйнятими методами, раз на тиждень протягом першого місяці при комбінованій терапії АМБТ+АРТ, далі 1 раз на місяць протягом всього періоду лікування ПЛТБ.

Гематологічні показники досліджувалися на аналізаторі «Cell-Dyn 3700sl» фірми «Abbott». Біохімічні дослідження крові з визначенням білірубіну, активності амінотрансфераз, цукру крові, сечовини, креатиніну, рівня загального білку та його фракцій виконувалися на аналізаторі Express-550 фірми Ciba Corning (Великобританія) та Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

Діагностика ТБ проводилася відповідно до УКПМД «Туберкульоз», Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [39].

Виключення легеневого ТБ проводилася на підставі результатів променевих методів та дослідження мокротиння триразово на виявлення КСБ методом мікроскопії за Цілем-Нільсеном, посіву на рідкі середовища на апараті ВАСТЕС та тверде середовище Левенштейна–Йєнсена та молекулярно-генетичним методом GeneXpert MBT/RIF.

Для діагностики позалегеневого ТБ проводився комплекс досліджень з урахуванням ураженого органу відповідно до існуючих протоколів [39, 40]. УЗД проводилося на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON-730 Expert (Німеччина) зі скануванням органів черевної порожнини у режимі 2D-візуалізації.

Проводилися інвазивні методи діагностики для отримання біопсійного матеріалу ураженої тканини з подальшим проведенням цитологічного, мікроскопічного з забарвленням за Цілем-Нільсеном, культурального, гістологічного досліджень. При виявленні в культурі МБТ проводився тест медикаментозної чутливості (ТМЧ). Дослідження проводили в мікробіологічних лабораторіях КМЦ СНІДу, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та лабораторії з мікробіологічної діагностики

туберкульозу Київського міського протитуберкульозного диспансеру (м. Київ, вул. Васильківська, 35).

Отримані результати аналізувалися у двох напрямках:

1. Аналіз клінічних, неспецифічних лабораторних, анамнестичних даних хворих з ВІЛ/ПЛТБ у порівнянні з хворими з ВІЛ-інфекцією IV клінічної стадії.

2. Аналіз результатів комплексної терапії хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ та причин невдач у лікуванні цих пацієнтів.

Для вивчення клініко-лабораторних особливостей коінфекції ВІЛ/ПЛТБ хворі ОГ були розподілені на підгрупи відповідно до локалізації туберкульозного процесу: підгрупа А – 51 (49,0%) хворий з ураженням лімфатичних вузлів (ЛВ); підгрупа Б – 17 (16,4%) хворих з туберкульозом плеври без ураження паренхіми легенів; підгрупа В – 13 (12,5%) хворих з ураженням (КСС) кістково-суглобової системи; підгрупа Г – 23 (22,1%) хворих з множинною локалізацією (МЛ) туберкульозу.

Аналіз ефективності терапії проводився по результатам завершення курсу АМБТ та результатам подальшого дворічного спостереження за хворими. Ефективним лікуванням ПЛТБ у дослідженні вважали завершення повного курсу АМБТ (не залежно від його змін чи особливостей під час проведення). Невдалим лікуванням вважали смерть пацієнта під час проведення АМБТ, виникнення рецидиву ТБ у період дворічного спостереження за хворими після завершення курсу АМБТ. Вивчали вплив на результат терапії вихідних клініко-лабораторних показників, динаміки CD4-лімфоцитів на тлі лікування, особливостей проведення терапії, таких, як наявність перерв, термінів початку АРТ, невдач АРТ (імунологічної, вірусологічної, клінічної), побічних ефектів.

2.3 Моніторинг стану та принципи лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ

Лікування хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ проводилося відповідно до діючих протоколів МОЗ України, рекомендацій ВООЗ по веденню та лікуванню хворих з ВІЛ, та ВІЛ/ТБ [37, 38, 39, 40, 197, 199, 200].

Першочерговим у випадку коінфекції ВІЛ/туберкульоз є лікування туберкульозу, яке розпочинають одразу після встановлення діагнозу ТБ. Лікування ТБ призначається і корегується фтизіатром з узгодженням на ЦЛКК. Визначення схеми лікування відбувається з урахуванням типу випадку ТБ та клінічної категорії хворого на ТБ, корегується відповідно до результатів ТМЧ, результатів попереднього лікування ТБ, динаміки стану пацієнта під час курсу АМБТ. Для лікування ПЛТБ застосовується стандартний режим лікування ТБ, що складається з 4–5-ти протитуберкульозних препаратів I ряду з розрахунком дози препаратів відповідно маси тіла: ізоніазид (H), рифампіцин (R), стрептоміцин (S), етамбутол (E), піразинамід (Z): інтенсивна фаза (ІФ) лікування включає 4 препарати: HRZE або S – 2 місяці (не менше 60 доз); підтримуюча фаза (ПФ) проводиться 2-ма препаратами: HR – 4 місяці щоденно. При ТБ кісток та суглобів схема лікування продовжується: ІФ 5 місяців HRZE, ПФ 4 місяці HR. За певних умов тривалість АМБТ може бути продовжена загалом до 20 місяців.

У нашому дослідженні всі 104 хворих ОГ отримували АМБТ: з них 64 (61,5%) пацієнти отримували стандартну схему – HRZE в ІФ, HR в ПФ, у 40 (38,5%) пацієнта була проведена корекція схеми АМБТ. Причини заміни препаратів були наступні: виявлення резистентності мікобактерій – у 21 (52,5%) хворих, з них у 5 (23,8%) виявлені МБТ з розширеною резистентністю до препаратів I та II ряду; відсутність клінічного покращення на тлі АМБТ стала причиною зміни схеми у 10 (25,0%) хворих і у 9 (22,5%) зміна відбулася внаслідок токсичної або алергічної дії препаратів.

Обов'язковим компонентом лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ є антиретровірусна терапія АРТ [37, 60, 73, 74, 88, 146, 155, 158]. Враховується взаємодія препаратів, впершу чергу рифампіцину та інгібіторів протеаз (ІІІ), при сумісному призначенні яких активність ІІІ зменшується і потребує

збільшення дози. У сучасних схемах АРТ І ряду використовується комбінація з 3-х препаратів: 2 з групи нуклеозидних чи нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) з ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ), з яких перевага надається ефавіренцу, доза якого може бути збільшена до 800 мг на добу пацієнтам з масою тіла більше 60 кг, зважаючи на особливості взаємодії з рифампіцином [60, 77, 78, 79, 89, 197].

За термінами призначення згідно з рекомендаціями ВООЗ, якщо ТБ розвинувся на тлі прийому антиретровірусної терапії, АРТ продовжують з можливим корегуванням, враховуючи взаємодію з протитуберкульозними препаратами. «Наївним» пацієнтам АРТ призначається незалежно від рівня CD4-лімфоцитів, рекомендовані терміни від 2 до 8 тижня АМБТ, за умови задовільної переносимості останньої [37, 38, 40, 47, 60, 88, 191, 197].

АРТ в ОГ отримували 81 (77,9%) хворих, в КГ 39 (88,6%), $p > 0,05$. З препаратів групи НІЗТ у хворих в дослідженні застосовували тенофовір (TDF) + емтрицитабін (FTC), зидовудин (AZT) + ламівудин (ЗТС), абакавір (ABC) + ламівудин (ЗТС) в стандартних дозах, з групи ННІЗТ призначався ефавіренц (EFV) для хворих ОГ, в КГ 8 (20,5%) отримували лопінавір/ритонавір (Lpv/rtv) з групи інгібіторів протеаз (ІІ).

В таблиці 2.1 наведені препарати АРТ, що застосовувалися для лікування ВІЛ-інфікованих хворих в дослідженні.

Таблиця 2.1

Препарати АРТ для лікування хворих з ВІЛ в ОГ та КГ

Група препаратів	Препарати АРТ	Основна група n=81(77,9%)	Контрольна група N=39(88,6)	p
НІЗТ	TDF+FTC	49 (60,5%)	24 (61,5%)	$p > 0,05$
	AZT+ЗТС	24 (29,6%)	12 (30,8%)	$p > 0,05$
	ABC+ЗТС	8 (9,9%)	3 (7,7%)	$p > 0,05$
ННІЗТ	EFV	81 (100,0%)	31 (79,5%)	$p < 0,05$
ІІ	Lpv/rtv	0 (0,0%)	8 (20,5%)	$p < 0,05$

Як видно з таблиці 2.1 АРТ в ОГ та КГ не відрізнялася за комбінацією НІЗТ, частіше в КГ призначали Lpv/rtv з групи ІІІ.

Згідно УКПМД «Туберкульоз» з метою профілактики пневмоцистної пневмонії та токсоплазмозу хворі отримували ко-тримоксазол у дозі 960 мг/добу (160 мг триметоприму + 800 мг сульфаметаксазолу). Пацієнти з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 клітин/мкл з метою профілактики атипового мікобактеріозу отримували азитроміцин в дозі 1200 мг в середину 1 раз на тиждень. З метою профілактики орофарингеального кандидозу, криптококозу призначали флуконазол 100 мг на добу всередину.

Патогенетичне лікування призначалося відповідно до характеру та виразності клінічних проявів. Пацієнти з ПЛТБ отримували комплекс вітамінів групи В, при вираженому інтоксикаційному синдромі проводилася дезінтоксикаційна терапія сольовими розчинами, при виникненні порушень функції печінки призначалися препарати гепатопротективної дії у терапевтичних дозах – глутаргін, адеметіонін (гептрал), L-орнітин-L-аспартат; ентеросорбенти (ентеросгель); проводилася корекція анемії з застосуванням фолієвої кислоти, препаратів заліза, однокрупної еритроцитарної маси. При ТБ хребта, ТБ перикарду, при розвитку СВІС призначали глюкокортикостероїди – преднізолон в дозах від 0,5 мг/кг/добу.

2.4 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Для оцінки кількісних ознак використовувалися n , середнє арифметичне (M), похибку середньоарифметичної (m), мінімум та максимум, стандартна похибка середньої ознаки. Для категоріальних змінних — кількість, показник частоти їх прояву (%). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками використовували коефіцієнт Пірсона з поправкою Йетса або точним критерієм Фішера, в залежності від передумов аналізу.

Для аналізу даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих використовували параметричні методи. При нормальному розподілі варіаційного ряду статистичну значимість середніх та відносних величин визначали по t-критерію Ст'юдента, при нерівномірному розподілі по критеріям Фішера та Хі-квадрат. Рівень статистичної значущості p приймався $<0,05$. Статистична обробка проводилася з використанням пакету програм Microsoft Excel 2010 та STATISTICA®forWindows6.0» (Stat.SoftInc., № PCCR435 D839841NAF7).

2.5 Загальна характеристика обстежених хворих

В дослідження увійшли 148 пацієнтів: 104 з ВІЛ/ПЛТБ склали основну групу (ОГ), 44 – контрольну групу (КГ).

За типом туберкульозного процесу пацієнти ОГ розподілилися наступним чином: вперше діагностований ТБ (ВДТБ) у 93 (89,4%), рецидив ТБ (РТБ) у 11 (10,6 %).

Підтвердження діагнозу ПЛТБ виявленням МБТ мали 80 (76,9%) пацієнтів, з яких у 75 (93,8%) мікроскопічно, у 42 (52,5%) виділенням культури МБТ. Резистентність МБТ за допомогою ТМЧ було виявлено у 21 пацієнта, що склало 20,2% від усіх пацієнтів ОГ та 50,0% серед випадків з культуральним підтвердженням ПЛТБ. ПЛР застосовувалася дуже обмежено по ряду причин, позитивний результат був у 13(16,2%) випадках. Гістологічно підтвердження діагнозу ПЛТБ мали 48 (46,2%) пацієнтів ОГ. Деструктивні зміни були виявлені у 38 (36,5%) пацієнтів.

Антропометричні та анамнестичні дані, що характеризують хворих ОГ та КГ представлені в таблиці 2.2.

В ОГ було 67 (64,4%) чоловіків та 37 (35,6%) жінок. Вік пацієнтів ОГ становив від 21 до 66 років, середній вік склав $36,5 \pm 0,77$ років. Серед пацієнтів КГ було 27 (61,4%) чоловіків та 17 (38,6%) жінок. Вік пацієнтів КГ коливався від 23 до 65 років, середній вік склав $36,4 \pm 1,21$ років. Достовірних відмінностей за статтю та віком між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Антропометричні та анамнестичні дані хворих з ВІЛ-інфекцією, що увійшли в дослідження

Характеристика груп		Основна група n=104	Контрольна група n=44	p
Стать	Чоловіки	67 (64,4%)	27 (61,4%)	p>0,05
	жінки	37 (35,6%)	17 (38,6%)	p>0,05
Вік, роки		36,5±0,77	36,4±1,21	p>0,05
Черговість виявлення	Першим ВІЛ	89 (85,6%)	32 (72,7%)	p>0,05
	Першим ПЛТБ/ОХ	15 (14,4%)	12 (27,3%)	p>0,05
Тривалість спостереження по ВІЛ до ПЛТБ/ОХ, роки		3,8±0,42 n=50(48,1%)	4,4±0,87 n=15(34,1%)	p>0,05

У більшості пацієнтів обох груп першою була діагностовано ВІЛ-інфекція: 89 (85,6%) хворих ОГ та 32 (72,7%) КГ (p>0,05). Першим було діагностовано ПЛТБ у 15 (14,4%) хворих в ОГ, ОХ – у 12 (27,3%) хворих КГ (p>0,05). ВІЛ-інфекція вперше була діагностовано уже у термінальній стадії у 54 (51,9%) хворих ОГ та 25 (56,8%) КГ. Наведені дані свідчать про пізню діагностику ВІЛ-інфекції у хворих обох груп.

На диспансерному обліку по ВІЛ-інфекції до включення в дослідження протягом різного терміну – від 3 місяців до 10 років: в ОГ 50 (48,1%) хворих, середня тривалість нагляду по ВІЛ-інфекції у них становила 3,8±0,42 роки, в КГ хворих, що спостерігалися до включення в дослідження було 17 (38,6%), p>0,05, середня тривалість нагляду по ВІЛ – 4,4±0,87 роки, p>0,05.

Епідемічні дані щодо ВІЛ-інфекції та ТБ представлені в табл. 2.3.

За вірогідним шляхом зараження ВІЛ-інфекцією хворі розподілилися наступним чином: в ОГ переважав парентеральний шлях інфікування через вживання наркотичних речовин – 61 (58,6%), статевий шлях – 43 (41,4%), в КГ переважали хворі зі статевим шляхом інфікування – 25 (56,8%), парентеральний шлях (вживання наркотичних речовин) мав місце у 19 (43,2%)

пацієнтів. Однак, достовірної різниці між групами не було, $p > 0,05$. В ОГ достовірно рідше спостерігалось інфікування ВІЛ через гомосексуальні стосунки – у 3 (2,9%) проти 6 (13,6%) хворих в КГ, $p < 0,05$.

Таблиця 2.3

Епідеміологічні дані хворих з ВІЛ, що увійшли в дослідження

Параметр		Основна група		Контрольна група		p
		n	%	n	%	
шлях інфікування ВІЛ	Парентеральний шлях інфікування	61	58,6	19	43,2	$p > 0,05$
	Статевий шлях інфікування	43	41,4	25	56,8	$p > 0,05$
	гетеросексуальний	40	38,5	19	43,2	$p > 0,05$
	гомосексуальний	3	2,9	6*	13,6	$p < 0,05$
Контакт по ТБ		16	15,4	4	9,1	$p > 0,05$
Пролікований ТБ в анамнезі		11	10,5	5	11,4	$p > 0,05$
Перебування в місцях позбавлення волі		18	17,3	5	11,4	$p > 0,05$
Замісна терапія		10	9,6	4	9,1	$p > 0,05$
Зловживання алкоголем		11	10,6	8	18,2	$p > 0,05$

Примітка. * – відхилення достовірно щодо групи контролю, $p < 0,05$.

Достовірної різниці між ОГ та КГ у частоті хворих, що отримували замісну підтримувальну терапію (ЗПТ) наркотичної залежності (10 (9,6%), в КГ – 4 (9,1%) хворих, $p > 0,05$), надмірному вживанні алкоголю (11 (10,6%) хворих, в КГ – 8 (18,2%), $p > 0,05$), також по наявності контакту по ТБ (16 (15,4 %) проти 4 (9,1%), $p > 0,05$), пролікованого ТБ в анамнезі (11 (10,5 %) проти 5 (11,4%), $p > 0,05$), перебуванні у місцях позбавлення волі (18 (17,3 %) проти 5 (11,4 %), $p > 0,05$) не встановлено.

ВІЛ-асоційовані та супутні захворювання, що спостерігалися у хворих, що увійшли в дослідження наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

ВІЛ-асоційовані захворювання та супутня патологія у хворих, що увійшли до дослідження

Захворювання		Основна група		Контрольна група		p
		n	%	n	%	
▪Герпесвірусна хронічна інфекція		41	39,4	30*	68,2	p<0,001
Структура герпесвірусної інфекції	▪CMV	24	58,5	19	63,3	p>0,05
	▪HSV	9	22,0	12	40,0	p>0,05
	▪VZV	4	9,8	2	6,7	p>0,05
	▪EBV	13	31,7	7	23,3	p>0,05
	▪Герпесвірусна інфекція мікст	8	19,5	9	30,0	p>0,05
▪Активна герпесвірусна інфекція		35	33,7	15	34,1	p>0,05
Вірусні гепатити		66	63,5	28	63,6	p>0,05
Етіологія ВГ	НСV	52	50,0	20	45,5	p>0,05
	HBV	3	2,9	4	9,1	p>0,05
	НСV+HBV	11	10,6	4	9,1	p>0,05
Токсичний гепатит		47	45,2	23	52,3	p>0,05
▪Кандидоз		90	86,5	39	88,6	p>0,05
▪Кандидоз розповсюджений		16	15,4	6	13,6	p>0,05
Криптококоз		1	0,96	3	6,8	p>0,05
Токсоплазмоз		13	12,5	7	15,9	p>0,05
Пневмоцистна пневмонія		4	3,8	6	13,6	p>0,05
Хронічний бронхіт		21	20,2	16	36,4	p>0,05
Ураження нирок (у т.ч. нефропатія)		27	26,0	14	31,8	p>0,05
Анемія		70	67,3	23	52,3	p>0,05
Кахексія		33	31,7	15	34,1	p>0,05

Примітка:

1. ▪ – дані не сумуються між собою до 100%;
2. * – достовірна статистична різниця між даними ОГ та КГ.

Найбільш поширеною інфекцією у хворих в обох групах виявився кандидоз – 90 (86,5 %) в ОГ та 39 (88,6 %) в КГ, хронічні вірусні гепатити – 66 (63,5%) в ОГ та 28 (63,6%) в КГ, в етіологічній структурі яких переважав гепатит С, токсичний гепатит було діагностовано у 47 (45,2%) хворих в ОГ та 23 (52,3%) в КГ). Виявилися поширеними асоційовані з ВІЛ-інфекцією стани - анемія (70 (67,3%) в ОГ та 23 (52,3%) в КГ) та кахексія (33 (31,7%) та 15 (34,1%) у КГ), ураження нирок (27 (26,0%) проти 14 (31,8%) в КГ), $p > 0,05$

Як видно з таблиці 2.4, статистичної різниці між частотою виявлення опортуністичних захворювань в ОГ та КГ не виявлено. Хронічна герпесвірусна інфекції достовірно частіше була у хворих КГ (30 (68,2%) проти 41 (39,4%) в ОГ, $p < 0,001$). Однак, у частоті активної (загострення) герпесвірусної інфекції між ОГ та КГ не було – 35 (33,7 %) та 15 (31,1%), $p > 0,05$. Слід зазначити, що в обох групах переважно реєструвалася CMV-інфекція – 24 (58,5 %) випадки в ОГ та 19 (63,3 %) в КГ, статистичної різниці між частотою CMV-інфекція в групах не було ($p > 0,05$).

ОГ та КГ не мали суттєвої статистичної різниці та були співвставні за віком, статтю, спектром та частотою опортуністичної патології. Не встановлено достовірної різниці у основних шляхах передачі, частоті наркологічного анамнезу, контакту по ТБ чи наявності ТБ в анамнезі.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ПОЗАЛЕГЕНЕВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

3.1 Клінічна характеристика хворих на ВІЛ-інфекцію

Предметом дослідження були показники клініко-лабораторних та інструментальних досліджень та їх динаміка у хворих з конфекцією ВІЛ/ПЛТБ на тлі комплексної терапії.

Була проаналізована частота виникнення основних симптомів і синдромів та її порівняння між ОГ хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ локалізацією та групою контролю.

Локації туберкульозного ураження у хворих ОГ представлені на рис. 3.1.

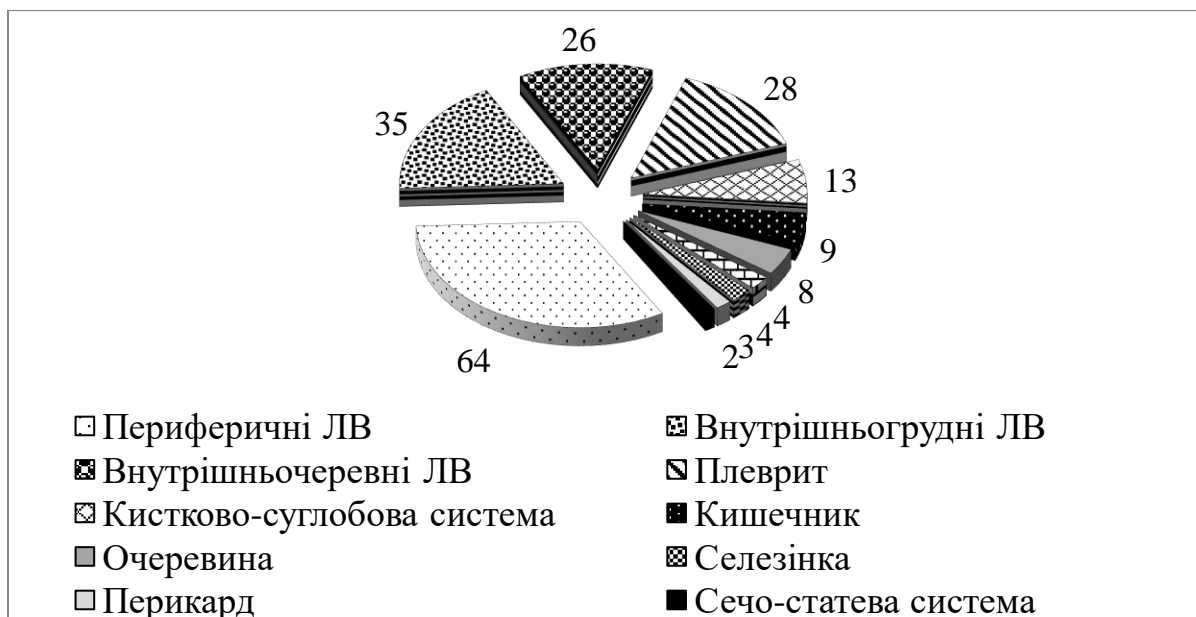


Рис. 3.1 Локалізація позалегенових туберкульозних уражень у хворих основної групи

Найчастіше виявлялось туберкульозне ураження лімфатичних вузлів (ЛВ) – у 72 пацієнтів (69,2%): периферичних ЛВ – у 64 (61,5%) хворих, та внутрішньогрудних і внутрішньочеревних ЛВ – у 35 (33,7%) і 26 (25,0%) хворих відповідно. У 28 (26,9%) хворих спостерігався туберкульозний плеврит без ураження тканини легенів. Туберкульозне ураження кісток та суглобів

спостерігалось у 13 (12,5%) хворих: у 10 – ураження хребта, у двох – грудини та/або ребер, ще у однієї хворої – кульшового суглобу. У 9 (8,7%) хворих діагностовано туберкульоз кишечника, у 8 (7,7%) – ТБ очеревини. По 4 (3,8%) випадки спостерігався ураження печінки та селезінки, у 3 (2,9%) – ТБ перикарду, а у 2 (1,9%) – ураження сечостатевої системи у вигляді туберкульозного орхіту і туберкульозу нирки. Слід зазначити, що у 23 (22,1%) хворих, які склали підгрупу хворих з множинною локалізацією ПЛТБ, означені локації не були ізольовані, а комбінувалися з між собою і даний графік відображає лише частоту ураження того чи іншого органу.

Клінічна картина ВІЛ-інфекції та туберкульозу мають спільні риси – гарячку, інтоксикаційний та астено-вегетативний синдром, лімфаденопатію, втрату ваги. Проте поєднання туберкульозу і ВІЛ-інфекції на тлі просунутого імунодефіциту надає перебігу обох хвороб певних особливостей, виявлення яких може сприяти покращенню діагностики та лікування.

Інтоксикаційний та астено-вегетативний синдроми оцінювалася за наявності загальної слабкості, погіршення сну, головного болю, погіршення апетиту, характером та висотою температури тіла, пітливістю, блідості шкіри. Окремо оцінювалася втрата маси тіла, як одна з типових ознак як ВІЛ-інфекції, так і ТБ. Проводився аналіз органних уражень: бронхо-легеневого синдрому, ураження лімфатичної системи оцінювалася по наявності збільшення периферичних лімфатичних вузлів та їх пальпаторних властивостей, внутрішньогрудної та внутрішньочеревної лімфаденопатії, збільшення та ураження селезінки, збільшення печінки, наявність больового синдрому, дисфункції кишечника, ураження кістково-суглобової системи за наявністю больового синдрому. Оцінка змін внутрішніх органів проводилася з використанням методів візуалізації (рентгенографії, КТ, УЗД).

3.1.1 Характеристика інтоксикаційного та астено-вегетативного синдрому

Основні клінічні симптоми, що являються проявом інтоксикації и астенії наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Клінічні прояви у хворих основної та контрольної груп

Клінічні прояви	Основна група n= 104		Контрольна група, n= 44		p
	n	%	n	%	
Середня тривалість хвороби до встановлення діагнозу (тижні)	10,9±0,8 ***		3,8±0,3		p<0,001
Гострий почато хвороби	43	41,3	34***	77,3	p<0,001
Поступовий початок	61*	58,7	10	22,7	p<0,05
Фебрильна гарячка	81	77,9	32	72,7	p>0,05
Субфебрильна гарячка	23	22,1	12	27,3	p>0,05
Періодична гарячка	64***	61,5	13	29,5	p<0,001
Постійна гарячка	40	38,5	31***	70,5	p<0,001
Загальна слабкість	104	100	44	100	p>0,05
незначна	2	1,9	2	4,5	p>0,05
помірна	35	33,7	20	45,5	p>0,05
виражена	55	52,9	22	50	p>0,05
дуже виражена	12*	11,5	0	0	p<0,05
Погіршення сну	41	39,4	16	36,4	p>0,05
Головний біль	61	58,7	33	75,0	p>0,05
Погіршення апетиту	85	81,7	40	90,9	p>0,05
Блідість шкіри	73**	70,2	16	36,4	p<0,01
Пітливість	86**	82,7	19	43,2	p<0,01
незначна	15	17,5	19**	100	p<0,01
помірна	45***	52,3	0	0	p<0,001
виражена	26**	30,2	0	0	p<0,01
Зниження маси тіла за період хвороби	104**	100	40	90,9	p<0,01
Середня втрата віги (кг)	9,7±0,4		4,02±0,37		p<0,001
до 10 %	29	27,9	34**	85,0	p<0,001
10-20%	62***	59,6	6	15,0	p<0,001
більш 20%	13*	12,5	0	0	p<0,05

Примітки. Відхилення достовірно щодо групи контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 3.1, тривалість хвороби до встановлення діагнозу була достовірно більшою у хворих ОГ – $10,9 \pm 0,8$ тижнів ($Me=9$, $Mo=9$) проти $3,8 \pm 0,3$ тижнів ($Me=3,5$, $Mo=2$) в КГ ($p < 0,001$). При цьому гострий початок хвороби достовірно частіше спостерігався в КГ – 34 (77,3%) проти 43 (41,3%), тоді, як у хворих ОГ достовірно частіше мав місце поступовий початок – 61 (58,7%) проти 10 (22,7%), $p < 0,001$. У всіх хворих протягом хвороби спостерігалось підвищення температури тіла. По висоті гарячки групи не мали відмінностей, однак за характером температури в ОГ достовірно частіше реєструвалася інтермітуюча (чи періодична) гарячка – 64 (61,5%), в КГ – 13 (29,5%), $p < 0,001$. Для хворих КГ характерним був постійний характер температури – 31 (70,5%) проти 40 (38,5%) в ОГ, $p < 0,001$.

Такі симптоми, як загальна слабкість, головний біль, погіршення апетиту притаманні більшості хворих на ВІЛ-інфекцію, незалежно від наявності ПЛТБ, а частота їх спостереження в ОГ та КГ не мали статистично достовірної різниці ($p > 0,05$). Однак, дуже виражена слабкість, що навіть обмежує активність хворого, зі статистично достовірною різницею частіше спостерігалась у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ – у 12 (11,5%) пацієнтів ($p < 0,05$). Погіршення сну, апетиту спостерігалось з однаковою частотою в обох групах, $p > 0,05$. Блідість шкіри спостерігалась у 73 (70,2%) хворих ОГ і лише у 16 (36,4%) хворих КГ, різниця статистично достовірна, $p < 0,01$.

Пітливість спостерігалась достовірно частіше в ОГ – у 86 (82,7%) хворих і значно рідше у хворих КГ – 19 (43,2%), $p < 0,01$. Також було проаналізовано інтенсивність цього симптому та було встановлено, що у хворих КГ пітливість була незначною. В той же час, хворі ОГ мали помірну (45, (52,3%)) або виражену (26, (30,2%)) пітливість і часто самі вказували на її наявність ($p < 0,01$).

Зниження маси тіла за період хвороби мали всі 104 хворих ОГ та переважна більшість КГ – 40 (90,9%), проте різниця виявилася статистично достовірною, ($p < 0,05$). Середня втрата ваги в ОГ коливалась від 4 до 26 кг, складала в середньому за період хвороби $9,7 \pm 0,4$ кг ($M_e = 9$, $M_o = 9$), що було достовірно більшим, ніж в КГ, де втрата ваги коливалась від 1 до 12 кг і в середньому складала $4,0 \pm 0,4$ ($M_e = 3$, $M_o = 2$), $p < 0,001$.

Достовірно частіше у хворих КГ втрата ваги не перевищувала 10% від маси тіла ($p < 0,01$), в той же час втрата ваги більш, ніж 10% ($p < 0,001$) і, навіть, 20% ($p < 0,05$) спостерігалась у хворих ОГ.

Таким чином, пітливість та втрата ваги розрізнялися не лише частотою спостереження, але й ступенем виразності у хворих ОГ та КГ.

3.1.2 Характеристика лімфаденопатії

Збільшення лімфатичних вузлів (ЛВ) є типовою клінічною ознакою як для ВІЛ-інфекції, так й для туберкульозу. Ми проаналізували основні прояви лімфаденопатії у хворих ОГ та КГ, результати наведені в табл. 3.2.

Більшість хворих обох груп мали збільшення ЛВ, однак достовірно частіше лімфаденопатія реєструвалася у хворих ОГ – 103 (99,0%) проти 39 (88,6%) в КГ, $p < 0,05$, генералізована лімфаденопатія достовірно частіше спостерігалася у хворих КГ – 36 (92,3%) проти 76 (73,8%) в ОГ, $p < 0,05$. ОГ характеризувалася достовірно частішим збільшенням однієї групи периферичних ЛВ (40 (40,0%) проти 3 (20,0%), $p < 0,05$) та асиметричністю лімфаденопатії (78 (78,0%) проти 10 (25,6%), $p < 0,001$).

Пальпаторно периферичні ЛВ визначалися з однаковою частотою в обох групах (ОГ – 100 (96,2%), КГ – 39 (88,6%), $p > 0,05$), але в КГ достовірно частіше було збільшення декількох груп периферичних ЛВ – 36 (92,3%), в ОГ – 63 (63,0%), $p < 0,001$, ОГ характеризувалася достовірно частішим збільшенням однієї групи периферичних ЛВ (40 (40,0%) проти 3 (20,0%), $p < 0,05$) та асиметричністю ЛП (78 (78,0%) проти 10 (25,6%), $p < 0,001$).

Таблиця 3.2

Клінічні прояви лімфаденопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію

групи		Основна група n= 104		Контрольна група n= 44		p
		n	%	n	%	
Клінічні прояви ЛП						
Лімфаденопатія		103*	99,0	39	88,6	p<0,05
Генералізована лімфаденопатія (2 й більш груп лімфовузлів)		76	73,8	36	92,3	p<0,05
Периферична лімфаденопатія		100	96,2	39	88,6	p>0,05
Збільшення 2-х та більше груп периферичних ЛВ		63	63,0	36*	92,3	p<0,001
Збільшення однієї групи ЛВ		40*	40,0	3	20,5	p<0,05
Асиметричне збільшення ЛВ		78*	78,0	10	25,6	p<0,001
Розмір лімфовузлів до 10 мм		22	22,0	25*	64,1	p<0,001
10-20мм		35	35,0	12	30,8	p>0,05
більш 20мм		26*	26,0	2	5,1	p<0,01
більш 30мм		17*	17,0	0	0	p<0,05
Локалізація ЛВ	пахвові	67	67,0	35*	89,7	p<0,01
	шийні	63	63,0	22	56,4	p>0,05
	підщелепні	4	4,0	4	10,3	p>0,05
	надключичні	16*	16,0	0	0,0	p<0,05
	пахові	19	19,0	14*	35,9	p<0,05
Конгломерати ЛВ		9	9,0	0	0	p>0,05
Болючість/чутливість ЛВ		54*	54,0	5	12,8	p<0,001
Щільність ЛВ		24*	24,0	2	5,1	p<0,05
Гіперемія шкіри над ЛВ		29*	29,0	2	5,1	p<0,01
Збільшення внутрішніх ЛВ		69*	67,0	6	15,4	p<0,001
Асиметричність внутрішніх ЛВ		31*	44,9	0	0	p<0,05
внутрішньогрудні		31**	30,1	3	7,7	p<0,01
внутрішньогрудні та внутрішньочеревні		22*	21,4	2	5,1	p<0,05
внутрішньочеревні		16*	15,5	1	2,6	p<0,05

Примітка. * – статистично достовірна різниця з групою контролю.

У хворих КГ частіше визначалась мікроаденопатія з розміром ЛВ до 10 мм у 25 (64,1%) хворих проти 22 (22,0%) хворих ОГ, ($p < 0,001$), а у хворих ОГ навпаки достовірно частіше спостерігалось збільшення ЛВ більш, ніж 20 мм та ніж 30 мм (26 (26,0%) хворих проти 2 (5,1%) хворого КГ, $p = 0,006$), та 17 (17,0%) хворих проти відсутності таких хворих в КГ відповідно ($p < 0,05$).

У хворих ОГ достовірно частіше було ураження надключичних ЛВ – 16 (16,0%), в КГ не спостерігалось, $p < 0,05$, а у хворих КГ – збільшення пахових $p < 0,01$ та пахових ЛВ, $p < 0,05$. Статистична різниця між групами виявлена у частоті болючості ЛВ при пальпації (у 54 (51,9%) хворих ОГ проти 5 (12,8%) в КГ, $p < 0,001$), щільності (у 16 (15,4%) проти 2 (5,1%)), та наявності гіперемії шкіри над ЛВ – у 29 (27,9%) хворих проти 2 (5,1%), $p < 0,01$.

Також у хворих ОГ частіше спостерігалось збільшення внутрішніх ЛВ (у 69 (67,0%) проти 6 (15,4%) хворих КГ, $p < 0,001$), їх асиметричне збільшення (31 (44,9%) проти 0, $p < 0,05$), достовірно частіше спостерігалось збільшення внутрішньогрудних (31 (30,1%) проти 3 (7,7%), $p < 0,01$), внутрішньочеревних ЛВ (16 (15,5%) проти 1 (2,6%), $p < 0,05$) та внутрішніх ЛВ в обох порожнинах (22 (21,4%) проти 2 (5,1%), $p > 0,05$).

3.1.3 Характеристика уражень органів грудної та черевної порожнини

Респіраторний синдром у вигляді кашлю, відходження мокротиння, аускультативних змін, болю в грудній клітці тощо, за умови виключення легеневого ТБ, може бути обумовлений наступними причинами: ТБ плеври, загострення хронічного бронхіту, пневмоцистною пневмонією, внутрішньогрудною лімфаденопатією, в КГ також спричинена банальними збудниками тощо.

Везикулярне, жорстке чи ослаблене дихання, плеврит, біль в грудній клітці спостерігались з однаковою частотою у хворих ОГ та КГ, ($p > 0,05$), але в КГ достовірно частіше реєструвалися хрипи – 20 (45,5%) проти 14 (13,5%), $p < 0,001$, та задишка (26, (9,1%) проти 36, (34,6%) в ОГ), $p < 0,01$.

У переважної кількості хворих обох груп спостерігався кашель (81 (77,9%) та 35 (79,5%), $p>0,05$). Статистично достовірної різниці виявлена в оцінці особливостей кашлю: в ОГ частіше спостерігався непродуктивний кашель – 65 (80,2%), в КГ 14 (40,0%), $p<0,001$, в КГ навпаки, переважав кашель з відходженням мокротиння – 21 (60,0%) проти 16 (19,8%), $p<0,001$, частіше був інтенсивним, вираженим (за вербальною шкалою) – 9 (20,5%) в КГ проти 14 (13,5%) в ОГ, $p<0,001$.

Таблиця 3.3

Частота проявів респіраторного синдрому у хворих на ВІЛ-інфекцію

Клінічні прояви		Основна група n= 104		Контрольна група n= 44		p
		n	%	n	%	
кашель		81	77,9	35	79,5	$p>0,05$
Характеристика кашлю	непродуктивний	65*	80,2	14	40,0	$p<0,001$
	продуктивний	16	19,8	21*	60,0	$p<0,001$
	слабкий	39	48,1	11	31,4	$p>0,05$
	помірний	39	48,1	15	42,9	$p>0,05$
	виражений	3	3,7	9*	25,7	$p<0,05$
везикулярне дихання		22	21,2	8	18,2	$p>0,05$
жорстке дихання		82	78,8	36	81,8	$p>0,05$
ослаблене дихання		40	38,5	14	31,8	$p>0,05$
плеврит		28	26,9	6	13,6	$p>0,05$
хрипи		14	13,5	20*	45,5	$p<0,001$
задишка		36	34,6	26*	59,1	$p<0,01$
біль в грудній клітці		30	28,8	8	18,2	$p>0,05$

Примітка. * – статистично достовірної різниці з групою контролю.

Зміни з боку органів черевної порожнини у хворих на ВІЛ-інфекцію можуть бути спричинені цілою низкою чинників: впливом вірусу імунодефіциту (дистрофічні зміни слизової оболонки кишечника з

порушенням всмоктування), опортуністичними захворюваннями (герпесвірусної, грибової, туберкульозної етіології тощо), банальними кишковими інфекціями, порушенням функції печінки, пов'язаними з гепатитами вірусного та токсичного генезу. Деякі симптоми, що спостерігались у хворих, мають комбінований патогенез і можуть бути проявом як синдрому органних уражень, так і інтоксикації (погіршення апетиту). Ми проаналізували частоту клінічних проявів ураження органів черевної порожнини, які наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Частота проявів уражень органів черевної порожнини у хворих на ВІЛ-інфекцію

Клінічні прояви	Основна група n= 104		Контрольна група, n= 44		p
	n	%	n	%	
Погіршення апетиту	85	81,7	40	90,9	p>0,05
збільшення печінки	96	92,3	43	97,7	p>0,05
1-2 см	37	38,5	23	53,5	p>0,05
3-4 см	56	58,3	20	46,5	p>0,05
> 5 см	3	3,1	0	0	p>0,05
Збільшення селезінки	70	67,3	26	59,1	p>0,05
Гепатолієнальний синдром	69	66,3	26	59,1	p>0,05
Біль в животі	26	25,0	9	20,5	p>0,05
Послаблення стільця	19	18,3	5	11,4	p>0,05
Закреп	7	6,7	2	4,5	p>0,05
Асцит	12	11,5	2	4,5	p>0,05

У хворих обох груп найчастіше без достовірної статистичної різниці спостерігалися збільшення печінки та селезінки, рідше - біль у животі та дисфункція кишечника. Асцит був виявлений лише у 12 (11,5%) в ОГ проти 2 (4,5%) в КГ, що також не мало достовірної різниці, p>0,05. Найчастішою

причиною болю в животі у хворих обох груп було загострення супутніх хронічних хвороб – холециститу, панкреатиту, гастродуоденіту та виразкової хвороби. Крім цього, у 9 (8,7%) хворих основної групи біль в животі була пов'язана з ТБ кишечника та очеревини.

Таким чином, для хворих з ВІЛ/ПЛТБ менш притаманні такі об'єктивні ознаки ураження дихальної системи, як наявність хрипів в легенях, задишки, продуктивний виражений кашель, що може бути зумовлено супутньою патологією, зокрема хронічним бронхітом, внутрішньо грудною лімфаденопатією. Зміни з боку органів черевної порожнини спостерігались з однаковою частотою в ОГ та КГ, найчастіше у обох групах мало місце збільшення печінки та селезінки.

3.2 Клінічні прояви позалегенового туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією залежно від локації процесу

Клінічні прояви ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих можуть варіювати в широких межах в залежності від локалізації процесу. У коінфікованих хворих ПЛТБ проявлявся ураженням як одного органу чи системи, так і декількох систем з поліорганним ураженням. Відповідно до локалізації туберкульозного процесу було відокремлено чотири підгрупи в ОГ хворих з ВІЛ/ПЛТБ: підгрупа А – 51 (49,0%) хворий з ураженням лімфатичних вузлів (ЛВ) (внутрішніх та периферичних лімфатичних вузлів, селезінки); підгрупа Б – 17 (16,4%) хворих з туберкульозом плеври без ураження паренхіми легенів; підгрупа В – 13 (12,5%) хворих з ураженням кістково-суглобової системи (КСС); підгрупа Г – 23 (22,1%) хворих з множинною локалізацією туберкульозу (МЛ).

3.2.1 Аналіз анамнестичних даних

Були проаналізовані анамнестичні дані та клінічні прояви інтоксикаційного синдрому, наявність органних уражень, больового синдрому у хворих з ВІЛ/ПЛТБ відповідно до локалізації ПЛТБ у порівнянні з КГ хворих з ВІЛ-інфекцією без ПЛТБ. Дані представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Анамнестичні дані та клінічні прояви підгруп хворих з коінфекцією
ВІЛ/ПЛТБ у порівнянні з контрольною групою**

групи	Контрольн а група n= 44 2		Підгруп А n= 51 (49,0%) 3		Підгрупа Б n=17 (16,4%) 4		Підгрупа В n= 13 (12,5%) 5		Підгрупа Г n= 23 (22,1%) 6		
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Клінічні прояви 1											
Середня тривалість хвороби до встановлення діагнозу (тижні)	3,8±0,3		8,8±0,7*		9,5±1,1*		27,8±4,4*		11,4±1,6*		
Середній вік (роки)	36,4±1,21		37,2±1,1		37,5±2,1		33,7±5,9		36,0±1,6		
стать	чоловіки	27	61,4	35	68,6	6	35,3	10	76,9	16	69,6
	жінки	17	38,6	16	31,4	11	64,7	3	23,1	7	30,4
Пролікований ТБ в анамнезі	5	11,4	5	9,8	0	0,0	4	30,8	2	8,7	
Вживання наркотичних речовин	19	43,2	29	56,9	9	52,9	12*	92,3	11	47,8	
Померли за час спостереження	8	18,2	19*	37,3	8*	47,1	1	7,7	16*	69,6	
Рецидиви після основного курсу терапії	11	25,0	6	11,8	2	11,8	4	30,8	5	21,7	
Гострий початок хвороби	34	77,3	16*	31,4	15	88,2	1*	7,7	11*	47,8	
Поступовий початок хвороби	10	22,7	35*	68,6	2	11,8	12*	92,3	12*	52,2	
Фебрильна гарячка	32	72,7	41	80,4	17*	100, 0	5*	38,5	18	78,3	
періодична гарячка	13	29,5	33*	64,7	14*	82,4	5	38,5	12	52,2	
Постійна гарячка	31	70,5	18*	35,3	3*	17,6	8	61,5	11	47,8	

Таблиця 3.5 (продовження)

1		2		3		4		5		6	
Загальна слабкість		44	100	51	100,0	17	100	13	100	23	100
дуже виражена		0	0	4	7,8	0	0	0	0	8*	34,8
Головний біль		33	75,0	28	54,9	15	88,2	2*	15,4	16	69,6
Погіршення апетиту		40	90,9	44	86,3	14	82,4	5*	38,5	22	95,7
Блідість шкіри		16	36,4	32*	58,8	15*	88,2	8	61,5	18*	78,3
Пітливість		19	43,2	40*	78,4	17*	100,0	6	46,2	23*	100,0
Зниження маси тіла за період хвороби		40	90,9	51*	100,0	17	100	13	100	23	100
Середня втрата ваги, кг		4,02±0,37		9,1±0,56*		9,5±0,72*		8,4±1,07*		12,0±0,96*	
зменш маси тіла	до 10 %	34*	85,0	17*	33,3	5*	29,4	7	53,8	0	0
	10-20%	6	15,0	30*	58,8	11*	64,7	5	38,5	16*	69,6
	більш 20%	0	0	4	7,8	1	5,9	1	7,7	7*	30,4
Лімфаденопатія		39	88,6	51*	100,0	17	100,0	12	92,3	23	100,0
Генералізована лімфаденопатія		36	92,3	41	80,4	10*	58,8	7*	53,8	18	78,3
Периферична лімфаденопатія		39	100,0	51	100,0	16	94,1	12	92,3	21	91,3
Розмір ЛВ	до 10 мм	25	64,1	0*	0,0	13	81,3	7	58,3	2*	9,5
	10-20 мм	12	30,8	16	31,4	3	18,7	5	41,7	11	52,4
	більш 20 мм	2	5,1	21*	41,2	0	0,0	0	0,0	5*	23,8
	більш 30 мм	0	0	14*	27,5	0	0,0	0	0,0	3*	14,3
Асиметричне збільшення ЛВ		10	25,6	48*	94,1	12*	75,0	3	25,0	15*	71,4
Конгломерати ЛВ		0	0	8*	15,7	0	0,0	0	0,0	1	4,8

Таблиця 3.5 (продовження)

1		2		3		4		5		6	
Локалізація ЛВ	пахвові	35	89,7	30*	58,8	16	100,0	9	75,0	12*	57,1
	шийні	22	56,4	43*	84,3	6	37,5	3	25,0	11	52,3
	підщелепні	4	10,3	3	5,9	0	0,0	0	0,0	1	4,8
	надключичн	0	0,0	13*	25,5	0	0,0	0	0	3*	14,3
	пахові	14	35,9	8*	15,7	4	25,0	4	33,3	3	14,3
Болючість ЛВ		5	12,8	45*	88,2	0	0,0	0	0,0	9*	42,9
Щільність ЛВ		2	5,1	19*	37,3	0	0,0	0	0,0	5*	23,8
Гіперемія шкіри над ЛВ		2	5,1	25*	49,0	0	0,0	0	0,0	4	19,0
Збільшення внутрішніх ЛВ		6	15,4	33*	64,7	12*	70,6	4	33,3	20*	87,0
Кашель		35	79,5	37	72,5	17	100	5*	38,5	22	95,7
непродуктивний		14	40,0	35*	94,6	12*	70,6	2	40,0	16*	72,7
продуктивний		21	60,0	2*	5,4	5*	29,4	3	60,0	6*	27,3
слабкий		11	31,4	21*	56,8	6	35,3	3	60,0	9	40,9
помірний		15	42,9	15	40,5	9	52,9	2	40,0	13	59,1
виражений		9	25,7	1*	2,7	2	11,8	0	0,0	0*	0,0
Фізикальні дані	везикулярне дихання	8	18,2	12	23,5	0	0,0	8	61,5	2	8,7
	жорстке дихання	36	81,8	39	76,5	17	100	5	38,5	21	91,3
	ослаблене дихання	14	31,8	11	21,6	15*	88,2	2	15,4	12	52,2
	хрипи	20	45,5	3*	5,9	5	29,4	1*	7,7	5	21,7
	задишка	26	59,1	6*	11,8	16*	94,1	1*	7,7	13	56,5
Плеврит		6	13,6	0*	0,0	17*	100,0	0	0,0	11*	47,8

Таблиця 3.5 (продовження)

1	2		3		4		5		6	
Біль в грудній клітці	8	18,2	2*	3,9	16*	94,1	1	7,7	11*	47,8
Збільшення печінки	43	97,7	46	90,2	16	94,1	11	84,6	23	100,0
Збільшення селезінки	26	59,1	33	64,7	10	58,8	6	46,2	21*	91,3
Біль в животі	9	20,5	7	13,7	5	29,4	0	0,0	14*	60,9
Послаблення стулу	5	11,4	2	3,9	5	29,4	0	0,0	12*	52,2
Закреп	2	4,5	4	7,8	0	0,0	0	0,0	3	13,0
Асцит	2	4,5	2	3,9	3	17,6	1	7,7	6*	26,1
Біль у спині, суглобах	2	4,5	0	0,0	1	5,9	12*	92,3	1	4,3

Примітка. * – статистично достовірна різниця з контрольною групою.

В підгрупах з ПЛТБ та КГ не було відмінностей за віком (хворі були молодого віку), частотою ТБ в анамнезі, за статтю – переважали чоловіки, однак в підгрупі Б більше було жінок (11 (64,7%) жінок та 6 (35,3% чоловіків), однак статистично ця група не відрізнялася від групи контролю (27 (61,4%) чоловіків та 17 (38,6%) жінок), $p > 0,05$. Не було відмінностей у частоті рецидивів після основного курсу лікування, $p > 0,05$.

Тривалість хвороби до встановлення діагнозу в підгрупах ОГ достовірно була більшою, ніж в КГ (від $8,8 \pm 0,7$ в підгрупі А до $27,8 \pm 4,4$ тижнів в підгрупі В проти $3,8 \pm 0,3$ тижнів в КГ), $p < 0,001$, достовірно більша середня втрата ваги за час хвороби (від $8,4 \pm 1,07$ кг в підгрупі В до $12,0 \pm 0,96$ кг в підгрупі Г проти $4,02 \pm 0,37$ кг в КГ), $p < 0,01$. В підгрупах А, Б та Г спостерігалася достовірно більша смертність за весь період, при чому найбільша частота була в підгрупах Б та Г (8 (47,1%) та 16 (69,6%) відповідно проти 8 (18,2%) в КГ), $p < 0,05$. В підгрупі В смертність була меншою і статистично не відрізнялася від смертності в КГ – 1 (7,7%) проти 8 (18,2%) в КГ, $p > 0,05$. В цій же підгрупі

спостерігалася більша частота споживачів наркотичних речовин (12 (92,3%) проти 19 (43,2%), $p < 0,01$) та частіше ніж в інших підгрупах були рецидиви (4 (30,0%)), хоча різниця не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

3.2.2 Туберкульоз лімфатичних вузлів у хворих на ВІЛ-інфекцію

В підгрупу А увійшли 51 (49,0%) хворий з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ з ТБ лише лімфатичних вузлів.

Вік хворих коливався від 21 до 58 років і в середньому склав $37,2 \pm 1,1$ роки ($Me=36$, $Mo=37$), середній вік хворих КГ склав $36,4 \pm 1,21$ ($Me=35$, $Mo=32$) роки. У підгрупі переважали чоловіки – 35 (68,6%), в КГ також більшість були чоловіки – 27 (61,4%).

Тривалість хвороби (ПЛТБ) до встановлення діагнозу коливався від 3 до 35 тижнів і в середньому складав $8,8 \pm 0,7$ тижнів ($Me=9$, $Mo=9$) та була достовірно довшою, ніж в КГ (в КГ $3,8 \pm 0,3$ тижнів), $p < 0,05$.

За період спостереження 2 роки померлі 19 (37,3%) хворих: 6 (31,6%) від прогресування ТБ, решта 13 (68,4%) від інших причин – прогресування ВІЛ-інфекції з розвитком інших опортуністичних захворювань (CMV, EBV-інфекція, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія), печінкової та ниркової недостатності. В КГ число померлих за такий же період було 8 (18,2%), що достовірно менше, ніж в підгрупі А, $p < 0,05$.

В підгрупі А спостерігався переважно поступовим початком хвороби (35 (68,6%) проти 10 (22,7%) в КГ, $p < 0,001$), з наявністю періодичної гарячки (33 (64,7%) проти 13 (29,5%), $p < 0,001$). В обох групах частіше спостерігалася фебрильна гарячка – 41 (80,4%) в підгрупі А та 32 (72,7%) в КГ, $p > 0,05$.

Як видно з таблиці 3.5, у всіх пацієнтів підгрупи А та КГ спостерігався інтоксикаційний синдром, за частотою таких проявів, як загальна слабкість, головний біль, погіршення апетиту різниці не було виявлено, $p > 0,05$. Проте, у хворих підгрупи А достовірно частіше спостерігалася блідість шкіри (32 (58,8%) проти 16 (36,4%), $p < 0,05$) та пітливість (40 (78,4%) проти 19 (43,2%), $p < 0,001$).

Виявлено достовірну різницю у втраті маси тіла – в підгрупі А середня втрата ваги становила $9,1 \pm 0,56$ кг (Me=9, Mo=9), в КГ – $4,02 \pm 0,37$ (Me=3, Mo=2), $p < 0,001$, також переважали хворі з втратою ваги 10 – 20% та більше – 30 (58,8%) проти 6 (15,0%), $p < 0,001$.

ЛП спостерігалась у всіх 51 (100%) хворого підгрупи А, що виявилось достовірно частішим, ніж в КГ – 39 (88,6%), $p < 0,05$, в обох групах мала генералізований характер ($p > 0,05$). Периферична ЛП однаково часто виявлялася у пацієнтів обох груп, $p > 0,05$, однак в підгрупі А достовірно частіше спостерігалось збільшення внутрішніх ЛВ – 33 (64,7%) проти 6 (15,4%), $p < 0,001$.

Серед периферичних ЛВ в підгрупі А та КГ найчастіше відмічалось збільшення шийних та пахвових ЛВ, однак виявилась достовірна різниця між групами у частоті збільшення певних груп ЛВ: в підгрупі А достовірно частіше вражалися шийні (у 43 (84,3%) проти 22 (56,4%) хворих КГ, $p < 0,05$) та надключичних ЛВ – у 13 (25,5%) хворих, а в КГ збільшення цієї групи ЛВ не спостерігалось ($p < 0,001$). В групі контролю достовірно частіше реєструвалось збільшення пахвових ЛВ (35 (89,7%) проти 30 (58,8%), $p < 0,001$) та пахових ЛВ (14 (35,9%) проти 8 (15,7%), $p < 0,05$).

В підгрупі А не було хворих з мікрополіаденопатією ($p < 0,001$) та достовірно частіше спостерігалось збільшення ЛВ більш 20 мм (21 (41,2%) хворий проти 2 (5,1%) в КГ, ($p < 0,001$) та більше 30 мм (14 (27,5%) хворих, а в контрольній групі такого збільшення ЛВ не спостерігалось взагалі, ($p < 0,001$).

Крім того, в підгрупі А виявлена достовірна різниця у переважанні частоти асиметричного збільшення ЛВ (у 48 (94,1%) хворих проти 10 (25,6%) КГ, $p < 0,001$, формуванні конгломератів ЛВ – у 8 (15,7%) хворих, а в контрольній не спостерігалось, $p < 0,05$, болючості чи чутливості ЛВ – у 45 (88,2%) проти 5 (12,8%) в контролі, $p < 0,001$, їх щільності - у 19 (37,3%) проти 2 (5,1%), $p < 0,001$, гіперемії шкіри над ЛВ – у 25 (49,0%) хворих проти 2 (5,1%), $p < 0,001$.

Кашель у хворих підгрупи А та КГ спостерігався майже з однаковою частотою – у 37 (72,5%) та 35 (79,5%) хворих відповідно, $p>0,05$, проте у хворих підгрупи А достовірно частіше спостерігався непродуктивний кашель (35 (94,6%) проти 14 (40,0%), $p<0,001$), слабкий за інтенсивністю (21 (56,8%) проти 11 (31,4%), $p=0,031$), а у хворих КГ навпаки частіше спостерігався продуктивний кашель (у 21 (60,0%) проти 2 (5,4%), $p<0,001$), вираженої інтенсивності (9 (25,7%) проти 1 (2,7%), $p<0,05$). Хрипи та задишка достовірно частіше спостерігались у хворих КГ, $p<0,001$.

Зміни з боку органів травлення хворих підгрупи А та контрольної групи спостерігались з однаковою частотою, $p>0,05$.

В якості ілюстрації наводимо фотографію хворого з ТБ ЛВ та комп'ютерну томограму органів грудної клітки (рис. 3.2 та 3.3):



Рис. 3.2 Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (надключичних справа) з формуванням нориці. (Хворий Л, 47 років, і.х. № 150670)

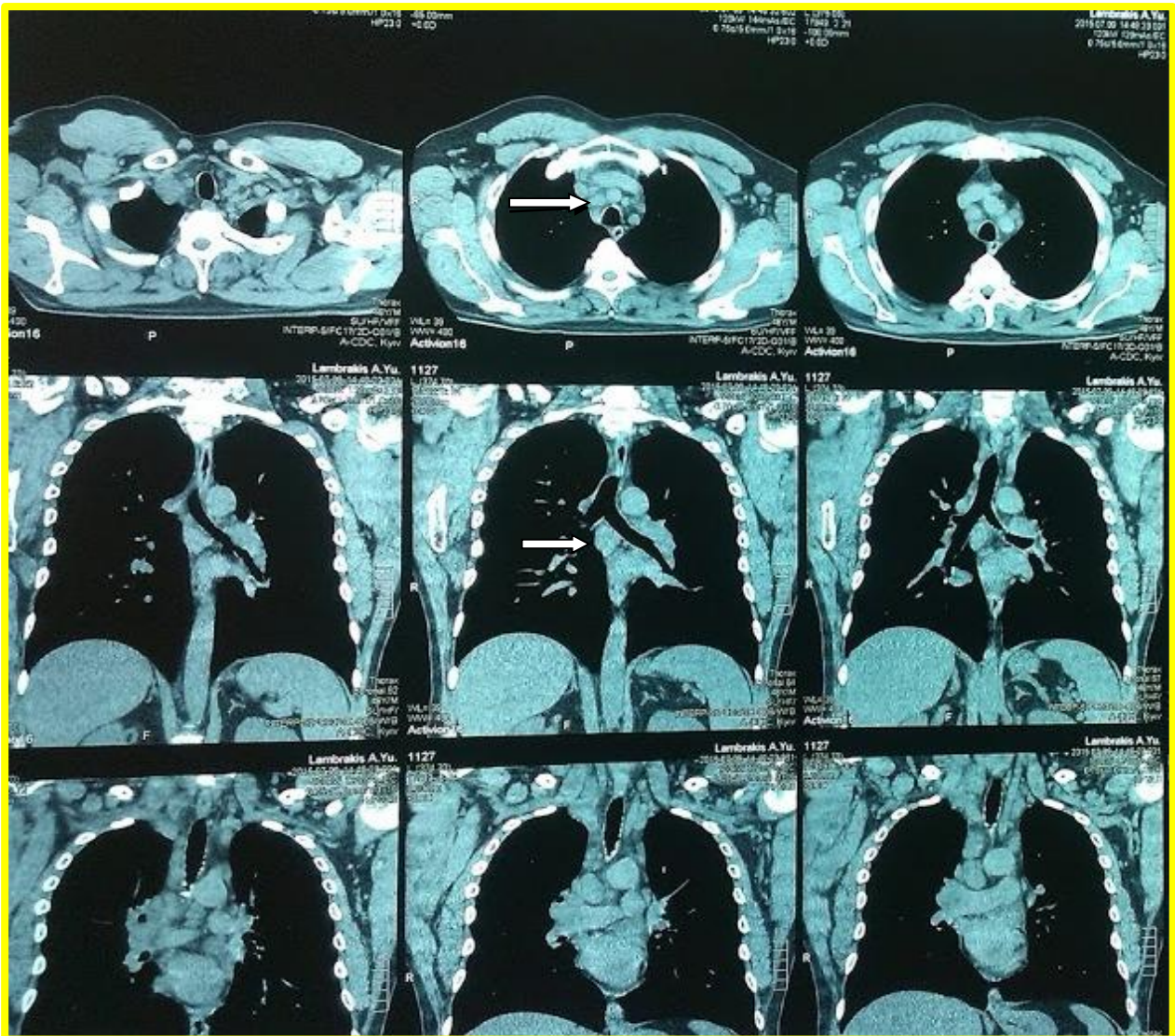


Рис. 3.3 КТ ОГП. Туберкульоз внутрішньогрудних ЛВ (Хворий Л, 47 років, і.х. № 150670)

3.2.3 Туберкульоз плеври у хворих на ВІЛ-інфекцію

Туберкульоз плеври без ураження паренхіми легенів спостерігався у 17 (16,4%) хворих на ВІЛ-інфекцію, які склали групу Б. У 9 (52,9%) хворих був діагностований ексудативний плеврит, у 8 (47,1%) – «сухий» плеврит. Анамнестичні дані та клінічні прояви хвороби у хворих групи Б наведений в таблиці 3.5.

Вік хворих коливався від 28 до 66 років, у середньому склав $37,5 \pm 2,1$ роки, ($Me=38$, $Mo=40$), у статевій структурі переважали жінки 11 (64,7%). Достовірної різниці за віком та статтю з КГ не було (вік хворих КГ $36,2 \pm 1,2$, $p > 0,05$; жінок в КГ 17 (38,6%), $p > 0,05$). Також не виявлено достовірної різниці

у кількості хворих, що мали наркологічний анамнез (9 (52,9%) проти 19 (43,2%) хворих КГ) та частотою ТБ в анамнезі (0 (0,0%) та 5 (11,4%) відповідно) не було, $p > 0,05$.

Тривалість хвороби до встановлення діагнозу ПЛТБ коливались від 3 до 18 тижнів, в середньому складаючи $9,5 \pm 1,1$ тижня ($Me = 8,5$; $Mo = 8$), що було достовірно більше, ніж в КГ ($3,8 \pm 0,3$, $p < 0,001$). Достовірна різниця з КГ виявилася у частоті летальних випадків: в підгрупі Б – 8 (47,1%) хворих, в КГ 8 (18,2%). Причиною смерті були прогресування ТБ у 4 (50,0%), ВІЛ-інфекції у 2 (25%), цирозу печінки у 2 (25%) хворих.

Дані, наведені в таблиці 3.5, показують, що у ВІЛ-інфікованих хворих при ТБ плеври, як і в КГ переважав гострий початок хвороби (15 (88,2%) проти 34 (77,3%), $p > 0,05$). Достовірно частіше порівняно з КГ в підгрупі Б реєструвалися фебрильна гарячка (17 (100,0%) проти 32 (72,7%), $p < 0,05$), періодичний її характер (14 (82,4%) проти 13 (29,5%), $p < 0,001$), частіше були блідості шкіри (15 (88,2) проти 16 (36,4%) в КГ $p < 0,001$) та пітливості (17 (100,0%) проти 19 (43,2%), $p < 0,05$).

Середня втрата ваги за період хвороби склала $9,5 \pm 0,72$, ($Me = 10$; $Mo = 10$), частіше спостерігалася втрата ваги до 10-20% та більше, що було достовірно більше, ніж в КГ, $p < 0,001$.

В підгрупі Б, порівняно з КГ, достовірно рідше мала місце генералізована ЛП – 10 (58,8%) проти 36 (92,3%), $p < 0,05$, частіше спостерігалися асиметричність ЛВ (6 (35,3%) та 4 (10,3%) в КГ, $p < 0,05$), збільшення внутрішніх ЛВ (12 (70,6%) проти 6 (15,4%), $p < 0,001$), а саме за рахунок збільшення внутрішньогрудних ЛВ, яке реєструвалося у всіх 12 пацієнтів підгрупи Б.

Периферична ЛП (у 16 (94,1%) хворих підгрупи Б) була зумовлена збільшенням пахвових (16 (100,0%) та шийних (6 (37,5%)) ЛВ, що не відрізнялося від КГ, $p > 0,05$. Переважно спостерігалася незначне, до 10 мм збільшення периферичних ЛВ (13 (81,3%) проти 25 (64,1%), $p > 0,05$), без болочості, щільності та утворення конгломератів ЛВ, $p > 0,05$.

Достовірно частіше в підгрупі Б спостерігалися кашель (у всіх 17 (100,0%) хворих підгрупи Б, $p < 0,05$), непродуктивний його характер (12 (70,6%) проти 14 (40,0%), $p < 0,05$), ослаблене дихання (15 (88,2%) проти 14 (31,8%), $p < 0,001$), задишка (16 (94,1%) проти 26 (59,1%) в КГ), біль в грудній клітці, плеврит ($p < 0,001$).

З боку органів травлення, больового синдрому іншої локалізації частота виявлених змін статистично достовірно не відрізнялась від КГ, $p > 0,05$.

3.2.4 Туберкульоз кистково-суглобової системи у хворих на ВІЛ-інфекцію

Підгрупу В склали 13 (12,5%) хворих з туберкульозним ураженням кистково-суглобової системи.

За локалізацією ТБ кистково-суглобової системи розподілився наступним чином (див. рис. 3.4).

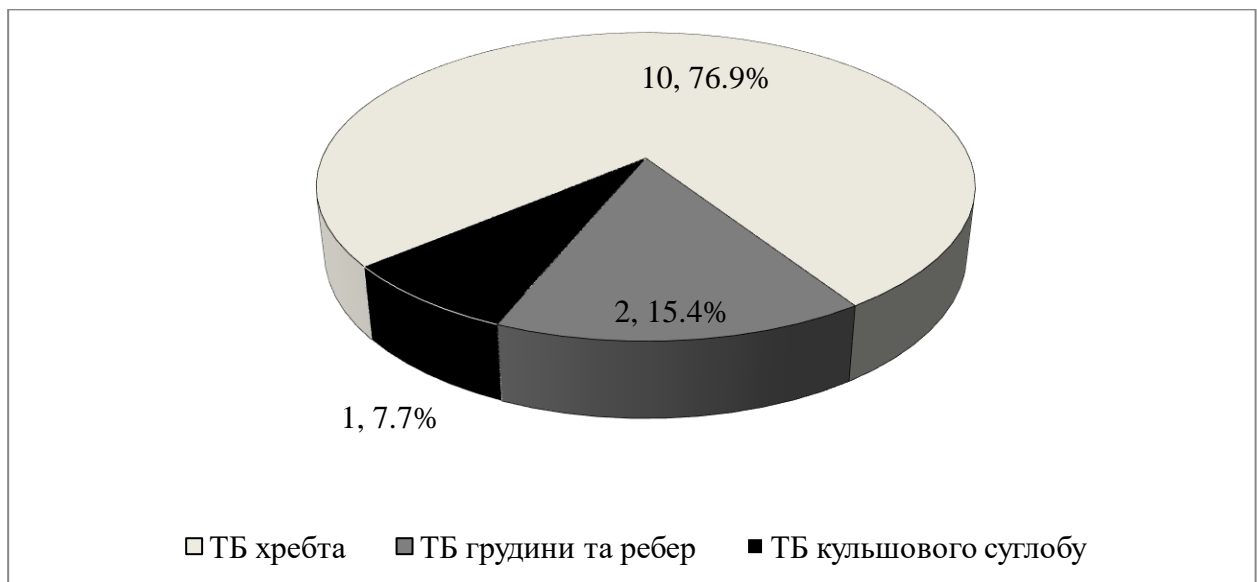


Рис.3.4 Локалізація уражень при ТБ кистково-суглобової системи

З рисунку видно, що найчастіше спостерігався туберкульоз хребта – у 10 (76,9%) хворих, 2 (15,4%) випадки ТБ ребер та грудини, 1 (7,7%) – ТБ правого кульшового суглобу.

Дані стосовно підгрупи В з ТБ кістково-суглобової системи наведені в таблиці 3.5.

У підгрупу В увійшли хворі віком від 23 до 48 років, середній вік склав $33,7 \pm 5,96$ роки ($Me=34$, $Mo=37$), переважали чоловіки – 10 (76,9%) проти 3 (23,1%) жінок. Достовірної різниці за віком та статтю з КГ не було, $p>0,05$. Частіше були споживачі наркотичних речовин – 12 (92,3%) пацієнтів, проти 19 (43,2%) в КГ, $p<0,01$. Пролікований ТБ в анамнезі хоча і спостерігався частіше в підгрупі В, однак достовірної різниці в його частоті з КГ не було – 4 (30,8%) проти 5 (11,4%), $p>0,05$.

Середня тривалість хвороби до встановлення діагнозу ПЛТБ варіювала від 12 до 55 тижнів, в середньому склали $27,8 \pm 4,4$ тижні ($Me=20$, $Mo=12$), що достовірно було більше у порівнянні з КГ, $p<0,001$.

Один хворий помер внаслідок прогресування коінфекції ВІЛ/ТБ. Достовірної різниці у смертності між КГ не було (1 (7,7%) проти 8 (18,2%), $p>0,05$). Усі хворі підгрупи В мали більшу втрату ваги – $8,4 \pm 1,07$ кг, ($Me=7$, $Mo=10$) проти $4,02 \pm 0,37$, ($Me=3$, $Mo=2$) в КГ, $p<0,001$.

Не виявилось достовірної різниці в частоті блідості шкіри та пітливості між хворими підгрупи В та КГ ($p>0,05$), головний біль та погіршення апетиту спостерігались навіть рідше, ніж в КГ – 2 (15,4%) проти 33 (75,0%), та 5 (38,5%) проти 40 (90,9%) відповідно, $p<0,05$.

ЛП спостерігалася у всіх хворих підгрупи В (17 (100,0%)), в КГ у 39 (88,6%), $p>0,05$), однак рідше ЛП була генералізованою (7 (53,8%) проти 36 (92,3%), $p<0,05$). Не виявилось достовірної різниці у частоті збільшення периферичних та внутрішніх ЛВ, асиметричності ЛВ, болючості ($p>0,05$), як і в КГ переважало збільшення периферичних ЛВ до 10 мм (7 (58,3%)) та до 20 мм (5 (41,7%)), $p>0,05$. За локалізацією збільшених ЛВ підгрупа В, де

переважно спостерігалось збільшення пахових, пахових та шийних ЛВ, також не відрізнялася від КГ, $p > 0,05$.

З боку системи дихання у хворих підгрупи В достовірно рідше спостерігались кашель (5 (38,5%) проти 35 (79,5%), $p < 0,05$), задишка (1 (7,7%) проти 26 (59,1%), $p < 0,05$), хрипи (1 (7,7%) проти 20 (45,5%), $p < 0,05$), які у хворих підгрупи В були пов'язані з наявністю хронічного бронхіту. Достовірної різниці в характеристиках кашлю та фізикальних даних між групами не виявлено.

Не встановлено достовірної різниці в частоті змін з боку органів травлення, де основними змінами було наявність збільшення печінки та селезінки ($p > 0,05$).

Підгрупа В відрізнялася наявністю больового синдрому, який за вербальною шкалою вони оцінювали від помірного до дуже сильного. Біль спостерігався у 12 (92,3%) хворих, в КГ у 2 (4,5%), $p < 0,05$, відповідно до локалізації туберкульозного ураження: у 4 (33,3%) хворих ураження поперекових та нижніх грудних відділів хребта; у 5 (41,7%) хворих ураження грудних хребців на рівні Т4-Т7; у 2 (16,7%) туберкульоз грудинно-реберного з'єднання, у одного хворого ураження шийних хребців; ТБ правого кульшового суглобу у однієї хворої (8,3%).

Для ілюстрації ТБ КСС наводимо дані 3 D реконструкції КТ хворого з ураженням кульшового суглобу (рис. 3.5).

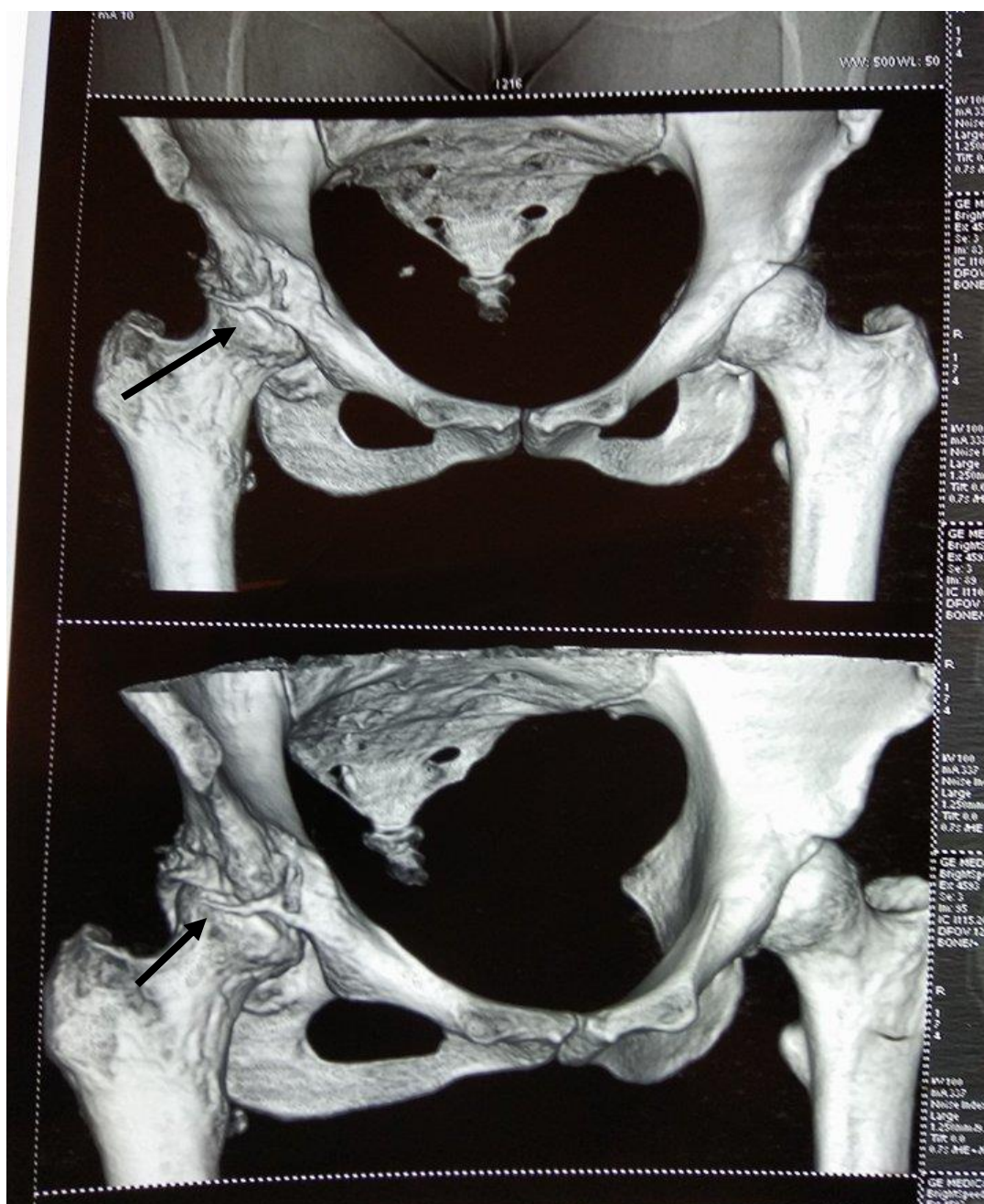


Рис. 3.5 Туберкульоз правого кульшового суглобу з деструкцією (Хвора Г, 23 років, і.х. № 90205, 3D реконструкція КТ)

3.2.5 ВІЛ-інфекція з множинною локалізацію туберкульозу

В підгрупу Г увійшли 23 (22,1%) хворих з множинною локалізацію туберкульозного процесу. Під множинною локалізацію розуміється виявлення у хворого двох й більше систем, уражених туберкульозним процесом. Структура уражень наведена на рис. 3.6.

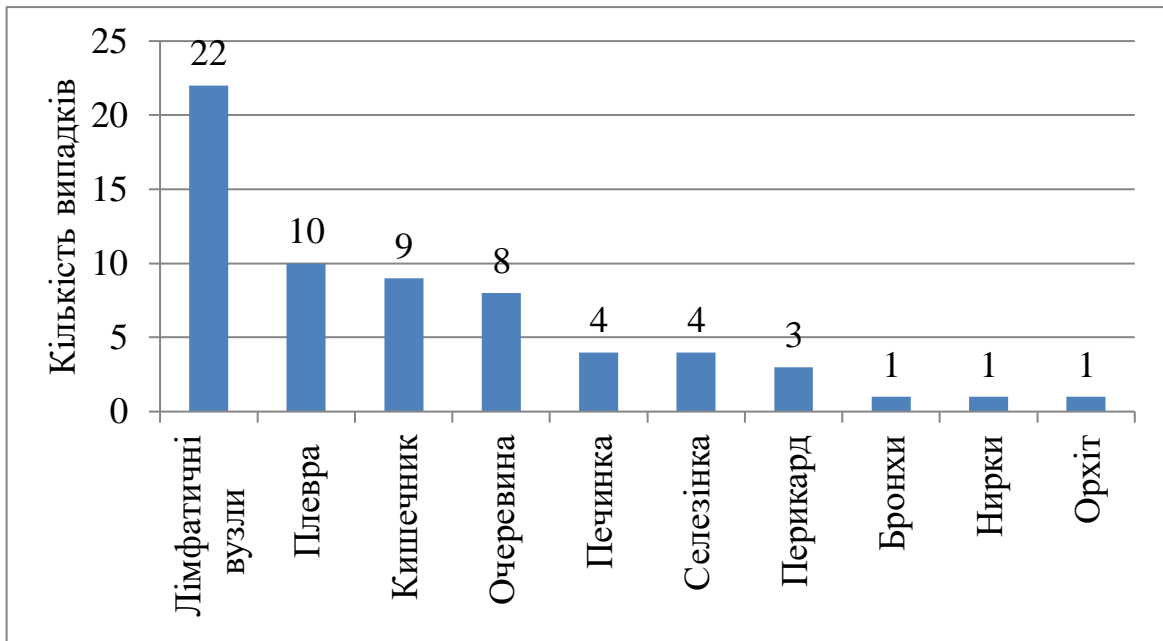


Рис. 3.6 Частота уражень туберкульозом органів у хворих групи Г

Найчастіше спостерігалось ураження плеври – у 11 (47,8%), яке поєднувалося у 6 (26,1%) з ТБ периферичних ЛВ, у 7 (30,4%) з ТБ внутрішньогрудних ЛВ, у 3 (13,0%) з ТБ очеревини, ще у 2 (8,7%) з ТБ перикарду. ТБ кишечника встановлено 9 (43,5%) пацієнтам: разом з ТБ ЛВ (у 4 (17,4%) ТБ периферичних ЛВ, у 8 (34,8%) ТБ внутрішньочеревних ЛВ), у 4 (17,4%) ТБ кишечника поєднувався з ТБ очеревини, у 2 (8,7%) з ТБ селезінки та печінки, у 1 (4,3%) з ТБ печінки, селезінки, нирки. ТБ ЛВ (периферичних, внутрішніх) та ТБ очеревини – 1 (4,3%) пацієнт, ЛВ, печінки, селезінки – 1 (4,3%), ЛВ, селезінки, туберкульозний орхіт – 1 (4,3%), ЛВ, перикарду, печінки – 1 (4,3%).

Клінічні та анамнестичні дані хворих з ТБ МЛ наведені в табл. 3.5. Середній вік хворих підгрупи Г склав $36,0 \pm 1,6$, $Me=34$, $Mo=32$, вікові межі у підгрупі – від 21 до 54 років, в КГ середній вік $36,2 \pm 1,2$, $p > 0,05$. За статтю переважали чоловіки – 16 (69,6%), проти 27 (61,4%) в КГ, $p > 0,05$. За наявністю в анамнезі пролікованого ТБ (2 (8,7%) проти 5 (11,4%)) та вживанні наркотичних речовин (11 (47,8%) проти 19 (43,2%)) підгрупа Г також не мала статистично достовірної різниці з групою контролю, $p > 0,05$.

Достовірна різниця між підгрупою Г та КГ виявлена у тривалість хвороби до встановлення діагнозу ПЛТБ/ОХ, яка коливалася від 3 до 29 тижнів, в середньому склала $11,4 \pm 1,6$ (Me=8, Mo=8) проти $3,8 \pm 0,3$ тижнів в КГ, $p < 0,001$; у середній втраті ваги – $12,0 \pm 0,96$ кг (Me=10, Mo=10) проти $4,02 \pm 0,37$ кг, (Me=3, Mo=2), $p < 0,001$. Втрата ваги частіше сягала 10-20% від маси тіла ($p < 0,001$) або більш 20% ($p < 0,05$), у жодного хворого цієї підгрупи втрата ваги не була меншою 10% ($p < 0,001$). За дворічний період спостереження у підгрупі Г була достовірно більша смертність – 16 (69,6%), в КГ 8 (18,2%), $p < 0,001$.

Розвиток хвороби частіше був поступовий – 12 (52,2%), в КГ 10 (22,7%), $p < 0,05$. У хворих переважала фебрильна гарячка (18 (78,3%)), періодичний її характер (12 (52,2%)), що статистично не відрізнялося від КГ, $p > 0,05$.

З ознак інтоксикаційного та астено-вегетативного синдромів у хворих групи Г достовірно частіше, ніж в КГ спостерігалась дуже виражена (за вербальною шкалою) загальна слабкість – 8 (34,8%) проти 0,0%, $p < 0,05$, блідість шкіри – 18 (78,3%) проти 16 (36,4%), пітливість 23 (100,0%) проти 19 (43,2%), $p < 0,001$.

У хворих з множинною локалізацією ПЛТБ частота ЛП, яка мала генералізований характер, збільшення периферичних ЛВ достовірно не відрізнялася від КГ ($p > 0,05$), однак, достовірно частіше спостерігалось збільшення внутрішніх ЛВ – 20 (87,0%) проти 6 (15,4%) в КГ, $p < 0,001$. Особливістю периферичної ЛП були асиметричність – 15 (71,4%) проти 10 (25,6%), $p < 0,01$, частіше збільшення ЛВ більш ніж на 20 мм – 5 (23,8%), та на 30 мм – 3 (14,3%), а в КГ збільшення ЛВ на 20 мм та більше було 2 (5,1%) хворих, $p < 0,05$, частіше відмічалась їх болючість (9 (42,9%) проти 5 (12,8%), $p < 0,05$) та щільність (5 (23,8%) проти 2 (5,1%), $p < 0,05$). У хворих підгрупи Г у порівнянні з КГ достовірно частіше вражалися надключичні ЛВ (3 (14,3%) проти 0 (0,0%), $p < 0,05$) та спостерігалось збільшення селезінки – 21 (91,3%), в КГ 26 (59,1%), $p < 0,05$, достовірно рідше більшувалися пахвових ЛВ (12 (57,1%) проти 35 (89,7%), $p < 0,05$).

З боку органів грудної порожнини частота кашлю не відрізнялася від КГ, достовірно частіше був непродуктивний кашель (16 (72,1%) проти 14 (40,0%), $p < 0,05$, плеврит – 11 (47,8%), в КГ 6 (13,6%), $p < 0,05$, біль в грудній клітці – 11 (47,8%) проти 8 (18,2%), $p < 0,05$. У аналізі фізикальних даних, таких, як частота хрипів, задишки, жорсткого дихання не виявилось достовірної різниці між групами, $p > 0,05$.

Саме в групі з множинною локалізацією ПЛТБ виявилися відмінності в частоті патології з боку органів травлення з групою контролю. Біль животі турбувала 14 (60,9%) хворих цієї підгрупи проти 9 (20,5%) в КГ, $p < 0,01$. Послаблення стулу було у 12 (52,2%) проти 5 (11,4%) КГ, $p < 0,001$. Також частіше виявлявся асцит – у 6 (26,1%) хворих проти 2 (4,5%), $p < 0,05$.

На рис. 3.7 та 3.8 наведено фотографії секційного матеріалу хворої, що померла від ПЛТБ МЛ.

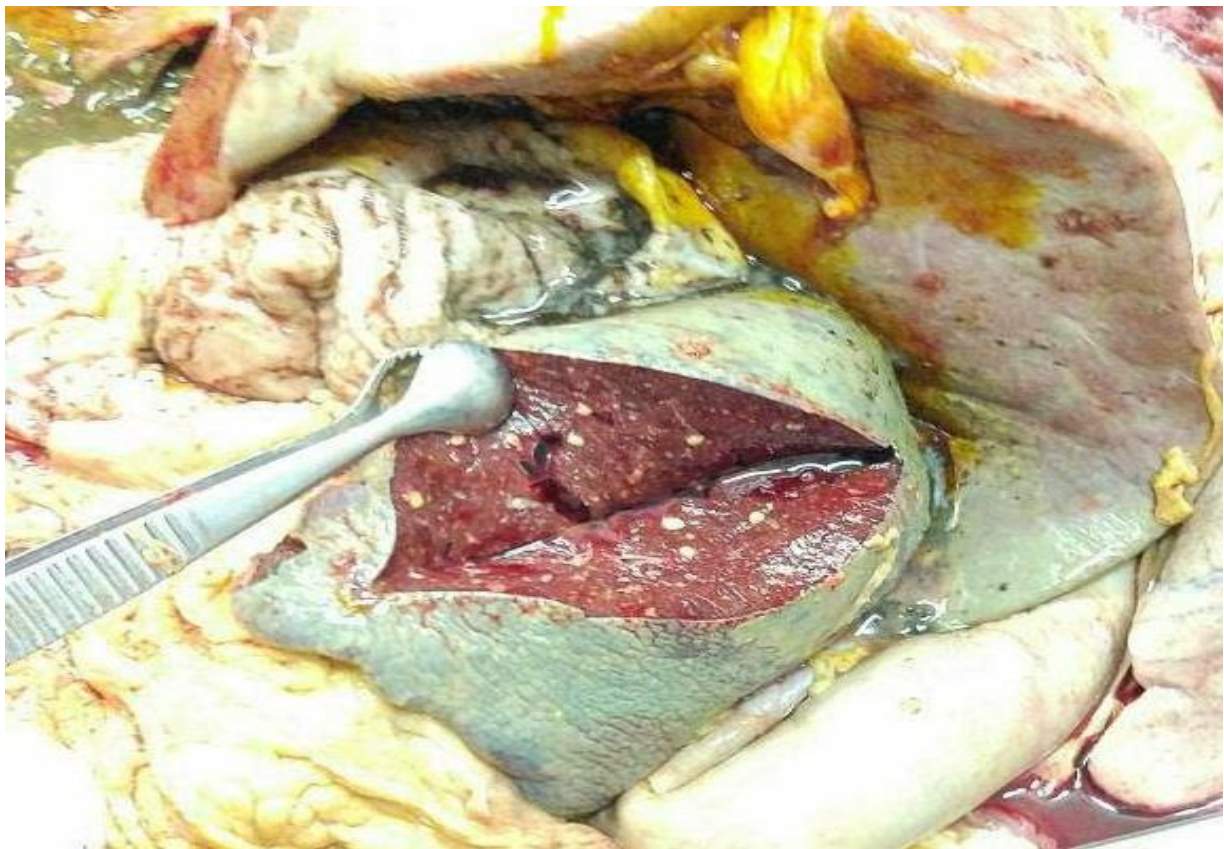


Рис. 3.7 Вогнища некрозу в селезінці (Хвора А, 38 років, і. х. №161167)



Рис 3.8

Рис. 3.8 Перфорація кишечника при ПЛТБ з множинною локалізацією (Хвора А, 38 років, і. х. №161167)

Таким чином, у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ на відміну від хворих з ВІЛ-інфекцією без ПЛТБ спостерігалася достовірно більша тривалість хвороби до моменту встановлення діагнозу, в середньому $10,9 \pm 0,8$ тижня (в КГ $3,8 \pm 0,3$), $p < 0,001$, частіше поступовий розвиток ($p < 0,001$), більша втрата маси тіла за час хвороби – $9,7 \pm 0,4$ кг проти $4,02 \pm 0,37$ кг, $p < 0,001$, при чому в КГ достовірно частіше до 10%, в ОГ більше 10% і навіть більше 20% (75 (72,1% в ОГ та 6 (15,0%) в КГ, $p < 0,001$). Достовірна різниця у тривалості хвороби та втраті ваги була між усіма підгрупами з різною локалізацією ТБ та КГ, $p < 0,001$.

Хворі ОГ достовірно частіше мали виражену слабкість 12 (11,5%) проти 0 (0,0%) в КГ, $p < 0,05$, пітливість – 86 (82,7%) в ОГ та 19 (43,2%) в КГ, $p < 0,01$, яка в ОГ була помірна та значна, а в КГ незначна, $p < 0,01$, блідість шкіри – 73

(70,2%) проти 16 (36,4%) в КГ, $p < 0,01$, періодичну фебрильну гарячку 64 (61,5%) проти 13 (29,5%), $p < 0,001$.

Лімфаденопатія була характерною ознакою в обох групах, однак у хворих ОГ рідше спостерігалася генералізована лімфаденопатія, частіше, ніж в КГ - збільшення і асиметрія внутрішніх ЛВ, значне, більш ніж на 20 мм збільшення і асиметрія периферичних ЛВ, їх болючість, ущільнення, частіше збільшувались надключичні ЛВ.

У хворих ОГ частіше спостерігався непродуктивний кашель – 65 (80,2%), в КГ 14 (40,0%), $p < 0,001$, а у хворих КГ переважав сильний кашель з відходженням мокротиння – 21 (60,0%) проти 16 (19,8%) в ОГ, $p < 0,001$.

Серед ПЛТБ різної локалізації у ВІЛ-інфікованих найчастіше виявлявся ТБ лімфатичних вузлів – 72 (69,2%) особи, у поєднанні з ТБ інших органів і систем, або без нього. Більшість хворих мали ТБ периферичних ЛВ – 64 (61,0%) ($p < 0,001$).

Найбільші особливості в підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ виявилися в проявах органних уражень відповідно до локалізації ТБ.

Підгрупа А характеризувалася більш тривалим та поступовим розвитком симптомів, більшою втратою ваги за час хвороби та більшою смертністю, частішою, ніж в КГ, інтермітуючою чи періодичною гарячкою, блідістю шкіри, пітливістю, частіше спостерігалася лімфаденопатія з асиметричним збільшенням ЛВ, формуванням конгломератів, болючістю, щільністю периферичних ЛВ, гіперемією шкіри над ними. Частіше спостерігалася ураження шийних, надключичних та внутрішньогрудних ЛВ. Наявність кашлю та його характер (непродуктивний, слабкий) зумовлені стисканням збільшеними внутрішньогрудними ЛВ бронхів та трахеї.

Підгрупа Б характеризувалася тривалим розвитком хвороби, частішим гострим початком, фебрильною інтермітуючою чи періодичною гарячкою, блідістю шкіри та пітливістю, суттєвим зниженням маси тіла за час хвороби, периферичною лімфаденопатією зі збільшенням пахвових ЛВ, достовірно частішою її асиметрією, частішим ураженням внутрішніх

(внутрішньогрудних) ЛВ. Достовірно частіше спостерігалися ознаки ураження дихальної системи: непродуктивний кашель, задишка, ослаблене дихання, явища плевриту та біль в грудній клітці.

Підгрупа В відрізнялася від КГ більшою тривалістю хвороби, та більшою втратою ваги, частіше хворі мали наркологічний анамнез. ПЛТБ КСС характеризувався поступовим розвитком, рідше спостерігалася фебрильна гарячка. Інтоксикаційний синдром мав незначні прояви, рідше спостерігалися головний біль, погіршення апетиту. ЛП рідше була генералізованою, за частотою збільшення периферичних, внутрішніх ЛВ, їх розмірами, пальпаторними особливостями різниці з КГ не було. З боку дихальної системи рідше реєструвалися кашель, хрипи та задишка. З боку органів травлення не спостерігалось достовірних відмінностей з КГ, хворі не мали суттєвих клінічних проявів, крім збільшення печінки та селезінки. Основною достовірною відмінністю у підгрупі В був больовий синдром, який мали більшість пацієнтів підгрупи: біль у спині (попереку, грудному відділі), грудини, правому кульшовому суглобі, що вказував на локацію ураження.

У підгрупі Г у порівнянні з КГ достовірна різниця була у довшій тривалості хвороби, значній втраті маси тіла ($>20\%$), смертності ($p < 0,001$), частіше спостерігався поступовий розвиток хвороби $p < 0,05$. Серед проявів інтоксикаційного синдрому достовірно частішими були значна загальна слабкість, блідість шкіри, пітливість, $p < 0,01$. Лімфаденопатія характеризувалася частішим збільшенням внутрішніх ЛВ, серед периферичних ЛВ частіше вражалися надключичні ЛВ, частіше спостерігалось суттєве збільшення ЛВ – 20 мм та більше, їх болючість, щільність, асиметрія, частіше була збільшена селезінка, $p < 0,05$.

У хворих підгрупи Г достовірно частіше спостерігався плеврит, відповідно і біль в грудній клітці, непродуктивний кашель, $p < 0,05$, частіше спостерігалась діарея, біль в животі та асцит. Частота проявів органних уражень у хворих підгрупи Г, таких, як значне збільшення, болючість, щільність ЛВ, частота плевриту, болю в грудній клітці, дисфункції

кишечнику, частоти асцити, болю в животі пояснюється локалізацією туберкульозного процесу, поліорганністю специфічного ураження з розвитком деструкції в уражених органах.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Климанська Л. А. Особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/туберкульоз у хворих зі значним порушенням імунного статусу / Л. А. Климанська. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. – №42, т.1. – С. 414–423.
2. Клінічні форми туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією / О. А. Голубовська, О. Д. Николаєва, Л. А. Климанська, О. В. Юрченко, С. В. Федоренко. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4. – С. 5–12.
3. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О.А. Голубовская, Л. А. Климанская, Н. М. Рудюк, М. М. Сукач, А. В. Юрченко, С. В. Федоренко. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1. – С. 79–88.
4. Особливості клініки та діагностики туберкульозу лімфатичної системи у хворих з ВІЛ-інфекцією / Л. А. Климанська, О. О. Подолук, Г. Ф. Марченко, А. І. Городецька, А. Б. Анікеєва. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – №44, т. 2. – С. 153–159.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ПОЗАЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

4.1 Гематологічні зміни у хворих на ВІЛ/ПЛТБ

Було проаналізовано частоту та характер змін показників загального аналізу крові у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ у порівнянні з хворими на ВІЛ-інфекцію без ТБ. Одержані дані представлені на рис. 4.1. та в табл. 4.1.

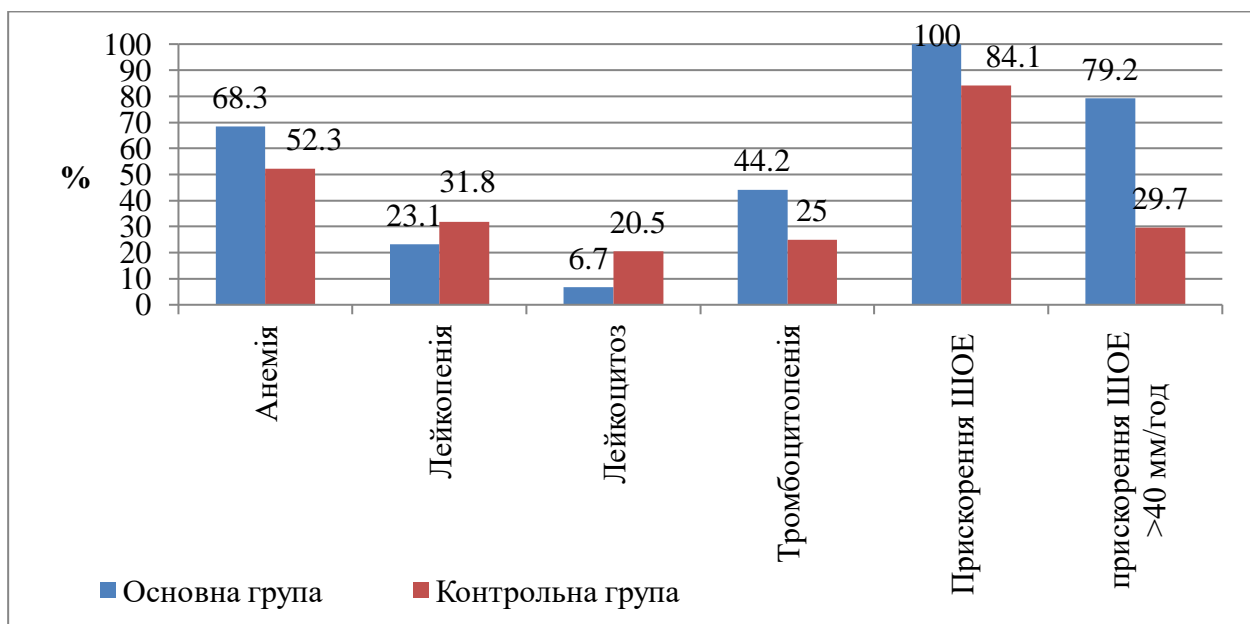


Рис.4.1 Частота змін в загальному аналізі крові у хворих з ВІЛ-інфекцією (%)

Як видно з рисунку 4.1, у хворих з ВІЛ-інфекцією, незалежно від наявності ПЛТБ, на момент встановлення діагнозу з високою частотою спостерігалась анемія: у 71 (68,3 %) хворого ОГ та у 23 (52,3 %) хворих КГ ($p > 0,05$) та прискорення ШОЕ – у 104 (100,0 %) хворих в ОГ та у 37 (84,1%) хворих в КГ ($p < 0,05$), частоті тромбоцитопенії (у 46 (44,2 %) в ОГ проти 11 (25,0 %) в КГ, $p < 0,05$). Лейкоцитоз спостерігався частіше у пацієнтів КГ – у 7 (6,7 %) хворих в ОГ та у 9 (20,5 %) в КГ, $p < 0,05$. Лейкопенія спостерігались з однаковою частотою в обох групах (у 24 (23,1%) та 14 (31,8%), $p > 0,05$). Зниження гемоглобіну до 100 г/л та нижче в ОГ було на 19,9 % частіше – у 42 (40,4 %) проти 9 (20,5 %), $p < 0,05$.

Аналіз гематологічних показників представлений в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Середні значення гематологічних показників хворих основної у порівнянні з групою контролю

Показники	Групи	Основна група n=104	Контрольна група n=44	p
		M±m	M±m	
Гемоглобін (г/л)		107,0±1,9	117,3±3,2	p<0,01
Еритроцити (10 ¹² /л)		3,6±0,06	3,9±0,09	p<0,01
Тромбоцити (10 ⁹ /л)		195,1±6,8	222,8±11,6	p<0,05
Лейкоцити (10 ⁹ /л)		5,5±0,2	6,2±0,5	p>0,05
нейтрофіли (10 ⁹ /л)		3,7±0,2	2,1±0,4	p<0,001
нейтрофіли %		66,0±1,2	63,2±2,6	p>0,05
Еозинофіли (10 ⁹ /л)		0,1 ±0,01	0,1 ±0,02	p>0,05
еозинофіли %		2,1±0,1	2,0±0,3	p>0,05
Базофіли (10 ⁹ /л)		0,06±0,009	0,06±0,008	p>0,05
базофіли %		1,0±0,1	1,0±0,1	p>0,05
Лімфоцити (10 ⁹ /л)		1,3±0,07	1,4 ±0,12	p>0,05
лімфоцити %		22,8±1,0	25,3±1,9	p>0,05
Моноцити (10 ⁹ /л)		0,4±0,02	0,5±0,03	p<0,01
моноцити %		8,3±0,4	8,4±0,6	p>0,05
ШОЕ мм/год		51,8±1,2	26,9±2,1	p<0,001
ШОЕ 20-40 мм/год n (%)		21 (20,2%)	26 (70,3%)	p<0,001
ШОЕ > 41 мм/год n (%)		83 (79,8%)	11 (29,8%)	p<0,001
Загальний білок (г/л)		72,1±1,02	71,0±1,39	p>0,05
Альбумін (г/л)		30,2±0,8	33,9±1,8	p>0,05
Сечовина (ммоль/л)		4,7±0,2	5,0±0,4	p>0,05
Креатинін (мкмоль/л)		0,093±0,009	0,083±0,001	p>0,05

Як видно з таблиці 4.1, у хворих ОГ були достовірно нижчими середні рівні гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів та моноцитів у порівнянні з КГ

($p < 0,01$). Середні значення абсолютного числа нейтрофілів та ШОЕ, навпаки, були вищими ($p < 0,001$). Частіше у хворих ОГ спостерігалось ШОЕ більше 40 мм/год на 50,0 %. У хворих з ПЛТБ середній рівень моноцитів був нижчим, ніж у КГ ($0,4 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,5 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$).

У біохімічних показниках було переважання у частоті гіпоальбумінемії у хворих ОГ на 55,7 % – у 65 (62,5%) хворих проти 3 (6,8%) в КГ ($p < 0,001$). В частоті гіпопротеїнемії (у 15 (14,4%) проти 10 (22,7%), $p > 0,05$), збільшенні сечовини (6 (5,8%) проти 2 (4,5%)), $p > 0,05$), креатиніну (4 (3,8%) проти 1 (2,3%), $p > 0,05$) достовірних відмінностей не встановлено (рис. 4.1).

Показники середніх рівнів загального білку, сечовини, креатиніну були у межах норми та суттєво не відрізнялися в обох групах. У всіх хворих середній рівень альбумінів був нижче нормальних показників без статистичної різниці між ОГ та КГ ($30,2 \pm 0,8$ г/л та $33,9 \pm 1,8$ г/л, $p > 0,05$).

Також були проаналізовані середні рівні гематологічних показників у хворих на ВІЛ/ПЛТБ з різною локалізацією ТБ у порівнянні з показниками хворих КГ без ТБ (див. табл. 4.2).

Достовірно нижчі середні рівні гемоглобіну спостерігалися у хворих з ТБ ЛВ (підгрупа А) – $107,4 \pm 2,3$ г/л, плеври (підгрупа Б) – $102,2 \pm 5,1$ г/л, множинної локалізації (підгрупа Г) ПЛТБ – $104,3 \pm 4,6$ л/г (в КГ $117,3 \pm 3,2$ г/л), $p < 0,05$, та еритроцитів – $3,6 \pm 0,07$, $3,5 \pm 0,15$ та $3,5 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ відповідно проти $3,9 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ в КГ, $p < 0,05$. Достовірно нижчий рівень тромбоцитів був у підгрупах Б та Г ($190,3 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) та $166,3 \pm 17,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$) відповідно проти $222,8 \pm 11,6 \times 10^9/\text{л}$ в КГ).

Таблиця 4.2

**Гематологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними
локалізаціями ПЛТБ**

Показники	Підгрупа А n= 51	Підгрупа Б n= 17	Підгрупа В n= 13	Підгрупа Г n=23	Контрольн а група n= 44
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Гемоглобін, г/л	107,4±2,3*	102,2±5,1*	115,8±4,9	104,3±4,6*	117,3±3,2
Еритроцити x10 ⁹	3,6±0,07*	3,5±0,15*	3,7±0,16	3,5±0,14*	3,9±0,09
Тромбоцит и, x10 ⁹	204,3±8,7	190,3±10,2 *	211,8±22,6	166,3±17,3 **	222,8±11,6
Лейкоцити	5,5±0,3	5,2±0,5	6,1±0,6	5,6±0,5	6,2±0,5
нейтрофіли	3,7±0,2**	3,3±0,3*	3,9±0,4***	3,8±0,4**	2,1±0,4
нейтрофіли %	66,1±1,8	64,9±3,1	63,7±2,4	68,0±2,5**	63,2±2,6
еозінофіли	0,1±0,02	0,09±0,05	0,1±0,03	0,07±0,02	0,1 ±0,02
еозінофіли %	2,4±0,3	2,0±1,2	2,2±0,5	1,6±0,4	2,0±0,3
базофіли	0,05±0,007	0,05±0,02	0,06±0,03	0,08±0,03	0,06±0,008
базофіли %	0,96±0,1	1,0±0,3	1,0±0,3	1,2±0,4	1,0±0,1
лімфоцити	1,2±0,09	1,3±0,2	1,6±0,3	1,1±0,1	1,4 ±0,12
лімфоцити %	22,5±1,4	23,9±2,9	25,0±2,4	21,3±2,0	25,3±1,9
моноцити	0,4±0,03*	0,5±0,06	0,5±0,09	0,5±0,06	0,5±0,03
моноцити %	7,9±0,5	9,7±0,8	8,2±1,3	8,6±0,97	8,4±0,6
ШОЕ мм/год	50,0±1,5 ***	54,0±3,3 ***	50,3±3,8 ***	55,2±2,5 ***	26,9±2,1
Загальний білок, г/л	73,2±1,1	69,0±2,9	75,3±1,9	70,2±3,2	71,0±1,39
Альбумін, г/л	31,8±0,83	26,1±1,6**	34,3±1,8	28,2±2,2*	33,9±1,8
Сечовина, ммоль/л	4,4±0,2	3,8±0,4	5,0±0,5	5,7±0,7	5,0±0,4
Креатинін, ммоль/л	0,100±0,01 8	0,073±0,00 3	0,088±0,00 5	0,089±0,00 5	0,083±0,00 1

Примітка. Різниця достовірна у порівнянні з КГ (за критерієм Ст'юдента): * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

У лейкоцитарній формулі у всіх підгрупах хворих з ВІЛ/ПЛТБ виявилася більша абсолютна кількість нейтрофілів ($p < 0,01$), а у підгрупі Г і відносний рівень нейтрофілів ($p < 0,01$). В підгрупі А спостерігався нижчий показник моноцитів ($0,4 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,5 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ в КГ, $p < 0,05$). В підгрупах А, Б та Г спостерігалася лімфопенія, однак без дотовірної різниці з КГ ($p > 0,05$). Середня ШОЕ у хворих всіх підгруп з ВІЛ/ПЛТБ була вище – 50 мм/год, в КГ – $26,9 \pm 2,1$ мм/год ($p < 0,01$).

За середніми показниками загального білку, сечовини, креатиніну не було виявлено відмінностей між ОГ та КГ, середній рівень показників був у межах норми. Однак, середня кількість альбуміну у всіх хворих ОГ був нижче нормального, достовірно меншим був у хворих підгрупи Б та Г ($26,1 \pm 1,6$ г/л та $28,2 \pm 2,2$ г/л відповідно проти $33,9 \pm 1,8$ г/л в КГ), $p < 0,05$.

Частоту гематологічних змін у хворих на ВІЛ-інфекцію з різними локалізаціями ПЛТБ наведено на рис. 4.2.

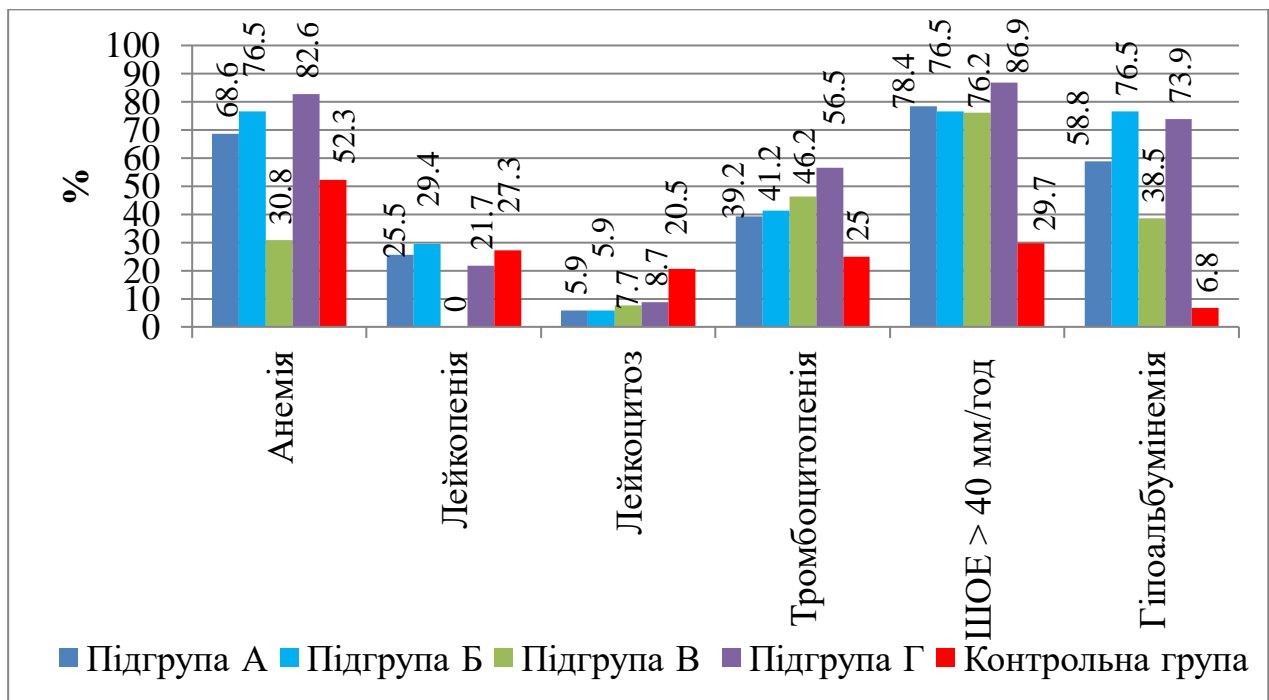


Рис. 4.2 Частота гематологічних змін в ОГ та КГ

У хворих підгруп А, Б та Г анемія та тромбоцитопенія спостерігалися частіше, ніж в КГ, достовірні відмінності виявилися лише у хворих підгрупи Г

– анемія у 19 (82,6%) проти 23 (52,3%) в КГ, $p < 0,05$, тромбоцитопенія у 13 (56,5%) проти 11 (25,0%), $p < 0,05$. Лейкопенія не спостерігалась у хворих підгрупи В ($p < 0,05$). Лейкоцитоз спостерігався рідше в усіх підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ, частота його не мала статистичної різниці з КГ ($p > 0,05$). Незалежно від локалізації ПЛТБ була на 46,5% - 57,2% більшою частота прискореної ШОЕ > 40 мм/год ($p < 0,01$).

Виявилася достовірно більша частота гіпоальбумінемії у хворих всіх підгруп ОГ, порівняно з КГ: в підгрупі А у 30 (58,8%) хворого, $p < 0,001$, в підгрупі Б у 13 (76,5%), $p < 0,001$, в підгрупі В у 5 (38,5%), $p < 0,05$, в підгрупі Г у 17 (73,9%), $p < 0,001$ проти 3 (6,8%) хворих в КГ. В частоті гіпопротеїнемії у хворих підгруп Б, В та Г, $p > 0,05$. Рідше на 14,9% гіпопротеїнемія спостерігалася у хворих підгрупи А, $p < 0,05$. В підгрупі Г достовірно частіше на 17,2% спостерігалася підвищення показників сечовини ($p < 0,05$). Частота збільшення креатинину не відрізнялося від КГ, $p > 0,05$.

4.2 Характеристика імунологічного статусу в підгрупах з різною локалізацією ПЛТБ

Проведена оцінка імунологічного статусу хворих. Дані показників CD4-лімфоцитів у хворих ОГ та КГ наведені в табл. 4.3.

Як видно з таблиці 4.3, хворі ОГ та КГ мали значний імунодефіцит на час діагнозу ПЛТБ в ОГ та ОХ в КГ. Більше 30% в обох групах мали просунутий імунодефіцит з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл – у 35 (33,7%) хворих ОГ проти 16 (36,4%) в КГ ($p > 0,05$). В ОГ було достовірно більше хворих, що мали рівень CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл (85 (81,7%) хворих проти 26 (59,1%) в КГ, $p < 0,05$. Одже, в ОГ на 22,6 % частіше значним імунодефіцитом.

Хворі ОГ мали достовірно нижчі середні показники кількості CD4-лімфоцитів – $122,9 \pm 11,92$ кл/мкл проти $194,3 \pm 27,13$, $p < 0,05$. В ОГ на момент встановлення діагнозу у 71 (68,3%) хворого середні показники CD4-лімфоцитів не перевищували 150 кл/мкл, в КГ – у 22 (50,0%) хворих ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3

Рівні CD4-лімфоцитіву хворих основної та контрольної груп

середній рівень CD4-лімфоцитів		Групи		р
		Основна група n=104	Контрольна група n=44	
На момент діагнозу ПЛТБ M±m, клітин/мкл		122,9±11,92,	194,3±27,13	p<0,05
Рівні CD4- лімфоцитів	менше 50 кл/мкл, n(%)	35 (33,7%)	16 (36,4%)	p>0,05
	51- 100 кл/мкл, n(%)	21 (20,2%)	3 (6,8%)	p>0,05
	101-200 кл/мкл, n(%)	29 (27,9%)	7 (15,9%)	p>0,05
	201-350 кл/мкл, n(%)	17 (16,3%)	12 (27,3%)	p>0,05
	більше 351 кл/мкл, n(%)	2 (1,9%)	6 (13,6%)	p<0,05

Були проаналізовані показники CD4-лімфоцитів та їх динаміка в різні терміни спостереження хворих на ВІЛ-інфекцію: на момент включення в дослідження, за рік, 3-6 місяців до захворювання на ПЛТБ в ОГ та опортуністичними хворобами в КГ.

Встановлено, що за 3-6 місяців до встановлення ПЛТБ в ОГ у хворих спостерігалось статистично значиме зниження на 50 кл/мкл та більше кількості CD4-лімфоцитів – серед 37 хворих ОГ у 35 (94,6%). В КГ за цей період було зниження кількості CD4-лімфоцитіву 5 (33,3%) з 15 хворих (p<0,001).

Як видно з рис. 4.3, у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ середні значення кількості CD4-лімфоцитівбули нижчими, ніж в КГ на всіх етапах спостереження. Достовірна різниця в показниках кількостіCD4-лімфоцитів з КГ виявилася в наступні періоди: за 3-6 міс. до хвороби (в ОГ 177,7±30,54 кл/мкл, в КГ 375±44,34 кл/мкл, p<0,01), на момент встановлення діагнозу (в ОГ 122,9±11,92 кл/мкл, в КГ 194,3±27,13 кл/мкл, p<0,05).

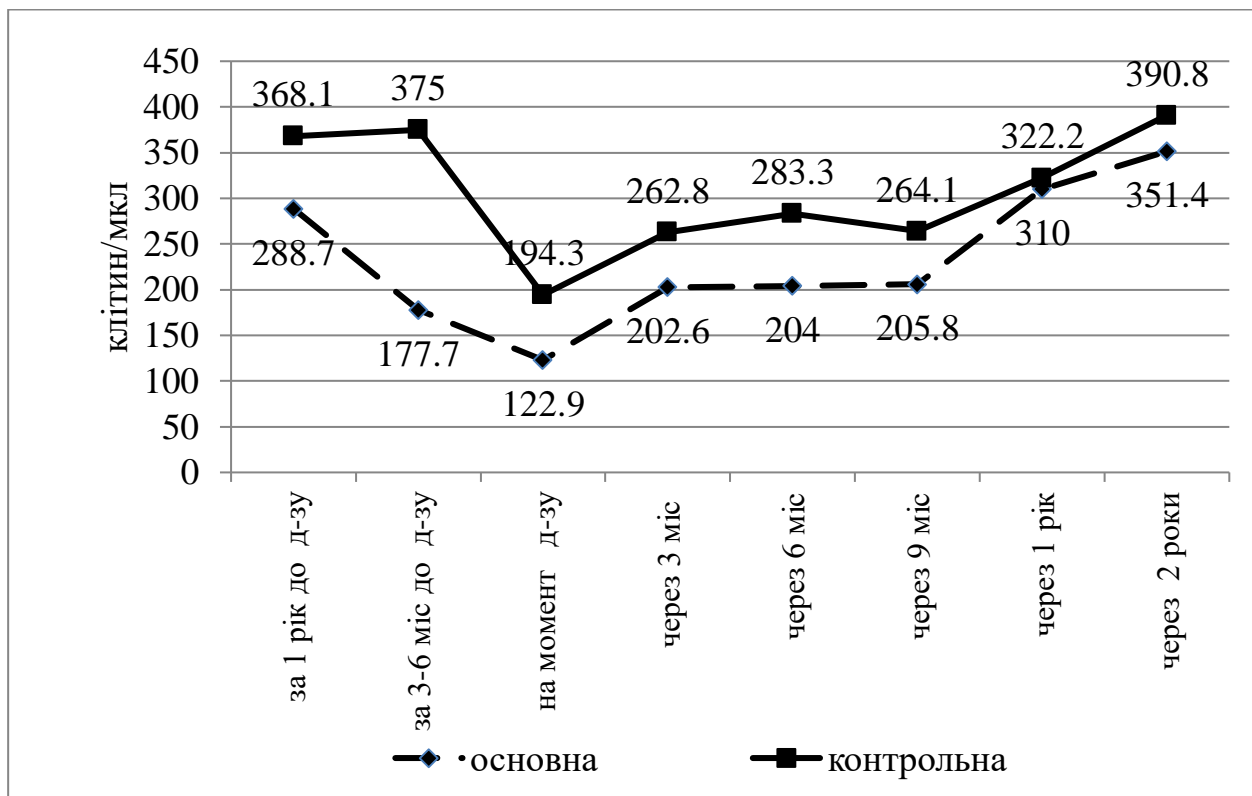


Рис. 4.3 Динаміка рівня CD4-лімфоцитіву хворих на ВІЛ-інфекцію основної та контрольної груп (абсолютна кількість, в 1 мкл)

На тлі лікування у групах спостерігалися схожі тенденції зростання середньої кількості CD4-лімфоцитів, однак в ОГ процес відбувався повільніше, через 6 міс. від початку лікування показники були достовірно нижчими ($204,0 \pm 20,15$ кл/мкл проти $283,3 \pm 33,33$ кл/мкл в КГ, $p < 0,05$) і навіть через 2 роки спостереження середні показники CD4-лімфоцитів в ОГ нижчі, ніж в КГ – $351,4,1 \pm 29,5$ проти $390,8 \pm 32,3$, хоча і не мали статистичної різниці ($p > 0,05$).

В ОГ було проаналізовано динаміку рівнів CD4-лімфоцитіву хворих з різною локалізацією ПЛТБ у різні періоди спостереження: до встановлення діагнозу ПЛТБ, на тлі лікування та подальшого спостереження. Одержані дані наведені в таблиці 4.4 та на рис. 4.4.

Таблиця 4.4

Середні рівні CD4-лімфоцитів у хворих основної групи хворих залежно від локалізації позалегеневого туберкульозу та групи контролю (M±m)

Підгрупи з ВІЛ/ПЛТБ	Терміни спостереження							
	за 1 рік	за 3-6 міс.	встановлення діагнозу	3 міс. АРТ	6 міс. АРТ	9 міс. АРТ	1 рік АРТ	2 роки АРТ
ТБ ЛВ	224,2 ±43,8*	131,5 ±22,9*	108,2 ±11,8*	178,3 ±21,7*	196,4 ±20,5*	168,4 ±26,6	275,5 ±27,6	303,1 ±30,4
ТБ плеври	337 ± 63,9	250,3 ± 72,7	123,3 ±20,8*	200,9 ±54,2	183,7 ±44,7	225,8 ±42,0	319,5 ±58,4	370,0 ±60,2
ТБ КСС	340,5 ± 88,3	302,5 ± 97,3	254,7 ± 64,5	342,2 ± 74,6	298,3 ± 65,0	367,4 ± 74,2	459,6 ±89,8	439,8 ± 71,0
ТБ з МЛ	271,8 ±56,8	166 ±49,7*	72,9 ±20,5*	130,8 ±29,2*	146,3* ±52,9	111,8 ±35,0*	220,3 ±64,1	255,6 ±73,9
Контрольна група	368,1 ± 46,2	375,0 ±44,34	194,3 ±27,1	262,8 ±36,1	283,3 ±33,3	264,1 ±44,2	322,2 ±31,1	390,8 ±32,3

Примітка. * – достовірна статистична різниця підгруп з контрольною групою.

Встановлено, що достовірно нижчі середні показники CD4-лімфоцитів на момент діагнозу ПЛТБ були у підгрупах А, Б та Г ($p < 0,01$), в підгрупі В (ТБ КСС) показники CD4-лімфоцитів статистично не відрізнялися від КГ і навіть перевищували їх ($p > 0,05$).

Для більш наочного представлення даних створено графік динаміки CD4-лімфоцитіву хворих на ВІЛ-інфекцію до встановлення діагнозу опортуністичного захворювання в КГ та ПЛТБ в ОГ, та на тлі лікування і подальшого спостереження (рис. 4.4).

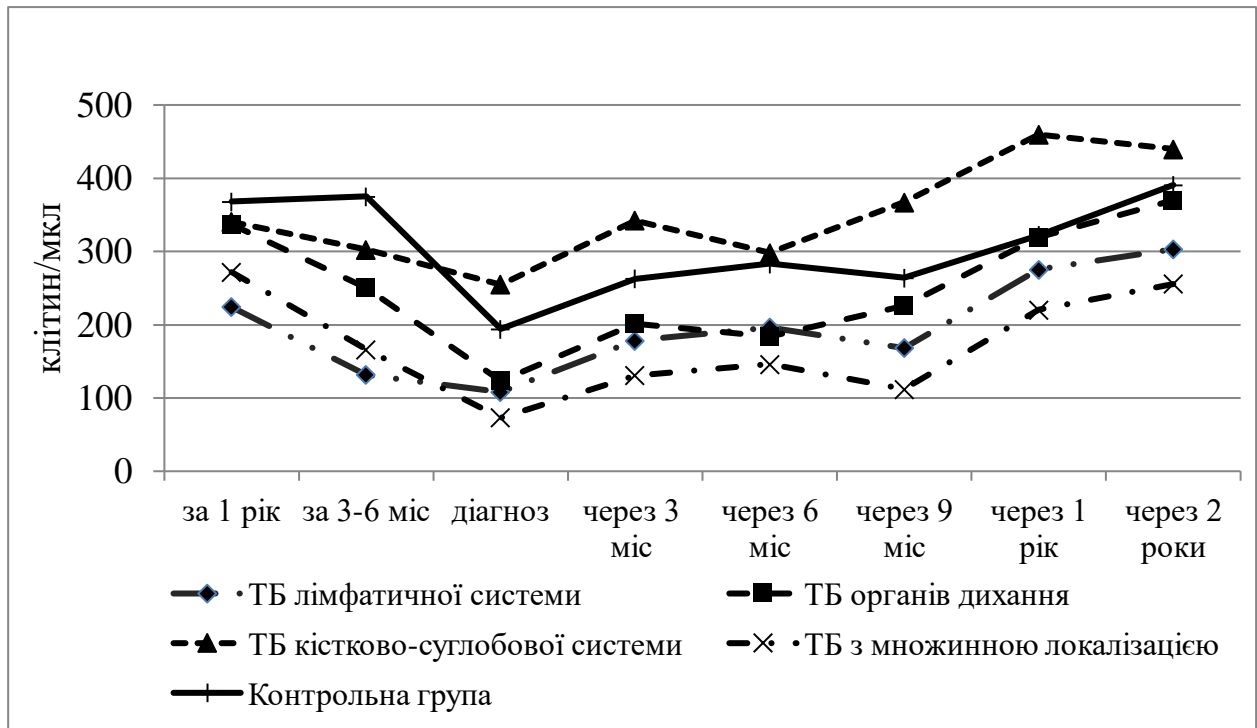


Рис. 4.4 Динаміка рівню CD4-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію

З рисунку 4.4 видно, у всіх хворих з ПЛТБ спостерігається негативна динаміка показників CD4-лімфоцитів ще за 3-6 місяців до встановлення діагнозу. В підгрупах ОГ встановлено зниження кількості CD4-лімфоцитів за 3 - 6 місяців до ПЛТБ – серед всіх хворих підгруп А, Б, Г (у 15 хворих з підгрупи А, 6 підгрупи Б, 7 у підгрупі Г), в підгрупі В – у 7 (77,8%) з 9, що були під спостереженням до початку лікування ПЛТБ, тоді, як в КГ в цей період зниження кількості CD4-лімфоцитів було у 5 (33,3%) з 15 хворих ($p < 0,05$). За 3-6 місяців до діагнозу ПЛТБ достовірна різниця в кількості CD4-лімфоцитів була в підгрупах А та Г ($131,5 \pm 22,9$ кл/мкл та $166 \pm 49,7$ кл/мкл проти $375,0 \pm 44,34$ кл/мкл в КГ, $p < 0,05$). В КГ в цей період середня кількість CD4-лімфоцитів не зменшувалася. В підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ рівень CD4-лімфоцитів вже був нижче 200 кл/мкл – у 11 (73,3%) з 15 в підгрупі А та 5 (71,4%) з 7 хворих в підгрупі Г проти 5 (33,3%) з 15 хворих в КГ, $p < 0,05$. В підгрупах Б та В середні показники CD4-лімфоцитів були вищі від 250 кл/мкл, рівень CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл мали 1 (16,7%) хворих підгрупи Б та

3 (33,3%) з підгрупи В. Достовірних відмінностей з КГ підгрупи В та підгрупи Б не мали ($p>0,05$).

На момент встановлення діагнозу зниження кількості імунних клітин відбувалося в ОГ та КГ, однак, в підгрупах А, Б, Г показники були достовірно нижчими – $108,2\pm 11,8$, $123,3\pm 20,8$ та $72,9\pm 20,5$ кл/мкл проти $194,3\pm 27,1$ кл/мкл, $p<0,05$. В підгрупі В хоча і спостерігалось зменшення кількості CD4-лімфоцитів, на момент діагнозу їх кількість становила $254,7\pm 64,5$ кл/мкл, що не мало статистичної різниці з КГ ($p>0,05$).

Виявилася достовірна різниця у рівнях CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл між підгрупою Г та КГ – у 13 (56,5%) хворих проти 16 (36,4%), $p<0,05$, різниці у інших груп з ПЛТБ не було – 17 (33,3%) в підгрупі А, 4 (23,5%) в підгрупі Б, 1 (7,7%) в підгрупі Г, проти 16 (36,4%) хворих в КГ, $p>0,05$.

Динаміка CD4-лімфоцитів на тлі лікування показала швидке зростання їх кількості через 3 місяці з подальшим уповільненням приросту кількості CD4-лімфоцитів в усіх підгрупах та в КГ. Однак, відновлення швидше відбувалося у підгрупах Б та В, їх показники не відрізнялися статистично від КГ, а через 2 роки в підгрупі В навіть перевищили середню кількість CD4-лімфоцитів в КГ – $439,8\pm 71,0$ проти $390,8\pm 32,3$ кл/мкл, $p>0,05$. В підгрупах А та Г зростання кількості CD4-лімфоцитів було повільнішим, з достовірно меншими показниками через 3-6 місяців в підгрупі А, а в підгрупі Г навіть через 9 місяців лікування, порівняно з КГ ($p<0,05$). Тільки через рік середні показники в цих підгрупах перевищили 200 кл/мкл – $275,5\pm 27,6$ кл/мкл та $220,3\pm 64,1$ кл/мкл проти $322,2\pm 31,1$ в КГ, $p>0,05$. Через 2 роки лікування у хворих цих підгруп показники CD4-лімфоцитів все ще були нижчими від показників в КГ, хоча і не мали достовірної різниці ($p>0,05$).

Нажаль, об'єктивні матеріально-технічні умови не дозволяли провести вивчення рівнів вірусного навантаження належним чином хворим в терміни, що встановлені, число досліджень в точках обстеження дуже різнилося, що не дало можливості провести статистичний аналіз.

4.3 Аналіз даних інструментальних досліджень хворих на ВІЛ-інфекцію

Було проаналізовано результати різних методів інструментального обстеження у хворих на ВІЛ-інфекцію. Всім хворим основної і контрольної груп проводилось рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (ОГК) та УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) та малого тазу. Були відібрані хворі ОГ та КГ, яким проводились РГ ОГК та УЗД ОЧП, і, в подальшому КТ відповідних областей. Одержані результати наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Результати КТ та рентгенографії ОГК у хворих ОГ та КГ

	Основна група n=69		p	Контрольна група n=30		p
	КТ ОГК n (%)	РГ ОГК n (%)		КТ ОГК n (%)	РГ ОГК n (%)	
Виявлені зміни						
Без змін	6 (8,7)	16 (21,7)	p<0,05	9 (30,0)	5 (19,2)	p>0,05
Фіброз	47 (68,1)	23 (33,3)	p<0,01	14 (46,7)	8 (26,7)	p>0,05
Розширення коренів легень	52 (75,4)	16 (24,6)	p<0,01	11 (36,7)	4 (13,3)	p>0,05
Плеврит	18 (26,1)	18 (26,1)	p>0,05	6 (20,0)	6 (20,0)	p>0,05
Інфільтрати вні зміни	8(11,6)	6(8,7)	p>0,05	8 (26,7)	5 (16,7)	p>0,05
Деструкція	9 (13,0)	6 (8,7)	p>0,05	0	0	p>0,05
Петріфікати	17 (24,6)	14 (20,3)	p>0,05	8 (26,7)	7 (23,3)	p>0,05

Як видно з таблиці 4.5, КТ частіше, ніж РГ виявляло зміни ОГК у хворих і ОГ і КГ, але в КГ достовірної статистичної різниці в частоті виявлення патологічних змін виявлено не було (p>0,05). В ОГ РГ рідше ніж КТ виявляло таку патологію при дослідженні, як фіброзні зміни (на 34,8 %) та розширення коренів легень (на 50,8 %), (p<0,05).

Порівняння результатів КТ в ОГ та КГ виявило достовірно частіше (на 39,0 %) розширення коренів легень – 52 (75,4%) проти 11 (36,4%), p<0,001. Порівняння результатів РГ в ОГ та КГ не виявило статистичних відмінностей

($p > 0,05$). Таким чином, ефективнішим є проведення КТ, при якій необхідно враховувати наявність розширення коренів легенів. У виявленні більш плевритів, петрифікатів, деструктивних змін результати КТ та РГ були співставні ($p > 0,05$).

Також були проаналізовані результати УЗД у порівнянні з КТ ОЧП. Одержані дані наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Результати КТ та УЗД ОЧП у хворих основної та контрольної груп

Виявлені зміни	Основна група n=32			Контрольна група n=18		
	КТ ОЧП n (%)	УЗД ОЧП n(%)	p	КТ ОЧП n (%)	УЗД ОЧП n(%)	p
Збільшення печінки	30 (93,8)	28 (87,5)	$p > 0,05$	16 (88,9)	15 (83,3)	$p > 0,05$
Збільшення селезінки	24 (75,0)	20 (62,5)	$p > 0,05$	9(50,0)	8 (44,4)	$p > 0,05$
Вогнищеві зміни печінки/селезінки	8 (25,0)	5 (15,6)	$p > 0,05$	3(16,7)	3 (16,7)	$p > 0,05$
Асцит	6 (18,7)	5(15,6)	$p > 0,05$	4(22,2)	4 (22,2)	$p > 0,05$
ЛВ воріт печінки	28 (87,5)	24 (75,0)	$p > 0,05$	6(33,3)	5 (27,8)	$p > 0,05$

Проведене порівняння частоти виявлення патологічних змін при КТ і УЗД в ОГ та КГ не виявило статистично значимих відмінностей, що свідчить про досить високу інформативність ультразвукового дослідження для виявлення патології органів черевної порожнини, особливо це стосується збільшених ЛВ воріт печінки та вогнищевих змін печінки та/або селезінки, як можливих ознак ПЛТБ. В ОГ порівняно з КГ достовірно частіше виявлялося збільшення ЛВ воріт печінки як при УЗД (24 (75,0%) проти 5 (27,8%), $p < 0,01$), такі при КТ ОЧП (28 (87,5%) проти 6 (33,3%), $p < 0,001$).

У підсумку аналізу клініко-лабораторних даних коінфекції ВІЛ/ПЛТБ з різною локалізацією ТБ встановлено наступне. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ в загальному аналізі крові на момент постановки діагнозу частіше спостерігались на 50% збільшення ШОЕ до 40 мм/год та більше ($p < 0,001$), анемія зі зниженням гемоглобіну до 100 г/л та нижче – на 19,9% ($p < 0,05$), тромбоцитопенія 19,2% ($p < 0,05$), у хворих КГ частіше спостерігався лейкоцитоз на 13,8% ($p < 0,05$). В частоті лейкопенії достовірної різниці не встановлено (у 24 (23,1%) проти 14 (31,8%) хворих КГ, $p > 0,05$).

У хворих ОГ були достовірно нижчими середні рівні гемоглобіну ($107,0 \pm 1,9$ та $117,3 \pm 3,2$ в КГ, $p < 0,01$), еритроцитів ($3,6 \pm 0,06$ та $3,9 \pm 0,09$ в КГ, $p < 0,01$), тромбоцитів ($195,1 \pm 6,8$ проти $222,8 \pm 11,6$, $p < 0,05$), абсолютних показників нейтрофілів ($3,7 \pm 0,2$ та $3,9 \pm 0,09$, $p < 0,001$) та моноцитів ($0,4 \pm 0,02$ проти $0,5 \pm 0,03$, $p < 0,01$) у порівнянні з КГ. Слід зазначити, що середні показники лейкоцитарної формули крові були в межах нормальних значень. Не було виявлено відмінностей у середніх показниках сечовини, креатиніну, загального білку, альбумінів ($p > 0,05$). Середні показники останнього були в обох групах нижче нормального значення ($30,2 \pm 0,8$ та $33,9 \pm 1,8$, $p > 0,05$).

Середні рівні гемоглобіну, еритроцитів у хворих з ПЛТБ підгрупа А, плеври підгрупа Б та підгрупа Г були нижчі ($p < 0,05$). Достовірно нижчий рівень тромбоцитів виявлений в підгрупах Б та Г – $190,3 \pm 10,2$ ($p < 0,05$) та $166,3 \pm 17,3$ ($p < 0,01$) відповідно проти $222,8 \pm 11,6$ в КГ. У лейкоцитарній формулі відмінності виявилися в усіх підгрупах за рахунок вищих абсолютних значень нейтрофілів, однак не виходили за межі нормальних значень.

В усіх підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ був достовірно вищим середній показник ШОЕ, $p < 0,001$, ШОЕ більше 41 мм/год частіше на 46,5% – 57,2%, ніж в КГ ($p < 0,01$).

Достовірна більша частота анемії на 30,3% ($p < 0,05$) та тромбоцитопенія на 21,5% ($p < 0,05$) були у хворих підгрупи Г. Прискорена ШОЕ до 40 мм/год та більше достовірно частіше спостерігалася у всіх підгрупах хворих з

ВІЛ/ПЛТБ – від 76,2% до 86,9%, в КГ тільки у 11 (29,7%) хворих, $p < 0,001$. Підгрупа В відрізнялася відсутністю лімфопенії.

У хворих ОГ спостерігалася гіпоальбумінемія на 55,7% частіше, ніж в КГ, $p < 0,001$. Достовірно частіше гіпоальбумінемії виявилася у хворих всіх підгруп ОГ, порівняно з КГ: в підгрупі А на 52,0%, в підгрупі Б на 69,7%, в підгрупі В на 31,7%, в підгрупі Г на 67,1% ($p < 0,001$). В підгрупі Г достовірно частіше було підвищення показників сечовини – 5 (21,7%) проти 2 (4,5%) в КГ, $p < 0,05$.

Усі хворі в підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ та в КГ мали нижчі від нормальних середні показники альбуміну, однак достовірно менші у порівнянні з КГ вони були у підгрупі Б та підгрупі Г ($26,1 \pm 1,6$ г/л та $28,2 \pm 2,2$ г/л відповідно проти $33,9 \pm 1,8$ г/л в КГ), $p < 0,05$.

За підсумком аналізу, найбільші відмінності у гематологічних показниках були виявлені у підгрупах Г (ТБ множинної локалізації) та Б (ТБ плеври), в той час, як підгрупа з ТБ кістково-суглобової системи менше відрізнялася від КГ.

Аналіз імунологічних показників встановив більш виражений імунодефіцит у хворих ОГ на час встановлення діагнозу: хворих з рівнем CD4-лімфоцитів < 200 кл/мкл було на 22,6% ($p < 0,05$), хоча за частотою хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл (у 35 (33,7%) хворих проти 16 (36,4%), $p > 0,05$) та менше 100 кл/мкл достовірної різниці не було ($p > 0,05$). За показниками середньої кількості CD4-лімфоцитіву хворих ОГ була достовірно менша їх кількість – $122,9 \pm 11,92$ кл/мкл проти $194,3 \pm 27,13$ кл/мкл, $p < 0,05$. На момент встановлення діагнозу ПЛТБ середній рівень CD4-лімфоцитів в ОГ < 150 кл/мкл був на 18,3% частіше, ніж в КГ на момент встановлення діагнозу ОХ, ($p < 0,05$).

Зниження CD4-лімфоцитівдо діагнозу ПЛТБ в ОГ за 3-6 місяців спостерігалася у 2,8 разів частіше в ОГ, ніж в КГ, ($p < 0,001$). Достовірно нижчими показники кількості CD4-лімфоцитів в ОГ були за 3-6 міс. до захворювання на ПЛТБ (в КГ на ОХ) – $177,7 \pm 30,54$ кл/мкл проти $375 \pm 44,34$

кл/мкл в КГ, $p < 0,01$, на момент встановлення діагнозу $122,9 \pm 11,92$ кл/мкл проти $194,3 \pm 27,13$ кл/мкл, $p < 0,05$, через 6 міс. від початку лікування в ОГ $204,0 \pm 20,15$ кл/мкл, в КГ $283,3 \pm 33,33$ кл/мкл, $p < 0,05$.

Достовірне зниження кількості CD4-лімфоцитів за 3-6 міс. до встановлення діагнозу ПЛТБ спостерігалось в усіх підгрупах: серед усіх хворих підгруп А, Б, Г, що були під спостереженням до початку лікування ПЛТБ, в підгрупі В – у 7 (77,8%) з 9, в КГ тільки у 5 (33,3%) з 15 хворих, що були під спостереженням до включення в дослідження ($p < 0,05$). В цей період середні показники CD4-лімфоцитів у хворих підгрупи А та підгрупи Г вже були достовірно нижчими, ніж в КГ – $131,5 \pm 22,9$ та $166 \pm 49,7$ кл/мкл відповідно, проти $375,0 \pm 44,34$ кл/мкл, $p < 0,05$, рівень CD4-лімфоцитів вже був нижче 200 кл/мкл у 11 (73,3%) хворих в підгрупі А та 5 (71,4%) хворих в підгрупі Г проти 5 (33,3%) хворих в КГ, $p < 0,05$. Хворі з підгрупа Б та підгрупи В достовірних відмінностей з КГ у показниках CD4-лімфоцитів не мали ($p > 0,05$).

На момент встановлення діагнозу середня кількість CD4-лімфоцитів була достовірно нижчою в підгрупах А, Б, Г, з найменшими показниками у підгрупі Г – $108,2 \pm 11,8$ кл/мкл, $123,3 \pm 20,8$ кл/мкл та $72,9 \pm 20,5$ кл/мкл проти $194,3 \pm 27,1$ кл/мкл в КГ, $p < 0,05$. В підгрупі Г на 20,1 % частіше рівень CD4-лімфоцитів був менше 50 кл/мкл, ніж в КГ. В підгрупах А, Б та В достовірної різниці у частоті кількості хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл порівняно з КГ не було ($p > 0,05$).

На тлі лікування в підгрупах Б та В кількість CD4-лімфоцитів зростала швидше, в підгрупі В у всі періоди спостереження достовірної різниці з КГ не було ($p > 0,05$). В підгрупах А та Г зростання кількості CD4-лімфоцитів було повільнішим, з достовірно меншими показниками через 3-6 місяців в підгрупі А, а в підгрупі Г навіть через 9 місяців лікування, порівняно з КГ ($p < 0,05$). Через 2 роки лікування у хворих цих підгруп показники CD4-лімфоцитів все ще були нижчими від показників в КГ, хоча і не мали достовірної різниці ($p > 0,05$).

Встановлено, що у хворих ОГ РГ ОГК достовірно частіше, ніж КТ не виявляла патології при дослідженні ($p < 0,05$). Фіброзні зміни, збільшення внутрішньогрудних ЛВ частіше виявлялись при КТ ($p < 0,01$), однак у виявленні плевриту, деструктивних змін, петрифікатів статистичної різниці не було ($p > 0,05$). У хворих з ВІЛ/ПЛТБ при КТ частіше на 39,0 % виявлялося розширення коренів легенів, ніж в КГ ($p < 0,001$). Проведене порівняння частоти виявлення патологічних змін при КТ і УЗД ОЧП в ОГ та КГ не виявило статистично значимих відмінностей, що свідчить про досить високу інформативність УЗД для діагностики ПЛТБ з ураженнями органів черевної порожнини, ЛВ воріт печінки. Однак, для більш детальнішого аналізу доцільно проводити КТ ОЧП.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу

1. Особливості клініки та діагностики туберкульозу лімфатичної системи у хворих з ВІЛ-інфекцією / Л. А. Климанська, О. О. Подолук, Г. Ф. Марченко, А. І. Городецька, О. В. Юрченко, А. Б. Анікеєва // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – №44, т. 2. – С. 153–159.
2. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О. А. Голубовская, Л. А. Климанская, Н. М. Рудюк, Н. М. Сукач, С. В. Федоренко, О. В. Юрченко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1. – С. 79–88.
3. Клінічні форми туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією / О. А. Голубовська, О. Д. Ніколаєва, Л. А. Климанська, О. В. Юрченко, С. В. Федоренко. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4. – С. 5–12.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ПЛТБ

5.1 Порівняння результатів терапії ПЛТБ в основній та опортуністичних хвороб в контрольній групах хворих на ВІЛ-інфекцію

В дослідженні було проаналізовано результати лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ та різні конституційні, анамнестичні, клінічні, лабораторні дані, їх вплив на ефективність комбінованої терапії коінфекції ВІЛ/ПЛТБ.

Аналіз ефективності терапії проводився по результатам завершення курсу АМБТ в ОГ та лікування ОХ в КГ: підгрупа I – успішного лікування (завершення лікування ПЛТБ чи ОХ в КГ з одужанням чи клінічним покращенням та відсутність рецидиву за час спостереження), підгрупа II – хворі, що мали рецидив, підгрупа III – померлі до завершення АМБТ чи лікування ОХ в КГ. Наявність рецидиву, смерть під час лікування розглядалися як невдача терапії.

За результатом спостереження хворі ОГ були розподілені наступним чином: підгрупа I – 58 (55,8%) хворих, підгрупа II – 17 (16,3%), підгрупа III – 29 (27,9%); в КГ завершили лікування ОХ – 30 (68,2%) хворих, мали рецидив – 11 (25,0%), померли під час лікування – 3(6,8%).

Була проаналізована частота успішного та невдалого лікування в ОГ та КГ, також прояви невдалого лікування. Дані представлені в таблиці 5.1.

Статистичний аналіз з використанням критерію χ^2 не виявив достовірної різниці між частотою успішного та невдалого лікування між КГ та ОГ ($p > 0,05$, $p = 0,160$). Проте в КГ успішне лікування у порівнянні з невдачею статистично достовірно частіше – 30 (68,2%) проти 14 (31,8%), ($p < 0,01$). В ОГ достовірної різниці між частотою успішного та невдалого лікування не спостерігалось (58 (55,8%) проти 46 (44,2%), $p > 0,05$, $p = 0,097$).

Таблиця 5.1

Порівняння результатів лікування ПЛТБ в ОГ та ОХ в КГ

Ефективність лікування	Підгрупа I успішне лікування	Невдале лікування АМБТ/ОХ		
		Всього невдалого лікування	Підгрупа II рецидив ПЛТБ/ОХ	Підгрупа III Померлі за період лікування
Основна група, n=104	58(55,8%)	46(44,2%)	17(16,3%)	29(27,9%)*
Контрольна група, n=44	30(68,2%)	14(31,8%)	11(25,0%)	3(6,8%)

Примітка. *** – достовірно статистична різниця між ОГ та КГ, $p < 0,001$.

Смертність за час лікування ПЛТБ/ОХ в ОГ була достовірно більшою (29 (27,9%)), ніж в КГ (3 (6,8%)), $p < 0,001$, в частоті рецидивів достовірної різниці не встановлено (17 (16,3%) проти 11 (25,0%), $p > 0,05$). Рецидиви ПЛТБ розвинулись у 17 (16,4%) хворих ОГ після завершення АМБТ в терміни від 3 місяців до 20 місяців, $M=9,1 \pm 1,8$ місяців, $Me=7$, $Mo=3$.

Летальний наслідок в ОГ на тлі лікування ПЛТБ спостерігався між 3 та 36 тижнями АМБТ, в середньому тривалість терапії склала $12,0 \pm 1,6$ тижнів. Найбільша летальність спостерігалася у перші 8 тижнів лікування – 13 (44,8%) хворих.

В ОГ серед 46 хворих з невдалим лікуванням достовірно частішим проявом невдач спостерігалися летальні наслідки – 29 (63,0%), рецидивів було 17 (37,0%), $p < 0,05$. В КГ достовірно частіше серед 14 випадків невдач спостерігалися рецидиви – 11 (78,6%) проти 3 (21,4%) померлих, $p < 0,01$.

Таким чином, у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежно від наявності ПЛТБ невдачі лікування спостерігаються з однаковою частотою, проте в ОГ зі статистично достовірною різницею ($p < 0,05$) частіше проявом невдачі лікування була смерть пацієнта, а в КГ – рецидив опортуністичної хвороби ($p < 0,01$).

5.2 Аналіз смертності у хворих основної та контрольної груп

Серед померлих в обох групах переважали чоловіки з достовірною статистичною різницею в ОГ: чоловіків було 29 (65,9%), жінок 15 (34,1%), $p < 0,05$; в КГ чоловіків – 5 (62,5%), жінок 3 (37,5%), $p > 0,05$.

Було проведено аналіз смертності під час лікування коінфекції ВІЛ/ПЛТБ та протягом 2 років подальшого спостереження. Одержані дані наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Смертність у групах за період спостереження, n (%)

групи	Основна група n=104				Контрольна група n=44				
	показник	Кількість хворих за період n (%).	Померлі n (%). 44 (42,3)	Причини смерті, n (%).		Кількість хворих за період, n (%).	Померлі n (%). 8 (18,2)	Причини смерті, n (%).	
ТБ 24 (54)				Інші 20 (45,5)	ОХ 5 (62,%)			Інші 3 (37,5)	
період спостереження									
лікування ПЛТБ/ОХ	104 (100)	29 (27,9)	21 (20,2)	8 (7,7)	44 (100,0)	3 (6,8)	3 (6,8)	0	
після лікування ПЛТБ/ОХ	75 (72,1)	15 (20,0)	3 (4,0)	12 (16,0)	41 (93,2)	5 (12,2)	2 (4,9)	3 (7,3)	

Аналіз смертності в ОГ та КГ показав наступні результати:

- достовірно більша смертність за весь період спостерігалася в ОГ з ВІЛ/ПЛТБ ніж в КГ з ВІЛ/ОХ – 44 (42,3%) проти 8 (18,2%), ($\chi^2=7,897$, $p=0,005$);
- за період лікування ПЛТБ/ОХ смертність в ОГ також була достовірно більшою, ніж в КГ – 29 (27,9%) проти 3 (6,8%), $p < 0,01$ ($p=0,005$);
- в період подальшого спостереження за хворими, що завершили лікування

ПЛТБ/ОХ частота летальних випадків не мала достовірної статистичної різниці (15 (20,0%) в ОГ та 5 (12,2%) в КГ $p>0,05$);

- основною причиною смерті у хворих ОГ був ПЛТБ - 24 (23,1%) пацієнтів (у 21 (87,5%) хворого під час АМБТ та у 3 (12,5%) у наслідок рецидиву), в КГ ОХ – 5 (11,4%): (3 (60,0%) пацієнти під час лікування ОХ, 2 (40,0%) від її рецидиву в подальший період спостереження), $p>0,05$.

Безпосередньо причиною смерті ПЛТБ в ОГ став у 3 (20,0% від померлих за період після основного лікування ПЛТБ) хворих з рецидивом, інші померли від прогресування ВІЛ-інфекції та тяжкої соматичної патології, див. табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Причини смерті хворих на в основній та в контрольній групах.

	Основна група n=44	Контрольна група n=8
ПЛТБ/опортуністична хвороба	21 (47,7%)	3 (37,5%)
Рецидив ПЛТБ/опортуністичної хвороби	3 (6,8%)	2 (25,0%)
Прогресування ВІЛ-інфекції	9 (20,5%)	2 (25,0%)
Супутня патологія	9(20,5%)	1 (12,5%)
Невідома причина	2(4,5%)	0

В цілому в ОГ від ПЛТБ померли 24 (54,5%) та від інших причин 20 (45,5%) хворих.

5.3 Аналіз впливу АРТ на результат терапії хворих на ВІЛ-інфекцію в ОГ та КГ

Аналіз впливу АРТ на результати комбінованої терапії проводили серед хворих, що отримували АРТ: 81 (77,9%) хворий ОГ та 39 (88,6%) хворих КГ ($p>0,05$). Не отримували АРТ в ОГ 23 (22,1%), в КГ 5 (11,4%), $p>0,05$. Результати представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Вплив АРТ на результати лікування хворих в ОГ та КГ, n (%)

Група хворих	Основна група n=104			Контрольна група n=44		
	АРТ+	АРТ-	p	АРТ+	АРТ-	p
Результат лікування	81 (77,9)	23(22,1)	p>0,05	39(88,6)	5(11,4)	p<0,001
Завершили лікування ПЛТБ/ОХ	69 (85,2)	6 (26,1)	p<0,001	37 (94,9)	4 (80,0)	p>0,05
Померли під час лікування ПЛТБ/ОХ,	12 (14,8)	17 (73,9)	p<0,001	2 (5,1)	1 (20,0)	p>0,05
Загальна смертність з весь період	24 (29,6)	20 (87,0)	p<0,001	6 (15,4)	2 (40,0)	p>0,05
Завершили спостереження за 2 роки	57 (70,4)	3 (13,0)	p<0,001	33 (84,6)	3 (60,0)	p>0,05

Примітки:

1. АРТ+ – хворі, що отримували АРТ;
2. АРТ- – хворі, що не отримували АРТ.

Переважає більшість хворих обох груп отримувала АРТ, за частотою проведення АРТ ОГ та КГ не відрізнялися (81 (77,9%) та 39 (88,6%), p>0,05). В ОГ серед хворих, що отримували АРТ, була достовірно більша кількість хворих, що завершили курс АМБТ (69 (85,2%) проти 6 (26,1%), p<0,001) та достовірно менша кількість померлих як під час лікування ПЛТБ (12 (14,8%) проти 17 (73,9%), p<0,001), так і загальна смертність за час спостереження (24 (29,6%) проти 20 (87,0%), p<0,001). Таким чином, виживання хворих в ОГ на тлі АРТ порівняно з хворими без АРТ було достовірно частіше за весь період спостереження 57 (70,4%) проти 3 (13,0%), p<0,001).

В КГ не було встановлено статистичних відмінностей серед хворих з АРТ та без неї у частоті завершення лікування (37 (94,9%) проти 4 (80,0%),

$p > 0,05$) та померлими хворими – 2 (5,1%) проти 1 (20,0%), $p > 0,05$, і навіть у показниках загальної смертності серед хворих, що отримували та не отримували АРТ (6 (15,4%) проти 2 (40,0%), $p > 0,05$).

Порівняння результатів застосування АРТ між ОГ та КГ не виявило достовірних відмінностей у частоті хворих з АРТ, що завершили лікування ПЛТБ/ОХ (69 (85,2%) та 37 (94,9%), $p > 0,05$), та кількості хворих, що завершили спостереження через 2 роки – 57 (70,4%) проти 33 (84,6%), $p > 0,05$. Відповідно, достовірної різниці у смертності серед хворих з АРТ ОГ та КГ не було ($p > 0,05$). Хворі без АРТ в ОГ мали достовірно більшу частоту смертей під час лікування (17 (73,9%) хворих ОГ проти 1 (20,0%) в КГ, $p < 0,05$). Однак загальна частота померлих за період спостереження серед хворих без АРТ в ОГ та КГ статистично не відрізнялася (20 (87,0%) в ОГ проти 2 (40,0%) в КГ, $p > 0,05$).

У підгрупах хворих з ПЛТБ різної локалізації найменша частота призначення АРТ була в підгрупі Г, що достовірно менше, ніж в КГ – 14 (60,9%) проти 39 (88,6%), $p < 0,05$. Частота призначення АРТ в інших підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ достовірно не відрізнялася від КГ. Найбільший відсоток хворих, що отримували АРТ був у підгрупі В – 92,3% ($p > 0,05$).

Аналіз впливу АРТ на результат лікування у підгрупах ВІЛ/ПЛТБ в залежності від локалізації ПЛТБ представлений в табл. 5.5.

Як видно з таблиці 5.5, в підгрупах А, Б та Г смертність під час АМБТ у хворих з АРТ була суттєво меншою, ніж серед тих, що не приймали АРТ, з достовірною різницею в підгрупі А (5 (11,6%) проти 6 (75,0%), $p < 0,001$) та в підгрупі Г (4 (28,6%) проти 9 (100,0%), $p < 0,01$). Відповідно в цих підгрупах була достовірно більша частота виживання хворих під час АМБТ. За наявності АРТ збільшувалося виживання хворих у дворічний період спостереження з достовірною різницею також в підгрупах А (31 (72,5%) проти 1 (12,5%), $p < 0,01$) та Г (7 (50,0%) проти 0, $p < 0,05$). Найбільша смертність серед хворих, що отримували АРТ спостерігалася в підгрупі Г – 4 (28,6%) хворих в період АМБТ та 7 (50,0%) хворих за дворічний період.

Таблиця 5.5

Вплив АРТ на результати комбінованої терапії у хворих з ВІЛ-інфекцією з різною локалізацією ПЛТБ (n (%))

Результат лікування	Завершили АМБТ		Померли під час АМБТ		Завершили спостереження		Всього	
	АРТ +	АРТ-	АРТ +	АРТ-	АРТ +	АРТ-	АРТ +	АРТ-
Підгрупа А	38 (88,4)	2 (25%)	5 (11,6)	6 *** (75,0)	31 ** (72,5)	1 (12,5)	43 (84,3)	8 (15,7)
Підгрупа Б	10 (83,3)	3 (60,0)	2 (16,7)	2 (40,0)	8 (66,7)	1 (20,0)	12 (70,6)	5 (29,4)
Підгрупа В	11 (91,7)	1 (100)	1 (8,3)	0 (0)	11 (91,7)	1 (100)	12 (92,3)	1 (7,7)
Підгрупа Г	10 (71,4)	0 (0)	4 (28,6)	9** (100,0)	7 * (50,0)	0* (0)	14 (60,9)	9 (39,1)

Примітка. Відхилення достовірні між підгрупами з АРТ та без АРТ: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

В підгрупі з ПЛТБ КСС, де АРТ отримували 92,3% хворих, спостерігалася найменша смертність (1(8,3%)).

Порівняно з хворими КГ, які приймали АРТ за час спостереження достовірно більша смертність була також у серед хворих з множинною локалізацією ПЛТБ ($p < 0,05$), в підгрупах з ПЛТБ ЛВ, плеври та КСС смертність статистично не відрізнялася від КГ (12 (27,9%), 4 (33,3%) та 1(8,3%) відповідно, проти 6 (15,4%) в КГ, ($p > 0,05$).

Переносимість АРТ та частота невдач АРТ у хворих ОГ та КГ представлені в таблиці 5.6.

Як видно з табл. 5.6 у частоті побічних ефектів, перерв АРТ достовірної різниці в ОГ та КГ не було ($p > 0,05$). Більшість перерв АРТ в обох групах була пов'язана з самостійним порушенням прийому пацієнтами – 8 (14,5%), що склало 61,5% від усіх перерв АРТ в ОГ та 8 (20,5%) в КГ, що склало 80,0% від усіх перерв АРТ в КГ, $p > 0,05$.

Таблиця 5.6

Переносимість та частота невдач АРТ в ОГ та КГ

	ОГ n (%)	КГ n (%)	p
Всього хворих	81	39	
Частота побічних ефектів АРТ	32 (39,5%)	18 (46,2%)	p>0,05
Перерви в АРТ	13 (16,0%)	10 (25,6%)	p>0,05
Перерви за медичними показаннями	5 (6,2%)	2 (5,1%)	p>0,05
Порушення комплаєнсу в прийомі АРТ	8 (14,5%)	8 (20,5%)	p>0,05
Імунологічна невдача АРТ	14 (17,3%)	1 (2,6%)	p<0,05
Вірусологічна невдача АРТ	15 (18,5%)	3 (7,7%)	p>0,05
Клінічна невдача АРТ	10 (12,3%)	3 (7,7%)	p>0,05
СВІС	19 (23,5%)	9 (23,1%)	p>0,05

Достовірної різниці у частоті причин переривань АРТ між ОГ та КГ не встановлено (p>0,05). В обох групах спостерігалася однакова частота СВІС – у 19 (23,5%) хворих ОГ проти 9 (23,1%) в КГ, p>0,05. Аналіз невдач АРТ показав достовірно частіше виникнення імунологічної невдачі в ОГ порівняно з КГ – у 14 (17,3%) хворих в ОГ проти 1 (2,6%) в КГ, p<0,05.

5.4 Характеристика хворих з ВІЛ/ПЛТБ у підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії

Відповідно до завдань дослідження подальший аналіз ефективності лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ проводився між підгрупами хворих ОГ в залежності від ефективності комбінованої терапії АМБТ/АРТ. Комбіновану терапію з застосуванням АМБТ та АРТ отримували 81 пацієнт з ВІЛ/ПЛТБ: підгрупа I – 55 (67,9%) хворих, що не мали рецидиву за час спостереження, підгрупа II – 14 (17,3%) хворих, що мали рецидиви після завершення АМБТ, підгрупа III – 12 (14,8%).

5.4.1 Аналіз анамнестичних та клінічних даних у хворих з ВІЛ/ПЛТБ, що отримували комбіновану терапію

Аналіз проводився у підгрупах відповідно до результату АМБТ у порівнянні даних підгрупи I з успішним лікуванням з підгрупами II (рецидиви та III (померлі під час АМБТ)). Дані представлені в таблиці 5.7.

Підгрупи з різною ефективністю терапії не мали достовірних відмінностей за статтю (переважали чоловіки), типом ТБ процесу (переважно був ВДТБ), кількістю хворих з наркологічним анамнезом ($p>0,05$), хоча найбільша частка споживачів наркотичних речовин спостерігалася в підгрупі II (рецидивів).

В усіх підгрупах достовірно частіше ПЛТБ був вперше встановлений ($p>0,05$). За локалізацією ПЛТБ між підгрупами не було статистичних відмінностей, хоча в підгрупі III (померлі до завершення АМБТ) переважали хворі з ПЛТБ ЛВ (5 (41,7%) хворих) та множинною локалізацією ПЛТБ (4 (33,3%) хворих), $p>0,05$.

При порівнянні супутньої патології виявлено достовірну різницю між підгрупою I та III у переважанні в частоті кахексії (у 20 (36,4%) хворих проти 9 (75,0%), $p<0,05$), ураженні нирок (хронічний пієлонефрит та нефропатія) – 10 (18,2%) проти 7 (58,3%), $p<0,05$. Не встановлено статистичних відмінностей у частоті хронічних гепатитів вірусного та токсичного генезу, розповсюдженого кандидозу, хронічної герпесвірусної інфекції ($p>0,05$).

Підгрупа II з рецидивами практично не відрізнялася від підгрупи I крім достовірної різниці у частоті хронічних токсичних гепатитів 11 (78,6%) проти 19 (34,5%), $p<0,01$).

Таблиця 5.7

Клініко-анамнестичні особливості хворих з ВІЛ/ПЛТБ у підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії

Фактор впливу	Підгрупа I	Підгрупа II	ВР (95% ДІ)	Підгрупа III	ВР (95% ДІ)
чоловіки	34(61,8%)	11 (78,6%)	1,956 (0,603-6,342)	7 (58,3%)	0,888 (0,529-2,505)
жінки	21(38,2%)	3 (21,4%)	0,511 (0,158-1,658)	5 (41,7%)	1,126 (0,399-3,178)
ВДТБ	51 (92,7%)	12 (85,7%)	0,571 (0,165-1,976)	11 (91,7%)	0,887 (0,142-5,548)
РТБ	4 (7,3%)	2 (14,3%)	1,750 (0,506-6,052)	1 (8,3%)	1,127 (0,118-7,050)
СІН	31 (56,4%)	11 (78,6%)	2,357 (0,723-7,683)	6 (50,0%)	0,811 (0,291-2,258)
ПЛТБ ЛВ	33 (60,0%)	5 (35,7%)	0,453 (0,169-1,214)	5 (41,7%)	0,545 (0,192-1,544)
ПЛТБ плеври	9 (16,4%)	1 (7,1%)	0,454 (0,067-3,097)	2 (16,7%)	1,018 (0,258-4,022)
ПЛТБ КСС	7 (12,7%)	4 (28,6%)	2,109 (0,804-5,530)	1 (8,3%)	0,670 (0,099-4,525)
ПЛТБ МЛ	6 (10,9%)	4 (28,6%)	2,360 (0,916-6,079)	4 (33,3%)	*2,850 (1,054-7,705)
Кахексія	20 (36,4%)	5 (35,7%)	0,978 (0,368-2,597)	9* (75,0%)	*3,931 (1,168-13,236)
Вірусні гепатити	34 (61,8%)	12 (85,7%)	3,000 (0,732-12,298)	5 (41,7%)	0,513 (0,181-1,451)
Токсичний гепатит	19 (34,5%)	11 ** (78,6%)	*4,767 (1,458-15,584)	7 (58,3%)	2,208 (0,783-6,228)
Ураження нирок	10 (18,2%)	3 (21,4%)	1,175 (0,381-3,619)	7* (58,3%)	*4,118 (1,504-11,273)
Герпесвірус на інфекція	16 (29,0%)	4 (28,6%)	0,980 (0,348-2,763)	5 (41,7%)	1,565 (0,561-4,361)
Поширений кандидоз	7 (12,7%)	3 (21,4%)	1,609 (0,543-4,769)	3 (25,0%)	1,900 (0,620-5,827)

Примітка. Статистично достовірна різниця з підгрупою I: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Розрахунок відносного ризику (ВР) з 95%-им довірчим інтервалом (95% ДІ) та рівнем значущості $p < 0,05$, виявив наступні фактори, що достовірно підвищували ризик невдач лікування хворих на ВІЛ/ПЛТБ: для підгрупи II наявність токсичного гепатиту (ВР=4,767, 94% ДІ 1,458-15,584, $p < 0,05$), для підгрупи III (померлих) – множинна локалізація ПЛТБ (ВР=2,850, 95% ДІ 1,054-7,705, $p < 0,05$), кахексія (ВР=3,931, 95% ДІ 1,168-13,236, $p < 0,05$), ураження нирок (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,273, $p < 0,05$).

5.4.2 Гематологічні та імунологічні показники у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ з різною ефективністю лікування

Важливими даними, що відображають тяжкість стану пацієнта та характеризують тяжкість патологічного процесу є гематологічні показники. При прогресуванні ВІЛ-інфекції у хворих спостерігається порушення гемопоезу, руйнація імунних клітин, порушення білкового обміну, у тому числі через ушкодження печінки.

Був проведений аналіз даних гематологічних досліджень. Результати наведені в таблиці 5.8.

Як видно з таблиці 5.8, найбільш суттєві відмінності спостерігалися у підгрупі III порівняно з підгрупою I хворих з успішним лікуванням ВІЛ/ПЛТБ. Середні показники гемоглобіну в усіх 3-х підгрупах були дещо знижені та відповідали легкому та середньому ступеню анемії. Однак, в підгрупі III середній рівень гемоглобіну був достовірно нижчим, ніж в підгрупі I – $96 \pm 3,2$ г/л проти $109,9 \pm 3,2$ г/л, $p < 0,01$. В цій же підгрупі спостерігалася достовірна різниця у показниках кількості еритроцитів ($3,2 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /л проти $3,7 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,05$), тромбоцитів ($158,7 \pm 10,7 \times 10^9$ /л проти $212,0 \pm 8,6 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$) та середніх показниках ШОЕ, яка була значно прискорена в усіх 3-х підгрупах ($55,6 \pm 2,4$ мм/год проти $49,2 \pm 1,5$, $p < 0,05$). Підгрупа II з рецидивами не мала статистично достовірних відмінностей з підгрупою I ($p > 0,05$).

Таблиця 5.8

**Гематологічні та біохімічні показники хворих з ВІЛ/ПЛТБ у підгрупах
ВІЛ/ПЛТБ у підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії**

Показник (середній рівень)	підгрупи		
	Підгрупа I 55	Підгрупа II 14	Підгрупа III 12
Гемоглобін, г/л	109,9±3,2	115,4±3,7	96±3,2**
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,7±0,1	3,6±0,2	3,2±0,1*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,9±0,3	5,2±0,3	5,1±0,7
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	212,0±8,6	216,1±15,8	158,7±10,7***
ШОЕ мм/год	49,2±1,5	54,1±2,5	55,6±2,4*
Загальний білок, г/л	75,0±1,4	73,7±17	65,5±2,3***
Альбумін, г/л	32,8±0,9	32,8±1,4	23,1±1,5***
Сечовина, ммоль/л	4,4±0,2	4,1±0,3	5,4±0,6
Креатинін, ммоль/л	0,082±0,002	0,081±0,003	0,118±0,032

Примітка. Достовірна статистична різниця з підгрупою I: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

Середні рівні білку крові були в межах норми, рівень альбумінів був зниженим, однак в підгрупі III були достовірно нижчими ніж в підгрупі I рівень загального білку (65,5±2,3 г/л проти 75,0±1,4 г/л) та альбумінів (23,1±1,5 г/л проти 32,8±0,9 г/л), $p < 0,001$. Показники сечовини та креатиніну в підгрупах були в межах нормальних значень та не мали достовірної різниці, $p > 0,05$.

Аналіз частоти змін у показниках крові хворих на ВІЛ/ПЛТБ представлений на рисунку 5.1.

Аналіз частоти гематологічних змін показав значну відмінність в підгрупі III порівняно з підгрупою I успішного лікування, статистична різниця була у частоті анемії з гемоглобіном менше 100 г/л (у 9 (75,0%) проти 13

(23,6%), $p < 0,05$), еритропенії (у 9 (75,0%) хворих проти 21 (38,2%), $p < 0,05$), тромбоцитопенії (у 10 (83,3%) проти 18 (32,7%) хворих, $p < 0,01$), гіпопротеїнемії (у 5 (41,7%) проти 3 (5,2%), $p < 0,01$), гіпоальбумінемії (у 11 (91,7%) проти 29 (52,7%), $p < 0,05$).

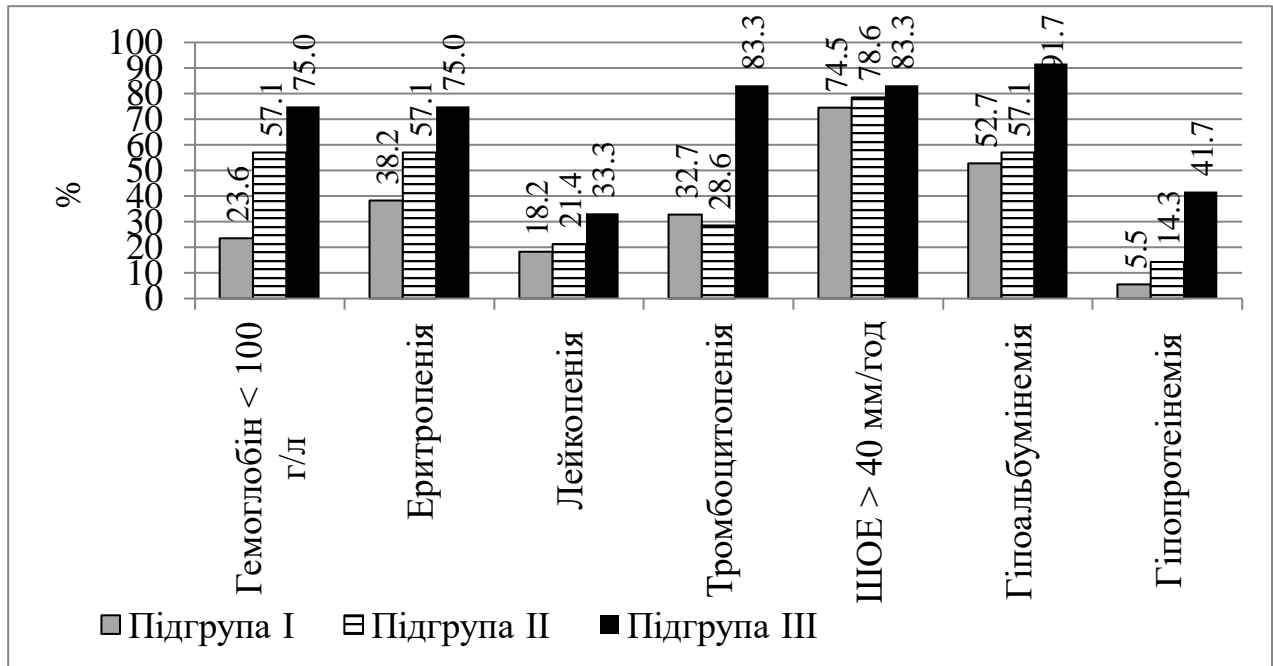


Рис. 5.1 Частота гематологічних змін у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ з різним результатом лікування

За частотою лейкоцитозу та лейкопенії достовірної різниці не було, хоча частіше вони спостерігався у підгрупі III (лейкопенія у 4 (33,3%) проти 10 (18,2%), лейкоцитоз у 2 (16,7%) проти 5 (9,1%), $p > 0,05$). У частоті прискореного до 40 мм/год та більше ШОЕ, яке спостерігалось у 41 (74,5%) хворих в підгрупі I та 10 (83,3%) в підгрупі III, достовірних відмінностей не встановлено ($p > 0,05$). Підгрупа II (з рецидивами) достовірно відрізнялася від підгрупи I тільки за частотою анемії зі зниженням гемоглобіну менше 100 г/л – у 8 (57,1%) хворих проти 13 (23,6%), $p < 0,05$.

Результати розрахунку ВР впливу гематологічних та біохімічних змін при виникненні невдач лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ наведені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Відносний ризик невдач лікування в залежності від гематологічних та біохімічних змін у порівнянні з підгрупою I

Показники	Підгрупа II ВР (95% ДІ)	Підгрупа III ВР (95% ДІ)
Гемоглобін < 100 г/л	*3,048 (1,207-7,693)	*6,136 (1,843-20,436)
Еритропенія	1,839 (0,715-4,729)	*3,700 (1,098-12,466)
Тромбоцитопенія	0,855 (0,301-2,425)	*6,964 (1,653-29,350)
Лейкопенія	1,154 (0,375-3,552)	1,857 (0,653-5,281)
Лейкоцитоз	1,500 (0,418-5,380)	1,743 (0,474-6,403)
ШОЕ > 40 мм/год	0,882 (0,316-2,465)	1,569 (0,383-6,428)
Гіпоальбумінемія	1,153 (0,447-2,972)	*7,425 (1,617-4,214)
Гіпопротеїнемія	2,133 (0,650-7,002)	*5,268 (2,188-12,682)

Примітка. * – достовірна статистична різниця з підгрупою I, $p < 0,05$.

В підгрупі II у порівнянні з підгрупою I фактором ризику виникнення рецидиву виявилось зниження гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=3,048; 95% ДІ 1,207-7,693, $p < 0,05$), а в підгрупі III факторами ризику летального наслідку виявились: зниження гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=6,136; 95% ДІ 1,843-20,436, $p < 0,05$), еритропенія (ВР=3,700; 95% ДІ 1,098-12,466, $p < 0,05$), тромбоцитопенія (ВР=6,964; 95% ДІ 1,653-29,350, $p < 0,05$), гіпоальбумінемія (ВР=7,425; 95% ДІ 1,617-4,214, $p < 0,05$) та гіпопротеїнемія (ВР=5,268; 95% ДІ 2,188-12,682, $p < 0,05$).

Проведено аналіз імнологічних показників у хворих з ВІЛ/ПЛТБ в підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії.

На момент встановлення діагнозу ПЛТБ середні показники CD4-лимфоцитів у хворих I підгрупи склали $138,2 \pm 25,6$ кл/мкл, в підгрупі II – $126,6 \pm 30,5$, в підгрупі III – $65,4 \pm 15,6$ кл/мкл. Достовірно нижчими були показники у підгрупі III, порівняно з підгрупою I – $p < 0,001$ ($p = 0,0007$).

Розподіл хворих за рівнем CD4-лімфоцитів представлений на рисунку 5.2.

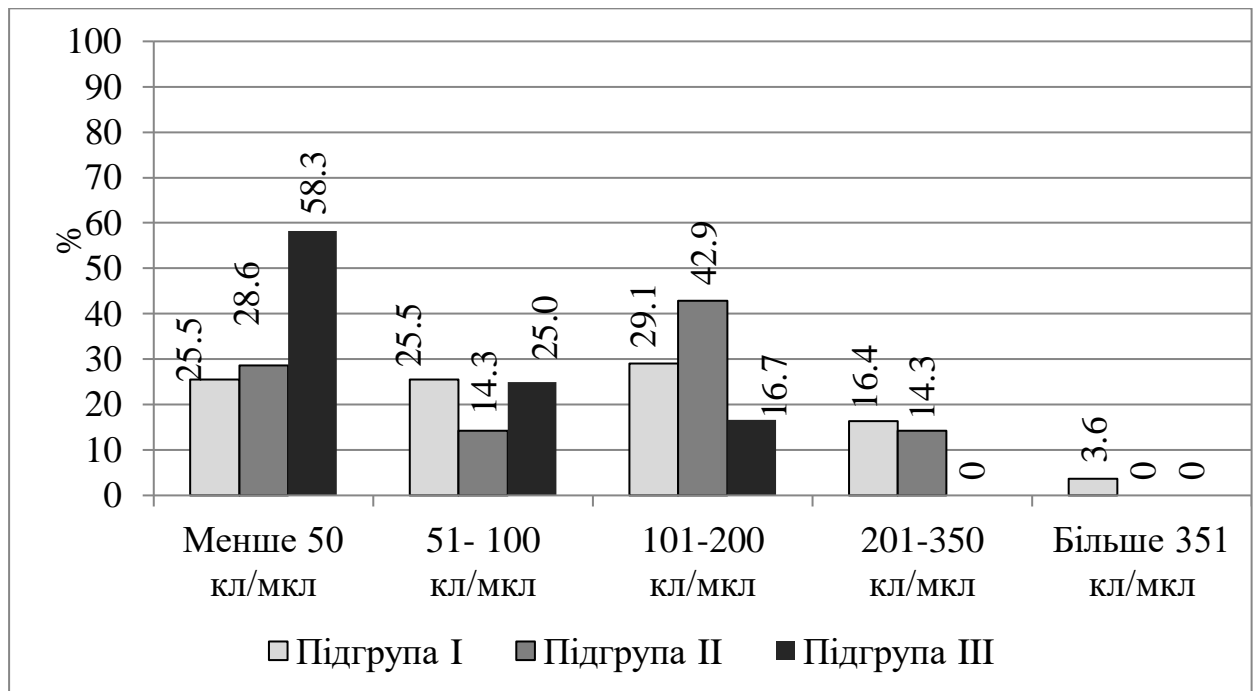


Рис. 5.2 Частота рівнів CD4-лімфоцитів у хворих з ВІЛ/ПЛТВ в підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії

Як видно з рис. 5.2., більшість хворих мали значний імунодефіцит на момент встановлення діагнозу ВІЛ/ПЛТВ: рівень CD4-лімфоцитів менше 100 кЛ/мкл був у 28 (51,0%) хворого в підгрупі I проти 6 (42,9%) в підгрупі II та 10 (83,3%) в підгрупі III, за рівнем CD4-лімфоцитів менше 100 кЛ/мкл підгрупи статистично не відрізнялися, $p > 0,05$. Аналіз частоти рівнів CD4-лімфоцитів показав, що у підгрупі III достовірно відрізнялася лише за частотою хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кЛ/мкл – 7 (58,3%) проти 14 (25,5%), $p < 0,05$. Всі хворі цієї підгрупи мали рівень CD4-лімфоцитів менше 200 кЛ/мкл, тоді, як більше 200 кЛ/мкл в підгрупі I було у 11 (20,0%), в підгрупі II 2 (14,3%), $p > 0,05$. Підгрупа II за частотою рівнів CD4-лімфоцитів статистично не відрізнялася від підгрупи I ($p > 0,05$).

Результати розрахунку ВР впливу рівнів CD4-лімфоцитів при виникненні невдач комбінованої терапії хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ наведені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Відносний ризик невдач лікування в залежності від рівнів CD4-лімфоцитів у порівнянні з підгрупою I

Рівень CD4-лімфоцитів на момент діагнозу	Підгрупа II ВР (95% ДІ)	Підгрупа III ВР (95% ДІ)
Менше 50 кл/мкл,	1,133 (0,406-3,167)	*3,067 (1,100-8,547)
51- 100 кл/мкл	0,552 (0,138-2,214)	0,980 (0,300-3,207)
101-200 кл/мкл	1,602 (0,632-4,059)	0,544 (0,132-2,250)
201-350 кл/мкл	0,879 (0,228-3,394)	-
Більше 351 кл/мкл	-	-

Примітка. *– відхилення достовірно з підгрупою I, $p < 0,05$.

Підгрупа II та підгрупа I статистично достовірних відмінностей не мали ($p > 0,05$). Між підгрупами I та II різниці у відносному ризику в залежності від рівнів CD4-лімфоцитів не виявилося ($p > 0,05$). У підгрупі III фактором ризику летального наслідку виявився рівень CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл (ВР= 3,067, 95,0% ДІ 1,100-8,547, $p < 0,05$).

5.5 Аналіз комбінованої терапії коінфікованих хворих з ВІЛ/ПЛТБ

5.5.1 Особливості проведення АМБТ у хворих з ВІЛ/ПЛТБ

Усі хворі отримували протитуберкульозну терапію, яка проводилася відповідно до існуючих протоколів [37, 38, 39, 40, 60]. З числа 81 хворого, що отримували комбіновану терапію АРТ та АМБТ, лікування ПЛТБ завершили 69 (85,2%), 12 (14,8%) померли до завершення АМБТ. Середня тривалість АМБТ у хворих, що завершили лікуванні ПЛТБ становила 8,9 місяця \pm 0,6.

Стандартний курс АМБТ протягом 6 місяців отримували 30 (37,0%) пацієнтів, у 39 (48,1%) з різних причин лікування було продовжене ($p>0,05$), середня тривалість якого становила $10,8\pm 0,8$, тривалість коливалася від 7 місяця до 25 місяців.

Проведено дослідження чинників, що могли вплинути на результати лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ.

Проведений аналіз особливостей АМБТ у комплексній терапії хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ, дані наведені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Особливості АМБТ у хворих з ВІЛ/ПЛТБ та аналіз факторів ризику невдач терапії

Фактор можливого впливу	Підгрупа I 55 n(%)	Підгруп а II 14 n(%)	ВР (95% ДІ) підгрупа II	Підгруп а III 12 n(%)	ВР (95% ДІ) підгрупа III
Середня тривалість АМБТ (міс)	8,3±0,6	11,1±1,6		Не завершили	
Резистентність МБТ	10 (18,2%)	5 (35,7%)	2,000 (0,788-5,077)	3 (25,0%)	1,385 (0,435-4,408)
Невдача лікування	6 (10,9%)	5* (35,7%)	2,929* (1,211-7,083)	3 (25,0%)	2,148 (0,562-0,714)
Побічні ефекти АМБТ	31 (56,4%)	7 (50,0%)	0,816 (0,321-2,076)	7 (58,3%)	1,068 (0,377-3,026)
Перерви АМБТ	12 (21,8%)	8* (57,1%)	3,267* (1,299-8,213)	6* (50,0%)	2,722* (1,007-7,258)
Перерви АМБТ за медичними показаннями	7 (12,7%)	2 (14,3%)	1,111 (0,296-4,171)	5* (41,7%)	3,274* (1,250-8,575)
Порушення комплаєнсу	5 (9,1%)	6* (42,9%)	3,955* (1,708-9,157)	1 (8,3%)	0,924 (0,143-5,982)
Відсутність профілактичний курсу ізоніазидом	25 (45,5%)	11* (78,6%)	3,361* (1,027-11,004)	—	

Примітка. * – відхилення достовірно щодо підгрупи I, $p<0,05$.

Як видно з таблиці 5.11, між підгрупами не було встановлено достовірної різниці у середній тривалості АМБТ, частоті побічних ефектів АМБТ ($p>0,05$), також у частоті резистентності МБТ ($p>0,05$), що було дещо неочікуваним. Культура МБТ була виділена лише у 40 (38,1%) пацієнтів, серед яких було виявлено 21 (52,5%) резистентних штамів МБТ, що склало 20,2% від усіх хворих з ВІЛ/ПЛТБ. Серед хворих, що отримували комбіновану терапію АМБТ/АРТ резистентність штамів МБТ була виявлена у 18 (22,2%) хворих: у підгрупі I резистентність МБТ була виявлена у 10 (18,2%), у підгрупі II – 5 (35,7%), у підгрупі III – 3 (25,0%), $p>0,05$.

У підгрупі II було встановлено достовірно більшу частоту невдач АМБТ (5 (35,7%) проти 6 (10,9%) в підгрупі I, $p<0,05$), перерв в АМБТ порівняно з підгрупою I (8 (57,1%) проти 12 (21,8%), $p<0,05$), які частіше були внаслідок порушення комплаєнсу пацієнтами через самостійне переривання лікування чи нерегулярний прийом препаратів – у 6 (42,9%) хворих проти 5 (9,1%) в підгрупі I, $p<0,05$. Крім того, виявилася достовірна різниця у частоті відсутності профілактичного курсу ізоніазидом по завершенні АМБТ – в підгрупі I у 25 (45,5%) проти 11 (78,6%) в підгрупі II, $p<0,05$.

У підгрупі III достовірно частіше спостерігалися перерви в АМБТ – 6 (50,0%) проти 12 (21,8%), $p<0,05$, які були частіше за медичними показаннями – 5 (41,7%) проти 7 (12,7%) в підгрупі I, $p<0,05$.

Розрахунок відносних ризиків невдач показав, факторами ризику виникнення рецидивів у хворих з ВІЛ/ПЛТБ були невдачі АМБТ (ВР=2,929; 95,0% ДІ 1,211-7,083, $p<0,05$), перерви в АМБТ (ВР=3,267; 95,0% ДІ 1,299-8,213, $p<0,05$), порушення комплаєнсу (ВР=3,955; 95,0% ДІ 1,708-9,157, $p<0,05$), відсутність профілактичного курсу ізоніазиду по завершенні АМБТ (ВР=3,361; 95,0% ДІ 1,027-11,004, $p<0,05$). Факторами ризику смертності виявилися перерви в АМБТ (ВР=2,722; 95,0% ДІ 1,007-7,258, $p<0,05$), які були за медичними показаннями (ВР=3,274; 95,0% ДІ 1,250-8,575, $p<0,05$).

5.5.2 Аналіз особливостей проведення та ефективності АРТ у хворих з ВІЛ/ПЛТВ

АРТ отримували 81 (77,9%) хворий ОГ. Одним з основних показників оцінки ефективності АРТ вважається зростання кількості CD4-лімфоцитів. Успішною АРТ вважається при збільшенні кількості CD4-лімфоцитів на 50-150 клітин/мкл за рік [37, 38, 65, 91, 110, 204, 205].

Аналіз кількісних показників CD4-лімфоцитів показав достовірно меншу середню їх кількість на момент діагнозу у підгрупі III – $65,4 \pm 15,6$ проти $138,2 \pm 25,6$ кл/мкл ($p < 0,001$), підгрупа рецидивів статистично не відрізнялася ($126,6 \pm 30,5$ кл/мкл проти $138,2 \pm 25,6$ кл/мкл в підгрупі I, $p > 0,05$), (рис. 5.3).

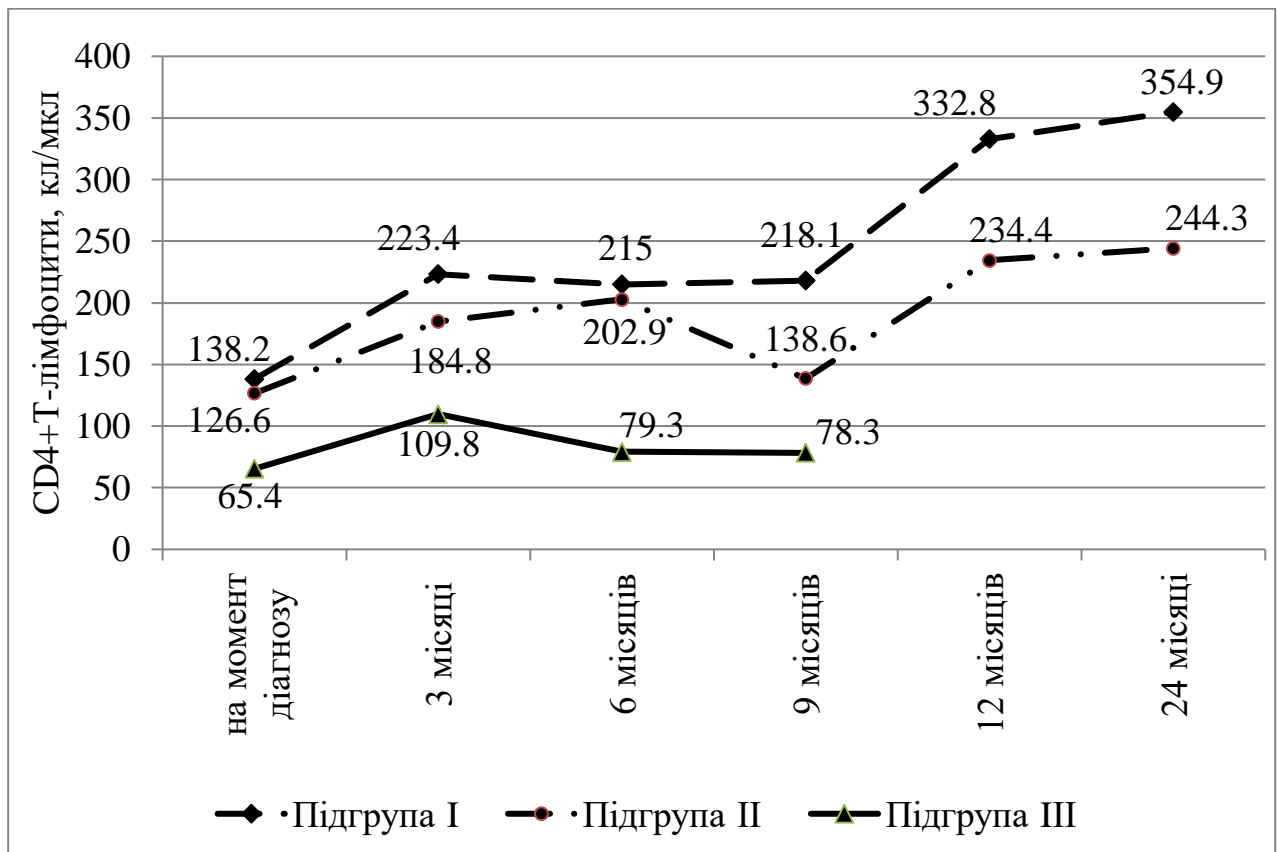


Рис. 5.3 Динаміка CD4-лімфоцитів хворих з ВІЛ/ПЛТВ на тлі АРТ

Як видно з рис. 5.3, хворі в усіх підгрупах мали значний імунодефіцит, однак хворі, що померли мали достовірно нижчу кількість CD4-лімфоцитів, яка була менше 100 кл/мкл.

Аналіз динаміки CD4-лімфоцитів виявив повільніше зростання кількості клітин у весь період спостереження у підгрупі II, достовірно нижча середня кількість яких була через 9 місяців лікування – $218,1 \pm 25,7$ кл/мкл в підгрупі I проти $138,6 \pm 28,8$ кл/мкл, $p < 0,05$. Зниження або відсутність зростання кількості CD4-лімфоцитів спостерігалось у 8 (57,1%) хворих підгрупи II порівняно з 7 (12,7%) у підгрупі I, що було статистично достовірним ($p < 0,01$). Через 2 роки в підгрупі II число CD4-лімфоцитів було все ще нижчим, ніж в підгрупі I, однак не мало статистичної різниці ($354,9 \pm 27,0$ та $244,3 \pm 67,0$ кл/мкл, $p > 0,05$).

В підгрупі III достовірно нижча середня кількість CD4-лімфоцитів спостерігалася на всіх етапах контролю до 9-го місяця, коли залишилося всього 2 пацієнтів, практично було відсутнє зростання кількості CD4-лімфоцитів на тлі лікування – $64,8 \pm 13,1$ кл/мкл проти $146,9 \pm 19,2$ кл/мкл в підгрупі I на початку дослідження, $p < 0,05$, $79,3 \pm 28,4$ кл/мкл проти $215 \pm 22,4$ кл/мкл в підгрупі I через 6 місяців лікування, $p < 0,001$, $78,3 \pm 20,2$ кл/мкл та $218,1 \pm 25,7$ кл/мкл в підгрупі I через 9 місяців АРТ, $p < 0,001$.

Було проведено аналіз впливу на ефективність АРТ термінів її призначення, перерв у лікуванні, частоти невдач АРТ, одержані дані представлені в таблиці 5.12.

Достовірно частіше АРТ призначалося на тлі лікування ПЛТБ: 61 (75,3%) хворий, ($p < 0,001$). Смертність серед них склала 11,5% (7 хворих). Частина хворих почала АРТ до лікування ПЛТБ – 20 (24,7%) осіб. Серед них 8 (40,0%) хворих почали АРТ на тлі вчасно не діагностованого та нелікованого ПЛТБ, з яких 5 (62,5%) померли. З 12 (60,0%) хворих, що приймали АРТ задовго до виникнення ПЛТБ, всі завершили курс АМБТ. Тож у разі призначення АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ спостерігалася достовірно більша смертність, ніж при початку АРТ до розвитку ПЛТБ ($p < 0,01$). 7 (35,0%) мали перерви в прийомі АРТ, у 4 (57,1%) з них же в подальшому розвинувся рецидив ПЛТБ.

Таблиця 5.12

Фактори можливого впливу на ефективність АРТ, n (%)

Фактор можливого впливу	Підгрупа I n=55	Підгрупа II n=14	ВР (ДІ 95%)	Підгрупа III n=12	ВР (ДІ 95%)
Початок АРТ до АМБТ	8 (14,5%)	7 * (50,0%)	3,674 * (1,497-8,659)	5 (41,7%)*	2,973* (1,119- 7,865)
Перерви АРТ до АМБТ	0	4 * (57,1%)	-	1 (20,0%)	-
Початок АРТ на тлі АМБТ	47 (85,5%)	7 * (50,0%)	0,284 (0,115-0,668)	7 * (58,3)	0,337 (0,127-0,893)
Початок АРТ в ІФ АМБТ	27 (49,1%)	5 (35,7%)	1,650 (0,616-4,422)	6 (50,0%)	1,030 (0,370-2,872)
Початок АРТ в ПФ АМБТ	20 (36,4%)	2 (14,3%)	0,356 (0,087-1,145)	1(8,3%)	0,199 (0,027-1,444)
Початок АРТ від 2 до 8 тижнів АМБТ	23 (41,8%)	3 (21,4%)	0,512 (0,182-1,474)	3 (25,0%)	0,598 (1,212-1,734)
Побічні ефекти АРТ	22 (40,0%)	5 (35,7%)	0,864 (0,324-2,304)	5 (41,7%)	1,058 (0,375-2,990)
Перерви АРТ на тлі АМБТ	6 (10,9%)	5 * (35,7%)	2,929* (1,211-7,083)	2 (16,7%)	1,475 (0,391-5,558)
За мед. показаннями	2 (3,6%)	1(7,1%)	1,692 (0,318-9,015)	2 (16,7%)	3,150* (1,015-9,780)
Порушення комплаєнсу	4 (7,3%)	4 * (28,6%)	3,050 * (1,246-7,466)	0	
Імунологічна невдача АРТ	5(9,1%)	5* (35,7%)	3,278* (1,382-7,774)	4* (33,3%)	3,222* (1,217-8,529)
Вірусологічна невдача АРТ	5(9,1%)	7** (50,0%)	4,750* (2,045-11,032)	3(25,0%)	2,458 (0,837-7,224)
Клінічна невдача АРТ	3(5,5%)	4 * (28,6%)	3,050* (1,245-7,466)	3(25,0%)	2,857* (1,004-8,134)
СВІС, n=19 (23,5%)	8 (14,5%)	4 (28,6%)	1,900 (0,714-5,054)	7 ** (58,3%)	4,118* (1,504-11,215)

Примітка. Статистично достовірна різниця з підгрупою I: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

За термінами початку АРТ достовірно частіше в підгрупах II та III було призначення АРТ до встановлення діагнозу ПЛТБ – 7 (50,0%) та 5 (41,7%) відповідно проти 8 (14,5%), $p < 0,05$. Середня тривалість АРТ до діагнозу ПЛТБ у підгрупах I статистично відрізнялася і значно перевищувала середню тривалість в підгрупі III – $58,6 \pm 17,1$ проти $10,0 \pm 3,5$ тижнів, $p < 0,05$, з підгрупою II не мала достовірної різниці ($50,3 \pm 14,6$ тижнів), $p > 0,05$.

АРТ на тлі АМБТ достовірно частіше призначалася у підгрупі I, ніж у інших 2-х підгрупах – 47 (85,5%) проти 7 (50,0%) в підгрупі I ($p < 0,05$) та 7 (58,3%) в підгрупі III ($p < 0,05$). Не встановлено достовірних відмінностей між підгрупами з різною ефективністю лікування у початку АРТ в інтенсивну чи підтримуючу фазу АМБТ ($p > 0,05$), також у частоті раннього призначення АРТ між 2 та 8 тижнями АМБТ – у 23 (41,8%) проти 3 (21,4%) хворих в підгрупі II та 3 (25,0%) хворих в підгрупі III, ($p > 0,05$). Середня тривалість АМБТ до призначення АРТ в інтенсивну фазу у підгрупах I, II та III не мала статистичної різниці і становила $7,7 \pm 1,1$, $10,4 \pm 2,7$ та $6,8 \pm 0,7$ тижнів ($p > 0,05$).

Було проаналізовано частоту невдач АРТ у хворих на ВІЛ/ПЛТБ. Загалом спостерігалися імунологічна невдача у 14 (17,3% від усіх АРТ) хворих, вірусологічна 15 (18,5%), клінічна 10 (12,3%). Достовірної різниці у частоті типів невдач АРТ не встановлено ($p > 0,05$).

Виявлена достовірна різниця у частоті імунологічної невдачі у підгрупі III (померлих) порівняно з підгрупою I успішного лікування (4 (33,3%) проти 5 (9,1%), $p < 0,05$, $p = 0,044$), у підгрупі II з рецидивами достовірно частіше були всі види невдач АРТ – імунологічна (5 (35,7%) проти 5 (9,1%), $p < 0,05$, $p = 0,021$), вірусологічна (7 (50,0%) проти 5 (9,1%), $p < 0,001$), клінічна (4 (28,6%) проти 3 (5,5%), $p < 0,05$, $p = 0,022$).

У 19 (23,5%) хворих ОГ, які отримували АРТ, виник СВІС, частота розвитку якого статистично не відрізнялась від КГ – 9 (23,1%), $p > 0,05$. СВІС в ОГ розвивався між 3 та 22 тижнями АРТ, середня тривалість АРТ до СВІС склала $6,6 \pm 1,2$ тижні, в КГ $6,4 \pm 1,1$ тиждень, $p > 0,05$. СВІС спостерігався у кожній підгрупі хворих на ВІЛ/ПЛТБ з достовірним переважанням його

частоти в підгрупі III (7 (58,3%) проти 8 (14,5%) в підгрупі I, $p < 0,01$). Підгрупи I та II за частотою виникнення СВІС не мали достовірної різниці – 8 (14,5%) проти 4 (28,6%), $p > 0,05$. Серед хворих зі СВІС переважали пацієнти з множинною локалізацією ПЛТБ – 10 (52,6%), достовірно менше було хворих з іншими локалізаціями ПЛТБ – хворих з ПЛТБ лімфатичних вузлів та плеври було по 4 (21,0%) хворих, з ПЛТБ кісток 1 (5,3%), ($p < 0,05$). Порівняно з КГ, де СВІС був у 9 (23,1%) хворих, у підгрупах ВІЛ-інфікованих хворих з різною локалізацією ПЛТБ СВІС також достовірно частіше спостерігався у хворих з множинною локалізацією ПЛТБ – у 10 (71,4%) хворих, $p < 0,01$, ніж при іншій локалізації ПЛТБ – з ПЛТБ ЛВ 4 (9,3%), ПЛТБ плеври 4 (33,3%), ПЛТБ КСС 1 (8,3%), $p > 0,05$. Клінічно СВІС проявився у 8 (42,1%) хворих як посилення проявів ПЛТБ чи прогресування ТБ, у 2 (10,5%) – церебральним токсоплазмозом, у 9 (47,4%) – CMV- чи EBV-інфекцією. Слід зазначити, що СВІС виникав у хворих з досить низькими показниками CD4-лімфоцитів на момент початку АРТ в усіх підгрупах: серед пацієнтів ОГ зі СВІС рівень CD4-лімфоцитів < 100 кл/мкл був у 13 (68,4%), а у 9 (47,4%) менше 50 кл/мкл, середня кількість CD4-лімфоцитів була $78,1 \pm 24,0$ кл/мкл.

Причиною смерті СВІС був у 4, що склало 21,1% від хворих зі СВІС та 33,3% від померлих пацієнтів під час лікування, що отримували АРТ. Це були пацієнти з плевритом – 1, генералізованою CMV-інфекцією на тлі туберкульозу хребта – 1, з множиною локалізацією ТБ – 1, CMV енцефаліт у хворого з туберкульозом лімфатичних вузлів – 1.

Розрахунок відносного ризику з 95%-им довірчим інтервалом (95% ДІ) та рівнем значущості $p < 0,05$, розрахованим за критерієм χ^2 дозволив виділити наступні фактори, що достовірно підвищують ризик невдач лікування хворих на ВІЛ/ПЛТБ. Виникненню рецидиву сприяють: початок АРТ до АМБТ (ВР=3,674, 95% ДІ 1,497-8,659, $p < 0,05$), перерви в прийомі АРТ на тлі АМБТ (ВР=2,929, 95% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), імунологічна невдача (ВР=3,278, 95% ДІ 1,382-7,774, $p < 0,05$), вірусологічна невдача (ВР=4,750, 95% ДІ 2,045-11,032, $p < 0,05$), клінічна невдача (ВР=3,050, 95% ДІ 1,245-7,466, $p < 0,05$). Виникненню

летального наслідку сприяють: початок АРТ до АМБТ (ВР=2,973, 95% ДІ 1,119-7,865, $p<0,05$), перерви в АРТ, що виникли за медичними показаннями (ВР = 3,150; 95% ДІ 1,015-9,780, $p<0,05$), імунологічна (ВР=3,222, 95% ДІ 1,217-8,529, $p<0,05$) та клінічна невдача АРТ (ВР=2,887, 95% ДІ 1,004-8,134, $p<0,05$), розвиток СВІС (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,215, $p<0,05$).

Таким чином, результати аналізу комбінованої терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ виявили наступні особливостя.

Достовірно більша смертність за весь період спостереження та за період безпосереднього лікування ПЛТБ/ОХ спостерігалася в ОГ: загальна смертність 44 (42,3%) проти 8 (18,2%), $p<0,01$. За період лікування ПЛТБ/ОХ 29 (27,9%) та 3 (6,8%) в КГ, $p<0,01$. В період подальшого спостереження частота летальних випадків статистично не відрізнялася – 15 (20,0%) в ОГ та 5 (12,2%) хворих в КГ $p>0,05$

Достовірно частішим проявом невдалого лікування в ОГ була летальність (29 (63,0%) проти 17 (37,0%) рецидивів, $p<0,05$), в КГ основним проявом невдач були рецидиви (11 (78,6%) проти 3 (21,4%) померлих ($p<0,01$). В частоті рецидивів достовірної різниці не встановлено (17 (16,3%) проти 11 (25,0%), $p>0,05$).

Основною причиною смерті в ОГ був туберкульоз – 24 (54,5%).

АРТ достовірно покращує виживання хворих у дворічний період в ОГ – 57 (70,4%) хворих, з тих, що не приймали АРТ вижили тільки 3 (13,0%), $p<0,001$. АРТ достовірно покращує безпосередні результати лікування ВІЛ/ПЛТБ – завершили курс лікування ПЛТБ 69 (85,2%) хворих, без АРТ 6 (26,1%) хворих, $p<0,001$. В КГ вплив АРТ виявився менш значним – 33 (84,6%) хворих проти 3 (60,0%) без АРТ, $p>0,05$. Серед хворих без АРТ в ОГ була достовірно більша смертність під час лікування ПЛТБ порівняно зі смертністю серед хворих без АРТ в КГ під час лікування ОХ – у 17 (73,9%) хворих ОГ проти 1 (20,0%) в КГ, $p<0,05$.

АРТ покращувала результати лікування в усіх підгрупах хворих з ВІЛ/ПЛТБ, з достовірною різницею у смертності в підгрупі А (5 (11,6%) проти 6 (75,0%), $p < 0,001$) та в підгрупі Г (4 (28,6%) проти 9 (100,0%), $p < 0,01$). За наявності АРТ збільшувалося також виживання хворих в підгрупах з ВІЛ/ПЛТБ у дворічний період спостереження порівняно з тими, хто не отримував АРТ, з достовірною різницею в підгрупах А (31 (72,5%) проти 1 (12,5%), $p < 0,01$) та Г (7 (50,0%) проти 0, $p < 0,05$). Найбільша смертність серед хворих, що отримували АРТ спостерігалася в підгрупі Г – 4 (28,6%) хворих в період АМБТ та 7 (50,0%) хворих за дворічний період. Найменша смертність була в підгрупі В, де 92,3% хворих отримували АРТ – помер 1 (8,3%) хворий. Порівняно з хворими КГ, які приймали АРТ за час спостереження достовірно більша смертність була також серед хворих з множинною локалізацією ПЛТБ (7 (50,0%), $p < 0,05$), в підгрупах з ПЛТБ ЛВ, плеври та КСС смертність статистично не відрізнялася від КГ (12 (27,9%), 4 (33,3%) та 1(8,3%) відповідно, проти 6 (15,4%) в КГ, $p > 0,05$).

Одже, відсутність у лікування АРТ для хворих з ВІЛ/ПЛТБ може мати фатальні наслідки, особливо при множинній локалізації ПЛТБ. АРТ покращує ефективність лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ не залежно від локалізації останнього.

При проведенні АРТ встановлено частіше виникнення імунологічної невдачі в ОГ на 14,7 %, $p < 0,05$. Не було достовірної різниці у частоті побічних ефектів АРТ (32 (39,5%) проти 18 (46,2%) в КГ, $p > 0,05$), виникненні СВІС (19 (23,5%) проти 9 (23,1%) в КГ, $p > 0,05$). Серед хворих ОГ достовірно частіше СВІС був у хворих з множинною локалізацією ПЛТБ – 10 (71,4%), порівняно з КГ, $p < 0,01$, серед підгруп з іншою локалізацією ПЛТБ достовірної різниці у частоті розвитку СВІС не встановлено, $p > 0,05$.

У хворих ОГБ у підгрупах з різною локалізацією ПЛТБ не встановлено достовірної різниці у частоті початку АРТ в ІФ чи ПФ АМБТ ($p > 0,05$), також за частотою раннього призначення до 8 тижня АМБТ (3 (21,4%) проти 23 (41,8%), $p > 0,05$). Виявлено достовірно більшу частоту невдалого лікування

при призначенні АРТ до лікування ПЛТБ, яких було 20 (24,7%) хворих: 8 (14,5%) в підгрупі I проти 7 (50,0%) у хворих з рецидивом та 5 (41,7%) у померлих, $p < 0,05$. Померлі хворі почали АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ, який не був вчасно діагностований. Серед хворих, що почали АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ виявилася значна смертність 5 (62,5%) з 8 хворих, тоді, як з 12 (60,0%) хворих, що приймали АРТ задовго до виникнення ПЛТБ, всі завершили курс АМБТ ($p < 0,01$). Тож призначення АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ виявилось прогностично небезпечним.

Не встановлено достовірної різниці між підгрупами з різною ефективністю комбінованої терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ за статтю (переважали чоловіки, $p > 0,05$), частотою споживачів наркотичних речовин ($p > 0,05$), за типом туберкульозного процесу (в усіх підгрупах достовірно переважав ВДТБ, $p > 0,05$), у частоті виділення резистентних штамів МБТ ($p > 0,05$).

В усіх підгрупах спостерігалися зниження середніх показників гемоглобіну, відповідно до легкого ступеню анемії, значно прискорена ШОЕ – більше 40 мм/год, знижений рівень альбумінів в крові ($32,8 \pm 0,9$ г/л в підгрупі успішного лікування та $23,1 \pm 1,5$ г/л в підгрупі померлих). Середня кількість лейкоцитів залишалася в межах нормальних показників – $5,1 \times 10^9$ /л в підгрупі III та $5,9 \times 10^9$ /л в підгрупі I ($p > 0,05$).

В усіх підгрупах на момент встановлення діагнозу ПЛТБ були хворі зі значним імунодефіцитом: рівень CD4-лімфоцитів менше 100 кл/мкл мали 28 (51,0%) в підгрупі I проти 6 (42,9%) в підгрупі II та 10 (83,3%) в підгрупі III, що статистично не відрізнялося, $p > 0,05$. Достовірна різниця була у кількості хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл в підгрупі III – у 7 (58,3%) хворих проти 14 (25,5%) в підгрупі I, $p < 0,05$. Підгрупа II та підгрупа I статистично достовірних відмінностей за рівнями CD4-лімфоцитів не мали ($p > 0,05$).

Найбільше зростання кількості CD4-лімфоцитів спостерігалось за перші 3 місяці комбінованої терапії АРТ/АМБТ – підвищення більш ніж на 50 кл/мкл у підгрупі померлих та рецидивів, у хворих з успішним лікуванням на 100

кл/мкл. В подальші періоди зростання було повільним, через 2 роки спостереження у підгрупі I середня кількість CD4-лімфоцитів дещо перевищила 350 кл/мкл.

Для підгрупи II з рецидивом встановлено наступне:

Серед супутньої патології достовірно частіше зустрічався токсичний гепатит (11 (78,6%) проти 19 (34,5%) в підгрупі I, $p < 0,01$).

Встановлено достовірно більшу частоту анемії зі зниженням гемоглобіну менше 100 г/л – у 8 (57,1%) хворих проти 13 (23,6%), $p < 0,05$. Імунологічні показники на момент встановлення діагнозу ПЛТБ – середня кількість CD4-лімфоцитів становила $140,6 \pm 21,5$ кл/мкл проти $146,9 \pm 19,2$ кл/мкл ($p > 0,05$), за рівнями CD4-лімфоцитів не було статистичних відмінностей ($p > 0,05$). Достовірне зниження кількості CD4-лімфоцитів спостерігалось у період 9 місяців від початку АРТ після зростання у попередні періоди комбінованої терапії – $138,6 \pm 28,8$ проти $218,1 \pm 25,7$ кл/мкл в підгрупі успішного лікування, ($p < 0,05$).

Достовірно частіше АРТ було призначено до виявлення ПЛТБ (7 (50,0%) проти 8 (14,5%), $p < 0,05$). Однак, вони почали АРТ задовго до розвитку симптомів ПЛТБ (не на тлі хвороби), при цьому частіше спостерігалися перерви в АРТ – 4 (57,1%), $p < 0,05$. Тож скоріш на розвиток рецидиву вплинув не факт прийому АРТ до ПЛТБ, а порушення в режимі її прийому.

Не встановлено достовірної різниці у частоті призначення АРТ на тлі ІФ чи ПФ АМБТ, також за частотою раннього призначення (до 8 тижня АМБТ) – 3 (21,4%) проти 23 (41,8%), $p > 0,05$.

Достовірно частіше спостерігалися невдачі АРТ – імунологічна (5 (35,7%) проти 5 (9,1%), $p < 0,05$), клінічна (4 (28,6%) проти 3 (5,5%), $p < 0,05$), вірусологічна (7 (50,0%) проти 5 (9,1%), $p < 0,01$). Причиною цього могли бути перерви в АРТ на тлі лікування ПЛТБ – 5 (35,7%) проти 6 (10,9%), $p < 0,05$, що достовірно частіше були через порушення комплаєнсу – 4 (28,6%) проти 4 (7,3%), $p < 0,05$. Достовірна частіше були невдачі АМБТ (5 (35,7%) проти 6 (10,9%) в підгрупі I, $p < 0,05$), перерви АМБТ (у 8 (57,1%) хворих проти 12

(21,8%) в підгрупі I, $p < 0,05$), що переважно були через порушення комплаєнсу (6 (42,9%) проти 5 (7,3%), $p < 0,05$), також у відсутності профілактичного лікування ізоніазидом (25 (45,5%) проти 11 (78,6%), $p < 0,05$).

Для підгрупи померлих під час лікування ПЛТБ встановлено наступне.

Достовірно частіше спостерігалися кахексії (9 (75,0%) проти 20 (36,4%) в підгрупі I, $p < 0,05$), ураженні нирок (хронічний пієлонефрит та нефропатія) – 7 (58,3%) проти 10 (18,2%), $p < 0,05$.

Статистичні відмінності були у гематологічних показниках з підгрупою I: частіше спостерігалася анемія з гемоглобіном менше 100 г/л (у 9 (75,0%) хворих проти 13 (23,6%) в підгрупі I, $p < 0,05$), еритропенія (у 9 (75,0%) хворих проти 21 (38,2%) в підгрупі I, $p < 0,05$), тромбоцитопенія (у 10 (83,3%) проти 18 (32,7%) хворих, $p < 0,01$), гіпопротеїнемія (у 5 (41,7%) проти 3 (5,2%), $p < 0,01$), гіпоальбумінемія (у 11 (91,7%) проти 29 (52,7%), $p < 0,05$). Достовірно нижчими були середній рівень гемоглобіну ($96 \pm 3,4$ проти $109,9 \pm 2,4$ г/л, $p < 0,01$), тромбоцитів ($158,7 \pm 10,7$ проти $209,0 \pm 9,6$, $p < 0,001$), загального білку ($65,5 \pm 2,3$ проти $75,0 \pm 1,4$ г/л) та альбумінів ($23,1 \pm 1,5$ проти $32,8 \pm 0,9$ г/л), $p < 0,001$. Достовірно більшими були середні показники ШОЕ ($55,6 \pm 2,4$ проти $49,2 \pm 1,5$, $p < 0,05$).

Достовірно частіше були хворі з рівнем CD4-лимфоцитів менше 50 кл/мкл – 7 (58,3%) проти 14 (25,5%), $p < 0,05$, середня кількість CD4-лімфоцитів була меншою на всіх етапах спостереження: на момент діагнозу ПЛТБ ($64,8 \pm 13,1$ проти $146,9 \pm 19,2$ ($p < 0,001$), та навіть через 9 місяців комбінованої терапії. Крім того, в цій підгрупі практично було відсутнє зростання кількості CD4-лимфоцитів на тлі комбінованої терапії.

Достовірно частіше було перерви в АМБТ у хворих підгрупи III – 6 (50,0%) проти 12 (21,8%), $p < 0,05$, що переважно були за медичними показаннями – 5 (41,7%) проти 7 (12,7%) в підгрупі I, $p < 0,05$, призначення АРТ до АМБТ (у хворих підгрупи III на тлі недіагностованого ПЛТБ) – 5 (41,7%) проти 8 (14,5%), $p < 0,05$. Не встановлено достовірних відмінностей між підгрупами III та I у термінах початку АРТ на тлі АМБТ ($p > 0,05$), також у

частоті раннього призначення АРТ між 2 та 8 тижнями АМБТ (3 (25,0%) проти 23 (41,8%), $p > 0,05$). Достовірно частіше постерігалися імунологічні невдачі АРТ (у 4 (33,3%) хворих проти 5 (9,1%), $p < 0,05$) та розвиток СВІС (у 7 (58,3%) хворих підгрупи III проти 8 (14,5%) в підгрупі I, $p < 0,01$, $p = 0,012$). Серед хворих зі СВІС переважали пацієнти з множинною локалізацією ПЛТБ – 10 (52,6%), достовірно рідше СВІС реєструвався у хворих з ПЛТБ ЛВ та плеври було по 4 (21,0%) хворих, з ПЛТБ КСС 1 (5,3%), ($p < 0,05$). Порівняно з КГ, де СВІС був у 9 (23,1%) хворих, ВІЛ/ПЛТБ СВІС також достовірно частіше спостерігався у підгрупі з множинною локалізацією ПЛТБ – у 10 (71,4%) хворих, $p < 0,01$, ніж при іншій локалізації ПЛТБ – з ПЛТБ ЛВ 4 (9,3%), ПЛТБ плеври 4 (33,3%), ПЛТБ КСС 1 (8,3%), $p > 0,05$.

Факторами ризику виникнення рецидивів були: наявність токсичного гепатиту (ВР 4,767, 94% ДІ 1,458-15,584, $p < 0,05$), анемія зі зниженням гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=3,048; 95% ДІ 1,207-7,693, $p < 0,05$), перерви в прийомі АРТ (ВР=2,929, 95% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), невдачі АРТ – імунологічна невдача (ВР=3,278, 95% ДІ 1,382-7,774, $p < 0,05$), вірусологічна невдача (ВР=4,750, 95% ДІ 2,045-11,032, $p < 0,05$), клінічна невдача (ВР=3,050, 95% ДІ 1,245-7,466, $p < 0,05$); невдачі АМБТ (ВР 2,929; 95,0% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), перерви в АМБТ (ВР 3,267; 95,0% ДІ 1,299-8,213, $p < 0,05$), порушення комплаєнсу (ВР 3,955; 95,0% ДІ 1,708-9,157, $p < 0,05$), відсутність по завершенні АМБТ профілактичного курсу ізоніазиду (ВР 3,361; 95,0% ДІ 1,027-11,004, $p < 0,05$).

Факторами ризику смертності виявилися: множинна локалізація ПЛТБ (ВР=2,850, 95% ДІ 1,054-7,705, $p < 0,05$), кахексія (ВР=3,931, 95% ДІ 1,168-13,236, $p < 0,05$), ураження нирок (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,273, $p < 0,05$) зі зниженням гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=6,136; 95% ДІ 1,843-20,436, $p < 0,05$), еритропенія (ВР=3,700; 95% ДІ 1,098-12,466, $p < 0,05$), тромбоцитопенія (ВР=6,964; 95% ДІ 1,653-29,350, $p < 0,05$), гіпоальбумінемія (ВР=7,425; 95% ДІ 11,617-4,214, $p < 0,05$) та гіпопротеїнемія (ВР=5,268; 95% ДІ 2,188-12,682, $p < 0,05$ рівень CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл (ВР=3,067,

95,0% ДІ 1,100-8,547, $p<0,05$), початок АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ (ВР=2,973, 95% ДІ 1,119-7,865, $p<0,05$), перерви в АРТ, що виникли за медичними показаннями (ВР=3,150; 95% ДІ 1,015-9,780, $p<0,05$), імунологічна (ВР=3,222, 95% ДІ 1,217-8,529, $p<0,05$) та клінічна невдача АРТ (ВР=2,887, 95% ДІ 1,004-8,134, $p<0,05$), розвиток СВІС (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,215, $p<0,05$), перерви в АМБТ (ВР=2,722; 95,0% ДІ 1,007-7,258, $p<0,05$), які були за медичними показаннями (ВР=3,274; 95,0% ДІ 1,250-8,575, $p<0,05$).

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/внелегочный туберкулез / О. А. Голубовская, В. И. Петренко, Л. А. Климанская, О. А. Подолук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – №3. – С. 338–350.

2. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О. А. Голубовская, Л. А. Климанская, Н. М. Рудюк, Н. М. Сукач, С. В. Федоренко, О. В. Юрченко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1. – С. 79–88.

3. Климанська Л. А. Особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/туберкульоз у хворих зі значним порушенням імунного статусу / Л. А. Климанська. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. – №42, т.1. – С. 414–423.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дослідження ввійшли 148 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що спостерігалися та проходили обстеження і лікування в інфекційному відділенні для хворих на ВІЛ/СНІД КМЦ СНІДу: 104 пацієнти ОГ з конфекцією ВІЛ/ПЛТБ та 44 пацієнти КГ з ВІЛ-інфекцією IV-ї клінічної стадії з іншими опортуністичними інфекціями без туберкульозу. В ОГ ввійшли хворі з підтвердженим діагнозом ПЛТБ виявленням МБТ будь яким методом чи/або гістологічно, без ураження легенів. У дослідження не включалися хворі, що мали на момент діагнозу гострі прояви ураження ЦНС будь якого генезу та з декомпенсованою соматичною патологією. Загально клінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводилися у відповідних лабораторіях КМЦ СНІДу на базі клінічної лікарні №5 м. Києва. Моніторинг лабораторних показників проводився відповідно до УКПМД «Ко-інфекція Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД», Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 та «Клінічного протоколу антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків», Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010 р.

Для вивчення клініко-лабораторних особливостей коінфекції ВІЛ/ПЛТБ хворі ОГ були поділені на підгрупи відповідно до локалізації ПЛТБ: підгрупа А – 51 (49,0%) хворий з ураженням лімфатичних вузлів (ЛВ); підгрупа Б – 17 (16,4%) хворих з туберкульозом плеври без ураження паренхіми легенів; підгрупа В – 13 (12,5%) хворих з ураженням (КСС) кістково-суглобової системи; підгрупа Г – 23 (22,1%) хворих з множинною локалізацією (МЛ) туберкульозу.

Аналіз ефективності комбінованої терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ проводився між підгрупами хворих ОГ в залежності від ефективності комбінованої терапії АМБТ/АРТ, яку отримували 81 (77,9%) хворих з ВІЛ/ПЛТБ: підгрупа I – 55 (67,9%) хворих, що не мали рецидиву за час спостереження, підгрупа II – 14 (17,3%) хворих, що мали рецидиви після завершення АМБТ, підгрупа III – 12 (14,8%), що померли під час АМБТ.

Хворі ОГ та КГ не відрізнялися за статтю (переважали чоловіки), віком (середній вік в ОГ $36,5 \pm 0,77$ років, в КГ $36,4 \pm 1,21$, $p > 0,05$), спектром супутньої патології. Першою в обох групах переважно була виявлена ВІЛ-інфекція. Не виявилось статистичної різниці у частоті контакту по ТБ та пролікованного ТБ в анамнезі, шляхах інфікування ВІЛ, хоча в ОГ на 15,4% переважав парентеральний шлях ($p > 0,05$).

Клінічна картина коінфекції ВІЛ/ПЛТБ у порівнянні з хворими КГ характеризується тривалим розвитком хвороби (тривалість симптомів до встановлення діагнозу в середньому $10,9 \pm 0,8$ тижня в ОГ проти в КГ $3,8 \pm 0,3$ тижні в КГ, $p < 0,001$), поступовим розвитком симптомів (у 61 (58,7%) проти 10 (22,7%) в КГ, $p < 0,05$), тривалою гарячкою, з періодичними підйомами до фебрильних цифр (у 64 (61,5%) проти 13 (29,5%) хворих КГ, $p < 0,001$), достовірно більшою втратою ваги за час хвороби, частіше до 20% та більше, в середньому на $9,7 \pm 0,4$ кг проти $4,02 \pm 0,37$ кг в КГ, $p < 0,001$. Достовірно частішими в ОГ були значна загальна слабкість на 11,5%, блідість шкіри на 33,8% ($p < 0,01$), пітливість на 39,5% ($p < 0,01$), яка в ОГ у більшості була помірною чи значною (71 (82,5%)), тоді, як в КГ пітливість була незначною ($p < 0,01$). ЛП також частіше спостерігалася в ОГ (у 103 (99,0%) хворих проти 39 (88,6%), $p < 0,05$), характеризувалася частішим на 51,6% збільшенням внутрішніх ЛВ ($p < 0,001$), асиметричністю збільшення як периферичних (78 (78,0%) проти 10 (25,6%), $p < 0,001$), так і внутрішніх ЛВ (31 (44,9%) проти 0 (0,0%), $p < 0,05$), частішим на 37,9% ($p < 0,05$) збільшенням периферичні ЛВ до 20 мм та більше, їх болючістю чи чутливістю (у 54 (54,0%) проти 5 (1,8%), $p < 0,001$), щільністю (24 (24,0%) проти 2 (5,1%). В ОГ переважно збільшувалися пахвові (67 (67,0%)) та шийні (63 (63,0%)) ЛВ, однак достовірно частіше у порівнянні з КГ було збільшення надключичних ЛВ на 16,0% ($p < 0,05$). Кашель спостерігався однаково часто, проте на 40,2% частіше у хворих ОГ він був непродуктивний ($p < 0,001$).

В підгрупах не встановлено відмінностей за статтю, віком, перенесеним ТБ в анамнезі – хворі були молодого віку, переважали чоловіки,

$p > 0,05$. В підгрупах А, Б та Г спостерігалася більш виражена інтоксикація з частішою значною слабкістю, частіше втрата маси тіла до 20% та більше (у 30 (58,8%) хворих, 12 (70,6%) та 23 (100%) відповідно проти 6 (15,0%) в КГ, $p < 0,001$), блідістю шкіри, пітливістю ($p < 0,05$). Як і в КГ, в цих підгрупах переважно спостерігалася фебрильна температура тіла.

Залежно від локалізації ПЛТБ хворі мали прояви органних уражень. В підгрупі А частіше спостерігалися частіше на 49,3% збільшення внутрішніх ЛВ ($p < 0,05$), на 68,5% асиметричність ураження ЛВ ($p < 0,01$), на 27,9% ураження шийних ($p < 0,05$), на 25,5% надключичних ЛВ ($p < 0,05$), у 13,5 разів частіше збільшення ЛВ до 20 мм та більше ($p < 0,001$), у 6,9 разів болючість ($p < 0,001$), у 9,6 разів гіперемія шкіри над ЛВ ($p < 0,05$). В підгрупі Б (плеврити), як і в КГ, переважав гострий початок хвороби (15 (88,2%) проти 34 (77,3%), $p > 0,05$), частіше на 75,9% спостерігалися біль в грудній клітці ($p < 0,001$), на 35,0% задишка ($p < 0,05$), на 56,4% ослаблення дихання над легенями ($p < 0,05$), на 30,6% малопродуктивний кашель ($p < 0,05$). Не було значного збільшення периферичних ЛВ, у 4,6 разів частіше було збільшення внутрішньогрудних ЛВ ($p < 0,001$). Підгрупа В (з ураженням КСС) характеризувалася больовим синдромом в ураженому суглобі чи спині при ураженні хребта (у 12 (92,3%) проти 2 (4,5%), в КГ, $p < 0,001$), найдовшою тривалістю хвороби з поступовим початком ($27,8 \pm 4,4$ тижні проти $3,8 \pm 0,3$ тижні в КГ, $p < 0,001$). У цих хворих спостерігалася найменша вираженість інтоксикаційного синдрому – рідше, ніж в КГ спостерігалися фебрильна температура тіла – на 34,2% ($p < 0,05$), головний біль – на 23,1%, погіршення апетиту на 15,9% ($p < 0,01$). Не було значного збільшення периферичних ЛВ та рідше збільшувалися внутрішні ЛВ (у 4 (33,3%) проти 6 (15,4%), $p > 0,05$). В цій же підгрупі було більше у 2,1 рази хворих, що вживали наркотичні речовини ($p < 0,05$). Підгрупа Г характеризувалася ураженнями декількох органів: спостерігалася значне збільшення периферичних ЛВ, їх болючістю ($p < 0,001$), плеврит (у 11 (47,8%) проти 6 (13,6%) в КГ, $p < 0,05$) з болем в грудній клітці, задишкою, на 32,7% частіше непродуктивним кашлем, частіше спостерігалися біль в животі – на

40,4% ($p < 0,05$), послабленням стулу – на 40,8% ($p < 0,05$), на 21,6% частіше виявлявся асцит ($p < 0,05$) та на 32,2% – збільшення селезінки ($p < 0,05$).

Аналіз лабораторних показників виявив достовірно частіше наявність у хворих з ВІЛ/ПЛТБ на 19,9% анемія зі зниженням гемоглобіну до 100 г/л та нижче ($p < 0,05$), на 19,2% тромбоцитопенії ($p < 0,05$), рідше на 13,8% лейкоцитоз ($p < 0,05$), збільшення ШОЕ більше 40 мм/год на 50,0% частіше, ніж в КГ. Слід зазначити, що середні показники лейкоцитарної формули крові були в межах нормальних значень, однак в ОГ спостерігалось достовірно нижчі середні показники гемоглобіну ($107,0 \pm 1,9$ г/л та $117,3 \pm 3,2$ г/л в КГ, $p < 0,01$), еритроцитів ($3,6 \pm 0,06 \times 10^{12}$ /л та $3,9 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л в КГ, $p < 0,01$), тромбоцитів ($195,1 \pm 6,8 \times 10^9$ /л проти $222,8 \pm 11,6 \times 10^9$ /л в КГ, $p < 0,05$) та моноцитів ($0,4 \pm 0,02 \times 10^9$ /л проти $0,5 \pm 0,03 \times 10^9$ /л, $p < 0,01$). Середні значення абсолютного числа нейтрофілів ($3,7 \pm 0,2 \times 10^9$ /л та $3,9 \pm 0,09 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$) та ШОЕ ($51,8 \pm 1,2$ мм/год проти $26,9 \pm 2,1$ мм/год, $p < 0,001$) були вищими у порівнянні з КГ.

В підгрупах ОГ частіше спостерігалися анемія, зниження тромбоцитів, достовірні відмінності при цьому були у підгрупі Г (анемія на 30,3%, $p < 0,05$, тромбоцитопенія на 31,5%, $p < 0,05$). Всі підгрупи з ВІЛ/ПЛТБ мали достовірно частіше на 46,5%–57,2% збільшення ШОЕ до 40 мм/год та більше ($p < 0,01$).

Не залежно від локалізації у всіх підгрупах були достовірно більші абсолютні показники нейтрофілів ($3,3 \pm 0,3 \times 10^9$ /л в підгрупі Б до $3,9 \pm 0,4 \times 10^9$ /л в підгрупі В проти $2,1 \pm 0,4 \times 10^9$ /л в КГ, $p < 0,01$), однак у відносних показниках практично не відрізнялися від КГ ($p > 0,05$), більші середні показники ШОЕ (50 мм/год та більше проти $26,9 \pm 2,1$ мм/год в КГ, $p < 0,001$). При тому, в лейкоцитарній формулі значення середніх показників були в межах норми.

Підгрупа В (ТБ кістково-суглобової системи) найменше відрізнялася від КГ за показниками гемограми, маючи достовірні відмінності у частоті збільшеного до 40 мм/год та більше ШОЕ (на 46,5%, $p < 0,01$) та середніх показниках ШОЕ ($50,3 \pm 3,8$ мм/год проти $26,9 \pm 2,1$ мм/год в КГ, $p < 0,001$), дещо

більшою кількістю нейтрофілів ($3,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ проти $2,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), відсутністю лейкопенії (0 проти 14 (31,8%), $p < 0,05$).

Підгрупи з іншими локаціями ТБ мали достовірно нижчі середні рівні гемоглобіну ($107,4 \pm 2,3 \text{ г/л}$, $102,2 \pm 5,1$ та $104,3 \pm 4,6$ проти $117,3 \pm 3,2 \text{ г/л}$ в КГ, $p < 0,05$), еритроцитів ($3,6 \pm 0,07 \times 10^{12}/\text{л}$, $3,5 \pm 0,15$ та $3,5 \pm 0,14$ відповідно проти $3,9 \pm 0,09$ в КГ, $p < 0,05$), менший рівень тромбоцитів, з достовірною різницею у підгрупах Б та Г: $190,3 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) та $166,3 \pm 17,3$ ($p < 0,01$) відповідно проти $222,8 \pm 11,6$, ($p < 0,01$).

Отримані результати відповідають даним літератури, де зазначається значна частота анемії, тромбоцитопенії ВІЛ-інфікованих хворих з активним туберкульозом, пов'язується частота і тяжкість гематологічних змін з частотою з тяжкістю перебігу коінфекції [10, 19, 24, 32, 93, 111, 123, 129, 134]. Аналогічні порушення в гемограмі спостерігаються і при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності ТБ, однак відзначається, що ТБ може бути одною з причин поглиблення відхилень в гемограмі у коінфікованих хворих [4, 72, 93, 98, 113, 150, 154].

Аналіз біохімічних показників виявив достовірне переважання на 55,7% частоти гіпоальбумінемії у хворих ОГ ($p < 0,001$).

Частота гіпоальбумінемії була достовірно більшою в усіх підгрупах хворих з ВІЛ/ПЛТБ: в підгрупі А на 52,0%, в підгрупі Б на 69,7%, в підгрупі Г на 67,1%, ($p < 0,001$), в підгрупі В на 31,7%, ($p < 0,05$). Гіпопротеїнемія була частіше у підгрупах Б та Г, однак статистично не відрізнялася від КГ ($p > 0,05$). В підгрупі Г у 4,8 рази частіше було підвищення показників ($p < 0,05$).

В усіх підгрупах спостерігалось зниження середнього рівня альбумінів, проте достовірна різниця у порівнянні з КГ спостерігалась в підгрупах Б і Г – $26,1 \pm 1,6$ та $28,2 \pm 2,2 \text{ г/л}$ відповідно проти $33,9 \pm 1,8 \text{ г/л}$ в КГ, $p < 0,05$. Найбільші відмінності були виявлені у підгрупі Г (ТБ множинної локалізації) та Б (ТБ плеври), в той час, як підгрупа з ТБ кістково-суглобової системи менше відрізнялася від КГ.

В дослідженнях Шальміна А.С., Ясинського Р.Н. (2013, 2014), Корж О.В. (2013) встановлені аналогічні зміни у показниках білку та альбумінів крові туберкульозі, кореляція їх з тяжкістю перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ у порівнянні з хворими на туберкульоз без ВІЛ-інфекції [10, 71, 72, 93]. Розвиток гіпоальбумінемії відзначається і при ВІЛ-інфекції, яка асоціюється і поглиблюється з прогресуванням імунодефіциту та найбільш частіше спостерігається при зниженні CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл.

Особливістю динаміки імунологічних показників було зниження CD4-лімфоцитів до діагнозу ПЛТБ в ОГ за 3-6 місяців (враховувалося статистично значиме зниження на 50 кл/мкл та більше), яке спостерігалось у 35 (94,6%) хворих з 37, що перебували на той час під спостереженням, в КГ зниження показників CD4-лімфоцитів було у 5 (33,3%) з 15 хворих, $p < 0,001$. Статистично різниця була і в середніх показниках кількості CD4-лімфоцитів – $177,7 \pm 30,54$, в КГ $375 \pm 44,34$, ($p < 0,01$). Подібні дані опубліковані в роботі Каго В. і авт., де також зазначається зниження показників CD4-лімфоцитів за 5 місяців до встановлення діагнозу ТБ, однак дослідження проводилося серед хворих на ТБ, не залежно від локалізації процесу. Крім того, автори вказують на доцільність проведення додаткового дослідження для уточнення і аналізу встановлених змін [121].

В обох групах на час діагнозу ПЛТБ в ОГ та ОХ в КГ спостерігався значний імунодефіцит: на 22,6% більше було хворих в ОГ з рівнем CD4-лімфоцитів менше 200 кл/мкл ($p < 0,05$), хоча за частотою хворих з рівнем CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл достовірної різниці не було (у 35 (31,7%) хворих ОГ проти 16 (36,4%) в КГ, $p > 0,05$). В КГ на 11,7% частіше рівень CD4-лімфоцитів був більше 351 кл/мкл ($p < 0,05$).

Достовірно нижчі середні показники CD4-лімфоцитів на момент діагнозу були у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ ($122,9 \pm 11,92$ кл/мкл, в КГ $194,3 \pm 27,13$, $p < 0,05$), середній рівень CD4-лімфоцитів в ОГ нижче 150 кл/мкл мали 71 (68,3%) хворий ОГ проти 22 (50,0%) в КГ, $p < 0,05$. Відновлення на тлі лікування в ОГ було повільніше – через 6 місяців показники CD4-лімфоцитів в

ОГ були достовірно нижчі ($204,0 \pm 20,15$ кл/мкл проти $283,3 \pm 33,33$ кл/мкл в КГ, $p < 0,05$), і навіть через 2 роки спостереження середні показники були нижчі, ніж в КГ – $351,4 \pm 29,5$ проти $390,8 \pm 32,3$ кл/мкл, хоча і не мали статистичної різниці ($p > 0,05$). Таким чином, у хворих ОГ зниження рівня CD4-лімфоцитів відбувається значно раніше, до маніфестації симптомів ПЛТБ, можна простежити тенденцію до поступового, але суттєвого прогресування імунодефіциту.

Повільне відновлення CD4-лімфоцитів у хворих з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз є відомим фактом (Geldmacher С. (2010), Каго В. (2017), Cingolani А. (2012), Lawn SD. (2005), Ку NS. (2013)). В дослідженнях доведено, що хворі після лікування ВІЛ/ТБ мали відставання у рівнях CD4-лімфоцитів і через 5 років. Однак, в дослідженнях акцентується увага на розподілі хворих в залежності від стартового рівня CD4-лімфоцитів, без урахування клінічних форм ТБ. В нашому дослідженні було вивчено динаміку CD4-лімфоцитів у хворих з різною локалізацією ПЛТБ на тлі значного імунодефіциту [99, 100, 121, 131, 136].

В підгрупах ОГ також встановлено зниження кількості CD4-лімфоцитів за 3 - 6 місяців до ПЛТБ – серед всіх хворих підгруп А, Б, Г на 66,7% частіше, в підгрупі В – на 44,5%, ніж в КГ. За середніми показниками найбільше зниження було в підгрупах А та Г з достовірною різницею порівняно з КГ ($131,5 \pm 22,9$ та $166 \pm 49,7$ проти $375,0 \pm 44,34$, $p < 0,05$), у цих хворих рівень CD4-лімфоцитів вже був нижче 200 кл/мкл на 38,1–40,0% частіше ($p < 0,05$). В підгрупах Б та В кількість імунних клітин знижувалася, але була вищою від 250 кл/мкл. На момент діагнозу (в КГ діагноз ОХ) достовірно менші показники CD4-лімфоцитів були в підгрупах А, Б та Г ($108,2 \pm 11,8$, $123,3 \pm 20,8$ та $72,9 \pm 20,5$ кл/мкл проти $194,3 \pm 27,1$, $p < 0,05$), в підгрупі В на момент діагнозу кількість CD4-лімфоцитів становила $254,7 \pm 64,5$ кл/мкл, що перевищувало показники в КГ, однак не мало статистичної різниці ($p > 0,05$). Тож розвиток ТБ плеври, ЛВ, множинної локалізації відбувається при більш нижчих показниках CD4-лімфоцитів, в середньому нижче 150 кл/мкл.

Відновлення на тлі лікування відбувалося поступово, однак в підгрупах Б та В збільшення CD4-лімфоцитів статистично не відрізнялося від КГ і вже через рік були більше 300 кл/мкл, а в підгрупі В навіть більше ($459,6 \pm 89,83$ проти $322,2 \pm 31,1$, $p > 0,05$). В підгрупах А та Г відновлення CD4-лімфоцитів відбувалося повільніше з достовірною різницею з КГ через 3, 6, а в підгрупі Г і через 9 місяців лікування ($111,8 \pm 35,0$ проти $264,1 \pm 44,2$, $p < 0,05$), через 1 рік і 2 роки лікування кількість CD4-лімфоцитів була меншою, ніж в КГ, хоча статистично не відрізнялася, $p > 0,05$.

Одже, на початок лікування хворі з підгруп А, Б та Г мали менше 150 кл/мкл (найнижчі в підгрупі Г), однак повільніше відбувалося зростання CD4-лімфоцитів у хворих з туберкульозом ЛВ та МЛ.

В підгрупах А, Б та Г спостерігалася достовірно більша смертність за весь період спостереження – на 19,1%, 28,9% та 51,4% відповідно ($p < 0,05$). В підгрупі В смертність була меншою і статистично не відрізнялася від смертності в КГ – 1 (7,7%) проти 8 (18,2%) в КГ, $p > 0,05$. За частотою рецидивів достовірної різниці у підгрупах не встановлено ($p > 0,05$).

Застосування променевих методів дослідження для діагностики ПЛТБ в ОГ показало достовірно більшу ефективність КТ, ніж РГ для виявлення фіброзних змін ($p < 0,05$), збільшення внутрішньогрудних ЛВ на 50,8% частіше ($p < 0,01$). УЗД ОЧП продемонструвало високу інформативність для виявлення у тому числі вогнищевих змін, і за результативністю не поступалося КТ ОЧП ($p > 0,05$), що збігається з даними досліджень, які вказують на достатню ефективність УЗД у діагностиці абдомінальних уражень при ТБ [57, 179, 180].

Для оцінки ефективності терапії хворих з ВІЛ/ПЛТБ проведено аналіз смертності у різні періоди лікування та вплив АРТ на виживання хворих протягом 2 років спостереження.

Встановлено достовірно більшу загальну смертність за весь період спостереження у хворих з ВІЛ/ПЛТБ порівняно з ВІЛ-інфікованими хворими без ТБ – 44 (42,3%) проти 8 (18,2%) хворих, ($p < 0,01$).

Встановлено суттєвий вплив АРТ на результат лікування ПЛТБ та виживання хворих: завершили лікування ВІЛ/ПЛТБ 69 (85,2%) хворих з АРТ, без АРТ – 6 (26,1%), $p < 0,001$; при застосуванні АРТ за період спостереження виживання було на 57,4% більше, ніж у хворих, що не приймали АРТ ($p < 0,001$), смертність серед хворих, що приймали АРТ склала 29,6%, серед тих, що не отримували АРТ 87,0%, $p < 0,01$. В КГ вплив АРТ виявився менш значним – різниця у виживанні склала 24,6% ($p > 0,05$). Серед хворих, що приймали АРТ в ОГ смертність під час лікування ПЛТБ була менше, ніж серед тих, що не приймали АРТ, з достовірною різницею в підгрупах А (5 (11,6%) проти 6 (75,0%), $p < 0,001$) та в підгрупі Г (4 (28,6%) проти 9 (100,0%), $p < 0,01$). Також на тлі АРТ спостерігався більший відсоток хворих, що вижили в дворічний період спостереження, з достовірною різницею в підгрупах А (на 60,0%) та Г (на 50,0%), $p < 0,05$. Найбільша смертність серед хворих, що отримували АРТ спостерігалася в підгрупі Г – 4 (28,6%) хворих в період АМБТ та 7 (50,0%) хворих за дворічний період. Найменша смертність була в підгрупі В, де 92,3% хворих отримували АРТ – помер 1 (8,3%) хворий.

Відсутність АРТ у лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ є фатальною, тоді, як у хворих з ВІЛ без туберкульозу за відсутності АРТ смертність дещо менша. Отримані результати відповідають даним літератури: показники смертності у хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ в залежності від ступеню імунодефіциту становлять 40-89%, серед хворих з ВІЛ/ПЛТБ летальність складає 6-40%, однак може перевищити 70% у випадку туберкульозу ЦНС [125, 158, 194]. За даними досліджень АРТ знижує смертність під час лікування коінфікованих ВІЛ/ПЛТБ хворих на 44–71% [11, 22, 67, 124, 125, 145, 158, 162].

Серед причин смерті у хворих з ВІЛ/ПЛТБ переважав туберкульоз – 24 (54,5%) від усіх померлих, по 9 (20,5%) від інших опортуністичних хвороб та прогресування соматичної патології, у 2 (4,5%) причина смерті залишилася невідомою.

Для аналізу ефективності комбінованої терапії АМБТ/АРТ проводилось порівняння підгруп з невдалим лікуванням (рецидиви та померлі) з підгрупою

успішного лікуванням. Слід зазначити, що хворі з невдалим лікуванням помирали переважно в інтенсивну фазу АМБТ. Було проаналізовано фактори, що могли впливати на ефективність лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ. За статтю (переважали чоловіки), вживанню наркотичних речовин, наявністю ТБ в анамнезі достовірних відмінностей між підгрупами не було ($p > 0,05$). Не встановлено достовірної різниці у частоті виявлення резистентних штамів МБТ, хоча на 17,5% частіше вони спостерігалися у підгрупі II (рецидивів), $p > 0,05$. В дослідженнях Peto НМ. (2009), Sandgren А. (2013) автори також не виявили зв'язку результатів лікування ПЛТБ з резистентністю МБТ, пояснюючи тим, що більшість хворих з ПЛТБ раніше не отримували лікування туберкульозу і з цим пов'язують низькі показники резистентності МБТ [160, 168].

Не встановлено статистичних відмінностей у частоті хронічних вірусних гепатитів ($p > 0,05$), хоча на 21,9% більше їх було у хворих з рецидивом. Вірусні гепатити є найпоширенішою супутньою патологією серед хворих з ВІЛ-інфекцією. За даними ВООЗ у світі від 4 до 5 млн людей мають коінфекцію ВІЛ/ХГС. В Україні за 2016 рік серед обстежених на маркери гепатитів хворих з ВІЛ у 11% були виявлені маркери гепатиту В, у 28,8% маркери гепатиту С [6, 49, 63, 193, 196, 204]. Однак, з об'єктивних причин не було можливості врахувати ступінь фіброзу та активності ХВГ, тому, можливо, не було встановлено його вплив на результати лікування, хоча у більшості хворих (66 (63,5%)) в дослідженні були виявлені маркери гепатитів В чи С.

Не встановлено достовірної різниці у ефективності лікування залежно від термінів початку АРТ на тлі АМБТ в інтенсивну чи в підтримуючу фазу ($p > 0,05$), у тому числі і при ранньому початку АРТ (між 2 та 8 тижнями АМБТ), $p > 0,05$. При початку АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ, що не був вчасно діагностований, на 50,7% летальність була вищою, ніж у хворих, що почали АРТ на тлі АМБТ – з 8 хворих, які почали АРТ на тлі померли 5 (62,5%), що склало 41,7% від всіх померлих, серед решти смертність була 11,8%. Тож

призначення АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ є прогностично небезпечним. На розвиток рецидиву скоріш вплинув не факт прийому АРТ до ПЛТБ, а порушення в режимі її прийому.

Одним з основних показників ефективності АРТ є динаміка CD4-лімфоцитів [36, 37, 18, 119, 120]. Динаміка кількості CD4-лімфоцитів на тлі комбінованої терапії впливала, а можливо, лише відображала результат лікування коінфекції ВІЛ/ПЛТБ. Простеживши динаміку CD4-лімфоцитів на тлі комплексної терапії та в період після лікування, встановлено, що зростання кількості CD4-лімфоцитів відбувалося у всіх підгрупах за перші 3 місяці АРТ – найбільше серед хворих з успішним лікуванням (майже на 100 кл/мкл), в підгрупах з рецидивом та померлих хворих на 50 кл/мкл). В подальші періоди зростання зменшувалося, при цьому у хворих з рецидивом було достовірне зниження до початкової кількості CD4-лімфоцитів на 9 місяці від початку АРТ, в підгрупі померлих зростання припинялося взагалі. Через 2 роки спостереження у підгрупі I середня кількість CD4-лімфоцитів ледь перевищила 350 кл/мкл. Подібні дані отримані Гутинська Л.В. (2009), Каро В. (2017) [18, 121]. Повільне відновлення CD4-лімфоцитів є характерним для коінфекції ВІЛ/туберкульоз, особливо при низьких стартових показниках [18, 34, 78, 83, 103, 121, 136, 138]. У хворих, що мали рецидив достовірне зниження CD4-лімфоцитів спостерігалось 9-го місяця АРТ ($138,6 \pm 28,8$ проти $218,1 \pm 25,7$ в підгрупі I, $p < 0,05$), рівень яких не перевищував 200 кл/мкл. Серед померлих хворих спостерігалось зниження та практично відсутність зростання кількості CD4-лімфоцитів на тлі АРТ, середні рівні яких не перевищили 100 кл/мкл.

Це може бути пов'язано з особливостями імунопатогенезу коінфекції ВІЛ/туберкульоз. Обидві хвороби мають схильність до поступового тривалого розвитку. Це спричиняє тривале антигенне подразнення імунної системи, активацію макрофагів, Т- та В-лімфоцитів, що в свою чергу призводить до посилення реплікації вірусу імунодефіциту. А від так прогресує руйнація CD4-лімфоцитів, відбувається функціональне виснаження імунокомпетентних

клітин та регуляторних лімфоцитів, порушується баланс у системі цитокінів, як наслідок – порушується ефективність клітинної ланки імунітету, що є ведучою у протитуберкульозному захисті. Поступово відбувається виснаження ростків кісткового мозку, прогресують атрофічні, диспластичні зміни та фіброз, як наслідок порушуються можливості відновлення імунних клітин, гемопоезу, прогресує імунодефіцит [18, 21, 25, 32, 53, 134, 159]. Крім того, страждає і специфічна антимікобактеріальна відповідь. Це створює умови для прогресування туберкульозу та поширення його за межі легенів [20, 68, 159]. На тлі специфічного лікування з припиненням чи зменшенням антигенного впливу починається відновлення кількості CD4-лімфоцитів. Однак, при коінфекції ВІЛ/туберкульоз відновлення відбувається повільно, крім того тривалий час зберігається дисбаланс у формуванні імунної відповіді [16, 58, 68, 78, 100, 121]. Тож у хворих залишається значний ризик виникнення будь-якого активного патологічного процесу, у тому числі рецидиву ТБ.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що виникненню рецидивів сприяють: невдачі АРТ (імунологічна, вірусологічна, клінічна), $p < 0,05$, перерви як в проведенні АМБТ (на 38,1% частіше, ніж в підгрупі з успішним лікуванням, $p < 0,05$), так і АРТ (на 24,8% частіше, $p < 0,05$), які у 12 (70,6%, $p < 0,001$) були через самостійне переривання лікування, невдачі АМБТ (частіше на 24,8%), наявність у хворого токсичного гепатиту (на 40,3% частіше, $p < 0,01$), зниження кількості CD4-лімфоцитів після періоду зростання на тлі АРТ, відсутність профілактичного курсу ізоніазиду після завершення АМБТ (у 11 (78,6%) проти 25 (45,5%), $p < 0,05$).

Встановлено вплив щодо летального наслідку на тлі лікування ВІЛ/ПЛТБ наступних факторів: достовірно менше частота застосування АРТ (на 53,4%, $p < 0,001$), початок АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ (смертність на 51% більше), перерви в АМБТ – у 6 (50,0%) померлих проти 12 (21,8%) з успішним лікуванням, $p < 0,05$, при цьому на 36,2% частіше були перерви за медичними показаннями ($p < 0,001$), на 24,2% частіше імунологічна невдача

АРТ із збереженням низького рівня CD4-лимфоцитів менше 100 кл/мкл на тлі АРТ, значний імунодефіцит з рівнем CD4-лимфоцитів менше 50 кл/мкл (у 7 (58,3%) проти 14 (25,5%), $p < 0,05$) на момент встановлення діагнозу ПЛТБ, наявність у хворих значних гематологічних змін як у більшій частоті анемії (гемоглобін менше 100 г/л на 51,4%, ніж у хворих з успішним лікуванням, $p < 0,05$), тромбоцитопенії (на 50,6% частіше, $p < 0,01$) з середніми показниками $158,7 \pm 10,7 \times 10^9$ /л проти $209,0 \pm 9,6$ у хворих підгрупі І, ($p < 0,05$), гіпопротеїнемії (на 36,2%, $p < 0,001$, хоча середні показники були в межах норми ($65,5 \pm 2,3$ проти $75,0 \pm 1,4$ г/л, $p < 0,001$) та гіпоальбумінемії (на 39,0%, $p < 0,05$, середні показники $23,1 \pm 1,5$ проти $32,8 \pm 0,9$ г/л, $p < 0,001$), множинна локалізація ПЛТБ (4 (33,3%) проти 6 (10,3%), $p < 0,05$), також частіше наявність кахексії (на 38,6%), ураження нирок (хронічний пієлонефрит та/або нефропатія) – на 40,1%, $p < 0,01$. У померлих хворих достовірно частіше на 40,1% спостерігався СВІС.

В нашому дослідженні ми провели аналіз рутинних гематологічних показників з метою встановлення впливу ПЛТБ на їх зміни у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ у порівнянні з хворими ІV клінічної стадії ВІЛ, у яких вплив ВІЛ на гематологічні показники мав бути аналогічним ОГ. Встановлено, що основною особливістю підгруп з ВІЛ/ПЛТБ було наявність анемії, тромбоцитопенії, значно прискореної ШОЕ без суттєвих змін у формулі крові, також наявність гіпоальбумінемії. Найбільші відмінності у гематологічних показниках були виявлені у підгрупі Г (ТБ множинної локалізації) та Б (ТБ плеври), в цих же підгрупах спостерігалася найбільш виразніший інтоксикаційний синдром, зумовлений ПЛТБ, в той час, як підгрупа з ТБ кістково-суглобової системи менше відрізнялася від КГ по гематологічним показникам та мали менш виражений інтоксикаційний синдром. Підгрупа померлих також окрім значного імунодефіциту відрізнялася значними негативними гематологічними змінами, що були відображенням тяжкості перебігу коінфекції. Найбільш вираженими вони були у хворих з множинною локалізацією ПЛТБ, яких серед яких

спостерігалася найбільша смертність, $p < 0,05$. Тож доцільно гематологічні показники використовувати ширше для оцінки не тільки стану пацієнтів, а й прогнозу лікування для хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ.

На значення гематологічних показників в оцінці стану хворого з ВІЛ/туберкульозом вказується у багатьох публікаціях (Мордык А. В. (2015), Захарова Н. Г (2015), Майорова М. О. (2015), Буторов Е. В. (2011), Корж О. В. (2013), Горыня Л. А. (2014), Куеууне R. (2014), Melese H. (2017), Gunda DW. (2017),), де зазначається патогенетичний зв'язок розвитку анемії, порушень гемопоезу, зниження білкових фракцій з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз та значення їх оцінки у клінічній практиці [4, 10, 15, 32, 52, 111, 134, 150, 154]. Крім того, анемія, тромбоцитопенія, гіпопротеїнемія розглядаються як незалежні предиктори розвитку туберкульозу та смертності при коінфекції ВІЛ/ТБ. Ряд досліджень вказують на можливість моніторингу імунодефіциту виходячи з аналізу гематологічних показників, особливо в умовах обмежених ресурсів. Крім того, автори зазначають цінність моніторингу гематологічних показників та їх корекцію для прогнозу лікування хворих з ВІЛ-інфекцією [24, 72, 93, 111, 113, 123, 129, 134, 153].

Однак, в офіційних клінічних протоколах та настановах основним орієнтиром залишається рівень CD4-лимфоцитів, відсутні рекомендації що до ведення хворих тяжкими клінічними проявами [37, 38, 88, 197]. Поряд з настановою про якомога раніше призначення АРТ при низькому рівні CD4-лимфоцитів зазначається, що серед цих хворих залишається висока смертність [146, 176, 206]. Отримані результати в дослідженні можуть бути використані для покращення діагностики ПЛТБ у хворих з ВІЛ, а саме у хворих зі значним імунодефіцитом, що мають тривалу гарячку, значну втрату ваги (20% та більше на тлі клінічних проявів), пітливість, блідість шкіри на тлі гарячки, значну слабкість, зниження кількості CD4-лимфоцитів протягом 3-6 місяців, гематологічні порушення (анемію, тромбоцитопенію, значно прискорене ШОЕ при відсутності лейкоцитозу, порушень у формулі крові,), гіпоальбумінемію повинні цілеспрямовано обстежуватися на наявність ПЛТБ з урахуванням

органних уражень. Це є важливим для хворих, що розпочинають АРТ, оскільки призначення АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ може мати фатальні наслідки.

Встановлено негативний вплив СВІС на лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ. Всього було 19 (23,5%) випадків СВІС, на тлі якого померло 4 (21,1%), що склало 33,3% від усіх померлих за період комплексної терапії. Серед померлих СВІС спостерігався на 44% частіше, ніж серед хворих з успішним лікуванням ($p < 0,05$). СВІС не виявився фатальним ускладненням при АРТ у хворих з ВІЛ/ПЛТБ, однак давав суттєву смертність, у хворих з ВІЛ/ПЛТБ, що може бути розцінено як додатковий чинник летальності. В літературі також зазначається ризик летальності при СВІС, що виникає у хворих з низьким рівнем CD4-лимфоцитів та при генералізованих формах ТБ та ТБ ЦНС [16, 67, 146, 148, 156, 164].

Розрахунок відносного ризику з 95%-им довірчим інтервалом (95% ДІ) та рівнем значущості $p < 0,05$, розрахованим за критерієм χ^2 дозволив виділити наступні чинники ризику невдач комбінованої терапії хворих на ВІЛ/ПЛТБ. Виникненню рецидиву сприяють: початок АРТ до АМБТ (ВР=3,674, 95% ДІ 1,497-8,659, $p < 0,05$), перерви в прийомі АРТ на тлі АМБТ (ВР=2,929, 95% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), імунологічна невдача (ВР=3,278, 95% ДІ 1,382-7,774, $p < 0,05$), вірусологічна невдача (ВР=4,750, 95% ДІ 2,045-11,032, $p < 0,05$), клінічна невдача (ВР=3,050, 95% ДІ 1,245-7,466, $p < 0,05$). Виникненню летального наслідку сприяють: початок АРТ до АМБТ (ВР=2,973, 95% ДІ 1,119-7,865, $p < 0,05$), перерви в АРТ, що виникли за медичними показаннями (ВР = 3,150; 95% ДІ 1,015-9,780, $p < 0,05$), імунологічна (ВР=3,222, 95% ДІ 1,217-8,529, $p < 0,05$) та клінічна невдача АРТ (ВР=2,887, 95% ДІ 1,004-8,134, $p < 0,05$), розвиток СВІС (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,215, $p < 0,05$).

Важливим для успішної терапії коінфекції ВІЛ/ПЛТБ є запобігання перерв курсу лікування, які можуть бути причиною невдач як АРТ, так і АМБТ. Частота побічних ефектів терапії не різнилася у підгрупах, однак достовірно частіше в підгрупі померлих були перерви лікування за медичними

показаннями ($p < 0,001$), що пов'язано з більш тяжким станом пацієнтів, поліорганными ураженнями, відображення чого були гематологічні показники (анемія, тромбоцитопенія гіпоальбумінемія).

Дослідження виявило значну частку порушень комплаєнсу, що значно впливало в першу чергу на виникнення рецидивів ($p < 0,05$), загалом же таких пацієнтів було 23 (22,1%). Крім того, серед цих хворих була достовірно менша частота прийому профілактичного курсу ізоніазиду після завершення АМБТ (6 (35,3%), $p < 0,05$), що є важливим для профілактики рецидиву ТБ [21, 59, 60, 133]. Це потребує посилення роботи щодо формування у пацієнтів прихильності до лікування не тільки до, а й протягом усього курсу терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності ранньої діагностики та комплексного лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ з різною локалізацією ТБ на тлі просунутого імунодефіциту. Отримані результати дали змогу удосконалити клініко-лабораторну діагностику ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих та виявити фактори, що сприяють невдачам лікування даної категорії хворих.

1. Коінфекція ВІЛ/ПЛТБ, на відміну від ВІЛ без ПЛТБ, характеризується достовірно повільнішим розвитком хвороби та більшим часом до встановлення діагнозу в середньому на 7,1 тижнів, частіше на 11,5 % вираженою слабкістю, в 4,8 рази втратою ваги >20 %, тривалою гарячкою (в 2,1 рази); блідістю шкіри та пітливістю (в 1,9 та 2 рази), лімфаденопатією зі збільшенням внутрішніх ЛВ (в 4,4 рази), асиметричністю ЛВ, непродуктивним кашлем (в 2 рази). При ВІЛ/ПЛТБ в гемограмі достовірно частіше спостерігається анемія (в 1,6 разів), тромбоцитопенія (в 1,8 разів), прискорення ШОЕ >40 мм/год (в 2,7 разів), рідше лейкоцитоз (в 3,1 рази).

2. Підгрупи з ВІЛ/ПЛТБ ЛВ, плеври, множинної локалізації характеризуються вираженим інтоксикаційним та антеро-вегетативним синдромом та розвитком органних уражень відповідної локалізації: при ТБ ЛВ – асиметричне ураження переважно шийних та надключичних ЛВ, гіперемія шкіри над ними та болючість; при ТБ плеври – задишка, малопродуктивний кашель, біль в грудній клітці; при ТБ МЛ – біль в животі, дисфункція кишечника, асцит, збільшення селезінки. При ТБ КСС в клініці домінує больовий синдром у відповідному суглобі чи спині при ураженні хребта. В усіх підгрупах достовірно частіше спостерігається прискорена ШОЕ > 40 мм/год та гіпоальбумінемія, а анемія та тромбоцитопенія – у хворих з множинною локалізацією ПЛТБ.

3. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ за 3-6 місяців до встановлення діагнозу ПЛТБ у 2,8 разів частіше, ніж в КГ, спостерігається зниження CD4-

лімфоцитів на 50 кл/мкл та більше. На момент встановлення діагнозу ПЛТБ показники цих клітин нижчі ($122,9 \pm 11,92$ проти $194,3 \pm 27,13$ кл/мкл в КГ), з найменшими показниками у хворих з МЛ ($72,9 \pm 20,5$ кл/мкл, $p < 0,05$) та ПЛТБ ЛВ і плеври. В цих же підгрупах повільніше відбувається відновлення кількості CD4-лімфоцитів з достовірно нижчими показниками до 6 місяців, а у хворих з множинною локалізацією і до 9 місяців АРТ ($111,8 \pm 35,0$ кл/мкл проти $264,1 \pm 44,2$ кл/мкл). За наявності ТБ КСС показники CD4-лімфоцитів статистично не відрізняються від контрольної групи.

4. АРТ покращує лікування ВІЛ/ПЛТБ на 59,1% та дворічне виживання на 57,4%, незалежно від призначення її в інтенсивну чи підтримуючу фазу АМБТ, з достовірною різницею у виживанні хворих з АРТ при ПЛТБ лімфатичних вузлів на 60,0% та множинною локалізацією на 50,0%. Початок АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ підвищує ризик летальності на 51,0%. При летальному наслідку у хворих з ВІЛ/ПЛТБ на 32,8% частіше спостерігається рівень CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл, на 24,2% імунологічна невдача зі збереженням низького рівня CD4-лімфоцитів < 100 кл/мкл та на 44,0% частіше СВІС.

5. Факторами ризику невдач комбінованої терапії є анемія з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л, перерви в АМБТ та АРТ, невдачі АРТ. Крім того, у разі летальності – множинна локалізація ПЛТБ, кахексія, ураження нирок, тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія, рівень CD4-лімфоцитів нижче 50 кл/мкл, розвиток СВІС; для розвитку рецидиву – токсичний гепатит, відсутність профілактичного курсу ізоніазидом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики ПЛТБ у хворих з ВІЛ-інфекцією слід враховувати, що значне зниження CD4-лімфоцитів (більш ніж на 50 кл/мкл) відбувається за 3-6 місяців до маніфестації клінічних проявів ПЛТБ. При оцінці клінічної симптоматики слід враховувати, що коінфекція ВІЛ/ПЛТБ характеризується повільним розвитком хвороби, вираженою слабкістю, тривалою гарячкою, блідістю шкіри та пітливістю; втратою ваги $>20\%$; лімфаденопатією з частішим збільшенням внутрішніх ЛВ, асиметричністю ЛВ; частіше непродуктивним кашлем; зниженням гемоглобіну < 100 г/л, тромбоцитопенією, прискоренням ШОЕ > 40 мм/год, відсутністю лейкоцитозу та гіпоальбумінемією.

2. За наявності у ВІЛ-інфікованих зазначених вище клініко-лабораторних змін для діагностики ПЛТБ практичним лікарям слід проводити КТ органів грудної та черевної порожнини, звертаючи увагу на наявність внутрішньої лімфаденопатії, застосовувати інвазивні методи для отримання біопсійного матеріалу з вогнищ запалення для подальшого гістологічного дослідження.

3. При проведенні комбінованої терапії хворим з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ необхідний ретельний моніторинг стану та лабораторних показників для вчасного виявлення небажаних ефектів терапії та корекції лікування. Наявність вираженої анемії, тромбоцитопенії, гіпоальбумінемії у поєднанні з вираженим імунодефіцитом (кількість CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл) є прогностично несприятливими факторами для успішного лікування, тому цим хворим доцільно проводити корекцію гематологічних порушень.

4. Для підвищення ефективності лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ необхідно проведення роботи по формуванню прихильності до лікування протягом всього часу комбінованої терапії. Для запобігання розвитку рецидиву ПЛТБ ретельно проводити моніторинг дотримання ВІЛ-інфікованим пацієнтом курсу хіміопрофілактики ТБ ізоніазидом протягом 6 місяців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. / А. В. Мордык, А. А. Яковлева, И. Н. Николаева и др.]. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3(61). – С. 19–21.
2. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ / В. П. Мельник, Т. Г. Хурса, Я. О. Якимова, Г. Я. Солонинка // Запорозький медичинський журнал. – 2017. – № 5(104). – С. 604–608.
3. Аналіз розповсюженості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб та ефективність їх лікування у Луганській області / Ю. Г. Пустовий, В. В. Баранова, Г. М. Роєнко, І. Е. Скібіна // Український медичний альманах. – 2013. – № 1(16). – С. 93–95.
4. Буторов Е. В. Гематологические показатели ВИЧ-инфицированных больных при прогрессировании иммунодефицита / Е. В. Буторов // Медицинская иммунология. – 2011. – 13 (1).– С. 73–78.
5. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. / Под ред. Н. А. Беякова, В. В. Рассохина, Е. В. Степановой. – Тематический архив. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
6. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 47 – Київ, 2017. – 148 с.
7. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 49 – Київ, 2018. – 121 с.
8. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / [М. В.Синицын, Е. М. Белиловский, И. А. Соколина и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №95(11). – С. 19–25.
9. Вперше діагностований ВІЛ/НІД-асоційований туберкульоз: особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих / [О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський, М. В. Бендус та ін.]. // Запорозький медичинський журнал. – 2013. – №3(78). – С. 70–72.

10. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко – інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету / [О. В. Корж, О. А. Трунова, В. В. Мозговий та ін.]. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 51–57.
11. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / [В. Н. Зими́на, А. В. Кравченко, Ф. А. Батыров и др.]. // Инфекционные болезни. – 2010. – №3(8). – С. 5–8.
12. Голубовська О. А. Актуальні питання протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій в сучасній системі громадського здоров'я України: роль первинної медичної допомоги / О. А. Голубовська, О. І. Висоцька // Україна. Здоров'я нації. – 2018. – № 3. – С. 11–16.
13. Голубовська О. А. Роль первинної медичної допомоги хворим на гемоконтактні інфекції (ВІЛ-інфекція та гепатити В і С) / О. А. Голубовська, О. І. Висоцька, О. В. Безродна // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 1. – С. 5–8.
14. Голубчиков М. В. Протидія ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в офіційних документах України / М. В. Голубчиков, Т. В. Степанова // Україна. Здоров'я нації. – 2017. – № 3 (44) – С. 313–314.
15. Горыня Л.А. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика / Л. А. Горыня, В. И Мазурова, В. Б. Мусатов // Вестник СПб ГМУ им. И. И. Мечникова. – 2014 –№ 2 (11). – С. 54–56.
16. Гутинська Л. В. Вплив антиретровірусної терапії на клінічний перебіг та результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ : автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.26 / Гутинська Людмила Володимирівна – Київ, 2009. – 15 с.
17. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. / [В. Н. Зими́на, И. А. Васильева, А. В. Кравченко и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №10. – С. 3–10.

18. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.01.2019. ЦГЗ МОЗУ [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://old.phc.org.ua/pages/diseases/hiv_aids/statistics
19. Євстигнєєв І. В. Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції / І. В. Євстигнєєв, Л. А. Пісоцька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №5-6 (34-35). – С. 40–44.
20. Зими́на В. Н. Совершенство́вание диагностики и эффе́ктивность́ лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : дисс. на стиск. степ. доктора мед. наук : 14.01.16 / Зими́на Вера Николаевна. – М., 2012. – 299 с.
21. Зими́на В. Н. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых : руководство / В. Н. Зими́на, В. А. Кошечкин, А. В. Кравченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 224 с.
22. Зими́на В. Н. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на, А. В. Кравченко, И. Б. Викторова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – №3. – С. 6–13.
23. Зозуляк В. І. Виявлення у хворих коінфекції туберкульозу і ВІЛ/СНІДу на догоспітальному етапі / В. І. Зозуляк, І. І. Пилипенко. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – №2 (5). – С. 92–96.
24. Канестри В. Г. Нарушения функционального состояния системы кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией. / В. Г. Канестри. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – №9. – С. 7–15.
25. Клинико-морфологическая характеристика и исходы туберкулезного процесса у больных, страдающих ВИЧ-инфекцией / Н. Ю. Семенова, Т. В. Чеботарева, С. Н. Орлова, Л. И. Облогина // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2016. – № 11. – С. 313–321.
26. Клинико-рентгенологическое особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+ / [В. Н. Зими́на, Ф. А. Батыров, А. В. Кравченко и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35–41.

27. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость / [В. Н. Зими́на, А. В. Кравченко, Ф. А. Батыров и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 37–43.
28. Кульчавеня Е. В. Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова. // Consilium Medicum. – 2016. – № 18(12). – С. 123–126.
29. Леоненко О. М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих вірусом імунодефіциту людини осіб та хворих на синдром набутого імунодефіциту: автореф. дис. здобуття ступеня канд. мед. наук: 14.01.26. / Леоненко Оксана Михайлівна. – Київ, 2005. – 20 с.
30. Линник М. І. Особливості комп'ютерної томографії у хворих на бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ / М. І. Линник, Г. Л. Гуменюк // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 53–57.
31. Линник М. І. Особливості даних мультиспіральної комп'ютерної томографії в діагностиці туберкульозу та пневмоцистної пневмонії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією / М. І. Линник // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2011. – Вип. 29. – С. 268–274.
32. Майорова М. О. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. / М. О. Майорова, Т. В. Пьянзова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №4. – С. 49–53.
33. Масюк Л. А. Основні тенденції епідеміологічного процесу ко-інфекції ТБ/ВІЛ в Україні / Л. А. Масюк, О. П. Недоспасова // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 2. – С. 113–114.
34. Михайлова Н. Р. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией / Н. Р. Михайлова, Т. Н. Ермак, А. М. Михайловский // Терапевт. арх. – 2013. – № 11. – С. 67–68.
35. Мишин В. Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных // В. Ю. Мишин // Consilium Medicum. – 2008. – №10 (10). – С. 23–27.

36. Мордык А. В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция. / А. В. Мордык, С. В. Ситникова, Л. В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. – 2016. – № 1(6). – С. 81–86.
37. Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД» [Текст]. – 80 с.
38. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків» [Текст]. – С.125.
39. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» [Текст]. – 183 с.
40. Наказ МОЗ України від 06.09.2006 № 597 «Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД». Методичні рекомендації. – 41с.
41. Николаева О. Д. Внелегочной туберкулез у ВИЧ-инфицированных / О. Д. Николаева // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3 (10). – С. 75–78.
42. Николаева О. Д. Диагностика туберкулезу лімфатичних вузлів у ВІЛ-інфікованих / О. Д. Николаева, Н. А. Гріцова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2015. – № 24(2). – С. 487–492.
43. Николаева О. Д. Морфологічна діагностика та її особливості при патології периферичних лімфатичних вузлів хворих з ВІЛ-інфекцією/СНІД (за консультативним матеріалом) / О. Д. Николаева, І. В. Лізкіна, Л. М. Загаба // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – №3. – С. 27–28.
44. Николаева О. Д. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих / О. Д. Николаева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2018. – №2 (33). – С. 33–37.

45. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / [Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, М. І. Линник та ін.]. // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 5–9.
46. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре. / [А. В. Мордык, С. В. Ситникова, Л. В. Пузырева и др.]. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – №7(1). – С. 69–75.
47. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. на стиск. степ. докт. мед. наук: 14.01.16 – фтизиатрия / Пантелеев Александр Михайлович. – С.-П., 2012. – 236 с.
48. Пантелеев А.М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А. М. Пантелеев, Т. А. Савина, Т. Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – N 7. – С.16–19.
49. Петренко В. І. Актуальні питання діагностики та лікування позалегенового туберкульозу / В. І. Петренко, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3. – С. 86–94.
50. Петренко В. І. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ: навчальний посібник / В. І. Петренко, М. Г. Долинська, О. М. Разнатовська – Київ : ДКС Центр, 2015. – 112 с.
51. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
52. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть II. / [Н. Г. Захарова, С. И. Дворак, З. В. Губа и др.]. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – №7(4). – С. 52–63.
53. Проблемы лечения больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции / О. Н. Леонова, Т. Н. Виноградова, Н. В. Сизова, Степанова Е.В. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – № 2 (5). – С. 58–65.

54. Процюк Р. Г. Актуальні питання ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ/СНІД в Україні / Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1. – С. 84–92.
55. Світлична Т. Г. Туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфекцією: особливості діагностики та лікування в умовах туберкульозного стаціонару / Т. Г. Світлична // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №4. – С.14–15.
56. Світлична Т. Г. Частота та характер побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / Т. Г. Світлична // Матеріали ІІ з'їзду алергологів України – Одеса. – 2006. – С. 132–133.
57. Скопин М. С. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления / М. С. Скопин, Ф. А. Батыров, З. Х. Корнилова // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 1. – С. 22–26.
58. Сотниченко С. А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулезе: дисс. На соиск. степ. доктора мед. наук : 14.00.36 / Сотниченко Светлана Анатольевна. – Владивосток, 2009. – 253 с.
59. Тодоріко Л. Д. Актуальні питання ко-інфекції ВІЛ/туберкульозу в Україні, зокрема на Буковині / Л. Д. Тодоріко. // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2011. – № 9-10 (48-49). – С. 22–25.
60. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с ко-инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВООЗ (обновленная версия 2013 г.) [Электронный ресурс] / [http:// www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
61. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики / [В. Н. Зими́на, Ф. А. Батыров, Ю. Р. Зюзя и др.]. // Вестник РГМУ. – 2012. – №2. – С.45–50.
62. Туберкулоз, ВІЛ-інфекція/СНІД: навч. посіб. / [Р. Г. Процюк, В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко та ін.]. – К.: Медицина, 2009. – 424 с.
63. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. – ЦГЗ МОЗ України, Київ – 2018 – 78 с.

64. Характеристика летальности как показателя социальной значимости сочетанных инфекций / [В. В. Нечаев, А. К. Иванов, И. П. Федуняк и др.]. // Журнал инфектологии. – 2016. – № 1(8). – С. 51–56.
65. Хоффман К. ВИЧ 2014/15 / К. Хоффман, Ю. К. Рокштро – Hamburg: Medizin Fokus, 2014. – 942 с.
66. Черенько С. О. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у яких не проводили АРТ / С. О. Черенько, Г. М. Роєнко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 2. – С. 295–302.
67. Черенько С. О. Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду призначення її відносно курсу хіміотерапії / С. О. Черенько, Н. А. Марченко, Л. Я. Манів // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 14–20.
68. Шарман А. Синдром приобретенного иммунодефицита / А. Шарман – NeuroNex, Bethesda, MD, USA : Академия профилактической медицины, 2006 – 303 с.
69. Щодо прогнозування захворюваності й смертності від туберкульозу в Україні / [В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, І. О. Новожилова, М. І. Линник та ін.]. // Укр. пульмонол. журнал. – 2017. – № 3. – С.9–13.
70. Юдин А. Л. Рентгенологическая картина туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) / А. Л. Юдин, Д. А. Мясников, Н. И. Афанасьева // Мед. визуализация. – 2012. – № 6. – С. 16–25.
71. Ясинский Р. Н., Шальмин А. С., Растворов А. А. Изменения в гематологических и биохимических показателях у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения / Сб. мат. междунар. науч. конф. 2013. – С. 328–337.

72. Ясінський Р. М. Комплексна терапія хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з урахуванням факторів ризику прогресування туберкульозу : дис.на здобуття ступеню канд. мед. наук : 14.01.26 / Ясінський Роман Миколайович. – Київ., 2015. – 196 с.
73. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1492–1501.
74. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697–706.
75. Adada H, Valley MA, Nour SA, Mehta J, Byrd RP, Jr., Anderson JL, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States: high rates remain in the post-HIV era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 2014; 18 (12): 1516–21.
76. Alemie GA, Gebreselassie F. Common types of tuberculosis and co-infection with HIV at private health institutions in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14:319.
77. Alvarez-Uria G, Azcona JM, Midde M, Naik PK, Reddy S, Reddy R. Rapid Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients. Comparison of LED Fluorescent Microscopy and the GeneXpert MTB/RIF Assay in a District Hospital in India. *Tuberc Res Treat.* 2012;2012:932862.
78. Amogne, Wondwossen et al. “Efficacy and Safety of Antiretroviral Therapy Initiated One Week after Tuberculosis Therapy in Patients with CD4 Counts < 200 Cells/ μ L: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial” *PloS one* vol. 10,5 e0122587. 12 May. 2015.
79. Asres G, Gebeyehu A. Clinical improvement and drug adverse effects among patients taking anti-tuberculosis drugs. *Ethiopian J of Heal Biomed Sc.*2010;2(2):103–110.
80. Bernardo J FvRC. Epidemiology and pathology of miliary and extrapulmonary tuberculosis. Wolters Kluver; 2016.

<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathology-of-miliary-and-extrapulmonary-tuberculosis>.

81. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) significantly enhance survival of severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: results of the CAMELIA clinical trial. *BMC Proc.* 2011;5(Suppl 1):O11.
82. Bonnet M, Baudin E, Jani IV, Nunes E, Verhoustraten F, Calmy A, et al. (2013) Incidence of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Impact on Patient Outcome. *PLoS ONE* 8(12): e84585
83. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871.
84. Cailhol, J., Decludt, B., and Che, D. Sociodemographic factors that contribute to the development of extrapulmonary tuberculosis were identified. *J Clin Epidemiol.* 2005 ; 58 : 1066–1071.
85. Cain K.P., McCarthy K.D., Heilig C.M., Monkongdee P., Tasaneeyapan T., Kanara N., and al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV *N Engl J Med* 2010 ; 362 (8) : 707–716.
86. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R., Metcalfe J.Z., Date A., Coleman C., and al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56 (3) : 230–238.
87. CDC 2007. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. CDC, Atlanta, GA: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm.
88. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [Internet]. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/TB>.
89. CDC. Reported Tuberculosis in the United States, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October, 2015.

90. Cingolani A, Impaired CD4 T-Cell Count Response to Combined Antiretroviral Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients Presenting With Tuberculosis as AIDS-Defining Condition / A. Cingolani, A. C. Lepri, A. Castagna et al. // *HIV/AIDS d CID.* – 2012' №54 (6). – p. 853–61.
91. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new" Policy brief - Published in November 2015; disseminated in December 2015.
92. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 Mar;13(3):223–237.
93. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e808–e811.
94. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med.* 2013;34(2):217–228.
95. ECDC/ WHO HIV/AIDS surveillance in Europe 2016 data 2017 [Electronic resource] – Access mode: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2017-2016-data>.
96. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2016. Stockholm: European Centre for Disease prevention and Control; 2016.
97. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic; Retrieved [Electronic resource] – Access mode from <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
98. Fenner JE, Starr R, Cornish AL, Zhang JG, Metcalf D, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol.* 2006;7:33–39.
99. Gaifer Z. Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman. *Int J Mycobacteriol* 2017;6:162–6.

100. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2010;207(13):2869–81.
101. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, et al. 2008 Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper response to 1 cell after infection with HIV-1. *J Infect Dis* 198: 1590 – 1598.
102. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.
103. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // *Clin. Inf. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. S201–S207.
104. Ghariani A, Jaouadi T, Smaoui S, et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using GeneXpert MTB / RIF in Tunisia. *Int j mycobacteriol* 2015; 4: 279–5.
105. Giordani MT. et al. Extrapulmonary mycobacterial infections in a cohort of HIV-positive patients: ultrasound experience from Vicenza, Italy. *Infection*.2013;41(2):409–414. doi: 10.1007/s15010-012-0336-4.
106. Girardi E. et al. Impact of Previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis [Text] / E. Girardi, F. Palmieri, C. Angeletti, P. Vanacore, A. Matteelli, A. Gori, S. Carbonara, G. Ippolito // *Clin. Develop. Immunol.* – 2012. – V. 2012. – P. 931–935.
107. Global AIDS Update / UNAIDS, 2016. [Electronic resource]. – Access mode: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update2016_en.pdf.
108. Global HIV/AIDS statistics – 2018 fact sheet / <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
109. Gounden, S., Perumal, R. & Magula, N., 2017. Extrapulmonary tuberculosis in the setting of HIV hyperendemicity at a tertiary hospital in Durban, South Africa. *Southern African Journal of Infectious Diseases*, 33(3), pp.57–64.

110. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). – 2011. – URL :<http://AIDSinfo.nih.gov>.
111. Gunda DW, Godfrey KG, Kilonzo SB, Mpondo BC. Cytopenias among ART-naïve patients with advanced HIV disease on enrolment to care and treatment services at a tertiary hospital in Tanzania: A cross-sectional study. *Malawi Med J.* 2017;29(1):43–52.
112. Harries A. D., Zachariah R., Lawn S. D. 2009. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 13:6–16.
113. Harris RJ, Sterne JA, Abgrall S, et al. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. *Antivir Ther.* 2008;13(8):959–67.
114. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P., Kumwenda J., Swindells S., Qasba S.S., and al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1482–1491.
115. HIV infection. Opportunistic infections : manual for english – speaking students of 5, 6 course of medical faculty / E. V. Ryabokon, N. S. Ushenina, E. A. Furyk [et al]. – Zaporizhzhia : [ZSMU], 2016. – 71 p.
116. HIV infection: a tutorial for medical students [Text] : a manual for students of higher med. educational inst. of the 4th accreditation level / O. Golubovska, O. Gudzenko, I. Shestakova. - Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2011. - 288, [10] p. : fig., tab. - Бібліогр.: с. 282–286.
117. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017: 2016 data / European Centre for Disease Prevention and Control WHO Regional Office for Europe; Retrieved from <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2017-2016-data>.

118. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G., Pascoe M., Tingskov P.N., Aggerbeck H., and al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection *Eur Respir J* 2016 ; 47 (3) : 919–928.
119. Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A. Manifestation of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India*. 2011;28:263–266.
120. Kaplan R, Caldwell J, Middelkoop K, Bekker LG, Wood R (2014) Impact of ART on TB Case Fatality Stratified by CD4 Count for HIV-Positive TB Patients in Cape Town, South Africa (2009–2011). *J Acquir Immune Defic Syndr* 66: 487–494.
121. Karo B, Krause G, Castell S, et al. Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: implication for tuberculosis preventive therapy. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):517.
122. Karstaedt, A S. Extrapulmonary tuberculosis among adults: Experience at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa. *SAMJ, S. Afr. med. j.* [online]. 2014, vol.104, n.1, pp. 22–24.
123. Kerkhoff AD, Wood R, Vogt M, Lawn SD. Predictive value of anemia for tuberculosis in HIV-infected patients in Sub-Saharan Africa: an indication for routine microbiological investigation using new rapid assays. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(1):33–40.
124. Khan F. A., et al. 2010. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis*. 50:1288–1299
125. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W et al (2009) HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis* 13: 722–729.
126. Kipp AM, Stout JE, Hamilton CD, Van Rie A. Extrapulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, and foreign birth in North Carolina, 1993 - 2006. *BMC Public Health*. 2008;8:107.

127. Kiragga AN, Castelnuovo B, Nakanjako D, Manabe YC. Baseline severe anaemia should not preclude use of zidovudine in antiretroviral-eligible patients in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:42.
128. Kirchhoff F, Silvestri G. Is Nef the elusive cause of HIV-associated hematopoietic dysfunction? *J Clin Investig.* 2008;118(5):1622–1625.
129. Kourbatova EV, Leonard MK, Jr, Romero J, Kraft C, del Rio C, Blumberg HM. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the U.S. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(9):715–721.
130. Kruijshaar M E, Abubakar I. Increase in extra-pulmonary tuberculosis in England and Wales, 1999–2006. *Thorax.* 2009;64:1090–1095.
131. Ku NS, Oh JO, Shin SY, et al. Effects of tuberculosis on the kinetics of CD4(+) T cell count among HIV-infected patients who initiated antiretroviral therapy early after tuberculosis treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(2):226–30.
132. Kulchavenya, E. (2014). Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2(2), 61–70.
133. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):351–376.
134. Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama AE, Löscher T, Fawzi W, Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infect Dis.* 2014;14:496.
135. Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, Harries AD, Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC Med.* 2013;11:253.
136. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2005 Jul 22;19(11):1113–24.
137. Lawn S.D., Harries A.D., Meintjes G., Getahun H., Havlir D.V., Wood R. Reducing deaths from tuberculosis in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa *AIDS* 2012 ; 26 : 2121–2133.

138. Lawn S.D., Wood R. Tuberculosis in antiretroviral treatment services in Resource- limited settings: addressing the challenges of screening and diagnosis *J Infect Dis.* 2011 ; 204 (Suppl. 4) : S1159–S1167.
139. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015;78(2):47–55.
140. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):75–81.
141. Li J., Munsiff S. S., Driver C. R., Sackoff J. 2005. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997–2000. *Clin. Infect. Dis.* 41:83–91.
142. Lima, M. F. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis [Text] / M. F. Lima, H. R. Melo // *Cadernos de Saude Publica.* – 2012. – V. 28, № 4. – P. 698–708.
143. Lin J., Lai C., Chen Y., Lee S., Tsai S., Huang C., et al. (2009) Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 620–625.
144. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, Gasana M, Van BS, Clerinx J, Van den Ende J. Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis.*2008;12(4):392–6.
145. Mabunda TE, Ramalivhana NJ, Dambisya YM. Mortality associated with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province, South Africa. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):849–54.
146. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60: 377–383.
147. Martinson NA, Hoffmann CJ, Chaisson RE. Epidemiology of tuberculosis and HIV: recent advances in understanding and responses. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(3):288–293.

148. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):516–523.
149. Meintjes G. Management of drug-resistant TB in patients with HIV co-infection. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19508. Published 2014 Nov 2.
150. Melese H, Wassie MM, Woldie H, Tadesse A, Mesfin N. Anemia among adult HIV patients in Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2017;9:25–30.
151. Menzies D., et al. 2009. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 6:e1000146.
152. Mohammed H, Assefa N, Mengistie B. Prevalence of extrapulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: a systemic review and meta-analysis. *HIV AIDS (Auckl)*. 2018;10:225–237
153. Muyaya LM, Young T, Loveday M. Predictors of mortality in adults on treatment for human immunodeficiency virus-associated tuberculosis in Botswana: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0486.
154. Nagu TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, et al. Anemia at the initiation of tuberculosis therapy is associated with delayed sputum conversion among pulmonary tuberculosis patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. *PLoS One*. 2014;9(3):e91229.
155. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N., Barry P.M., Brozek J.L., and al. Official american thoracic society/Centers for disease control and prevention/Infectious diseases society of American clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis *Clin Infect Dis* 2016 ; 63 (7) : e147-e195.
156. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N et al. (2012) The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPiT trial. *Ann Intern Med* 157: 313–324.

157. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191(1):27–34.
158. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, et al. (2014) The Impact of Antiretroviral Therapy on Mortality in HIV Positive People during Tuberculosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(11): e112017.
159. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G (2012) Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog* 8(2): e1002464.
160. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis*.2009;49:1350–1357.
161. Phillips P.P.J., Fielding K., Nunn A.J. An evaluation of culture results during treatment for tuberculosis as surrogate endpoints for treatment failure and relapse *PloS One*. 2013 ; 8 (5) : e63840.
162. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):102.
163. Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR. Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. Hozbor DF, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187585.
164. Rapose A, Karande S. Tuberculosis, human immunodeficiency virus, and the immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Postgrad Med*. 2017;63(4):207–209.
165. Ryan H, Yoo J, Darsini P. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD001876.
166. S Gounden, R Perumal & NP Magula (2017) Extrapulmonary tuberculosis in the setting of HIV hyperendemicity at a tertiary hospital in Durban, South Africa, *Southern African Journal of Infectious Diseases*, 33:3, 57–64.

167. Salmanzadeh S, Tavakkol H, Bavieh K, Alavi SM. Diagnostic Value of Serum Adenosine Deaminase (ADA) Level for Pulmonary Tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(3):e21760.
168. Sama JN, Chida N, Polan RM, Nuzzo J, Page K, Shah M. High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study. *Public Health.* 2016;138:101–7.
169. Sandgren A, Hollo V, van der Werf M J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 .*Euro Surveill.*2013;18(12):pii=20431. <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20431-en>.
170. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson RJ, Pozniak A (2010) Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection *Eur Respir J* 36 : 1460–481.
171. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, Steingart KR. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD011420.
172. Shandera W.X., Merchant O. The inconsistent definitions used for tuberculosis in the medical literature. *Int J Mycobacteriology* . 2015 (4), P. 158-160
173. Sharma SK, Deoskar RB, Rajan KE, Barthwal MS. Extra pulmonary tuberculosis in HIV infection. *Med J Armed Forces India.* 2005;61:340–41.
174. Sharma SK, Mohan A, Kadhiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Res.* 2005;121:550–567.
175. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection.* 2016;45(1):11–21
176. Sinha S, Shekhar RC, Singh G, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2012;12:168.
177. Soeters HM, Napravnik S, Patel MR, Eron JJ, Van Rie A. The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4+ cell count response to combination antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(2):245–55.

178. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska- Koseła M, Chiotan D I, Pace-Asciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, Svetina-Sorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf M J. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):pii=20432. <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20432-en>.
179. Spalgais S, Agarwal U, Sarin R, Chauhan D, Yadav A, Jaiswal A. Role of routine abdominal ultrasonography in intensified tuberculosis case finding algorithms at HIV clinics in high TB burden settings. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):351.
180. Spalgais S, Jaiswal A, Puri MM, Sarin R, Agarwal U. Clinical profile and diagnosis of extrapulmonary TB in HIV infected patients: routine abdominal ultrasonography increases detection of abdominal tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2013;60:147–153.
181. Stek C, Schutz C, Blumenthal L, et al. Preventing Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in High-Risk Patients: Protocol of a Randomized Placebo-Controlled Trial of Prednisone (PredART Trial). *JMIR Res Protoc.* 2016;5(3):e173.
182. Sterling T. R., Pham P. A., Chaisson R. E. 2010. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 50:S223–S230
183. Subbaraman R, Devaleenal B, Selvamuthu P, Yepthomi T, Solomon SS, Mayer KH, Kumarasamy N. Factors associated with anaemia in HIV-infected individuals in southern India. *Int J STD AIDS.* 2009;20(7):489–492.
184. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, Baran AI, Karahocagil MK, Saydan MR. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:34.
185. Tay TR, Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:546.
186. Tiberi S., C. Carvalho A-C, Sulis G., Vaghela D. and al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection / S. Tiberi, A-C. C. Carvalho, G. Sulis,

- D. Vaghela, A. Rendon, F. C. de Q. Mello, A. Rahman, N. Matin, A. Zumla, E. Pontali // *La Presse Médicale*. – Volume 46, (2). – p. 23–39.
187. Ticona E., Huaman M.A., Huaroto L.M., Burgos M., Brett M., Escombe R., and al. Tuberculosis screening using ability to provide sputum in an endemic emergency department *Eur Respir J* 2016 ; 47 (1) : 330–333.
188. Tuberculosis Cases and Percentages by Case Verification Criterion and Site of Disease: United States, 1993-2014. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014/pdfs/tb-surveillance-2014-report.pdf>. [Last accessed on 2017 Nov 22.
189. U.S. Department of Health and Human Services—Centers for Disease Control and Prevention—CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2014. Atlanta, GA: Division of Tuberculosis Elimination; 2015. <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014/pdfs/tb-surveillance-2014-report.pdf>.
190. UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE. Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets. 2017, UNAIDS DATA 2017; Retrieved from http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book.
191. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32–39.
192. van der Werf MJ, Ködmön C, Zucs P, Hollo V, Amato-Gauci AJ, Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles. *AIDS*. 2016;30(18):2845–2853.
193. Viral hepatitis. HIV-infection. AIDS-associated infections and invasions. Herpesvirus infections: Manual for practical training and independent work of students for the 5th year of the Medical Faculty on Infectious Diseases to the module №2 EV Ryabokon, TE Onischenko, EA Furyk [et al]. – Zaporizhzhia : [ZSMU], 2014 – 153 p.

194. Walker Naomi F. HIV-1 and the immune response to TB Naomi F Walker, Graeme Meintjes, and Robert J Wilkinson Published in final edited form as: *Future Virol.* 2013 January ; 8(1): 57–80.
195. WHO European Region – 2013 Revision [Internet]. 2013. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2013/2013-revision-protocol-4.-management-of-tuberculosis-and-hiv-coinfection>.
196. WHO Global TB Report 2017, progress toward ending TB too slow <https://www.theunion.org/news-centre/news/the-union-response-to-who-global-tuberculosis-report>.
197. WHO Management of tuberculosis and HIV coinfection, Clinical protocol for the WHO European Region, 2013 – [Internet]. 2015. Available from www.euro.who.int/__data/assets/.../E90840_Chapter_4.pdf.
198. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders [Internet]. 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng_Annexes.pdf.
199. WHO Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2012 [Internet]. Available from http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html.
200. WHO Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. 2007 <http://www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en/>.
201. WHO. 2013. Global tuberculosis report. WHO, Geneva. [Internet]. Available from <http://www.who.int/iris/handle/10665/91355>.
202. Wilson D, Nachega J, Morroni C, et al. Diagnose smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment responses in HIV-infected adults. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 2006 ; 10: 31 – 8.

203. World Health Organization Xpert MTB/RIF System for the Diagnosis of Pulmonary and Extra-Pulmonary TB in Adults and Children. Policy Update Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
204. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, Guidelines, March 2010 / World Health Organization – URL: http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/index.html.
205. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition. – 2016. – URL: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
206. Yan S, Chen L, Wu W, Fu Z, Zhang H, Li Z, et al. (2015) Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 10(5): e0127645.
207. Young F, Wotton CJ, Critchley JA, Unwin NC, Goldacre MJ. Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012;66:519–523.
208. Yuan M, Liu Y, Chen ST, et al. Evaluating Xpert MTB / RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci.* 2016; 29: 599 – 602.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК І

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові**результати дисертації:*

1. Климанська Л. А. Особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/туберкульоз у хворих зі значним порушенням імунного статусу / Л. А. Климанська. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2014. – №42, т.1. – С. 414–423. *Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, провела аналіз і статистичну обробку результатів, підготовка роботи до друку.*
2. Клінічні форми туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією / О. А. Голубовська, О. Д. Ніколаєва, Л. А. Климанська, О. В. Юрченко, С. В. Федоренко. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4. – С. 5–12. *Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, здійснила аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку.*
3. Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О. А. Голубовская, Л. А. Климанская, Н. М. Рудюк, Н. М. Сукач, С. В. Федоренко, О. В. Юрченко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1. – С. 79–88. *Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовка роботи до друку.*
4. Особливості клініки та діагностики туберкульозу лімфатичної системи у хворих з ВІЛ-інфекцією / Л. А. Климанська, О. О. Подолук, Г. Ф. Марченко, А. І. Городецька, О. В. Юрченко, А. Б. Анікеєва // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – №44, т. 2. – С. 153–159. *Дисертант провела збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів.*

5. Голубовська О.А. Деякі актуальні питання коінфекції ВІЛ/туберкульоз / О. А. Голубовська, Л. А. Климанська // Практикуючий лікар. – 2016. – №3(5). – С. 68–72. *Дисертант провела аналіз літературних джерел, статистичну обробку одержаних результатів.*
6. Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/внелегочный туберкулез / О. А. Голубовская, В. И. Петренко, Л. А. Климанская, О. А. Подлюк // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – №3. – С. 338–350. *Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено підбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку.*

***Наукові праці, які відображають наукові
результати дисертації:***

1. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Підвищення ефективності клінічної діагностики позалегеневого туберкульозу у хворих на ВІЛ/інфекцію з просунутими стадіями імунодефіциту / О. А. Голубовська, М. Ч. Корчинський, О. О. Подлюк, Е. С. Мамедова, О. В. Юрченко. – №30 – 2018. Випуск 1 з проблеми «Інфекційні хвороби, дитячі інфекційні хвороби. Паразитологія». *Особистий внесок здобувача полягає в аналізі та узагальненні отриманих результатів, написанні інформаційного листа, підготовці матеріалу до друку.*

ДОДАТОК II

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити», 15 жовтня 2014 р., м. Київ. Коінфекції ВІЛ і туберкульоз: особливості клінічного перебігу у хворих з низьким рівнем CD4-Т-лімфоцитів / Л.А. Климанська //, – усна доповідь. *Здобувачем систематизовано клінічний матеріал, підготовлена та проведена доповідь.*

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей», 28-29 жовтня 2015, м. Київ. Особливості перебігу ХГС та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих – усна доповідь. *Здобувачем проведено підготовку та систематизацію даних, розроблено структуру матеріалу та висновки, проведена доповідь.*

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини», присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича, 28 жовтня 2016, м. Київ. Фактори ризику гепатотоксичності при лікуванні туберкульозу в осіб, коінфікованих ВІЛ/гепатит С – усна доповідь. *Здобувачем систематизовано результати лікування хворих, визначені фактори ризику небажаних ефектів терапії коінфікованих хворих ВІЛ/туберкульоз, розроблено структуру доповіді.*