

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВИПАДКІВ КО-ІНФЕКЦІЇ
ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ/СНІД У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ХВОРИХ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ
ЗА ПЕРІОД 2015-2019 РР. (ЗА ДАНИМИ ЗАКЛАДУ
ТРЕТИННОГО РІВНЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ)**

Ліскіна І. В., Загаба Л. М.

ВСТУП

Згідно останніх даних, опублікованих у щорічному виданні ВООЗ “Global Tuberculosis Report-2019”, ситуація із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ залишається складною. Реєструється постійне зменшення відносної кількості таких пацієнтів на світовому рівні з 2008 року, причому воно очевидне в усіх регіонах, які вивчає ВООЗ, за виключенням Європейського регіону¹.

Аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні свідчить про те, що ця інфекція є викликом вітчизняній системі охорони здоров'я: темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу випереджають темпи розгортання діяльності щодо її запобігання, зокрема надання антиретровірусної терапії (далі – АРТ) усім, хто її потребує².

ВІЛ-інфекція комплексно вражає органи та системи організму людини незалежно від віку – від новонароджених до осіб старечого віку. Успіхи та удосконалення АРТ, прогресивне зростання кількості ВІЛ-інфікованих, які її отримують, призводить до суттєвого подовження тривалості життя таких пацієнтів, хоча стану «стерильності відносно ВІЛ» досягти не вдається³. Ось чому нині зростає актуальність питання щодо наслідків взаємодії ВІЛ, АРТ та процесів старіння організму, а також розробки схем медичного супроводу групи людей, які тривалий час живуть із ВІЛ.

У той час, коли частота класичних ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань поступово зменшується,

¹ Global Tuberculosis Report-2019. WHO. France. 83 p.

² Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Ширококов В.П. Стратегія розвитку профілактики в охороні здоров'я в Україні // Журн. НАМН України. 2012. Т. 18. № 3. С. 362–363.

³ Smith C.J., Ryom L., Weber R. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration // The Lancet. 2014. Vol. 384(9939). P. 244–247. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.

у високорозвинених країнах лідируючими причинами смерті нині почали виступати «інші» хвороби, зокрема, серцева патологія, ВІЛ-залежні хвороби, включно із лімфомами, не-ВІЛ-карциноми та хронічні захворювання печінки⁴. Ці факти свідчать про суттєві позитивні переваги застосування АРТ. У країнах із низьким рівнем доходів та обмеженим доступом до АРТ туберкульоз (далі – ТБ) продовжує переважати серед вторинної клінічної патології та виступати лідируючою причиною смерті серед хворих з ВІЛ-інфекцією^{5,6,7}.

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, загальна захворюваність на ТБ в Україні має тенденцію до зниження ще із 2008 року⁸. Якщо порівнювати захворюваність в Україні та інших країнах Європейської спільноти, то в нашій країні вона в 10 разів вища, ніж у сусідніх країнах. За даними ВООЗ, близько 20%, а може й більше, випадків ТБ в Україні залишаються недовиявленими. Крім того, Україна займає друге місце у Європейському регіоні за поширеністю мультирезистентної форми ТБ як серед повторних, так і серед нових випадків захворювання, поступаючись лише Білорусі. Частка ТБ із розширеною резистентністю, що вимагає більш дорогавартісного лікування та має нижчі шанси на його успішний результат, становить близько 15%.

Захворюваність в Україні на поєднану інфекцію ТБ/ВІЛ має стійку тенденцію до збільшення протягом більш ніж 10-ти останніх років. Частка ТБ/ВІЛ складає 20% серед усіх нових випадків ТБ і рецидивів, тобто кожен 5-й хворий із ТБ є ВІЛ-інфікованим. За статистичними даними Центру громадського здоров'я України встановлено, що за останні п'ять років захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ у нашій країні невинно зростає (в середньому на 3,2% на рік). У результаті частка хворих із ТБ/ВІЛ у структурі загальної захворюваності на ТБ

⁴ Smith C.J., Ryom L., Weber R. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration // *The Lancet*. 2014. Vol. 384(9939). P. 243–247. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.

⁵ Cox J.A., Lukande R.L., Nelson A.M. et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinic-pathologic findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda // *PLoS One*. 2012. Vol. 7(3). e33685. P. 3–4. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033685>.

⁶ Lowenthal E.D., Bakeera-Kitaka S, Marukuritra T. et al. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges // *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 14(7). P. 626–629. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70363-3.

⁷ Lucas S. Causes of death in the HAART era // *Curr Opin Infect Dis*. 2012. Vol. 25, № 1. P. 37. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834ef5c4.

⁸ Центр громадського здоров'я. URL: www.phc.org.ua/news/v-ukraini-zmenshuetsya-riven-zakhvoryuvanosti-na-tuberkuloz.

збільшилася до 22% у 2019 році^{9,10,11}. ТБ, як і раніше, залишається найбільш розповсюдженим СНІД-індикаторним захворюванням в Україні, причому незалежно від прийому чи відсутності АРТ у таких пацієнтів.

У ВІЛ-інфікованих осіб ТБ визначається як епідемія в епідемії. ВІЛ-інфекція є одним із найбільш важливих чинників ризику розвитку ТБ. Якщо небезпека захворіти ТБ протягом усього життя у ВІЛ-негативних осіб коливається в межах від 5 до 10%, то у ВІЛ-позитивних пацієнтів щорічний ризик розвитку клінічно значущих форм ТБ складає 8%¹². Ймовірно, найбільшій небезпеці піддаються ті пацієнти, у яких первинне інфікування було ВІЛ, а пізніше приєдналася туберкульозна інфекція.

Також доведено, що туберкульоз може збільшувати швидкість реплікації ВІЛ, тобто прискорювати розвиток стадії СНІДу у таких випадках^{13 14}. У осіб із ко-інфекцією ймовірність розвитку активного туберкульозу (із бактеріовиділенням) у 29,6 разів вища порівняно із хворими без ВІЛ-інфекції¹⁵. ТБ є головною причиною смерті у людей із ВІЛ-інфекцією, на частку якої припадає один із п'яти летальних наслідків, пов'язаних із ВІЛ.

На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції (кількість CD4-лімфоцитів перевищує 350 клітин/мкл у периферичній крові) ТБ найчастіше розвивається як хвороба легень¹⁶. На пізніх стадіях захворювання клінічні ознаки туберкульозу часто бувають атиповими, виникають

⁹ Центр громадського здоров'я. URL: www.phc.org.ua/news/v-ukraini-zmshnuetsya-riven-zakhvoryuvanosti-na-tuberkuloz.

¹⁰ Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Валецький Ю.М. та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд із різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 1(40). С. 13–14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.

¹¹ Шевченко О.С. Ко-інфекція ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ: динаміка епідеміологічної ситуації за останні п'ять років у Харківській області. «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»: збірник наукових праць. 2013. № 1(115). С. 351–352.

¹² Туберкулез: патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Р. Блума; пер. с англ. М.А. Карачунского. М.: Медицина, 2002. 678 с.

¹³ Буринский Н.В., Боровиков К.С. Клинико-морфологические особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013. № 1. С. 45–47.

¹⁴ Bruchfeld J., Correia-Neves M., Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection // Cold Spring Harb Perspect Med. 2015. Vol. 5(7). P. 2–3. DOI: 10.1101/cshperspect.a017871.

¹⁵ HIV-associated TB. Facts 2013. WHO, 2013. URL: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2013_web.pdf?ua=1.

¹⁶ Лекції по ВИЧ-інфекції. Под ред. В.В. Покровського, 2-е изд., перераб. И доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 203–205.

позалегеневі системні процеси. Симптоми здебільшого конституціональні. Інфекція вражає кістковий мозок, кістки, сечостатеву систему, травний тракт, печінку, периферичні лімфатичні вузли та центральну нервову систему.

Медики звертають увагу й на труднощі своєчасної діагностики ТБ у зв'язку з особливостями перебігу захворювання, зокрема на тлі прогресування ВІЛ. Внаслідок атипового та часом злюкякісного перебігу багато випадків ко-інфекції ВІЛ/ТБ діагностують пізно, що може призводити до летальних наслідків. Виліковування від туберкульозу досягається приблизно у 30% випадків. У багатьох пацієнтів виникають рецидиви захворювання, частина пацієнтів помирає протягом 1-3 років від прогресування ТБ і приєднання інших опортуністичних інфекцій^{17,18,19}.

Усе викладене вище доводить, що нині не втрачають актуальності дослідження різних аспектів ко-інфекції ТБ/ВІЛ серед населення України – епідеміологічні, популяційні, клініко-діагностичні, соціально-економічні²⁰.

Мета роботи – установити особливості туберкульозного враження серед госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів фтизіопульмонологічного профілю за 2015-2019 рр. з урахуванням наявності АРТ і рівня CD4+ Т-лімфоцитів периферичної крові.

1. Матеріали та методи

Дослідження проводилося як ретроспективне, воно охоплювало період 2015-2019 рр. і мало когортний характер. Загальна кількість хворих з ВІЛ-інфекцією склала 434 особи. Усі вони отримали повноцінне обстеження та курс лікування на базі клініки фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського

¹⁷ Шевченко О.С. Ко-інфекція ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ: динаміка епідеміологічної ситуації за останні п'ять років у Харківській області. «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»: збірник наукових праць. 2013. № 1(115). С. 351–353.

¹⁸ Зими́на В.Н., Васи́льєва І.А., Кра́вченко А.В., Зю́зя Ю.Р., Само́йлова А.Г. Діагностика туберкульозу у больних ВІС-інфекцією // Туберкульоз і болєзни легких. 2014. № 10. С. 3–8. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92>.

¹⁹ Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Морфология туберкульоза, сочетанного с ВІС-инфекцией (по данным патолого-анатомического исследования) // Туберкульоз и болєзни легких. 2014. № 10. С. 66–70. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-65-70>.

²⁰ Лискина И.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Николаева О.Д. Ко-инфекция туберкулез/ВІС у госпитализированных пациентов фтизиопульмонологического профиля: частота, формы поражения, особенности диагностики (по данным высокоспециализированного учреждения). Туберкулез, легєневї хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019. № 3(38). С. 7–8. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2019-3-5>.

НАМН України» (далі – Інститут). Серед них було 329 (75,8%) хворих із діагностованою ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД. У більшості з них ВІЛ було виявлено ще до госпіталізації (загалом 217 (66,0%) хворих, причому час встановлення інфекції широко коливався, діапазон 2 неділі – 16 років). У 97 (29,5%) осіб ВІЛ-інфекцію було виявлено під час госпіталізації до клініки інституту. Ще у 15 (4,5%) осіб дані про час виявлення ВІЛ були відсутні.

Анамнестичні та клініко-лабораторні дані пацієнтів отримували із амбулаторних та паперових стаціонарних історій хвороби, електронної бази ЕМСІМЕД інституту. Визначені клінічні стадії ВІЛ-інфекції пацієнтів (від II до IV), але кількісно переважали пацієнти із III та IV стадіями.

Основні демографічні показники пацієнтів групи дослідження наведені в Табл. 1.

Таблиця 1

Демографічні показники госпіталізованих хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД, абс.

Показник	Роки					Усього
	2015	2016	2017	2018	2019	
Госпіталізовані ВІЛ-інфіковані пацієнти, з них	88	76	60	56	49	329
жінки	25	33	17	18	26	119
чоловіки	63	43	43	38	23	210
Вік пацієнтів, роки						
≤ 14	–		–	1	1	2
15-24	2	1	–	–	1	4
25-34	25	37	20	20	9	111
35-44	42	32	29	25	27	155
45-54	17	3	10	9	10	49
≥ 55	2	3	1	1	1	8

При обстеженні хворих з метою уточнення або встановлення діагнозу вторинної патології, окрім низки традиційних клініко-лабораторних досліджень, додатково проводилися лікувально-діагностичні міні-інвазивні процедури з отриманням зразків біологічного матеріалу (мокротиння, рідини, фрагментів уражених тканин) та їх подальшого цитологічного і гістологічного дослідження (загалом у 135 (41,0%) випадках). У 4-х хворих подібні втручання проводилися неодноразово. Усього цитологічне дослідження біологічних зразків проведено у 38 (11,6%) пацієнтів, гістологічне дослідження – у 126 (38,3%).

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

2. Результати та обговорення

Переважаання випадків ко-інфекції ТБ/ВІЛ/СНІД, питома вага яких склала 75,8% серед усіх госпіталізованих пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, цілком очікуване. У праці Р.Г. Процюка²¹ наводяться дані офіційної статистики в Україні за 2015-2018 рр. щодо ВІЛ і ТБ, із яких зрозуміло, що, як і раніше, ТБ посідає лідируюче місце (до 55%) серед СНІД-індикаторних захворювань та є основною причиною смерті людей, які живуть із ВІЛ/СНІД.

Отримані дані щодо наявності в анамнезі пацієнтів прийому АРТ, рівня CD4+ Т-лімфоцитів на час госпіталізації представлено в Табл. 2. Зазначено, що протягом 5 років спостереження відбувалося поступове зменшення абсолютної кількості госпіталізованих хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД. Зокрема, у 2019 році кількість таких пацієнтів зменшилася на 44% порівняно із 2015 роком. Відсоток хворих із прийомом АРТ до загальної кількості госпіталізованих із ТБ/ВІЛ у період спостереження коливався від 53,3% до 71,4% без чіткої тенденції його зміни. Загалом він склав 59,6%.

Ймовірно, що зафіксована тенденція зменшення кількості госпіталізацій пацієнтів із ко-інфекцією пов'язана з низкою різних факторів. Один із них – покращення диференціальної діагностики вторинної патології у пацієнтів із ВІЛ. Певне значення має й тенденція до зменшення загальної захворюваності на ТБ загалом в Україні, яка, за даними Центру громадського здоров'я, спостерігається в останні десять років²². За даними як офіційної статистики, так і сучасних досліджень з епідеміологічного складника в Україні, питома вага випадків ко-інфекції невпинно зростає, рекомендоване ВООЗ охоплення АРТ терапією не досягнуто. Можливо, саме соціально-економічні обставини, загальна політико-економічна ситуація впливають на те, що такі пацієнти вчасно не звертаються за необхідною допомогою. Не виключено також, що це невдалі результати медичної реформи.

Про позитивні результати можна зазначити, що більшість осіб, яким АРТ було призначено до госпіталізації, отримує її постійно (98 осіб,

²¹ Процюк Р.Г. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 3(42). С. 93–96. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-92>.

²² Центр громадського здоров'я. URL: www.phc.org.ua/news/v-ukraini-zmenshuetsya-riven-zakhvoryuvanosti-na-tuberkuloz.

83,1%). З'ясовано, що у значній частці випадків (77 осіб, 23,4%) специфічна протівірусна терапія взагалі не призначалася, а у 17,0% випадків у медичній документації відомості про АРТ були відсутні. Такі показники не відповідають настановам Нового клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції (2019), які рекомендують призначення АРТ усім людям, які живуть із ВІЛ, причому якомога раніше на підставі результатів останніх клінічних досліджень²³. Встановлений рівень CD4-лімфоцитів був у 81,5% випадків серед усіх госпіталізованих пацієнтів із ко-інфекцією.

Таблиця 2

Кількість осіб із наявністю АРТ і відомим рівнем CD4+ Т-лімфоцитів серед усіх пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД, 2015-2019 рр.

Показник	Роки					Усього, абс.
	2015	2016	2017	2018	2019	
Загальна кількість хворих із ко-інфекцією, абс.	88	76	60	56	49	329
Із наявністю АРТ, загалом, абс.	49	47	32	33	35	196
Особливості АРТ:						
була в анамнезі	2	1	–	2	–	5
постійно	16	28	13	20	21	98
переривчасте лікування*	5	1	4	4	1	15
вперше призначено у клініці НІФП	26	17	15	7	13	78
АРТ не призначали, абс.	16	24	11	16	10	77
Відсутні дані про АРТ, абс.	23	5	17	7	4	56
Відомий рівень CD4 клітин на час госпіталізації, кількість випадків	63	69	43	47	46	268

*Примітка: * – підгрупа «переривчасте лікування» включає випадки, коли хворому до госпіталізації в Інститут була призначена АРТ за даними анамнезу, але з різних причин вона проводилася із перервами у часі*

Проведений аналіз різних форм ТБ із переважним ураженням органів грудної порожнини серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням рівня CD4 клітин периферичної крові та наявності АРТ (Табл. 3).

²³ Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1292. С. 137–144. https://moz.gov.ua/uploads/2/12794-dn_20190605_1292_dod.pdf.

Серед усіх хворих із ко-інфекцією переважали пацієнти з туберкульозом легень (140 (42,6%) осіб). Середній рівень CD4 клітин у них був досить низьким, суттєво меншим за 499 кл/мкл, хоча відомо, що приєднання ТБ при ВІЛ-інфекції не залежить від кількості цих клітин-хелперів периферичної крові та може траплятися на будь-якій стадії ВІЛ. Викликає занепокоєність і встановлена досить значна питома частка осіб із туберкульозом кількох органів та систем організму (81 випадок, 24,6%), що свідчило про тенденцію до генералізації туберкульозного процесу та, вочевидь, є виявом перебігу цієї хвороби у формі первинного процесу. Відповідно й середній рівень CD4 клітин у цій підгрупі також був досить низьким, але, що важко пояснити, він був дещо вищим, ніж у пацієнтів із легеневою формою ТБ.

Було виокремлено підгрупу з поєднаною патологією – ТБ легень і вірусний гепатит. Хоча вірусні гепатити не увійшли до клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції ВООЗ^{24 25}, але добре відомо, що вони є суттєвим складником розповсюджених опортуністичних інфекцій при ВІЛ/СНІДі^{26 27} та можуть виступати як основне вторинне захворювання при ВІЛ-інфекції²⁸. Поєднання ТБ та гепатиту є взаємно обтяжуючим чинником, лікування таких випадків складне, а його ефективність невисока.

Найнижчий рівень CD4 клітин очікувано виявлено серед пацієнтів із кількома поєднаними вторинними хворобами – у групі із туберкульозом легень і саркомою Капоші (клінічно переважала туберкульозна інфекція). Необхідно зазначити, що в усіх госпіталізованих хворих із ТБ/ВІЛ/СНІД рівень CD4 клітин був значно зниженим і не перевищував 300 кл/мкл незалежно від форми туберкульозного ураження. Наші результати цілком узгоджуються із результатами

²⁴ WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children – WHO press, World Health Organization, France 2007. P. 16–18.

²⁵ Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1292. 594 с. URL: https://moz.gov.ua/uploads/2/12794-dn_20190605_1292_dod.pdf.

²⁶ Lucas S. Causes of death in the HAART era // *Curr Opin Infect Dis*. 2012. № 25. P. 40. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834ef5c4.

²⁷ Rubaihayo J., Tumwesigye N.M., Konde-Lule J., Wamani H. et al. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda // *BMC Res Notes*. 2016. 9(1). P. 5–6. DOI 10.1186/s13104-016-2317-7.

²⁸ Павликова К.В. Проблема супутуючих патологій у ВИЧ-інфіцированих пацієнтів в Україні // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2016. № 3. С. 98–99.

подібного дослідження в Україні²⁹. Певною мірою це можна пов'язати з проблемами своєчасної діагностики ко-інфекції та своєчасного й адекватного призначення АРТ.

Таблиця 3

Частота виявлення різних форм ТБ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів і відповідний рівень CD4 клітин, кількість осіб із АРТ

Форма туберкульозного процесу	Загальна кількість хворих, абс.	Кількість хворих із відомим рівнем CD4 клітин, абс.	Рівень CD4 клітин М ± m, діапазон	Випадки із АРТ, абс.
Туберкульоз легень	140	112	218,7 ± 26,7 0-1303	77
Туберкульоз плеври	27	19	228,4 ± 51,3 10-800	9
Туберкульоз лімфатичних вузлів	18	18	172,1 ± 40,5 27-461	13
Туберкульоз кількох органів та систем організму	81	61	285,3 ± 38,2 12-1200	53
Туберкульоз легень і гепатит (типи В, С, Д)	57	51	206,1 ± 17,9 18-548	41
Туберкульоз легень і саркома Капоші	6	6	62,2 ± 22,7 3-108	3
Загалом	329	267		196

Проведено зіставлення кількості випадків різних форм ТБ органів грудної порожнини з відомими рівнями CD4 Т-лімфоцитів у цих пацієнтів. Результати наведені в Табл. 4. Згідно наведених даних, рівень CD4 клітин у 89,7% випадків рівень був меншим за 500 кл/мкл незалежно від характеру туберкульозного процесу. Із них у більшості хворих (142 пацієнти, 53,2%) із різного типу туберкульозними ураженнями (легень, плеври, периферичних лімфатичних вузлів) і з поєднанням ТБ з іншими вторинними хворобами було визначено украй низький рівень CD4 Т-лімфоцитів (менше 200 кл/мкл). На нашу думку, це свідчить про тривале незадовільне медичне ведення таких пацієнтів, недостатню обізнаність як лікарів, так і пацієнтів із сучасними розробками та можливостями щодо медичної допомоги

²⁹ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якімова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19. № 5(104). С. 606–607. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110163.

та супроводу у випадках ВІЛ-інфікування, тим більше при просунутих стадіях хвороби. Значний вплив на такий стан захворюваності мають і соціально-економічні чинники на рівні держави.

Таблиця 4

**Форми туберкульозного процесу в осіб із ко-інфекцією
ТБ/ВІЛ/СНІД і різним рівнем CD4-лімфоцитів* периферичної крові**

Патологія	Усього випадків, абс.	Абсолютна кількість CD4-лімфоцитів, кількість випадків			Невідомий рівень CD4-клітин, кількість випадків
		≥ 500 кл/мкл	200-499 кл/мкл	< 200 кл/мкл	
Туберкульоз легень	140	9	42	61	28
Туберкульоз плеври	27	2	6	11	8
Туберкульоз лімфатичних вузлів	18	2	7	9	–
Туберкульоз кількох органів грудної порожнини	81	10	21	30	20
Туберкульоз легень і гепатит (В, С, Д)	57	2	24	25	6
Туберкульоз легень і саркома Капоші	6	–	–	6	–
Загалом	329	25	100	142	62

*Примітка: * Кількісний розподіл CD4+ -лімфоцитів проводили згідно класифікації ВІЛ-інфекції (ВООЗ, 2006 рік)³⁰*

Проведений аналіз клініко-морфологічних форм легеневого ТБ і результатів мікробіологічного дослідження щодо характеру резистентності штамів МБТ у групі дослідження (Табл. 5). Встановлено, що за кількістю значно переважали дисемінована та інфільтративна форми легеневого туберкульозу, які склали 240 (73%) випадків серед усіх хворих із ТБ/ВІЛ/СНІД. Саме такі форми ТБ легень є типовими для хворих із ко-інфекцією³¹. Рідко зустрічалися хворі із фіброзно-вогнищевим, фіброзно-кавернозним туберкульозом легень

³⁰ WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children – WHO press, World Health Organization, France 2007. P. 14–15. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

³¹ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 5(104). С. 606–607. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

і туберкульомами, оскільки зазначені форми легеневого ТБ більш характерні для імунокомпетентних осіб. Скоріше за все, у таких хворих відбулося первинне інфікування туберкульозом, а інфікування ВІЛ мало вторинний характер, причому про такі особливості розвитку ко-інфекції повідомляється у дослідженнях останніх років³².

Викликають занепокоєння отримані дані щодо профілю хіміорезистентності серед виявлених штамів МБТ у хворих із ко-інфекцією. При легеновому ТБ серед 95 випадків з установленим профілем МБТ лише у 18 (18,9%) діагностовано чутливі штами, тоді як у 77 (81,1%) випадках виявлено хіміорезистентні штами МБТ, причому у 84,4% – мультирезистентні та штами із розширеною резистентністю. Загалом хіміорезистентні штами МБТ виявлено у 168 (75%) осіб серед усіх випадків із мікробіологічно визначеним профілем чутливості до антитуберкульозних препаратів. Лідують за питомою вагою мультирезистентні штами МБТ незалежно від характеру туберкульозного процесу.

Також були враховані кількість і характер діагностично-лікувальних хірургічних маніпуляцій, які потребувалися у процесі діагностики для встановлення або підтвердження діагнозу вторинної хвороби та з лікувальною метою. Результати наведені в Табл. 6. Загалом такі процедури були проведені у 148 (45%) пацієнтів, що відображає складнощі діагностичного процесу та про що повідомляється у багатьох публікаціях^{33,34}. Найбільше досліджень біоматеріалу проводилося при туберкульозі легень і плеври, що пов'язано із розповсюдженістю патології при ВІЛ-інфекції та з випадками без бактеріовиділення у таких осіб чи з особливостями клінічних виявів хвороби на різних стадіях ВІЛ-інфекції.

За типом діагностичних процедур кількісно переважали відеоторакоскопії із біопсією плеври (59 (39,9%) випадків) та ексцизійні біопсії лімфатичних вузлів (29 (19,6%) випадків). Така ситуація цілком зрозуміла, оскільки при ізольованих туберкульозних ураженнях плеври або периферичних лімфатичних вузлів хворі не є бактеріовиділювачами і верифікувати діагноз без отримання біологічних зразків ураженої тканини з їх всебічним (мікробіологічним, молекулярно-генетичним, цитологічним, гістологічним) дослідженням украй важко.

³² Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якімова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 5(104). С. 606. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110163.

³³ Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д. Проблемы ВИЧ-инфекции в пульмонологии // Международный научно-практ. конф. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. 2016. С. 51–55.

³⁴ Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Кра́вченко А.В., Зю́зя Ю.Р., Само́йлова А.Г. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 6–7. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92>.

Форми легеневого туберкульозу та результати мікробіологічного дослідження хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД

Характер туберкульозного процесу	Загальна кількість хворих, абс.						Резистентність МБТ до проп'єриносину туберкульозних препаратів, абс.				Чутливі форми МБТ, абс.	Негативний результат культурального дослідження, абс.	Культуральне дослідження не проводили, абс.
	Мілярний	дисемінований	інфільтративний	фіброзно-вогніщевий	вогніщевий	туберкульозом	фіброзно-кавернний	моно- та полі-резистентні МБТ	МРТБ	резистентність			
ТБ легень	2	40	83	-	6	5	4	12	36	29	18	38	7
ТБ кількох органів грудної порожнини	11	34	29	-	7	-	-	13	19	9	18	22	-
ТБ легень і гепатит (В, С, Д)	1	21	27	1	1	3	3	4	14	15	14	9	1
ТБ легень і саркома Капоші	-	5	1	-	-	-	-	1	1	-	-	3	1
Позалегеневий ТБ (лімфатичних вузлів, парієтальної плеври)	-	-	-	-	-	-	-	3	9	3	6	20	4
Загалом	14	100	140	1	14	8	7	33	79	56	56	92	13

Таблиця 6

Кількість і типи міні-інвазивних процедур з отриманням зразків матеріалу та цитологічного і гістологічного досліджень у хворих в ТВБЛ/СНД та різними формами ураження, абс.

Форми туберкульозного ураження	Способи отримання біологічних зразків										Кількість цитологічних досліджень	Кількість гістологічних досліджень		
	ФБС	ТВБЛ	БАЛ	Катетер-біопсія	ТТБП	Плевральна пункція	ВТС плеври	ВАТС легень	ВАТС кіллекх органів	Експанзивна біопсія лімфатичних вузлів			Типові хірургічні операції	Інше
Туберкульоз легень	10	2	5	2		1	6			4	10	1	10	33
Туберкульоз плеври						3	26							7
Туберкульоз лімфатичних вузлів										14				2
Туберкульоз кіллекх органів та систем організму			1		1	8	25			6				15
Туберкульоз легень і плеври (В, С, Д)	1		1			2	7			2		1	4	11
Туберкульоз легень і саркома Капоші							1			1				–
Загалом	11	2	7	2	1	14	59	6	6	29	10	1	38	126

Примітка: ФБС – фібробронхоскопія з біопсією бронху; ТВБЛ – транскатетральна біопсія легень при ФБС; БАЛ – бронхо-альвеолярний лаваж; Катетер-біопсія – отримання через катетер біоматеріалу при ФБС; ТТБП – трансторакальна біопсія плеври; ВТС – відстораскопія; ВАТС – відкриття стовина торакоскопія

ВИСНОВКИ

Аналіз отриманих даних за період 2015-2019 рр. щодо госпіталізованих пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД виявив тенденцію до щорічного поступового зменшення кількості таких випадків. Встановлено, що у хворих із ко-інфекцією в Україні наявні значні проблеми з призначенням і прийомом антиретровірусної терапії. Зокрема, лише у 196 (59,6%) хворих проводилася АРТ, із них тривалий постійний прийом був у 98 (50,0%) хворих, ще у 78 (39,8%) осіб АРТ була призначена лише під час госпіталізації. У 77 (23,4%) випадках ТБ/ВІЛ/СНІД АРТ взагалі не було призначено.

Найбільшу питому вагу серед хворих із ТБ/ВІЛ/СНІД складають хворі з туберкульозом легень (42,6%), друге та третє місця за кількістю випадків займають пацієнти із туберкульозом кількох органів і систем організму (24,6%) та поєднаною інфекційною патологією – туберкульозом легень і вірусним гепатитом (17,3%). Переважають дисемінована та інфільтративна форми легеневого туберкульозу. Хворі із поєднаними опортуністичними інфекціями (вірусні гепатит і ТБ, саркома Капоші та ТБ органів грудної порожнини) склали 19,1%.

Встановлено, що в усіх госпіталізованих хворих із ТБ/ВІЛ/СНІД рівень CD4 клітин був значно зниженим і не перевищував 300 кл/мкл незалежно від характеру та форми туберкульозного ураження. Незважаючи на характер і розповсюдженість туберкульозного процесу, у хворих із ко-інфекцією спостерігається виразне переважання (75%) мультирезистентних форм МБТ. Приблизно у половині госпіталізованих пацієнтів виконувалися діагностично-лікувальні хірургічні маніпуляції, які дозволили встановити або підтвердити діагноз вторинної хвороби, що опосередковано свідчить про труднощі диференціальної діагностики у пацієнтів із ВІЛ/СНІД і вторинними захворюваннями органів грудної порожнини.

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена вивченню сучасних особливостей медичного ведення осіб із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ/СНІД фтизіопульмонологічного профілю, які потребували госпіталізації. З'ясовані час діагностики ВІЛ-інфекції відносно моменту госпіталізації, призначення та особливості отримання АРТ до госпіталізації, а також відсоток хворих, у яких зазначені показники були встановлені у клініці. Проаналізовані діагностовані форми туберкульозу органів грудної порожнини залежно від рівня CD4 клітин при окремих формах ураження та встановлено, що незалежно від форми ТБ середній рівень CD4 клітин не перевищував 300 кл/мкл.

Проаналізовані результати мікробіологічного дослідження профілю хіміорезистентності штамів МБТ серед пацієнтів із різними формами розвитку туберкульозного процесу, встановлене суттєве переважання випадків мультрезистентного ТБ (75%). Додатково враховані кількість та особливості діагностично-лікувальних хірургічних маніпуляцій, які потребувалися приблизно у половини всіх госпіталізованих осіб у процесі діагностики для встановлення або підтвердження діагнозу туберкульозу як вторинної хвороби та з лікувальною метою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буринский Н.В., Боровиков К.С. Клинико-морфологические особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013. № 1. С. 45–48.

2. Зимина В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Самойлова А.Г. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 3–10. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92>.

3. Лекции по ВИЧ-инфекции. Под ред. В.В. Покровского, 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с.

4. Лискина И.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Николаева О.Д. Ко-инфекция туберкулез/ВИЧ у госпитализированных пациентов фтизиопульмонологического профиля: частота, формы поражения, особенности диагностики (по данным высокоспециализированного учреждения). Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019. № 3(38). С. 5–13. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ2019-3-5>.

5. Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 5(104). С. 604–608. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

6. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патолого-анатомического исследования) // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 65–70. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-10-65-70>.

7. Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1292. 594 с. URL: https://moz.gov.ua/uploads/2/12794-dn_20190605_1292_dod.pdf.

8. Павликова К.В. Проблема сопутствующих патологий у ВИЧ-инфицированных пациентов в Украине // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2016. № 3. С. 96–100.

9. Процюк Р.Г. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 3(42). С. 92–103. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-92>.

10. Пузырєва Л.В., Сафонов А.Д. Проблемы ВИЧ-инфекции в пульмонологии // Международ. научно-практ. конф. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. 2016. С. 50–56.

11. Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Широбоков В.П. Стратегія розвитку профілактики в охороні здоров'я в Україні // Журн. НАМН України. 2012. Т. 18, № 3. С. 358–370.

12. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І, Валецький Ю.М. та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд із різних регіонів). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020. № 1(40). С. 10–17. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.

13. Туберкулез: патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Р. Блума; пер. с англ. М.А. Карачунского. М. : Медицина, 2002. 678 с.

14. Центр громадського здоров'я. URL: www.phc.org.ua/news/v-ukraini-zmenshuetsya-riven-zakhvoryuvanosti-na-tuberkuloz.

15. Шевченко О.С. Ко-інфекція ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ: динаміка епідеміологічної ситуації за останні п'ять років у Харківській області. «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології» : збірник наукових праць. 2013. № 1(115). С. 350–355.

16. Bruchfeld J., Correia-Neves M., Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection // Cold Spring Harb Perspect Med. 2015. Vol. 5(7). DOI: 10.1101/cshperspect.a017871.

17. Cox J.A., Lukande R.L., Nelson A.M. et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinic-pathologic findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda // PLoS One. 2012. Vol. 7(3). e33685. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033685>.

18. Global Tuberculosis Report 2019. WHO. France. 297 p.

19. HIV-associated TB. Facts 2013. WHO, 2013. URL: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2013_web.pdf?ua=1.

20. Lowenthal E.D., Bakeera-Kitaka S, Marukuritra T. et al. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges // Lancet Infect Dis. 2014. Vol. 14(7). P. 627–639. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70363-3.

21. Lucas S. Causes of death in the HAART era // Curr Opin Infect Dis. 2012. Vol. 25, № 1. P. 36–41. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834ef5c4.

22. Rubaihayo J., Tumwesigye N.M., Konde-Lule J., Wamani H. et al. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda // BMC Res Notes. 2016. 9(1). 16 p. DOI: 10.1186/s13104-016-2317-7.

23. Smith C.J., Ryom L., Weber R. et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration // The Lancet. 2014. Vol. 384(9939). P. 241–248. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.

24. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children – WHO press, World Health Organization, France 2007. 52 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Information about the authors:

Liskina I. V.,

M. D., Ph. D., D. Sc.,

Head of the Laboratory of Pathomorphology

National Institute of Phthiology and Pulmonology named after

F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

10, Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Zahaba L. M.,

M. D., Ph. D.,

Researcher of the Laboratory of Pathomorphology

National Institute of Phthiology and Pulmonology named after

F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

10, Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine