

**МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОЛОТИЛО ТЕТЯНА РОМАНІВНА

УДК 616.98:578.828ВІЛ-06:616.24-002.5]-036.1-07-092

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА АСОЦІЙОВАНИХ ФОРМ
ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т.Р. Колотило

Науковий керівник:

Москалюк Василь Деонізієвич,
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Колотило Т.Р. Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клінічного, рентгенологічного і лабораторного обстеження оцінено особливості ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом.

У дослідження включені наступні групи пацієнтів: неінфіковані ВІЛ особи з різними формами туберкульозу (134 пацієнти), з них виділена група хворих з активним уперше виявленим туберкульозом – 76 хворих (група ТБ), а також група ВІЛ-інфікованих з різними формами туберкульозу – 217 пацієнтів, з яких групу з активним уперше виявленим туберкульозом становили 155 хворих (група ВІЛ/ТБ). У середині групи ВІЛ/ТБ виділені 3 підгрупи пацієнтів залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції.

1-а підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких на різних стадіях ВІЛ-інфекції (первинне захворювання) виявлений ТБ (72 пацієнти);

2-а підгрупа – особи, в яких впродовж декількох років до зареєстрованої ВІЛ-інфекції і часу гіпотетичного зараження (за епідеміологічним анамнезом) діагностований ТБ, тобто первинним захворюванням був ТБ (26 пацієнтів);

3-я підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких захворювання зареєстровані приблизно в один час і з'ясувати, яка недуга виявилася первинною, було неможливо (57 хворих).

Подібним чином усередині групи ВІЛ-інфікованих з хронічним туберкульозом виділили 3 підгрупи залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції.

Порівняли кількість хворих з уперше виявленим активним ТБ або зареєстрованими первинно-патологічними формами. Для цього з усіх зареєстрованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією (217 хворих) і моноінфекцією ТБ (134 пацієнти) для подальшого дослідження були виділені пацієнти з уперше виявленим активним туберкульозом.

У результаті дослідження встановили, що пацієнтів з уперше виявленим активним ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією було достовірно більше, ніж у групі з ТБ-моноінфекцією. А хворих на хронічний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією виявилось суттєво менше, порівняно з ТБ-моноінфекцією.

Усередині групи ВІЛ/ТБ достовірно більше пацієнтів, які належать до першої і третьої підгруп (де зараження ВІЛ сталося раніше або зареєстровано одночасно), порівняно з хворими 2-ї підгрупи, де ТБ був діагностований раніше.

У структурі клінічних форм ТБ для уперше виявлених пацієнтів встановлено, що найчастіше порівняно з ТБ-моноінфекцією у ВІЛ-інфікованих діагностують: інфільтративний ТБ, казеозну пневмонію, генералізований і дисемінований ТБ. А такі форми недуги як туберкульома, фіброзно-кавернозний туберкульоз більш характерні для хворих на ТБ-моноінфекцію (циротичний ТБ в уперше виявлених хворих ми не виявляли). При досить частій реєстрації позалегенового ТБ у ВІЛ-інфікованих загалом частіше його встановлювали у хворих тільки на ТБ, ніж у пацієнтів з асоційованою інфекцією. Проте при глибшому аналізі цієї форми встановили, що така часта її діагностика у ВІЛ-неінфікованих зумовлена передусім суттєво частішим ТБ сечостатевої та кістково-суглобової системи, а у групі ВІЛ-інфікованих частіше виявляли ТБ лімфатичних вузлів, плеврит і менінгіт. Ця ситуація була найбільш характерна для 1-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих з ТБ.

Вторинні захворювання реєстрували майже у кожного третього пацієнта з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією і у жодного хворого тільки на ТБ. Тенденцією до переважання інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій характеризувалися генералізований і позалегеновий ТБ порівняно з легеновими

формами, однак, ймовірно, через недостатню кількість пацієнтів у групах ця різниця не була достовірною. Зазначена тенденція, очевидно, зумовлена відображенням суттєвішого імунодефіцитного стану в результаті тривалого впливу ВІЛ.

Найбільш яскравою клінічною симптоматикою при ушпиталенні характеризувалися усі пацієнти з ВІЛ/ТБ порівняно з хворими тільки на ТБ. Також особи з асоційованою ВІЛ/ТБ-інфекцією відрізнялися від хворих тільки на ТБ частішою відсутністю змін на рентгенограмі органів грудної порожнини. Кількість позитивних результатів бактеріовиділення достовірно не відрізнялася для хворих на асоційовану ВІЛ/ТБ і ТБ-моноінфекцію.

Медикаментозна стійкість до одного протитуберкульозного препарату достовірно частіше встановлена у групі з асоційованою інфекцією. Така ж закономірність відзначена і для 1-ї і 3-ї підгруп ВІЛ/ТБ. Для полірезистентності та множинної медикаментозної стійкості відмінностей у частоті реєстрації між групами не було.

Летальність серед уперше виявлених хворих з ТБ-моноінфекцією нижча, ніж в осіб з поєднанням ВІЛ/ТБ. У 1-й і 3-й підгрупах ВІЛ/ТБ летальність виявилася значно вищою, порівняно з хворими тільки на ТБ.

При аналізі летальності за формами ТБ виявляли відмінності у частоті смертельного висліді від ТБ у групах ВІЛ-інфікованих та імунокомпетентних пацієнтів. Так, відсоток летальності від інфільтративного ТБ відносно усіх померлих від первинно виявленого ТБ для асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вищий, ніж для хворих тільки на ТБ. При вогнищевому ТБ, казеозній пневмонії, дисемінованому, генералізованому і позалегеновому ТБ помітна тенденція до вищої летальності у разі супутньої ВІЛ-інфекції, однак через обмежену кількість спостережень стверджувати про достовірну різницю між порівнюваними групами не можна. Такою ж тенденцією можна охарактеризувати дещо вищу летальність пацієнтів з ФКТ без супутньої ВІЛ-інфекції. Ймовірно, це зумовлено давністю ТБ і досить великою ураженістю

легеневої тканини. У цілому хворі на ВІЛ/ТБ помирали достовірно частіше від пацієнтів з ТБ-моноінфекцією.

Встановили достовірну різницю між показниками $CD4^+$ Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$ при асоційованій ВІЛ/ТБ-інфекції, а також у 1-й і 3-й підгрупах ВІЛ/ТБ порівняно з хворими на ТБ-моноінфекцію, що проявлялося достовірно більшою кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вищим індексом $CD4^+/CD8^+$ у пацієнтів з ТБ-моноінфекцією.

У результаті дослідження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів при різних формах ТБ показано, що при інфільтративному, фіброзно-кавернозному і позалегеновому (ТБ периферичних і центральних лімфовузлів) ТБ досліджуваний показник достовірно нижчий у хворих на ВІЛ/ТБ порівняно з ТБ-моноінфекцією. Така ж закономірність простежується і відносно усіх підгруп інфікованих ВІЛ+ТБ.

У міру прогресування ВІЛ-інфекції (зниження кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і наростання вірусного навантаження ВІЛ) спостерігається збільшення сироваткового вмісту ІФН- γ та ФНП- α , що, ймовірно, свідчить про зменшення числа протизапальних Т-регуляторних клітин, або про зниження їх супресорної активності.

У групі ВІЛ/ТБ встановлена наявність середньої сили зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ (коефіцієнт кореляції $r=-0,36$, рівень достовірності $p<0,05$); слабкого зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=-0,29$, $p<0,05$); слабкого прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=0,25$, $p<0,05$); середньої сили прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=0,38$, $p<0,05$); середньої сили зворотна залежність між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і рівнем вірусного навантаження ($r=-0,44$, $p<0,01$). У групі з ТБ-моноінфекцією кореляції між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і цитокіновими показниками не виявлено.

При аналізі результатів реакції ГЧСТ з туберкуліном можна відзначити, що при тяжких формах (позалегеновий і генералізований ТБ), які супроводжуються глибшим імунodefіцитом, частіше реєструються негативні реакції порівняно з легеновими формами і частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у хворих тільки на ТБ. Така ж закономірність стосується і 1-ї й 3-ї підгруп ВІЛ-інфікованих, де були частіші негативні реакції порівняно з 2-ю підгрупою і хворими на ТБ-моноінфекцію.

У результаті дослідження рівня CD4⁺T-лімфоцитів у хворих на асоційовану ВІЛ-інфекцію/ТБ, які невдовзі померли, встановлено, що цей показник достовірно меншим в осіб, в яких ВІЛ-інфекцію діагностували раніше або одночасно з ТБ, порівняно з пацієнтами, в яких ВІЛ-інфекцію виявили після розвитку туберкульозу.

На підставі обстеження 58 ВІЛ-інфікованих при активному туберкульозі за наявності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій встановлені такі особливості. Кількість CD4⁺T-лімфоцитів була достовірно нижчою, порівняно з хворими без вторинних недуг. А от рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань ($p < 0,05-0,02$).

Рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань ($p < 0,05-0,02$).

У ході кореляційного аналізу отриманих даних у групі ВІЛ/ТБ з наявністю інших вторинних захворювань (застосовували параметричний аналіз Пірсена і непараметричний Спірмена) встановили наявність зворотної кореляції середньої сили між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІЛ-4 ($r = -0,44$, $p < 0,05$); такого ж зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r = -0,31$, $p < 0,05$); прямого зв'язку середньої сили між рівнями навантаження ВІЛ і сироваткової та спонтанної концентрації ІЛ-4

($r=0,38...0,41$, $p<0,05$); такої ж кореляції між навантаженням ВІЛ і сироватковою та спонтанною концентрацією ІФН- γ ($r=0,33...0,47$, $p<0,05-0,02$). Між рівнями $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вірусного навантаження вдалося встановити наявність зворотної залежності ($r=-0,52$, $p<0,01$).

У результаті порівняльного аналізу показників $CD4^+$ Т-лімфоцитів, рівня цитокінів, навантаження ВІЛ, а також летальності за наявності або відсутності інших вторинних захворювань у ВІЛ-інфікованих при активному ТБ встановлено, що у хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцією з вторинними захворюваннями і опортуністичними інфекціями рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів знижений і достовірно не відрізняється в усіх підгрупах незалежно від часу суперінфікування МБТ чи ВІЛ. При цьому виявлені статистично вагомі відмінності між групами пацієнтів з іншими вторинними захворюваннями і без них. Так, рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань. Крім того, у разі вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій частота загибелі пацієнтів була достовірно вищою, ніж за їх відсутності.

Наукова новизна одержаних результатів. Суттєво доповнені дані про порівняльний аналіз клінічних, рентгенологічних і лабораторних, включаючи імунологічні, показників у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та вперше виявленим активним туберкульозом.

Уперше продемонстровано, що для туберкульозу, вторинного стосовно ВІЛ-інфекції (туберкульоз як суперінфекція), характерний розвиток не лише типових для імунодефіциту активних дисемінованої, генералізованої, позалегенової, але й інфільтративної форми. Порівняно з моноінфекцією туберкульозу в таких осіб значніше знижується рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів, а також відзначається анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном. Крім того, клініко-лабораторними особливостями вторинного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих є яскравіша клінічна симптоматика, частіша відсутність типових змін на

рентгенограмі, первинна монорезистентність до протитуберкульозних препаратів.

Отримані нові дані про стан імунної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом. Ґрунтовно досліджені концентрації цитокінів (сироваткова концентрація і спонтанна продукція ІЛ-4 та ІФН- γ , ФНП- α), що відіграють ключові ролі в розвитку патологічного процесу як у групі ВІЛ/ТБ, так і у неінфікованих ВІЛ пацієнтів з ТБ. При цьому результати оцінювали в сукупності з показниками навантаження ВІЛ, клінічними даними (наявність опортуністичних інфекцій) та абсолютною кількістю CD4⁺T-лімфоцитів. Встановлено, що прогрес асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується збільшенням рівня сироваткових ІФН- γ і ФНП- α на тлі зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій.

У зв'язку з можливістю раннього початку програмного моніторингу пацієнтів з ВІЛ вдалося оцінити віддалені результати подальшого розвитку захворювань у значній кількості пацієнтів. Уперше показано, що летальність при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вища і не лише при тяжких і генералізованих формах чи позалегеновому туберкульозі, але й таких типових формах, як інфільтративний і вогнищевий туберкульоз. При цьому рівень летальності хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію зумовлений передусім наявністю саме цих двох захворювань, а не інших опортуністичних інфекцій.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено, що діагностичними критеріями вторинного до ВІЛ-інфекції туберкульозу є: ВІЛ-інфікування більше 3-5 років, наявність інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, реєстрація позалегенового (туберкульоз лімфатичних вузлів, туберкульозні плеврит і менінгіт), дисемінованого, генералізованого туберкульозу, яскравість клінічної симптоматики, атипівість рентгенографічної картини або відсутність змін на ній, анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном, наявність монорезистентності до протитуберкульозних препаратів. При цьому

особливої уваги заслуговує інфільтративна форма ТБ у зв'язку з можливістю швидкого прогресування змін у легенях на тлі імунодефіциту і високого навантаження ВІЛ.

Для встановлення тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом і, передусім, оцінки необхідності раннього призначення комбінованої терапії, слід чітко диференціювати послідовність інфікування ВІЛ і МБТ. Одночасного призначення антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів передусім потребують ті хворі на ВІЛ/ТБ-інфекцію, в яких туберкульоз виник як ко- і суперінфекція, оскільки ступінь імунодефіциту (зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів) у цих осіб глибший, а навантаження ВІЛ найвище.

Критеріями прогресування ВІЛ-інфекції, поєднаної з ТБ, слід вважати швидке зменшення рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, наростання навантаження ВІЛ, підвищення вмісту сироваткових ФНП- α та ІФН- γ , а також анергію при постановці реакції ГЧСТ з туберкуліном.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, час інфікування, імунітет, $CD4^+$ Т-лімфоцити, навантаження ВІЛ, цитокіни, летальність, захворюваність, опортуністичні інфекції.

ANNOTATION

Kolotylo T.R. Clinical and pathogenetic evaluation of associated forms of HIV infection with tuberculosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

In the dissertation work on the basis of complex clinical, radiological and laboratory examination the peculiarities of HIV infection associated with tuberculosis are evaluated.

The study included the following groups of patients: non-HIV infected persons with various forms of tuberculosis (134 people), from which a group of patients with active newly diagnosed tuberculosis - 76 people (TB group), and a group of HIV-infected with various forms of tuberculosis - 217 people, of whom the group with active newly diagnosed tuberculosis was 155 people (HIV/TB group). Within the HIV/TB group, 3 subgroups of patients were identified depending on the time of TB attachment to HIV infection.

Subgroup 1 - HIV-infected, in which TB was detected at different stages of HIV infection (primary disease);

Subgroup 2 - persons who were diagnosed with TB within a few years before the registered HIV infection and the time of hypothetical infection (according to the epidemiological history), ie the primary disease was TB;

Subgroup 3 - HIV-infected, in which the disease was registered at about the same time and it was impossible to determine which disease was primary.

Similarly, within the group of HIV-infected with chronic tuberculosis, 3 subgroups were identified depending on the time of accession of TB to HIV infection.

We compared the number of patients with newly diagnosed active TB or registered primary pathological forms. For this purpose, from all registered patients with combined HIV/TB infection (217 people) and TB monoinfection (134 people), patients with newly diagnosed active tuberculosis were selected for further study.

The study found that there were significantly more patients with newly diagnosed active TB in combination with HIV than in the TB monoinfection group. However, the number of patients with chronic tuberculosis in combination with HIV infection was significantly lower compared to TB monoinfection.

Today, there are significantly more patients in the HIV/TB group who belong to the first and third subgroups (where HIV infection occurred earlier or was registered at the same time) compared to patients in the 2nd subgroup, where TB was diagnosed earlier.

In the structure of clinical forms of TB for newly diagnosed patients, it was found that most often compared with TB monoinfection in HIV-infected people are diagnosed with: infiltrative TB, caseous pneumonia, generalized and disseminated TB. And such forms of the disease as tuberculoma, fibro-cavernous tuberculosis are more typical for patients with TB monoinfection (cirrhotic TB in newly diagnosed patients, we did not detect). With the frequent registration of extrapulmonary TB in HIV-infected people, it was generally more common in patients with TB alone than in patients with associated infection. However, a deeper analysis of this form revealed that such a frequent diagnosis in HIV-uninfected people is primarily due to significantly more frequent TB of the urogenital and bone and joint systems, and in the group of HIV-infected people more often found TB of lymph nodes, pleurisy and meningitis. This situation was most typical for the 1st subgroup of HIV-infected TB.

Secondary diseases were reported in almost every third patient with HIV/TB co-infection and in none of the TB patients alone. Generalized and extrapulmonary TB were more prevalent than pulmonary TB compared to pulmonary forms, but this difference was probably not significant due to the insufficient number of patients in the groups. This trend is obviously due to the reflection of a more significant immunodeficiency as a result of prolonged exposure to HIV.

The most pronounced clinical symptoms at hospitalization were characterized by all patients with HIV/TB compared with patients with TB alone. Also, individuals associated with HIV/TB infection differed from TB-only patients by more frequent changes in the chest radiograph. The number of positive bacterial excretion results did not differ significantly for patients with associated HIV/TB and TB monoinfection.

Drug resistance to one anti-TB drug is significantly more often found in the group with an associated infection. The same pattern is observed for the 1st and 3rd subgroups of HIV/TB. For polyresistance and multiple drug resistance, there were no differences in the frequency of registration between groups.

Mortality among newly diagnosed patients with TB monoinfection is lower than in people with HIV/TB. In the 1st and 3rd subgroups of HIV/TB mortality was significantly higher compared to patients with TB alone.

The analysis of mortality by forms of TB revealed differences in the frequency of death from TB in groups of HIV-infected and immunocompetent patients. Thus, the mortality rate from infiltrative TB in all deaths from primary TB for associated HIV/TB infection is significantly higher than for patients with TB alone. In focal TB, caseous pneumonia, disseminated, generalized and extrapulmonary TB, there is a tendency for higher mortality in the case of co-infection with HIV, but due to the limited number of observations, a significant difference between the compared groups can not be said. The same trend can be characterized by slightly higher mortality of patients with FCT without concomitant HIV infection. This is probably due to the long-lasting TB and a fairly large damage to lung tissue. In general, HIV/TB patients died significantly more often than patients with TB monoinfection.

There was a significant difference between the indicators of CD4⁺T-lymphocytes, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in associated HIV/TB infection, as well as in the 1st and 3rd subgroups of HIV/TB compared with group of patients with TB monoinfection, which was manifested by a significantly higher number of CD4⁺T-lymphocytes and a higher CD4⁺/CD8⁺ index.

The study of CD4⁺T-lymphocyte levels in various forms of TB showed that infiltrative, fibrocavernous and extrapulmonary (peripheral and central lymph node TB) TB was significantly lower in HIV/TB patients compared to TB monoinfection. The same pattern is observed for all subgroups of HIV+TB.

As HIV infection progresses (decrease in CD4⁺T-lymphocytes and increase in HIV viral load), there is an increase in serum IFN- γ and TNF- α , which probably indicates a decrease in the number of anti-inflammatory T-regulatory cells, or a decrease in their suppressor activity.

In the HIV/TB group, there was a medium feedback between the number of CD4⁺T-lymphocytes and the serum concentration of IFN- γ (correlation coefficient $r=-$

0.36, confidence level $p < 0.05$); weak feedback between the number of CD4⁺T-lymphocytes and the serum concentration of TNF- α ($r = -0.29$, $p < 0.05$); weak direct relationship between viral load and serum IFN- γ concentration ($r = 0.25$, $p < 0.05$); the average direct relationship between viral load and serum TNF- α concentration ($r = 0.38$, $p < 0.05$); moderate strength inverse relationship between the number of CD4⁺T-lymphocytes and the level of viral load ($r = -0.44$, $p < 0.01$). In the group with TB monoinfection, no correlation between the number of CD4⁺T-lymphocytes and cytokine parameters was found.

When analyzing the results of the reaction of delayed type hypersensitivity with tuberculin, it can be noted that in severe forms (extrapulmonary and generalized TB), which are accompanied by deeper immunodeficiency, adverse reactions are more common than pulmonary and more often in HIV-infected patients than in patients with TB alone. The same pattern applies to the 1st and 3rd subgroups of HIV-infected people, where there were more frequent adverse reactions compared to the 2nd subgroup and patients with TB monoinfection.

A study of CD4⁺T-lymphocyte levels in patients with recently associated HIV/TB patients, who died soon after, found that this rate was significantly lower in people diagnosed with HIV before or at the same time as TB than in patients, in whom HIV infection was detected after the development of tuberculosis.

Based on a survey of 58 HIV-infected people with active tuberculosis in the presence of other secondary diseases and opportunistic infections, the following features have been identified. The number of CD4⁺T-lymphocytes was significantly lower compared with patients without secondary diseases. But the level of serum concentration and spontaneous production of IL-4 and IFN- γ , as well as viral load was higher in the presence of other secondary diseases ($p < 0.05-0.02$).

In the correlation analysis of the data obtained in the HIV/TB group with the presence of other secondary diseases (Pearson's parametric analysis and Spearman's nonparametric were used) found the presence of an inverse correlation of medium strength between CD4⁺T-lymphocytes and serum IL-4 concentration ($r = -0.44$,

$p < 0.05$); the same relationship between the number of CD4⁺T-lymphocytes and the serum concentration of IFN- γ ($r = -0.31$, $p < 0.05$); a direct relationship between moderate levels of HIV exposure and serum and spontaneous IL-4 concentrations ($r = 0.38 \dots 0.41$, $p < 0.05$); the same correlation between HIV load and serum and spontaneous concentration of IFN- γ ($r = 0.33 \dots 0.47$, $p < 0.05 - 0.02$). The presence of an inverse relationship was found between the levels of CD4⁺T-lymphocytes and viral load ($r = -0.52$, $p < 0.01$).

A comparative analysis of CD4⁺T-lymphocyte counts, cytokine levels, HIV load, and mortality in the presence or absence of other secondary diseases in HIV-infected people with active TB found that patients with HIV/TB co-infection with secondary diseases and opportunistic infections, the level of CD4⁺T-lymphocytes is reduced and does not differ significantly in all subgroups, regardless of the time of superinfection with *Mycobacterium tuberculosis* or HIV. There were statistically significant differences between groups of patients with other secondary diseases and without them. Thus, the level of serum concentration and spontaneous production of IL-4 and IFN- γ , as well as viral load was higher in the presence of other secondary diseases. In addition, in the case of secondary diseases and opportunistic infections, the death rate of patients was significantly higher than in their absence.

Scientific novelty of the obtained results. Significantly supplemented data on comparative analysis of clinical, radiological and laboratory, including immunological, indicators in patients with HIV infection and newly diagnosed active tuberculosis.

It has been demonstrated for the first time that tuberculosis secondary to HIV infection (tuberculosis as a superinfection) is characterized by the development of not only typical of immunodeficiency active disseminated, generalized, extrapulmonary, but also infiltrative forms. Compared with the mono-infection of tuberculosis in such individuals, the level of CD4⁺T-lymphocytes is significantly reduced, and there is also anergy in the reaction of delayed type hypersensitivity with tuberculin. In addition, clinical and laboratory features of secondary tuberculosis in HIV-infected people are

more pronounced clinical symptoms, more frequent absence of typical changes on the radiograph, primary monoresistance to anti-tuberculosis drugs.

New data on the state of the immune system in patients with HIV associated with tuberculosis have been obtained. Cytokine concentrations (serum concentration and spontaneous production of IL-4 and IFN- γ , TNF- α), which play key roles in the development of the pathological process in the HIV/TB group and in non-HIV-infected TB patients, have been thoroughly studied. The results were evaluated in conjunction with HIV burden, clinical data (presence of opportunistic infections) and the absolute number of CD4⁺T-lymphocytes. It was found that the progression of associated HIV/TB infection is accompanied by an increase in serum IFN- γ and TNF- α with a decrease in the number of CD4⁺T-lymphocytes, increased HIV load, as well as the emergence of other secondary diseases and opportunistic infections.

Due to the possibility of early program monitoring of HIV patients, it was possible to assess the long-term results of further disease development in a significant number of patients. For the first time, it has been shown that mortality from combined HIV/TB infection is significantly higher, not only in severe and generalized forms or extrapulmonary tuberculosis, but also in such typical forms as infiltrative and focal tuberculosis. At the same time, the mortality rate of patients with combined HIV/TB infection is primarily due to the presence of these two diseases, and not other opportunistic infections.

Practical significance of the obtained results. It is established that the diagnostic criteria for secondary tuberculosis to HIV infection are: HIV infection over 3-5 years, the presence of other secondary diseases and opportunistic infections, registration of extrapulmonary (lymph node tuberculosis, tuberculous pleurisy and meningitis), generalized clinical disease, symptoms, atypical radiographic picture or no changes in it, energy in the reaction of delayed type hypersensitivity with tuberculin, the presence of monoresistance to anti-TB drugs. Of particular note is the infiltrative form of TB due to the possibility of rapid progression of changes in the lungs on the background of immunodeficiency and high HIV burden.

To establish tactics for the management of HIV-associated TB patients and, above all, to assess the need for early combination therapy, the sequence of HIV and MBT infections should be clearly differentiated. Simultaneous administration of antiretroviral and antituberculous drugs is primarily needed by HIV/TB patients in whom tuberculosis has developed as a co- and superinfection, as the degree of immunodeficiency (decrease in CD4⁺T-lymphocytes) in these individuals is deeper and the HIV load is highest.

Criteria for the progression of TB-associated HIV infection include a rapid decrease in CD4⁺T-lymphocyte levels, a CD4⁺/CD8⁺ ratio, an increase in HIV load, an increase in serum TNF- α and IFN- γ , and energy in the reaction of delayed type hypersensitivity with tuberculin.

Key words: HIV infection, tuberculosis, time of infection, immunity, CD4⁺T-lymphocytes, HIV load, cytokines, mortality, morbidity, opportunistic infections.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Колотило ТР. Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні. Інфекційні хвороби. 2018;2:5-13. doi: [10.11603/1681-2727.2018.2.9014](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9014) (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).
2. Москалюк ВД, Колотило ТР, Сорохан ВД, Соколенко МО, Рудан ІВ, Баланюк ІВ. Клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом і лікування таких хворих. Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):125-34. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
3. Колотило ТР. Сучасні погляди на імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Інфекційні хвороби. 2019;2:58-65. doi: [10.11603/1681-2727.2019.2.10327](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.2.10327) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).
4. Moskaliuk VD, Kolotylo TR, Pudiak KI, Rudan IV, Goliar OI, Balanyk IV. The peculiarities of immunological indicators in HIV-infected persons with tuberculosis. Wiadomości Lekarskie. 2019;72(10):1942-6. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).
5. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Renthenological characteristics of HIV-infection combined with tuberculosis. Main causes of mortality. Інфекційні хвороби. 2019;4:10-4. doi: [10.11603/1681-2727.2019.4.10956](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10956) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).

6. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Characteristics of some immunological indicators of HIV-infection in combination with tuberculosis. Інфекційні хвороби. 2021;1:13-7. doi: [10.11603/1681-2727.2021.1.11947](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11947) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Колотило ТР, Москалюк ВД, Баланюк ІВ, Голяр ОІ, Рудан ІВ. Імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Матеріали Всеукр. Наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Сучасні діагностичні лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста; 2018 Жов 04-05; Чернівці. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 51-3. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

8. Kolotylo TR. Epidemiological situation of co-infection of HIV/Tuberculosis in Ukraine. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 39-40. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

9. Kolotylo TR. Clinical features of co-infection HIV/Tuberculosis. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 40-1. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

10. Kolotylo TR. Clinical and radiological features of HIV infection in combination with tuberculosis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний

університет»; 2019 Лют 11,13,18; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 158. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

11. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості лікування хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря; 2019 Кві 04-05; Київ. Київ; 2019, с. 49. *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження та лікування хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

12. Колотило ТР. Рентгенологічні особливості туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи; 2019 Жов 03-04; Кропивницький. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 74-5. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

13. Kolotylo TR. Peculiarities of HIV infection with active tuberculosis in association with other opportunistic infections. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

14. Kolotylo TR. Immunopathogenesis of HIV and tuberculosis. In: Komarytskyu ML, editor. The 9th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 28-30; Liverpool, United Kingdom. Liverpool: Cognum; 2020, p. 170-5 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

15. Kolotylo TR. Clinical features of combined HIV/TB infection. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 351-2. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

16. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості перебігу поєднаної патології ВІЛ-інфекції та туберкульозу. В: Матеріали Х з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

17. Kolotylo TR. Peculiarities of immunological indices in HIV infection in the tuberculosis association. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Kolotylo T, Petrochenkov H, Gritsiuk O. The influence of intercurrent diseases on the course of HIV in association with active tuberculosis. Turkish medical student journal: Trakya University. 2018;5:64-8. doi: [10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04](https://doi.org/10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

19. Москалюк ВД, Колотило ТР, Баланюк ІВ, Андрущак МО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом. Патент України № 143425. 2020 Лип 27. *(Здобувачка провела патентний пошук, збір матеріалів та їх аналіз, сформулювала формулу винаходу та оформила заявку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	24
ВСТУП.....	26
Розділ 1 ПРОБЛЕМА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В АСОЦІАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1 Епідеміологічні аспекти ВІЛ-інфекції та туберкульозу.....	34
1.2 Імунопатогенез ВІЛ-інфекції.....	49
1.3 Імунопатогенетичні механізми розвитку туберкульозу.....	57
1.4 Клініка ВІЛ-інфекції, що асоціюється з туберкульозом.....	61
1.5 Бактеріовиділення, частота позитивних туберкулінових проб у ВІЛ-інфікованих.....	67
1.6 Рентгенологічні прояви та гістоморфологічні зміни при туберкульозі у ВІЛ-інфікованих.....	68
1.7 Летальність при поєднанні ВІЛ-інфекції і туберкульозу.....	71
1.8 Особливості лікування.....	72
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	79
2.1 Характеристика обстежених пацієнтів	79
2.2 Методи дослідження.....	81
2.2.1 Стандартні методи	81
2.2.2 Методи діагностики ВІЛ-інфекції.....	82
2.2.3 Методи діагностики туберкульозу.....	84
2.2.4 Методи імунологічних досліджень.....	87
2.2.5 Визначення вірусного навантаження.....	88
2.3 Лікування хворих.....	89
2.4 Методи математично-статистичної обробки отриманих результатів.....	90
Розділ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ПОЄДНАННІ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОСІБ.....	92

3.1. Епідеміологічні та клінічні особливості ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом і при моноінфекції туберкульозу.....	92
3.2. Імунологічні показники при ВІЛ/ТБ-асоціації та при моноінфекції туберкульозу.....	108
Розділ 4 ВПЛИВ ІНШИХ ІНТЕРКУРЕНТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПЕРЕБІГ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В АСОЦІАЦІЇ З АКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ.....	129
Розділ 5 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	147
ВИСНОВКИ.....	168
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	172
ДОДАТКИ.....	204

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМБТ – антимікобактерійна терапія

АРП – антиретровірусні препарати

АРТ – антиретровірусна терапія

АТ – антитіла

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВІЛ«+» – інфіковані вірусом імунодефіциту людини

ВІЛ«-» – неінфіковані вірусом імунодефіциту людини

ВІЛ/ТБ – поєднання ВІЛ-інфекції й туберкульозу

ГЧСТ – гіперчутливість сповільненого типу

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІІ – інтерлейкін

ІІ – інгібітори протеази

ІФ – інтенсивна фаза

ІФН-γ – інтерферон-гамма

ІФА – імуноферментний аналіз

МБТ – мікобактерії туберкульозу

МБТ-АГ – антигени мікобактерії туберкульозу

МРТ – магніто-резонансна томографія

МР ТБ – мультирезистентний туберкульоз

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ОГП – органи грудної порожнини

ПЗТБ – позалегеневий туберкульоз

ПК – природні кілери (CD16⁺)

ПФ – підтримувальна фаза

РНК (RNA) – рибонуклеїнова кислота

СВІС – синдром відновлення функції імунної системи

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ТБ – туберкульоз

ТО – туберкулінова одиниця

ФГ – флюорографія

ФКТ – фібрознокавернозний туберкульоз

ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа

ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція

ЦТЛ – цитотоксичні лімфоцити ($CD8^+$)

$CD3^+$ – загальна субпопуляція Т-лімфоцитів

$CD4^+$ – субпопуляція Т-лімфоцитів хелперів

$CD8^+$ – субпопуляція Т-лімфоцитів цитотоксичних (ЦТЛ)

$CD4^+/CD8^+$ – коефіцієнт співвідношення $CD4^-$ і $CD8^-$ -клітин

$CD20^+$ – В-лімфоцити

$CD16^+$ – природні кілери (ПК)

IgA, G, M – імуноглобуліни класів А, G, M

TGF- β – трансформуючий фактор росту- β

Th0 – Т-хелперні-0 лімфоцити

Th1 – Т-хелперні-1 лімфоцити

Th2 – Т-хелперні-2 лімфоцити

Treg – регуляторні Т-лімфоцити

ВСТУП

Актуальність дослідження. ВІЛ-інфекція є значною медико-соціальною проблемою сучасного світу, якій приділяється велика увага. У рамках Стратегії ООН на 2016-2030 рр. визначено 17 основних цілей сталого розвитку світу. Третя ціль визначає завдання до 2030 р., що слід покласти край таким епідеміям як СНІДу, туберкульозу, малярії, тропічних хвороб тощо [1]. Туберкульоз (ТБ) також продовжує залишатися глобальною проблемою людства, оскільки бацилою Коха заражено більше 2 млрд людей, при цьому 15 млн осіб мають мікст-інфекцію ВІЛ і туберкульозу [2; 3; 4]. Враховуючи темпи приросту ВІЛ-позитивних осіб в умовах теперішньої епідемії туберкульозу і практично стовідсоткової інфікованості мікобактерією туберкульозу дорослого і підліткового населення країни, найближчими роками можливе вибухонебезпечне наростання асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції [3].

Туберкульоз у хворих на СНІД є однією з найчастіших і найбільш ранніх опортуністичних інфекцій і складає 50-75 % від загального числа усіх випадків легеневої інфекції [5; 6]. За оцінками ВООЗ, на початку 21 століття у світі щорічно розвивається близько 9 млн нових випадків туберкульозу і майже 10 % з них поєднуються з ВІЛ-інфекцією [7]. Летальність від туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД укрій висока і коливається, за даними різних авторів, від 22 до 34,1 % [8; 9; 10].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, Україна нині належить до країн Європи, в якій проблеми туберкульозу і ВІЛ-інфекції постають найгостріше [11; 12]. Адже у нашій країні понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 40 % з них помирає від цієї недуги. Виліковування від ТБ досягають лише у 20-30 % пацієнтів, у 20 % відбувається рецидив [13; 14.]. Причинами низької ефективності лікування хворих на ТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією є несвоєчасна діагностика захворювання, висока частота медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактерійних препаратів I ряду [15].

Захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні з хворобою, зумовленою ВІЛ, на кінець 2021 р. перебуває майже на рівні попереднього року та становить 6,5 на 100 тис. населення [16].

Однією з основних причин смерті у померлих від причин, безпосередньо пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, в Україні залишається туберкульоз, який складав у 2019 р. 24,4 % серед осіб, померлих від СНІДу [17]. У Чернівецькій області на кінець 2021 р. зареєстровано 97 випадків ВІЛ-інфекції (10,7 на 100 тис. населення), з них поєднана ВІЛ/ТБ-інфекція становила 12 випадків – 1,3 на 100 тис. населення (без пацієнтів, які перебувають у місцях позбавлення волі), при цьому середньоукраїнський показник – 6,5 на 100 тис. населення [18].

ВІЛ-інфекція є потужним фактором, який сприяє розвитку активної форми туберкульозу в носіїв латентної інфекції та підвищує ймовірність розвитку рецидивів туберкульозу. Своєчасність виявлення туберкульозу як вторинного захворювання на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції набуває особливого значення, оскільки в умовах імунодефіциту зволікання з початком лікування швидко призводить до генералізації туберкульозного процесу і смерті хворого, тим більше що на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції нерідко має місце абацитарність мокроти й атипізм рентгенологічної картини [19-22]. Тому у пацієнтів, які отримують АРТ, ризик смерті становить 22 % проти 43 % без АРТ [23].

За даними ряду авторів, розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пов'язаний як з реактивацією латентної туберкульозної інфекції, що була у них раніше, так і з виникненням первинних активних форм [24; 25].

Взаємини між туберкульозом і ВІЛ-інфекцією на клітинному рівні дуже складні й недостатньо вивчені. Зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції істотно підвищує сприйнятливість до зараження туберкульозом або реактивації первинно латентної туберкульозної інфекції. Тяжкість клінічних проявів туберкульозу, у тому числі розвиток тяжких позалегенових і дисемінованих форм туберкульозу корелює зі зниженням CD4⁺T-лімфоцитів у периферичній крові [26-28]. Крім того, зарубіжні автори вказують на велику

роль цитокінів у патогенезі ВІЛ-інфекції. Цих досліджень за цитокіновими показниками при поєднаній патології ВІЛ/ТБ у вітчизняній літературі досить мало, а зарубіжні дослідження зазвичай дуже суперечливі. Так, одні автори стверджують, що клітини периферичної крові хворих з подвійною інфекцією продукують значнішу кількість ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-8, ніж хворих на туберкульозну чи ВІЛ-моноінфекцію, що сприяє швидкому розмноженню ВІЛ [29-31]. Інші автори вказують на те, що при ВІЛ-асоційованому туберкульозі пригнічений рівень як Th-1, так і Th-2-цитокінів [32-34].

Серйозною проблемою є щорічне збільшення числа хворих на туберкульоз у стадії клінічної латенції ВІЛ (72,5 %) і висока частка за давних і деструктивних форм туберкульозу (31,3 %) у нововиявлених пацієнтів з ВІЛ/ТБ-інфекцією [35]. Ці дані ставлять під сумнів правильність визначення стадії ВІЛ-інфекції за наявності супутньої активної ТБ-інфекції і, таким чином, виявлення вторинності туберкульозного процесу на фоні ВІЛ-імунодефіциту. Усе зазначене й зумовило мету і завдання цього дисертаційного дослідження.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – оцінити особливості ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом, на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження з можливим використанням отриманих даних для удосконалення діагностики цих недуг.

Для досягнення вказаної мети поставлені наступні **основні завдання дослідження**:

1. Провести порівняльний аналіз клінічних і лабораторних показників у групах ВІЛ-інфікованих та імунокомпетентних пацієнтів з активним уперше виявленим туберкульозом.

2. Охарактеризувати клінічні та лабораторні особливості захворювання у трьох підгрупах ВІЛ-інфікованих осіб з туберкульозом, що розрізняються за часом приєднання туберкульозу до ВІЛ-інфекції.

3. Оцінити клініко-лабораторні особливості у трьох підгрупах ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозом при різних формах ТБ.

4. Порівняти рівні CD4⁺T-лімфоцитів, навантаження ВІЛ, цитокінів (ІЛ-4, ІФН-γ, ФНП-α), а також летальності за наявності й відсутності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію з активним туберкульозом.

Об'єкт дослідження – клінічні особливості та імунний статус хворих на ВІЛ-інфекцію, поєднану з активним туберкульозом, і без цієї опортуністичної інфекції.

Предмет дослідження – клінічна й лабораторна симптоматика різних форм туберкульозу при ВІЛ-інфекції та стан імунної системи у таких хворих, ефективність антиретровірусної терапії у разі ко- чи суперінфікування МБТ.

Методи дослідження – використані загальноприйняті методи клінічного, інструментального (рентгенологічного) та лабораторного (молекулярно-генетичного, бактеріоскопічного, бактеріологічного та імунологічного) обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію з активним туберкульозом.

Наукова новизна роботи. Суттєво доповнені дані про порівняльний аналіз клінічних, рентгенологічних і лабораторних, включаючи імунологічні, показників у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та вперше виявленим активним туберкульозом.

Уперше продемонстровано, що для туберкульозу, вторинного стосовно ВІЛ-інфекції (туберкульоз як суперінфекція), характерний розвиток не лише типових для імунодефіциту активних дисемінованої, генералізованої, позалегенової, але й інфільтративної форми. Порівняно з моноінфекцією туберкульозу в таких осіб значніше знижується рівень CD4⁺T-лімфоцитів, а також відзначається анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном. Крім того, клініко-лабораторними особливостями вторинного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих є яскравіша клінічна симптоматика, частіша відсутність типових змін на

рентгенограмі, первинна монорезистентність до протитуберкульозних препаратів.

Отримані нові дані про стан імунної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом. Ґрунтовно досліджені концентрації цитокінів (сироваткова концентрація і спонтанна продукція ІЛ-4 та ІФН- γ , ФНП- α), що відіграють ключові ролі в розвитку патологічного процесу як у групі ВІЛ/ТБ, так і у неінфікованих ВІЛ пацієнтів з ТБ. При цьому результати оцінювали в сукупності з показниками навантаження ВІЛ, клінічними даними (наявність опортуністичних інфекцій) та абсолютною кількістю CD4⁺T-лімфоцитів. Встановлено, що прогрес асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується збільшенням рівня сироваткових ІФН- γ і ФНП- α на тлі зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій.

У зв'язку з можливістю раннього початку програмного моніторингу пацієнтів з ВІЛ вдалося оцінити віддалені результати подальшого розвитку захворювань у значній кількості пацієнтів. Уперше показано, що летальність при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вища і не лише при тяжких і генералізованих формах чи позалегеновому туберкульозі, але й таких типових формах, як інфільтративний і вогнищевий туберкульоз. При цьому рівень летальності хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію зумовлений передусім наявністю саме цих двох захворювань, а не інших опортуністичних інфекцій.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено, що діагностичними критеріями вторинного до ВІЛ-інфекції туберкульозу є: ВІЛ-інфікування більше 3-5 років, наявність інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, реєстрація позалегенового (туберкульоз лімфатичних вузлів, туберкульозні плеврит і менінгіт), дисемінованого, генералізованого туберкульозу, яскравість клінічної симптоматики, атипівість рентгенографічної картини або відсутність змін на ній, анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном, наявність монорезистентності до протитуберкульозних препаратів. При цьому

особливої уваги заслуговує інфільтративна форма ТБ у зв'язку з можливістю швидкого прогресування змін у легенях на тлі імунодефіциту і високого навантаження ВІЛ.

Для встановлення тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом і, передусім, оцінки необхідності раннього призначення комбінованої терапії, слід чітко диференціювати послідовність інфікування ВІЛ і МБТ. Одночасного призначення антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів передусім потребують ті хворі на ВІЛ/ТБ-інфекцію, в яких туберкульоз виник як ко- і суперінфекція, оскільки ступінь імунодефіциту (зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів) у цих осіб глибший, а навантаження ВІЛ найвище.

Критеріями прогресування ВІЛ-інфекції, поєднаної з ТБ, слід вважати швидке зменшення рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, наростання навантаження ВІЛ, підвищення вмісту сироваткових ФНП- α та ІФН- γ , а також анергію при постановці реакції ГЧСТ з туберкуліном.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні матеріали і наукові положення роботи впроваджено в інфекційних стаціонарах і обласних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом Чернівецької, Тернопільської областей, а також у навчальний процес на кафедрах інфекційних хвороб Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету та Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка разом з науковим керівником здійснили інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційного дослідження, аналітичний огляд літератури, визначили мету і завдання роботи. Авторка брала участь у підборі методик досліджень, обстеженні хворих, виборі методів лікування, аналізі ефективності різних схем терапії. Дисертантка самостійно проаналізувала клінічні, інструментальні, лабораторні, імунологічні та епідеміологічні показники, що характеризують перебіг ВІЛ-інфекції,

поєднаної з ТБ. Авторка особисто формувала базу даних, здійснила їх статистичну обробку й узагальнила отримані результати. Викладені в роботі ідеї, наукові висновки належать дисертантці та сформульовані нею самостійно. Співавторство інших дослідників у друкованих працях, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у їх консультативній допомозі та участі в діагностичних і лікувальних процесах.

Апробація роботи та публікації. Основні положення роботи і результати досліджень представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», присвяченій пам'яті М.М. Городецького, приуроченій до 95-річчя від дня його народження, (м. Київ, 29-30 листопада 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 4-5 квітня 2019 р.), 101-й підсумковій науковій та 102-й і 103-й підсумкових науково-практичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.; 08, 10, 15 лютого 2021 р.; 07, 09, 14 лютого 2022 р.), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4–5 жовтня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16-17 травня 2019 р.), The 9th International scientific and practical conference «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, United Kingdom, 28-30 April 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.), X з'їзді

інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6-7 жовтня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.).

За матеріалами дисертації надруковано 19 наукових праць, з них – 7 статей (1 одноосібна) (з них 1 стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі SCOPUS), 11 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 216 друкованих сторінках, обсяг основного тексту якої складає 137 сторінок. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 6 додатків. Наукова робота проілюстрована 26 таблицями, 19 рисунками, 4 витягами з історій хвороб. Список літератури містить 229 наукових праць (90 – кирилицею, 139 – латиницею).

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Буковинського державного медичного університету, затвердженого МОЗ України, і є фрагментом наукової роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування». № державної реєстрації 0117U002353.

Комісія з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці, (протокол № 6 від 21 квітня 2022 р.), розглянувши матеріали дисертаційної роботи, встановила, що дослідження заплановані з дотриманням основних положень.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В АСОЦІАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологічні аспекти ВІЛ-інфекції та туберкульозу

Зараз в Україні одночасно розвиваються епідемії двох соціально небезпечних хвороб – туберкульозу і ВІЛ-інфекції, що часто уражають одні й ті ж групи населення. Туберкульоз як найбільш розповсюджене опортуністичне захворювання, став головною причиною захворюваності й смертності хворих на СНІД. ВІЛ-інфекція підвищує ризик активного туберкульозу і, навпаки, туберкульоз несприятливо впливає на перебіг ВІЛ-інфекції. Експерти ВООЗ вважають, що рівень захворюваності на ВІЛ-асоційований туберкульоз є чутливим показником розповсюдження ВІЛ у загальній популяції населення. За узагальненими літературними даними, понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30-40 % захворілих помирає від туберкульозу [36].

За даними ВООЗ, в Україні у 2014 р. розрахункова захворюваність на ТБ становила 94,0 на 100 тис. населення (за даними рутинного епіднагляду – 71,2 на 100 тис. населення), розрахункова розповсюдженість ТБ – 114,0 на 100 тис. населення (за даними рутинного епіднагляду – 90,2 на 100 тис. населення). Таким чином, в 2015 р. своєчасно не виявлено 23 % випадків захворювання на ТБ, що спричинило подальше розповсюдження цієї хвороби серед населення [37].

Показник захворюваності на ТБ, включно з новими випадками та рецидивами, у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у 2015 р. становив 13,0 на 100 тис. населення (2014 р. – 12,1). Смертність від зазначеної патології у 2015 р. становила 4,5 на 100 тис. (2014 р. – 4,6).

Суттєве зростання кількості випадків поєднаної ко-інфекції ВІЛ/ТБ (2015 р. – 5572, 2014 р. – 5210) свідчить про посилення тягаря епідемії ВІЛ-інфекції в країні.

Найвищі показники захворюваності на ВІЛ/ТБ на 100 тис. населення зафіксовані у 2015 р. в Одеській (43,8), Дніпропетровській (29,1), Миколаївській (23,0) областях, найнижчі – у Закарпатській (2,0), Тернопільській (2,6), Івано-Франківській (4,1) областях [38].

Останніми роками в Україні зменшилися захворюваність на ТБ (вперше зареєстровані хворі + рецидиви) на 14,3 % (від 82,3 на 100 тис. населення, або 35 080 осіб, у 2010 р. до 70,5 на 100 тис. населення, або 30 236 осіб, у 2014 р.) та смертність на 26,5 % (від 16,6 на 100 тис. населення, або 7 621 особу, у 2010 р. до 12,2 на 100 тис. населення, або 5 240, у 2014 р.). Залишається високою захворюваність на ВІЛ-інфекцію: у 2012 р. виявлено 19 410 ВІЛ-інфікованих (44,9 на 100 тис. населення), у 2014 р. – 19 273 (44,8 на 100 тис. населення), темп приросту – 0,2 %. Захворюваність на СНІД зросла на 10,1 % (від 20,8 на 100 тис. населення, або 8 945 осіб, у 2013 р. до 22,9 на 100 тис. населення, або 9 844 особи, у 2014 р.). Смертність зросла на 1,8 % (від 7,8 на 100 тис. населення, або 3 367 осіб, у 2013 р. до 8,0 на 100 тис. населення, або 3 426 осіб, у 2014 р.). Захворюваність на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ у 2014 р. залишилася на тому ж рівні, що і в 2013 р., -0,96 і +0,96 % відповідно, а смертність знизилася на 17,9 % (від 5,6 на 100 тис. населення у 2013 р. до 4,6 на 100 тис. населення у 2014 р.). Захворюваність на ВІЛ-інфекцію у 2014 р. зменшилася на 5,0 %, а смертність від СНІДу зросла на 10,1 % порівняно з 2013 р. [39].

У Чернівецькій області, як і в Україні загалом, досягнуто стабілізації епідемічної ситуації щодо туберкульозу, ознакою чого є позитивна динаміка зниження показників захворюваності та смертності. Однак на тлі стабілізації та поліпшення епідемічної ситуації щодо звичайного ТБ через поширення епідемії ВІЛ-інфекції набувають надзвичайної актуальності дві проблеми:

- збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції ВІЛ/ТБ;
- розповсюдження мультирезистентного туберкульозу (МРТ), у тому числі з розширеною резистентністю, що призводить до зниження якості і підвищення вартості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [40].

Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації полягає в зміні біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу з розвитком полі- та мультирезистентності штамів *Mycobacterium tuberculosis* до антимікобактерійних препаратів.

Ситуація ускладнюється ще й поширенням ВІЛ-інфекції, що часто супроводжується ТБ, спричиненим резистентними МБТ. При цьому, якщо частота виявлення первинної медикаментозної стійкості штамів *M. tuberculosis* серед хворих з імунодефіцитом така ж, як і серед ВІЛ-негативних хворих (7-8 %), то набуту (вторинну) стійкість реєструють значно частіше: 69 % носіїв ВІЛ-інфекції, хворих на ТБ, виділяють стійкі штами МБТ [40].

Питання протидії ТБ в Україні є одним із пріоритетних державної політики в сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних забор'язань. У 2014 р. Україна вперше увійшла в п'ятірку країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ). Особливо загрозливим є пізнє виявлення ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та гепатитами В і С, що зумовлює високий рівень смертності від ТБ.

В умовах соціально-економічної кризи, яка поглиблюється через військові дії на сході України, прогнозують погіршення епідемічної ситуації з ТБ, ко-інфекції ВІЛ/ТБ та вірусних гепатитів. Це вимагає проведення додаткових організаційних заходів і фінансових витрат.

Туберкульоз займає третє місце (після пневмоцистної пневмонії і цитомегаловірусної інфекції) серед інфекційних ускладнень ВІЛ-інфекції [41].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, Україна нині належить до країн Європи, в якій проблема ТБ і ВІЛ-інфекції постають найгостріше. Аналіз контингенту хворих на ТБ, поєданого з ВІЛ-інфекцією в Україні показав, що на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції ТБ розвивається більш ніж в 50 % випадків [42].

Прогноз відносно комбінованої патології ВІЛ/ТБ винятково несприятливий для України. У той же час, відсутність надійних і доступних методів раннього

виявлення і профілактики ТБ у ВІЛ-інфікованих дозволяє зарахувати цю проблему до однієї з найактуальніших на сучасному етапі [43]. Приблизно у 1/3 ВІЛ-інфікованих на тлі імунодефіциту, зумовленого ВІЛ, розвинеться ТБ, що у свою чергу, посилить ситуацію з ТБ у світі в цілому [44-46].

Висока захворюваність ТБ населення країн з найбільшою поширеністю ВІЛ-інфекції дозволила припустити, що більшість випадків ТБ у заражених ВІЛ пов'язана з реактивацією раніше латентної ТБ-інфекції. На користь цього положення свідчило часте виявлення при розтині ВІЛ-інфікованих старих фіброзних і звапнених вогнищ у внутрішньогрудних органах, що містили життєздатні МБТ і послужили джерелом активації. Проте наступні дослідження в країнах Західної Європи показали, що більшість випадків ТБ у ВІЛ-інфікованих дорослих була пов'язана з реінфекцією. Методи молекулярної епідеміології переконують в тому, що більшістю випадків ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих є або первинним ураженням, або результатом екзогенної реінфекції. Генетична ідентичність штамів мікобактерій, що спричинили внутрішньогоспітальні спалахи ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих була підтверджена в 53-60 % випадків [47].

Всесвітня асамблея охорони здоров'я (Женева, Швейцарія) у травні 2014 р. схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016-2035 рр., метою якої є подолання перешкод у боротьбі з ТБ, МРТБ, туберкульозом із розширеною резистентністю (РРТБ) і поєднання ВІЛ/ТБ-інфекції [48-51].

Важливим завданням нової Глобальної стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з протидії ТБ до 2035 р. є звільнення світу від ТБ з досягненням нульового рівня захворюваності, смертності та страждань від ТБ. Зниження захворюваності на ТБ порівняно з 2015 р.: контрольних показників до 20 % (<85 на 100 тис. населення) у 2020 р., до 50 % (<55 на 100 тис. населення) – у 2025 р.; цільових показників – до 80 % (<20 на 100 тис. населення) у 2030 р. і до 90 % (<10 на 100 тис. населення) – у 2035 р. Зниження смертності від ТБ порівняно з 2015 р. – до 35 % у 2020 р., до 75 % – у 2025 р.; цільових показників

– до 90 % у 2030 р. і до 95 % – у 2035 р. [52-54].

На підставі пропозиції Регіонального бюро ВООЗ з метою визначення позиції регіону в рамках Глобальної стратегії «Покласти край туберкульозу» створено проект Плану дій з боротьби із ТБ для Європейського регіону на період 2016-2020 рр., що застосовується для країни як з високою, так і низькою захворюваністю ТБ [49; 55].

Основна мета п'ятирічного Плану дій – профілактика передачі МРТБ/РРТБ за рахунок забезпечення загального доступу до послуг з профілактики, діагностики та лікування МРТБ/РРТБ у всіх державах – членах Європейського регіону ВООЗ. За цей період (2015-2020 рр.) потрібно досягти таких цілей, адаптованих до Глобальної стратегії «Покласти край ТБ» [56-59]:

- зниження захворюваності ТБ на 25 %;
- зниження смертності від ТБ на 35 %;
- показник ефективності лікування хворих МРТБ на рівні, не нижчому за 75 %.

В Україні найнижчі показники захворюваності на ТБ (31,8 на 100 тис. населення, або 16 400 осіб) та смертності від ТБ (8,1 на 100 тис. населення, або 4 522 особи) зареєстровано у 1990 р. Погіршення ситуації з ТБ почалося з 1991 р.: показник захворюваності становив 32 на 100 тис. населення (16 713 осіб), смертності – 8,7 на 100 тис. населення (4 842 особи), що було зумовлено передусім соціально-економічними труднощами, посиленням міграції людей, збільшенням кількості хворих на алкоголізм, наркоманію, ВІЛ-інфекцію, гепатити В і/або С. Найвищі епідеміологічні показники щодо туберкульозу в Україні зареєстровано у 2005 р.: захворюваність 84,1 на 100 тис. населення (39 808 осіб), смертність – 25,3 на 100 тис. населення (11 895 осіб).

З огляду на несприятливу ситуацію з ТБ в Україні активізовано діяльність, спрямовану на протидію епідемії ТБ. У 1999 р. прийнято постанову Кабінету Міністрів України «Про комплексні заходи щодо боротьби з туберкульозом», у 2000 р. – Указ Президента України «Про невідкладні заходи щодо боротьби з

туберкульозом», у 2001 р. – закон України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз», Національну програму боротьби із захворюванням на туберкульоз на 2002-2005 рр., Указ Президента України від 30 листопада 2005 р. «Про вдосконалення державного управління у сфері протидії ВІЛ/СНІДу та туберкульозу в Україні», Наказ МОЗ України від 12.04.2008 р. № 122 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 23.02.2000 р. № 33» (щодо введення в штатний розклад 0,5 ставки дитячого фтизіатра при центрах СНІДу з метою організації надання протитуберкульозної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями), Наказ МОЗ України від 17.05.2008 р. № 254 «Про затвердження Інструкції про періодичність рентгенівських обстежень органів грудної порожнини певних категорій населення України», Наказ МОЗ України від 28.05.2008 р. № 276 «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію», Наказ МОЗ України від 07.07.2008 р. № 366 «Про затвердження програми переходу до протитуберкульозного щеплення вакциною БЦЖ SSI (Данський штаб) в Україні», Наказ МОЗ України від 22.10.2008 р. № 600 «Про затвердження клінічного протоколу лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз», Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз», Наказ МОЗ України від 31.12.2014 р. № 1039 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ/СНІД, Наказ МОЗ України 25 лютого 2020 року № 530 (у редакції наказу МОЗ України від 6 жовтня 2021 № 2161).

Привертання уваги до цієї проблеми керівників України, парламенту та уряду свідчить про те, що туберкульоз як глобальна проблема стосується і всього суспільства, й кожного громадянина зокрема. Туберкульоз – проблема не лише медична, а передусім соціально-економічна і народногосподарська.

Пріоритетними заходами в напрямі подолання епідемії туберкульозу в Україні держава бачить поліпшення соціального стану населення та суттєве збільшення фінансування протитуберкульозних заходів. Проте зазначені документи не виконуються у повному обсязі через економічну скруту [59].

Реалізація програм та Закону України «Про затвердження загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках» сприяла низці позитивних зрушень у боротьбі з туберкульозом, зокрема, збільшилася частка охоплення профілактичними флюорографічними обстеженнями населення від 39,8 % у 1999 р. до 54,1 % у 2009 р., поліпшилися мікробіологічна діагностика туберкульозу, ефективність лікування (припинення бактеріовиділення, загоєння каверн), стабілізувався рівень захворюваності дітей та підлітків. За останні 5 років в Україні спостерігається тенденція до зменшення захворюваності на ТБ на 14,3 % (від 82,3 на 100 тис. населення, або 35 080 осіб, у 2010 р. до 70,5 на 100 тис. населення, або 30 236 осіб, у 2014 р.); смертності – на 26,5 % (від 16,6 на 100 тис. населення, або 7 621 особу, у 2010 р. до 12,2 на 100 тис. населення, або 5 240 осіб, у 2014 р.). Але через велику кількість дезадаптованих осіб, соціально-уразливих прошарків населення, незареєстрованих у країні та без постійного місця проживання осіб, брак соціальних заходів, спрямованих на запобігання туберкульозу у них, збільшення частки хіміорезистентного туберкульозу в структурі контингенту хворих, стрімке розповсюдження ВІЛ-інфекції реалізація програми боротьби із захворюванням на ТБ потребує більшої уваги з боку уряду та місцевого самоврядування.

Стан контролю за туберкульозом має істотні недоліки. По-перше, швидкі темпи зростання кількості хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз та стійких до протитуберкульозних ліків, тобто мультирезистентних форм МБТ. По-друге, незадовільне матеріально-технічне забезпечення протитуберкульозних закладів. По-третє, недостатнє забезпечення кадрами закладів фтизіатричної служби та лабораторій з діагностики туберкульозу [39].

Протидія ТБ і ВІЛ-інфекції в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики в сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних забор'язань [60-63].

За даними ВООЗ та Об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС), Україна серед країн Центральної Європи та Східної Азії продовжує залишатися регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ [62].

Аналіз ситуації з ВІЛ-інфекції свідчить про те, що епідемію контролюють не повною мірою:

- лише кожна друга ВІЛ-інфікована особа знає про свій позитивний статус і звертається до медичного закладу;
- високий відсоток позитивних результатів у донорів крові, передусім первинних;
- не зменшується частка дітей з вродженою ВІЛ-інфекцією;
- набуває все більшої епідемічної значущості висока систематизована група чоловіків, які мають секс із чоловіками [39].

Особливо загрозливе несвоєчасне звернення людей, які живуть з ВІЛ, за медичною допомогою, а виявлення СНІДу та поєднаних форм ВІЛ/ТБ зумовлює високий рівень смертності людей, що живуть з ВІЛ в Україні [63-65].

Основні кумулятивні показники з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.01.2018 р. мають тенденцію до щорічного зростання.

Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію зменшився на 5,0 % (з 47,1 на 100 тис. населення, або 20 294 особи, у 2013 р. до 44,8 на 100 тис. населення, або 19 273 осіб, у 2014 р. без урахування статистичних даних АР Крим та м. Севастополя. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні здебільшого охоплює групи підвищеного ризику, в тому числі споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), працівників комерційного сексу, чоловіків, які практикують секс із чоловіками (ЧСЧ), а також осіб, які перебувають або перебували у в'язниці. Варто зазначити, що в понад 50 % випадків ВІЛ, зареєстрованих у 2014 р., інфікування сталося статевим шляхом [57; 66].

Найпоширенішим СНІД-індикаторним захворюванням в Україні залишається ТБ. ЮНЕЙДС повідомляє, що в Україні ТБ є головною причиною смертності хворих на ВІЛ-інфекцію [67]. За статистичними даними, в 2014 р. ТБ виявлено в 4 849 (49,3 %) випадках з 9 844 нових випадків ВІЛ-інфекції. У 33 279 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебувають на обліку в ЗОЗ служби СНІДу, станом на 01.01.2015 р. ТБ діагностовано у 14 688 (41,1 %) [39].

У 2014 р. в Україні частка осіб з вперше діагностованим ТБ (ВДТБ) серед нових випадків ВІЛ-інфекції залишається високою та має тенденцію до збільшення – 74,4 порівняно з 71,1 % у 2013 р. Серед хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебувають під медичним наглядом, частка осіб з ВДТБ становила 28,7 %. Високий показник зареєстровано в Кіровоградській (100 %), Закарпатській (77 %), Київській (66 %), Чернігівській (62 %), Івано-Франківській (60 %), Харківській (57 %), Волинській (54 %) та Херсонській (53 %) областях [68].

Передумовою для збільшення захворюваності на ТБ ВІЛ-інфікованих є майже стовідсоткова інфікованість МБТ дорослого населення. ВІЛ-інфекція, що приєднується в цих умовах, зумовлює перехід інфікованості МБТ в хворобу, яка через зниження імунітету у ВІЛ-інфікованого нестримно прогресує і в більшості випадків закінчується летально. Центр контролю за захворюваністю США (CDC) досліджував, принаймні, вісім MDR (монорезистентних до терапії) спалахів ТБ, які сталися в Нью-Йорку, Нью-Джерсі, і Маямі, й повідомив, що приблизно в 90 % випадків це були ВІЛ-серопозитивні люди [69]. Особи, інфіковані одночасно ВІЛ і МБТ, схильні до особливо високого ризику: у них щорічна вірогідність розвитку ТБ рівна 5-10 %, тоді як в інших контингентів населення подібна вірогідність не перевищує 10 % упродовж усього життя [70]. Крім того, у 30 % осіб, що перенесли ТБ, формуються залишкові туберкульозні зміни, які на тлі ВІЛ-інфекції стають джерелом його реактивації [71; 72].

Збільшення кількості хворих на ВІЛ-інфекцію, у тому числі з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, у більшості регіонів України свідчить про зрілість епідемії. Такий стан потребує активного скринінгу на ТБ ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що сприятиме

ранньому виявленню ТБ, своєчасному призначенню лікування, зменшенню смертності від ко-інфекції ВІЛ/ТБ та підвищенню ефективності профілактики поширення ТБ серед загальної популяції [58; 73].

Пізнє виявлення та залучення людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), до медичного нагляду, сприяють подальшому зростанню кількості пацієнтів, які потребують антиретровірусної терапії (АРТ). Темпи розширення програми АРТ відстають від темпів збільшення кількості осіб, які потребують лікування. Ефективність лікування хворих на ВІЛ-інфекцію впливає як на показники відповідної захворюваності та смертності, так і на рівень поширеності ВІЛ-інфекції серед населення. Рівень охоплення АРТ тих, хто її потребує, становив лише 50,5 замість 80 %, розрахованих Європейським центром з контролю та профілактики захворюваності (ЕСДС) і Європейського регіонального бюро ВООЗ.

Показник смертності від СНІДу залишається важливим показником доступу до діагностики, лікування, догляду та підтримки ЛЖВ. Смертність від СНІДу у 2012 р. становила 8,6 на 100 тис. населення (темп приросту +9,8 %), у 2013 р. зафіксовано її зниження до 7,8 на 100 тис. населення (темп приросту – 8,9 %), а у 2014 р. цей показник становив 8,0 на 100 тис. населення (темп приросту +1,8 %). Тенденції щодо кількості випадків смертей від СНІДу залежать від охоплення медичними послугами, насамперед антиретровірусним лікуванням (АРЛ), ступеня прихильності до цих послуг та наявності соціального супроводу.

Основною ко-інфекцією та причиною смерті хворих на ВІЛ-інфекцію залишається ТБ. У 2014 р. частка летальних випадків, зумовлених поєднаною інфекцією ВІЛ/ТБ, серед загальної кількості померлих від СНІДу становила 63,7 % (у 2013 р. – 62,7 %) [74].

За статистичними даними, з 5 014 осіб, які потребували АРТ та померли у 2014 р., 2 316 осіб отримували АРТ, на момент смерті – 46,2 порівняно з 38,0 % у 2013 р., з них у 833 (36,0 %) осіб АРЛ тривало 12 міс. і більше.

Слід зазначити, що обсяг лікувальних послуг для ЛЖВ ще не досягає належного рівня для впливу на показник смертності від хвороб, зумовлених ВІЛ.

Рівень смертності ВІЛ-інфікованих осіб, які не отримували АРТ, перевищував аналогічний показник тих, хто її отримував, що пов'язано з пізнім виявленням та несвоєчасним зверненням ВІЛ-інфікованих за медичною допомогою.

За останніх шість років (2009-2014) в Україні спостерігається тенденція до зниження рівня інфікованості ВІЛ донорів (від 0,14 до 0,09 %), вагітних (від 0,55 до 0,36 %), осіб віком 15-24 роки (від 12,0 до 6,7 %), СІН (від 37,0 до 24,0 %). Проте масштаби епідемії з ВІЛ-інфекції продовжують зростати за рахунок збільшення частки статевого шляху її передачі.

Спостерігається так зване постаріння – збільшується частка ВІЛ-інфікованих осіб, старших за 30 років, – від 71,9 до 82,5 % серед чоловіків та від 51,4 до 65,2 % серед жінок.

Зростання показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію та смертності від СНІДу в Україні є наслідком не тільки несвоєчасного виявлення та реєстрації ВІЛ-позитивних осіб, а й обмеження у медичних послугах для ЛЖВ – рівень охоплення АРТ тих, хто її потребує, не досяг 80 % і у 2014 р. становив тільки 50,5 %. Понад 30 % ВІЛ-позитивних осіб, виявлених за даними сероепідемічного моніторингу (СЕМ) загалом по Україні, та до 55 % по окремих регіонах залишаються поза медичним спостереженням з різних причин і є джерелом збудника інфекції. Звіт ВООЗ щодо України за 2013 р. свідчить, що у 75 % хворих на ТБ було встановлено ВІЛ-статус [59; 75].

Заходи з надання медичних послуг хворим на ВІЛ/ТБ в Україні реалізують дві установи – протитуберкульозна служба та центр СНІДу. Фтизіатри надають медичні послуги з діагностики та лікування всіх форм туберкульозу, тоді як інфекціоністи – всі види медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію. Третьою стороною, яка відіграє важливу роль у веденні хворих з поєднаною патологією ВІЛ/ТБ, що потерпають від наркотичної залежності, можуть бути установи, які забезпечують послуги із замісною підтримувальною терапією (ЗПТ). Протягом останніх років спостерігається тенденція до «децентралізації» медичних послуг для хворих на ТБ і ВІЛ-позитивних, а саме медичні послуги для хворих на ТБ та

для ЛЖВ, мають частково надавати на первинному рівні, тобто лікарі первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), і на вторинному рівні медичної допомоги. Брак співпраці між службами з ТБ та ВІЛ призводить до пізнього виявлення ТБ і неналежного надання послуг із лікування поєднаної патології ВІЛ/ТБ, зокрема й до затримки початку АРТ [39].

Слід зазначити, що рівень інтеграції послуг хворим із ТБ та ВІЛ у деяких регіонах України істотно відрізняється. Наприклад, є регіони, де протитуберкульозні заклади видають антиретровірусні препарати (АРП), у медичному закладі консультує інфекціоніст, проводять лабораторні тести. Однак в інших закладах хворі змушені звертатися з цього приводу до різних медичних закладів. В областях і великих містах більшість протитуберкульозних закладів мають інфекціоніста в штаті, а у СНІД-центрах працює фтизіатр. Координовану медичну допомогу надають здебільшого на обласному рівні, тоді як надання інтегрованих послуг на районному рівні обмежене.

Немає нормативного документа, який би координував співпрацю між службами з ТБ, ВІЛ та закладами або неурядовими організаціями (НУО), що надають підтримку ЛЖВ.

Деякі регіони не аналізують дані щодо охоплення скринінгом на ТБ ЛЖВ, профілактики туберкульозу ізоніазидом (ПТІ) і «Ко-тримоксазоном» (ПЛК). Віддалені райони та міста не можуть забезпечити достатній доступ до послуг діагностики та лікування поєднаної інфекції ВІЛ/ТБ. Іноді хворі мусять їздити до обласного центру для проходження тесту на ВІЛ. Коли хворих виписують з обласних протитуберкульозних диспансерів (ПТД) на амбулаторне лікування, вони повертаються до своїх невеликих міст із обмеженим рівнем медичних послуг, де немає ЗПТ. ВІЛ-тестування на районному рівні також ускладнюється через брак вакуутайнерів або бензину для транспортування зразків крові до лабораторії чи координації зусиль, що призводить до затримки результатів тестування та встановлення діагнозу ВІЛ. У деяких випадках результати тестування надсилають звичайною поштою, що призводить до додаткових

затримок. Пацієнти змушені відвідувати три різних місця для отримання АРТ, ЗПТ і лікування ТБ.

Фахівці, що працюють у закладах ПМСД, зазвичай мало беруть участі у виявленні випадків поєднаної патології ВІЛ/ТБ. Вони направляють пацієнтів на мікроскопію харкотиння та рентгенографію органів грудної порожнини, навіть на тестування ВІЛ, але часто не відстежують результатів дослідження. Зазвичай лікарів ПМСД не залучають до пошуку пацієнтів, які припинили лікування. У деяких випадках медичним працівникам бракує знань щодо клінічних аспектів діагностики ТБ, ВІЛ, координації служб із ТБ та ВІЛ у веденні таких пацієнтів.

Використання експрес-тестів на ВІЛ у пацієнтів з ТБ в амбулаторних умовах дуже обмежене.

Інфекціоністи не завжди призначають ізоніазид для профілактики ТБ у ЛЖВ, іноді вони навіть не мають відповідного резерву ПТП.

Немає механізму належного моніторингу пацієнтів, направлених фтизіатрами, інфекціоністами та фахівцями ПМСД на діагностику та лікування до медичних закладів вищого рівня.

У багатьох випадках зворотний зв'язок, особливо між обласним та районним рівнями, не налагоджено, немає ефективного механізму для подальшого супроводу та пошуку пацієнтів, які самостійно припинили лікування або яких виписано зі стаціонарів за порушення режиму.

Потенціал НУО щодо підтримки хворих із ВІЛ/ТБ не реалізують у повному обсязі.

Певні норми закону України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний статус людей, які живуть з ВІЛ», котрими регулюють конфіденційність у цій сфері, створюють значні перешкоди для обміну інформацією щодо ВІЛ-статусу пацієнтів, необхідного для ефективного ведення випадків поєднаної патології ВІЛ/ТБ, оскільки немає відповідної прописаної процедури стосовно передачі конфіденційної інформації про ВІЛ-статус. Фтизіатри та лікарі ПМСД часом не

знають ВІЛ-статусу пацієнта, хоча це важлива інформація для прийняття рішень про подальше лікування. Незнання ВІЛ-статусу своїх пацієнтів впливає на здатність проводити ранній скринінг та забезпечити належний догляд. Якби сімейний лікар знав, що пацієнт, направлений до протитуберкульозного закладу, є ВІЛ-позитивним, він однаково не міг би повідомити цю інформацію. Хоча пацієнтові пропонують пройти тестування на ВІЛ, він може відмовитися від тесту, і фтизіатр у ПТД не знатиме ВІЛ-статусу хворого [76].

Згаданий закон також створює додаткові бар'єри в координації дій між службами ВІЛ-інфекції та ТБ. Коли пацієнта із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ виписують із ПТД для подальшого спостереження у фтизіатра за місцем проживання на районному рівні, ПТД не має права надавати інформацію щодо його ВІЛ-статусу навіть до кабінетів «Довіри». Відповідно інфекціоністи, які працюють у кабінетах «Довіра», не можуть повідомляти ВІЛ-статус хворого фтизіатрам. Звичайно, це впливає на подальше лікування ТБ і його ефективність. Навіть якщо фтизіатр за симптомами може запідозрити, що хворий ВІЛ-інфікований, але пацієнт відмовляється проходити тестування чи не розповідає про свій ВІЛ-статус, ПТД з міркувань конфіденційності не може подати щодо нього запит до центру СНІДу. Положення закону незрозуміле й нечітке, що призводить до страху та небажання медичних працівників передавати будь-яку інформацію [77].

Діагностика та лікування позалегенового ТБ є також серйозною проблемою. Найпоширеніша причина – брак діагностичної спроможності та неможливість досліджувати клінічний стан хворого на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ через обмеження щодо комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ). Не вистачає обладнання для діагностичних тестів, висока вартість обстеження, потреба звертатися до різних медичних закладів для обстеження (ціна, транспортні витрати тощо), брак доступу до ЗПТ у протитуберкульозних закладах та СНІД-центрах, а також прогалини в знаннях та досвіді лікарів у питаннях ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Проблема полягає ще й у тому, що у ВІЛ-

інфікованих найчастіше виявляють саме позалегеновий туберкульоз (лімфатичних вузлів, центральної нервової системи, органів черевної порожнини). Пізня діагностика позалегенового ТБ через недоступність тестів, а також нестачу досвіду та практичних навичок з діагностики призводить до зростання смертності [77; 78].

Досі показник охоплення АРТ хворих на ВІЛ/ТБ залишається низьким – 64,2 % (рекомендований ВООЗ – 100 %) [79].

Навіть високоефективне лікування хворих на ТБ при подвійній інфекції лише тимчасово забезпечує ремісію. Так, на великому практичному матеріалі D. Banda і співавтори встановили високий рівень рецидивів і смертності від ТБ в осіб з ВІЛ/ТБ при туберкульозному ураженні легень і плеври без бактеріовиділення після ефективного курсу 8-12-місячної протитуберкульозної терапії [80]. За оцінками ВООЗ, у 21 столітті у світі щорічно розвивається близько 9 млн нових випадків ТБ і майже 10 % з них є ВІЛ-позитивними [81].

Нерідко хворих із алкогольною або наркотичною залежністю виписують із лікарні через недотримання правил поведінки в стаціонарі. Відрив від протитуберкульозного лікування досить високий. Немає механізму підрахунку кількості хворих, яких виписали зі стаціонару ПТД або СНІД-центрів, пацієнти не звертаються для продовження лікування або, якщо був рецидив, повертаються на лікування в різні регіони, де не отримують адекватного курсу терапії, ймовірно, через розвиток хіміорезистентного ТБ.

Хіміопрофілактику ізоніазидом для ЛЖВ недостатньо використовують у СНІД-центрах, схоже, навіть лікарі не знають про профілактику ТБ у ВІЛ-інфікованих. Більшість медичних закладів констатує низьку прихильність до ПТІ серед ЛЖВ. Однією з причин відмови хворих від профілактики є побоювання побічних реакцій, небажання призначати ПТІ через високий рівень резистентності до ізоніазиду. Що стосується ПЛК, то воно доступне для хворих стаціонарів ПТД на обласному рівні. З віддалених районів пацієнти вимушені їхати по препарати до обласного ПТД або купувати ліки самостійно.

Тяжка ситуація складається із продовженням лікування, а саме наданням АРТ та забезпеченням завершення протитуберкульозного лікування для хворих із невеликих міст та сіл [82].

Подолання епідемії ВІЛ-інфекції стане можливим, коли кожен житель України усвідомить реальність загрози інфікування ВІЛ та зможе захистити себе і своїх близьких шляхом вірогідної та повної інформації, зокрема і завдяки можливості в будь-який час безперешкодно пройти консультування з тестом на ВІЛ. Стратегія призупинення поширення ВІЛ передбачає концентрацію зусиль на програмах первинної профілактики – інформування, консультування та тестування на ВІЛ-інфекцію як базового компонента подолання епідемії й підвищення якості життя ВІЛ-позитивних осіб.

1.2 Імунопатогенез ВІЛ-інфекції

Питання патогенезу ТБ у ВІЛ-інфікованих, взаємодії на клітинному рівні дуже складні й недостатньо вивчені. Йдеться не лише про падіння числа $CD4^+$ Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції, що істотно підвищує сприйнятливість до зараження МБТ і призводить до реактивації латентної ТБ-інфекції. *In vitro* було показано збільшення здатності ВІЛ до реплікації під дією антигенів МБТ, що підтверджувалося збільшенням числа копій РНК ВІЛ у периферичній крові [83].

Сформулюємо основні відомі імунопатогенетичні механізми розвитку та прогресування ВІЛ-інфекції, туберкульозу і з'ясуємо шляхи посилення ефекту їх поєднаної дії. Зміни з боку Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції проявляються зниженням проліферації і клоноутворення, а також пригніченням реактивності у змішаній культурі лімфоцитів і порушенням процесів диференціювання [84]. Усі ці порушення обумовлені декількома причинами.

По-перше, на інфіковані вірусом клітини формується імунна відповідь, що включає цитотоксичні лімфоцити ($CD8^+$ Т-лімфоцити), природні кілери і антитіла, що уражають Т-лімфоцити $CD4^+$ як опосередкованим (АТ-залежна

цитотоксичність: після приєднання АТ до мембранозв'язаних віріонів клітини знищуються ПК), так і прямим шляхом (ЦТЛ, ПК) [85; 86].

По-друге, втратою здатності Т-клітин продукувати ІЛ-2. У міру прогресування патологічного процесу наростає дефіцит ІЛ-2, що, у свою чергу, супроводжується зменшенням субпопуляції $CD4^+$ Т-лімфоцитів, пригніченням їх хелперної активності [87; 88].

По-третє, безпосередньою загибеллю клітин у результаті дії вірусу: встановлено, що молекула Gp120 має аллоепітопи, ідентичні епітопам молекул 2 класу HLA-системи, що дозволяє ВІЛ вислизати з-під імунологічного нагляду і проникати в клітини-мішені [89]. Внаслідок брунькування вірусних часток пошкоджуються мембрани інфікованої клітини. Крім того, виснаження запасу поживних речовин та енергоресурсів у клітині веде до того, що вона гине, можливо, встигаючи дати сама собі «наказ про знищення» шляхом апоптозу (в даному випадку безкаспазним шляхом) [90].

По-четверте, загибель лімфоцитів може відбуватися в результаті утворення синцитію, що складається з вірусних часток і лімфоцитів. Формування синцитіальних клітин пов'язують з наявністю на поверхні інфікованих клітин молекул, що «стирчать» назовні, білка Env, який має спорідненість до $CD4$ -рецепторів і формує містки між сусідніми лімфоцитами. Ці конгломерати можуть тромбувати капіляри, а лімфоцити, що потрапили в цей тромб, гинуть [91].

По-п'яте, ВІЛ-інфіковані лімфоцити гинуть внаслідок цитотоксичної дії ФНП- α , що реалізується через апоптоз [92]. Каспазний шлях апоптозу провокується білками ВІЛ-1 (NEF, TAT), кожен з яких має здатність до підвищення експресії FAS і FAS-ліганд [93].

Однією з причин зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів у крові при ВІЛ-інфекції може бути порушення їх циркуляції. Показано, що лімфоцити, які експресують рецептори для ВІЛ – $CD4$ і CXCR4, мігрують з крові й периферичних тканин, де вони зазвичай знаходяться, в кістковий мозок [94].

Важливим моментом у патогенезі ВІЛ-інфекції на сьогодні є теорія передчасного старіння імунної системи. Наслідки хронічної активації імунної системи у край несприятливі, оскільки активний поділ $CD4^+$ T-лімфоцитів супроводжується масовою продукцією ВІЛ. Крім того, активація клітин імунної системи також є одним з пускових факторів апоптозу [95]. Практично відразу після попадання ВІЛ в організм формується потужний противірусний імунітет, провідну роль в якому відіграють ЦТЛ ($CD8^+$ T-лімфоцити) [96]. Вони зумовлюють лізис ВІЛ-інфікованих клітин при співвідношенні ЦТЛ/мішень, як 50/1 протягом 6 год - 4 діб. У пізній стадії захворювання спостерігається зниження активності ЦТЛ, але механізми цього феномену залишаються не до кінця зрозумілими [97-99]. Недавні дослідження показали, що $CD8^+$ T-лімфоцити при ВІЛ-інфекції мають ряд аномалій у вигляді порушення проліферації і дозрівання, зниження кількості внутрішньоклітинного перфोरину і пов'язану з цим знижену лізисну здатність. Таким чином, ці клітини вже не можуть значною мірою компенсувати кількість і функціональну неповноцінність $CD4^+$ T-лімфоцитів [100]. Через загибель $CD4^+$ T-лімфоцитів і моноцитів відбувається заповнення популяції новими клітинами, що зумовлює підвищену проліферативну активність і помірне вкорочення їх теломер. А також зростає відсоток проліферуючих антигенспецифічних $CD8^+$ T-лімфоцитів у відповідь на інфекцію. Імунна система влаштована таким чином, що намагається відновити загальне число лімфоцитів незалежно від того, число яких лімфоцитів – $CD4^+$ або $CD8^+$ зменшується. Отже, на ранній стадії ВІЛ-інфекції загальне число T-лімфоцитів залишається нормальним, але співвідношення $CD4/CD8$ T-лімфоцитів зменшується, оскільки одночасно йде кількісне заміщення гинучої популяції $CD4^+$ T-лімфоцитів популяцією $CD8^+$ T-лімфоцитів, що позначається на нездатності адекватно відповідати на вірусні антигени і призводить до того, що ступінь тяжкості захворювання зростає [101].

Крім того, частина $CD4^+$ T-лімфоцитів входить у стан анергії після контакту з «толерогенними» дендритними клітинами, що не дозволяє їм вступати в

подальшу взаємодію з клітинами імунної системи і тим самим пригнічується імунна відповідь. Т-клітини стають нездатними до проліферації. Ці клітини-супресори – Т регуляторні (Treg.) – відіграють одну з ключових ролей у ВІЛ-інфікованому організмі. Популяція CD4⁺CD25⁺Т-клітин людини гетерогенна за функціональними властивостями і фенотипними ознаками. Вона включає популяції проліферуючих CD4⁺CD45RA⁺CD45R0⁺CD25^{low} Т-клітин і «регуляторних» (Treg.-Tregulatory) CD4⁺CD45R0⁺CD25^{high} Т-лімфоцитів. Treg. клітини мають наступний фенотип CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD45R0⁺CD95⁺, проте найбільш важливим їх маркером є FoxP3 [102]. Деякі автори стверджують, що зменшення кількості Treg. корелює зі збільшенням апоптозу CD8⁺Т-лімфоцитів і прогресуванням хвороби [103]. Інші проведені дослідження говорять про те, що рівні Treg. були значно вищі у хворих на ВІЛ-інфекцію, ніж у незаражених пацієнтів, а також у хворих, які отримували АРТ (після 1 і 5 років), незважаючи на повне пригнічення РНК ВІЛ і нормалізацію CD4⁺Т-лімфоцитів [104; 105]. Рівні Treg. були нижчі при дослідженні у пацієнтів з гострою стадією ВІЛ-інфекції порівняно з пацієнтами у безсимптомній стадії [106].

Дослідження в Китаї показали, що частота CD4⁺CD25⁺FoxP3 (Treg.) була вища в пацієнтів у термінальній стадії ВІЛ-інфекції, ніж при безсимптомній ВІЛ-інфекції і корелювала з вірусним навантаженням, CD4⁺CD95⁺ і CD8⁺CD95⁺ [107]. Також встановлено, що кількість FoxP3⁺Treg. корелює зі зменшенням функціональної активності CD4⁺Т-лімфоцитів [108].

Крім дезорганізації клітинного імунітету, при ВІЛ-інфекції спостерігаються порушення і в гуморальній ланці [109]. Так, було доведено, що при гострому розвитку інфекції число клітин, що секретують антитіла, різко збільшується, проте це не супроводжується збільшенням пулу імуноглобулінів, тоді як при хронічному перебігу інфекції на тлі невеликого числа антитілопродукувальних клітин виявляється значна гіпергаммаглобулінемія [110], яка наростає у міру прогресування інфекції [111]. При цьому 95 % імуноглобулінів, незважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними [112]. ВІЛ-інфекція супроводжується

неспецифічною поліклональною активацією В-лімфоцитів, що зумовлена дією самого вірусу, а також іншими факторами (мікроорганізмами, цитокінами, втратою Т-хелперного контролю і т.д.) і проявляється гіпергаммаглобулінемією, підвищенням рівня імунних комплексів у сироватці крові та автоантитілі [113].

Обговорюючи імунологічні проблеми ВІЛ-інфекції, не можна не зупинитися на ролі макрофагів у формуванні імунодефіциту. Останнім часом були відкриті субтипи ВІЛ, які проявляють тропізм саме до макрофагів і характеризуються низькою швидкістю реплікації й нездатністю формувати синцитій [114]. Деякі автори припускають можливість прямої дії вірусу на макрофаги, а також здатності збудника індукувати продукцію безлічі різних факторів, які можуть блокувати функціональну активність лімфоцитів і макрофагів, і тим самим сприяти безперешкодній реплікації вірусу в клітинах.

Встановлена значна роль цитокінів у патогенезі ВІЛ-інфекції [115; 116]. Відомо, що ВІЛ-інфекція асоціюється з підвищеним рівнем ІЛ-6 та ІЛ-4 у плазмі [117; 118]. Макрофаги і Т-хелпери у відповідь на специфічну антигенну дію здатні продукувати ІЛ-6, що відіграє важливу роль у патогенезі В-клітинної активації при ВІЛ-інфекції [119; 120].

Такі цитокіни, як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4 відіграють значну роль у реплікації ВІЛ (збільшують експресію вірусу, зумовлюють пряму цитопатичну дію, ініціацію апоптозу (ФНП- α), поліклональну активацію В-лімфоцитів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4) [121-128].

Попадання будь-якого антигену в лімфовузол викликає імунну відповідь, включає синтез і секрецію цитокінів. Локальна підтримка значних концентрацій цитокінів у лімфовузлах активуватиме ВІЛ-експресію в клітинах, що дають притулок інтегрованим, але дремаючим віріонам і сприятиме їх розповсюдженню в інші клітини лімфовузлів [129; 130]. Комплекс імуnoreгуляторних цитокінів, що забезпечують імунний гомеостаз, навіть протягом безсимптомної стадії ВІЛ-інфекції сприяє підтримці постійного рівня вірусної експресії [126; 131-133].

Підвищений вміст цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4 в периферичній крові є однією з характерних ознак прогресування ВІЛ-інфекції [134; 135].

З другого боку, ІЛ-2, ІЛ-12 та ІФН- γ є факторами захисту організму від розповсюдження вірусу шляхом активації проліферації і диференціювання ЦТЛ, що є стримуючим чинником розвитку в клітинах вірусу імунодефіциту людини [136; 137]. Т-хелпери-1, що продукують в основному ІЛ-2 та ІФН- γ , активують клітинно-опосередковану імунну відповідь, тоді як Т-хелпери-2 секретують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 і стимулюють гуморальну ланку імунної відповіді. Ключовими цитокінами адаптивної клітинної і гуморальної імунної відповіді залишаються ІФН- γ та ІЛ-4 як головні медіатори Th1 і Th2 відповідно. Практика показує, що визначення сироваткових концентрацій цих двох цитокінів або співвідношення Т-клітин, що містять ІФН- γ або ІЛ-4, дає можливість орієнтовної оцінки балансу Th1/Th2-відповідей і стану імунного захисту пацієнтів [138]. ІФН- γ виконує безліч функцій в імунному захисті проти інфекцій. Він є важливим медіатором як доімунного захисту, так і імунної відповіді, що розвивається. Це відбувається завдяки тому, що продукувати цей цитокін здатні клітини різного походження. Джерелом «раннього» ІФН- γ є клітини вродженого імунітету: нейтрофіли, в яких, як з'ясувалося, знаходяться його запаси, МФ, ПК, Т-лімфоцити з маркерами ПК (ЕКТ) і $\gamma\delta$ Т-клітини. Безпосередня роль ІФН- γ в доімунній фазі захисту полягає в пригніченні реплікації вірусів, активації фагоцитозу і цитотоксичної активності ПК. ІФН- γ підвищує експресію mRNA для Toll-подібних рецепторів, що розпізнають деякі віруси, в МФ, епітеліальних та ендотеліальних клітинах. Головними функціями ІФН- γ у розвитку адаптивної імунної відповіді є посилення експресії МНС 1-го і 2-го класів на антигенпредставляючих клітинах, а також активація синтезу ними цитокінів, необхідних для презентації антигена Т-лімфоцитами. У ході імунної відповіді, що розвивається, ІФН- γ сприяє диференціюванню «наївних» Th0 в Th1, перешкоджаючи появі Th2 або пригнічуючи їх функції, допомагає в генералізації CD8 (ЦТЛ). ІФН- γ діє безпосередньо на CD8 через власні рецептори на їх

поверхні і сприяє накопиченню цих клітин у ході гострої вірусної інфекції [139]. Основною ефекторною функцією ІФН- γ є організація імунного запалення в місцях реплікації збудника. Індукуючи продукцію хемокинів, він залучає ЦТЛ, Th1 і МФ у вогнище запалення, стимулює їх активність.

Субпопуляції Т-хелперів-1 і Т-хелперів-2 (Th1 і Th2) походять від їх загальних попередників Т-хелперів-0, які секретують переважно ІЛ-12, ІЛ-2, менше ІЛ-4 та ІФН- γ . У більшості випадків імунна система розвиває найбільш ефективну імунну відповідь. При ВІЛ-інфекції спостерігається зменшення продукції ІЛ-2 та ІФН- γ на тлі зростання вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10. Ці зміни знаменують перехід з Т-хелперної відповіді 1-го типу в Т-хелперну відповідь 2-го типу, тобто з клітинного імунітету в гуморальний. Переважання останнього асоціюється з прогресуванням ВІЛ-інфекції [140].

Проте інша група дослідників [141] показала, що Т-клітини хворих на ВІЛ-інфекцію при клонуванні *in vitro* дають максимальне число Т-хелперних 0-клонів (Th0), в яких ВІЛ і реплікується. Вони стверджують, що в прогресії ВІЛ-інфекції відбувається зрушення у бік утворення Т-хелперів-0. Головною рисою ВІЛ-інфекції є зменшення продукції цитокінів 1-го типу, причому значніше, ніж наростання продукції 2-го типу цитокінів. На думку авторів, вказаний дисбаланс відіграє роль пускового механізму в умовах виникнення запрограмованої клітинної загибелі [142].

Рівень продукції ІФН- γ при імунній відповіді значною мірою зумовлений домінуванням субпопуляцій Th1 і Th2. Продукція ІФН- γ ПК-клітинами запускається при їх взаємодії з клітинами-мішенями (пухлинними, зараженими вірусами) і посилюються деякими цитокінами, зокрема ІЛ-12, який є продуктом активованих макрофагів або дендритних клітин. Серед функцій ІФН- γ є й активація ефекторних функцій макрофагів [143]. Окремі дослідження були присвячені вивченню сироваткової концентрації та спонтанної й індукованої продукції ІФН- γ при ВІЛ-інфекції в розгорнутих стадіях хвороби. Виявлено значне збільшення сироваткової концентрації ІФН- γ , зате спонтанна та

індуковані продукції виявилися зниженими порівняно зі здоровими донорами. Отримані результати свідчать про імуносупресію з виснаженням функціональних резервів мононуклеарних клітин периферичної крові, що посилюється у міру прогресування хвороби і є одним з патогенетичних механізмів формування вторинних захворювань як вірусної, так і бактерійної природи [144].

ІЛ-4 продукується переважно Т-хелперами 2. Основні функції цього цитокіну – контроль проліферації, диференціювання і функцій В-клітин, тобто антитільної відповіді. Більшою мірою цей цитокін пригнічує макрофаги [145].

Таким чином, розвиток імунодефіцитного стану при ВІЛ-інфекції є результатом взаємодії клітин імунної системи і вірусу. З одного боку, вірус різними способами уражає імунну систему, з другого – клітини імунної системи сприяють розповсюдженню вірусу в організмі.

Встановлено, що активація окремих опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованому організмі залежить від кількості Т-лімфоцитів [146]. Вид вторинної інфекції зумовлений ступенем розбалансування імунної системи, а також збудниками інфекційних захворювань, ендемічних для території, де проживає хворий. Опортуністичні інфекції при ВІЛ-інфекції обумовлені різними мікроорганізмами: сапрофітами (криптококи, аспергіли), представниками нормальної мікрофлори (псевдомонади, клібсієли) та умовно-патогенними організмами (пневмоцисти, токсоплазми, криптоспоридії, ЦМВ, віруси простого герпесу, ізоспори, атипіві мікобактерії).

У здорових людей кількість $CD3^+$ Т-лімфоцитів становить 1500 ± 700 кл/мкл, $CD4^+$ Т-лімфоцитів – 900 ± 200 кл/мкл, $CD8^+$ Т-лімфоцитів – 600 ± 200 кл/мкл. У заражених ВІЛ число їх падає на 40-80 од. щорічно.

Коли кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів стає менше 500 в 1 мкл, то з'являються перші інфекції (частіше шкіри і слизових оболонок) – молочниця, спричинена грибами кандиди, оперізувальний герпес, волосиста лейкоплакія язика (EBV). При глибоких порушеннях імунної системи (кількість хелперів менше 300 в 1

мкл крові), приєднуються тяжкі опортуністичні інфекції: пневмоцистна пневмонія, дисемінований гістоплазмоз, криптококовий менінгіт, токсоплазмоз, герпетична і ЦМВ-інфекції, криптоспоридіоз, мікобактеріоз.

1.3 Імунопатогенетичні механізми розвитку туберкульозу

Захист від таких внутрішньоклітинних бактерій як мікобактерії туберкульозу переважно клітинно-опосередкований [147], який зумовлює накопичення в організмі клону Т-лімфоцитів, що несуть специфічні для цього антигена АГ-розпізнавальні рецептори, і відповідають за клітинні реакції імунного запалення – ГЧСТ, в яких крім Т-лімфоцитів беруть участь макрофаги. Макрофаги зв'язують *M. tuberculosis* через манозні рецептори і CD14⁺ (які також зв'язують бактерійний ліпополісахарид) [148]. Мікроорганізми, поглинені у фагоцитарну вакуоль, ростуть і мають тенденцію пригнічувати злиття з лізосомами, які містять бактерицидні продукти [149]. Фагоцити секретують хемокіни, які рекрутують моноцити, поліморфонуклеари, і Т-лімфоцити у вогнища ураження. Пацієнти з активним легеневим туберкульозом мають високий рівень хемокінів – MCP 1 та ІЛ-8 в рідині лаважа [150].

Взаємодія Т-лімфоцитів із зараженими макрофагами викликає продукцію макрофагальних цитокінів – ФНП- α , ІФН- γ , трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) й інших. У пацієнтів з активним туберкульозом Т-лімфоцити лаважною рідини виробляють більшу кількість ІФН- γ , ніж Т-лімфоцити здорових осіб [151]. Напрямок диференціювання CD4⁺Т-лімфоцитів, від яких залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Запальні Th1-лімфоцити потрібні для боротьби з внутрішньоклітинними паразитами, а Th2-лімфоцити – для ефективного захисту проти позаклітинних паразитів. Як зазначалося раніше, ІЛ-4 пригнічує генерацію запальних Th1 і продукцію ІФН- γ , а ІФН- γ гальмує продукцію Th2, продукцію ІЛ-4 і його активацію [152].

Комплекс цитокінів активує CD4⁺T-лімфоцити, а вони виробляють цитокіни ІЛ-2 та ІФН- γ , які активують макрофаги й інші лімфоцити.

Показано, що підвищення життєздатності мікобактерій і наростання їх резистентності до антибіотиків поєднується зі зниженням проліферативної активності лімфоцитів, пригніченням продукції ІЛ-2, що свідчить про зниження активності Т-хелперів 1-го типу, а також зі значним посиленням синтезу протитуберкульозних антитіл при зменшенні концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові [153].

Цитотоксичні Т-лімфоцити та макрофагальні лізосомальний реактивний азот (NO) і реактивні радикали також беруть участь у знищенні бактерій. CD8⁺T-лімфоцити, які стають чутливими до *M. tuberculosis*, містять в ендоплазматичних гранулах білок (*granulysin*), який вбиває вільні мікроорганізми. Проте *granulysin* не має ніякої активності проти бактерій у макрофагах. Інший білок (*perforin*), також знайдений у гранулах ЦТЛ, викликає лізис альвеолярних макрофагів, що закінчується знищенням внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Ця імуноопосередкована активність Т-лімфоцита – *perforin-granulysin* бактерицидний шлях – доповнення до ефекту реактивних молекул азоту й кисню [154]. D. Rodrigues і співавт. виявили значне зменшення числа CD4⁺T-лімфоцитів і CD8⁺T-лімфоцитів при дисемінованому ТБ, що супроводжується збільшенням експресії CD38⁺ на CD8⁺T-лімфоцитах [155]. З другого боку TGF- β , що має тенденцію зменшувати імунну відповідь і спричиняти деструкцію тканини й фіброз, знижує ІЛ-2-опосередкований проліферативний сигнал для Т-лімфоцитів, зменшує продукцію прозапального цитокіну ІЛ-1 і продукцію ФНП- α моноцитами, пригнічує індукцію реактивних радикалів, синтез ІФН- γ , що викликає хемотаксис поліморфонуклеарів і продукцію протеаз і в кінцевому підсумку сприяє внутрішньоклітинному росту *M. tuberculosis*. Таким чином *M. tuberculosis* стимулює в макрофагах синтез TGF- β , який пригнічує знищення макрофага, пошкоджує тканину і пригнічує реакції Th1-лімфоцитів. Нейтралізація TGF- β може запобігти деяким з цих ефектів у хворих з активним

туберкульозом. Це взаємодія цитокінів важлива у визначенні вислідів інфекції [156]. У процесі активації макрофагів клітина збільшує кількість цитоплазми (стає епітеліоїдною), втрачає фагоцитарну здатність і підвищує секрецію цитокінів. Мікобактерії туберкульозу (МБТ) здатні прямо або опосередковано через стимуляцію продукції імуносупресивних цитокінів, пригнічувати функції Т-лімфоцитів і антигенпредставляючих клітин, посилюючи імунну недостатність і детермінуючи несприятливий прогресуючий перебіг туберкульозної інфекції. Близько 50 % хворих з активним туберкульозом характеризується дефектом антигенспецифічної Т-клітинної відповіді, що пов'язано з тяжчим перебігом туберкульозу у зв'язку зі збільшенням апоптозу й анергії Т-клітин у хворих з туберкульозом легень [157].

Недостатність протитуберкульозного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію проявляється рано, ще до суттєвого зменшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів. Можна припустити, що у хворих на таку поєднану інфекцію зменшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів, що відіграють ключову роль у протитуберкульозному імунітеті, та їх функціональна неповноцінність супроводжуються посиленням розмноження у легенях МБТ а також їх дисемінацією. Разом з цим МБТ і їх продукти активують розмноження ВІЛ. Так, мононуклеарні клітини периферичної крові хворих з поєднаною інфекцією продукують більшу кількість ФНП- α , ніж це відзначається у хворих тільки на ТБ або хворих тільки на ВІЛ-інфекцію. ФНП- α , необхідний при ТБ для обмеження вогнища інфекції, при поєднаній інфекції сприяє швидшому розмноженню ВІЛ, внаслідок чого поглиблюється імунодефіцит за рахунок активного розвитку двох інфекцій. Необхідно відзначити, що при ВІЛ-інфекції пошкоджуються альвеолярні макрофаги, оскільки вони несуть маркер $CD4^+$, що також відіграє негативну роль при поєднаній інфекції [158].

Таким чином, значне пошкодження і зниження кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів у хворих з поєднаною інфекцією супроводжується значним ослабленням активності альвеолярних макрофагів, посиленням розмноженням в легенях МБТ,

що сприяє їх дисемінації. Разом з цим МБТ та їх продукти (наприклад, туберкулін) активує розмноження ВІЛ, що простежувалося в культурах альвеолярних макрофагів, отриманих у ВІЛ-інфікованих осіб. Це, у свою чергу, сприяє активації латентної ВІЛ-інфекції.

Під впливом ВІЛ-інфекції у хворих на ТБ змінюється весь профіль секреції цитокінів та їх реакція на попадання ФГА, що безпосередньо корелює з прогресуванням ВІЛ-інфекції. Клітини периферичної крові хворих з подвійною інфекцією продукують значнішу кількість ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-8 під дією туберкуліну, ніж це відзначається у хворих тільки на ТБ або тільки на ВІЛ-інфекцію [159]. Це сприяє швидкому розмноженню ВІЛ [160; 161].

Публікації, що стосуються досліджень ІФН- γ при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції, в зарубіжній літературі дуже суперечливі. Так, одні автори стверджують, що кількість сироваткової та індукованої концентрації, як і спонтанна продукція цитокінів значно зменшуються при ВІЛ/ТБ [32-34; 162].

Є роботи, що навпаки свідчать про підвищення рівня сироваткового ІФН- γ у ВІЛ-інфікованих за певних умов. Так, дослідниками в Африці встановлено: пацієнти з ВІЛ/ТБ, в яких кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів становила 200-500 кл/мкл, мали високий вміст ІФН- γ і дуже часто характеризувалися ознаками нетипового ТБ. А пацієнти з кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів більше 500 кл/мкл мали низький вміст ІФН- γ і типові прояви ТБ [125]. Учені Великобританії при дослідженні цілісної крові та бронхоальвеолярного лаважа у хворих на ВІЛ/ТБ відзначали підвищений вміст ІЛ-4 та ІФН- γ порівняно з хворими на тільки ВІЛ-інфекцію [30]. При дослідженні австрійськими вченими груп хворих на ТБ були встановлені підвищені рівні ІЛ-2, ІФН- γ та ФНП- α порівняно зі здоровими донорами [31].

Окремі автори вказують на те, що при ВІЛ-асоційованому туберкульозі пригнічений синтез як Th1, так і Th-цитокінів [163]. Хоча, на нашу думку, з урахуванням глибини імунодефіциту та клінічних змін справедливі обидва твердження.

Таким чином, хоча в літературі мало даних про особливості імунологічних порушень при туберкульозі й туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, в основі захисних процесів проти цих двох інфекцій лежать переважно одні й ті ж механізми і, звичайно, за наявності у хворого хоча б одного із зазначених захворювань, зростає сприйнятливість до суперінфекції і ступінь тяжкості основного захворювання.

1.4 Клініка ВІЛ-інфекції, що асоціюється з туберкульозом

Клінічні дослідження переконливо засвідчують, що у більшості хворих на ВІЛ/ТБ, які проживають у високорозвинених країнах, середня тривалість життя не перевищує 8 років. В Україні цей показник становить всього 4 роки і стосується передусім тих осіб, які регулярно отримують комбіновану антиретровірусну і протитуберкульозну терапію [39]. Очевидно, збільшення кількості хворих на ТБ і ВІЛ-інфекцію вимагає серйозної реорганізації протитуберкульозної служби, цілеспрямованого аналізу й моніторингу усіх випадків ТБ і ВІЛ-інфекції, вивчення особливостей перебігу туберкульозу, бактеріологічної діагностики легеневого і позалегеневого ТБ, виявлення рівня стійкості до медикаментів МБТ у ВІЛ-інфікованих, розробку програми комбінованого лікування, організації профілактичних заходів, спрямованих на запобігання захворюваності ВІЛ-інфекцією.

Клінічна картина ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію дуже варіабельна і залежить від стадії ВІЛ-інфекції і глибини імунодефіциту. Тяжкі прояви ВІЛ і ТБ обумовлені наявністю також автоімунного компонента в обох захворювань, що сприяє розвитку опортуністичних інфекцій і значно скорочує тривалість життя хворих [164].

У пацієнтів із I-II клінічними стадіями ВІЛ (малосимптомні стадії, з мінімальним пригніченням імунітету) туберкульоз перебігає звичайно і не становить особливих труднощів для діагностики.

З розвитком імунодефіциту клінічна картина туберкульозу змінюється. Це пов'язано з тим, що в умовах зниження імунної відповіді не формується типова туберкульозна гранульома, туберкульоз легше поширюється на інші органи і системи. Тому у ВІЛ-позитивних пацієнтів з'являються первинні, позалегеневі та генералізовані форми туберкульозу.

Серед СНІД-індикаторних захворювань, які взято під нагляд, протягом 2009 р. в Україні в осіб з уперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, незалежно від стадії інфікування (2 182 особи), перше місце посідав ТБ – 63,4 % (1 383 особи), із них: легеневий ТБ – 74,3 % (1 028 осіб), позалегеневий – 29,7 % (355 осіб).

Серед хворих з уперше встановленим діагнозом СНІДу (4 437 осіб) перше місце також посідав ТБ – 66,1 % (2 734 особи), із них: легеневий ТБ – 69,7 % (1 905 осіб), позалегеневий – 30,3 % (829 осіб). На другому місці – бактерійні інфекції, множинні чи рецидивні (10,8 %), на третьому – кандидоз трахеї, бронхів, легень і стравоходу (5,6 %), на четвертому – пневмоцистна пневмонія (2,3 %) [40; 165].

Поєднання двох нозологій – ТБ і ВІЛ-інфекції – має злоякісний характер з комбінованим ураженням внутрішніх органів і систем, зокрема з розвитком гострого двобічного дисемінованого ТБ легень і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, міліарного ТБ печінки, нирок, селезінки. Часто приєднується виразково-некротичний ТБ кишківника і ексудативно-некротичні зміни лімфатичних вузлів черевної порожнини.

Причинами негативного прогнозу при поєднанні ТБ і ВІЛ-інфекції є туберкульозна інтоксикація (генералізоване мікобактерійне ураження), легенево-серцева декомпенсація, мозкова кома (при ураженні ЦНС), рідше – смертельна легенева, шлункова, кишкова кровотеча.

Поширення ВІЛ-інфекції внесло радикальні зміни в епідемію ТБ:

□ у ВІЛ-позитивних пацієнтів як реактивація, так і вторинний ТБ розвиваються частіше, ніж у ВІЛ-негативних;

□ризик розвитку ТБ значно зростає вже в перший рік після сероконверсії до ВІЛ. Слід зазначити, що ТБ може розвиватися в будь-якій стадії, за будь-якої кількості CD4⁺T-лімфоцитів;

□поєднання ТБ і ВІЛ-інфекції характеризується розмаїттям клінічних проявів (легеневих і позалегневих) з тенденцією до генералізації специфічного процесу;

□нерідко симптоми ТБ, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, неспецифічні, тому діагностика ТБ у ВІЛ-інфікованих, особливо в стадії вторинних захворювань, утруднена;

□поєднана патологія має атиповий перебіг. В осіб із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ частіше виявляють інфільтративні, дисеміновані та позалегневі форми ТБ;

□у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважають тяжкі дисеміновані процеси в легенях з масивним бактеріовиділенням;

□подібна клінічна симптоматика цих двох захворювань створює певні перешкоди для своєчасної діагностики ТБ і ВІЛ-інфекції;

□у пізніх стадіях ВІЛ-інфекції ТБ у 60-70 % випадків має позалегеву локалізацію з тенденцією до генералізації специфічного процесу, що ще більше утруднює діагностику;

□морфо-функціональні зміни, що розвиваються в організмі хворих на активний ТБ і ВІЛ-інфекцію, супроводжуються появою клінічної симптоматики, характерної для інших захворювань бактерійного або вірусного походження;

□рентгенологічними особливостями ТБ у ВІЛ-позитивних і хворих на СНІД є атипова середньо- та нижньочасткова локалізація в передніх сегментах і відносно невисока частота розпаду легеневої тканини, що може бути причиною помилкової діагностики пневмонії та інших опортуністичних респіраторних інфекцій і пізньої діагностики ТБ;

□на тлі ВІЛ-інфекції ТБ легень ускладнюється ексудативним плевритом, гепатитом, кандидозом, поліневритом, енцефалопатією, токсичною ниркою, хіміорезистентністю;

□ більшу частину хворих виявляють пасивним шляхом через недостатнє охоплення цього контингенту профілактичною флюорографією органів грудної порожнини, що зумовлено організаційними труднощами, пов'язаними з їхнім соціальним статусом (безробітні) [40].

Отже, ВІЛ-інфекція, асоційована з ТБ легень, діагностується несвоєчасно, вимагає тривалого лікування. На тлі ВІЛ-інфекції ТБ має тяжкий ступінь, швидко прогресує, розвивається поліорганна недостатність, що призводить до летального висліду.

Особливостями перебігу ТБ у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД ($CD4^+$ Т-лімфоцити <200 кл./мм³ крові) є такі патоморфологічні зміни:

□ зменшуються, а потім повністю зникають типові туберкульозні гранульоми, в яких немає типових клітин Пирогова-Ланхганса;

□ зменшується кількість епітеліоїдних клітин, тканинна реакція проявляється переважно сирнистим некрозом з великою кількістю МБТ і слабкими ексудативно-проліферативними процесами;

□ ТБ органів дихання перебігає за типом первинного: поєднання ураження паренхіми з локалізацією в передніх сегментах легень, залучення в процес лімфатичної системи і серозних оболонок. У клінічній картині домінує інтоксикаційний синдром: тривала гарячка, втрата маси тіла, загальна слабкість, пітливість. Бронхолегенево-плевральний синдром (кашель, біль у грудній клітці, кровохаркання, задишка) виражений менше. Рідше виявляють МБТ (у 30 % випадків), особливо методом мікроскопії. Завдяки лікуванню (особливо у хворих на СНІД), навіть у разі неповноцінної протитуберкульозної терапії, спостерігають швидку позитивну динаміку [40].

Оскільки, як було зазначено раніше, у ВІЛ-інфікованих рідше присутнє бактеріовиділення, для ідентифікації збудника необхідні більш чутливі методи діагностики.

Для раннього виявлення туберкульозу у ВІЛ-інфікованих ВООЗ рекомендує проводити скринінг методом опитування під час кожного візиту пацієнта за медичною допомогою.

Стандартна анкета включає питання про наявність у пацієнта симптомів, характерних для ТБ (нічна пітливість, гарячка, тривалий кашель). Якщо пацієнт вказує на наявність подібних симптомів, він повинен бути направлений на обстеження з метою виключення ТБ.

Алгоритм діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів включає:

1. Бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження;
2. Молекулярно-генетичні дослідження.

Враховуючи те, що ВІЛ-позитивні пацієнти є «малими» бактеріовиділювачами, найбільш ефективним методом діагностики є молекулярно-генетичні методи. ВООЗ рекомендує використовувати їх без попередньої бактеріоскопії, що прискорює і здешевлює діагностику ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, а також дозволяє виявити стійкість до рифампіцину в першу добу. Матеріалом для діагностики ТБ є як мокрота, так і пунктат або біоптат з лімфовузлів (або інших органів) при підозрі на позалегеневий туберкульоз [7].

Протягом останніх років змінився спектр клінічних форм ТБ із збільшенням частки тяжких, генералізованих процесів з ураженням не лише легень, але й інших органів і систем. У 2010-2011 рр. інфільтративний ТБ складав 56-58 % випадків, в 2013 р. – 37 %, в 2014 р. – близько 20 % [15; 59].

При поєднанні з ВІЛ-інфекцією перебіг ТБ часто є генералізованим з ураженням не лише легень, але й кишечника, мозкових оболонки, печінки, селезінки, мезентеріальних лімфовузлів, перикарду, ока та ін. [166-168].

В Україні для характеристики ВІЛ-інфекції використовується клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, рекомендована ВООЗ [169]. За цією класифікацією, легеневий і позалегеневий ТБ є маркером IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Відтак у термінальній стадії ВІЛ-інфекції ТБ

перебігає найтяжче, оскільки саме у таких пацієнтів зазвичай розвиваються генералізовані форми, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, казеозні пневмонії і дисемінований туберкульоз, інфільтративний частіше реєструється у групі з одночасним зараженням, а вогнищевий і фіброзно-кавернозний – у разі приєднання ВІЛ до ТБ.

У 2014 р. відсоток екстраторакальних локалізацій туберкульозу (в т.ч. плеврит) склав 3,4 %, у тому числі, на 1-му місці знаходився ТБ сечостатевої системи – 46 %, 2 місце – кісток і суглобів – 20,1 %, 3 місце – периферичних лімфовузлів – 14,7 %), тоді як у ВІЛ-інфікованих відсоток позалегенових локалізацій склав 10,3 %, у тому числі, 1 місце – периферичних і центральних лімфатичних вузлів – від загальної кількості позалегенового – 42,6 %, 2 місце – плеврит – 33,3 %, 3 місце – менінгіт – 11,1 % [170].

Проблема поєднання ТБ і ВІЛ тісно переплітається з проблемою медикаментозної стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. Вивчення ВІЛ-інфікованих і неінфікованих пацієнтів з туберкульозом у восьми американських центрах, що брали участь у клінічній групі випробувань, показало, що поширеність туберкульозу, стійкого до одного або більше препаратів складає 20,4 %. У 5,6 % відзначена стійкість і до ізоніазиду (INH) і до рифампіцину [171].

Частий розвиток медикаментозної стійкості у ВІЛ-інфікованих деякі дослідники пов'язують з порушенням протитуберкульозного імунітету [172; 173], проте саму по собі ВІЛ-інфекцію інші автори не розглядають як етіологічний чинник полірезистентності. Зазвичай її виникнення відображає неакуратність лікування і нерегулярність прийому препаратів цим контингентом хворих.

Деякі вчені стверджують, що серед великої кількості досліджуваних осіб (Індійський центр – 310 пацієнтів) немає ніякої відмінності в резистентності до протитуберкульозних препаратів у хворих на ТБ і ВІЛ/ТБ. У цьому випадку знову говориться про відмінність в перебігу ВІЛ-асоційованого ТБ в країнах з

високою поширеністю ТБ, коли у ВІЛ-інфікованих здебільшого спостерігається пробудження латентної мікобактерійної інфекції, тоді як в Західних країнах ТБ – це опортуністична вторинна інфекція у ВІЛ-позитивних і за CDC відразу є критерієм С – тобто СНІДу [174].

1.5 Бактеріовиділення, частота позитивних туберкулінових проб у ВІЛ-інфікованих

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів позитивні результати дослідження мазків часто бувають при незмінній рентгенографічній картині (збільшення з 31 % у ВІЛ-негативних до 89 % у ВІЛ-позитивних пацієнтів). Кількість бактеріовиділювачів серед хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції складала 18,2 %, що, мабуть, пов'язано із зменшенням числа випадків ТБ у фазі розпаду на пізніх стадіях [175].

Туберкулінові проби на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції виявлялися позитивними тільки в 6,7 % випадків, тоді як на ранніх стадіях вони були позитивними в 75,1 % випадків. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції через імунодефіцит негативні ТБ-проби не можна розглядати як свідчення відсутності інфікування [126]. Частота реєстрації туберкулінових проб залежала від стадії ВІЛ-інфекції. Так, у I клінічній стадії більш ніж у 90 % хворих була позитивна туберкулінова проба, а при прогресуванні ВІЛ-інфекції більше половини хворих має негативну пробу. Ймовірно, що частота негативних туберкулінових проб у досліджуваних хворих залежала від рівня CD4⁺T-лімфоцитів: при кількості більше 500 в 1 мкл частота негативних проб склала 11 %, при рівні менше 200 в 1 мкл зростає до 80 % [165].

Проведене проспективне мультицентрове дослідження в США демонструє, що ризик туберкульозу був значно вищий у ВІЛ-позитивних пацієнтів з реакціями шкірної проби на туберкулін ≥ 5 мм індурації, ніж ті, які мають реакцію < 5 мм, а поширеність позитивної шкірної проби на туберкулін ≥ 5 мм корелює із зменшенням кількості CD4⁺T-лімфоцитів [176].

1.6 Рентгенологічні прояви та гістоморфологічні зміни при туберкульозі у ВІЛ-інфікованих

В імунокомпетентному організмі повторне інфікування мікобактеріями туберкульозу рентгенологічно зазвичай розцінюється як прогресивна пневмонія з порожнинами розпаду та ендобронхіальним поширенням. У пацієнтів без ознак імунодефіциту типова структура первинної хвороби (зазвичай у дітей), проявляється затемненням у середніх або нижніх легневих полях з лімфоаденопатією. Часто бувають плевральні випоти, міліарний тип або нормальна рентгенограма. Вторинний туберкульоз представляється як затемнення в апікальних або задніх сегментах верхніх часток або верхніх сегментів нижньої частки з частими кавітаціями. Ізольоване ураження верхньої частки надзвичайно рідкісне, лімфоаденопатія не характерна. В імуноскомпроментованому організмі первинна, вторинна або повторна інфекція може представлятися як прогресивна (часто без порожнин) пневмонія з ендобронхіальним або гематогенним поширенням міліарного типу [177].

Клініко-рентгенологічні прояви ТБ у ВІЛ-інфікованих значною мірою залежать від стану пригнічення імунітету. При цьому кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів розглядається як маркер імунокомпетентності макроорганізму [178]. У міру зниження їх кількості в крові (до 200 в мкл) разом з легневими ураженнями (чи замість них) все частіше починають виявлятися позалегеві локалізації ТБ. Міліарний ТБ і менінгіт переважно розвиваються при кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів близько 100 в мкл і нижче [179].

За даними рентгенографії органів грудної порожнини, туберкульозні зміни у ВІЛ-інфікованих (як і при первинному зараженні) відрізняються частішим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висипань, наявністю переважно інтерстиційних змін і утворенням плеврального випоту. У той же час у них достовірно рідше уражаються верхні відділи легень, не так часто формуються порожнини розпаду й ателектази, хоча дослідники частіше відзначають переважне ураження усієї легені або верхніх часток [180].

Порожнини розпаду на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції були тільки в 20 % випадків, що пов'язано з різким зниженням ексудативно-проліферативних процесів на тлі тяжкого імунодефіциту і що, у свою чергу, призводить до швидкої дисемінації туберкульозного процесу. Нерідко у ВІЛ-інфікованих хворих замість міліарних висипань на рентгенограмах легень виявляли дифузні інфільтративні затемнення. Поширеність уражень, схильність до дисемінації з множинними позалегеновими локалізаціями розглядаються як головні відмітні особливості ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих. Їх виявлення має викликати підозру на імунонекомпетентність навіть при негативних скринінгових дослідженнях на ВІЛ-інфекцію [181].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією типова структура змін очікується при кількості $CD4^+T$ -лімфоцитів >200 кл./мм³. Атипові структури мають тенденцію виявлятися при меншій кількості $CD4^+T$ -лімфоцитів. Ці структури проявляються у вигляді:

- одновогнищевого або багатовогнищевого затемнення в будь-якій частці;
- середостінної лімфоаденопатії – часто масивної (вузли мають низьку щільність, іноді з контрастним підвищенням по периферії; кальцинозу немає);
- міліарних вогнищ;
- внутрішньотканинних помутнінь;
- плевральних випотів;
- нормальної рентгенограми [182].

Гістоморфологічні зміни при ВІЛ/ТБ-інфекції також виявляють чітку кореляцію з кількістю $CD4^+T$ -лімфоцитів у крові. У міру падіння їх рівня простежуються наступні зміни в зоні ТБ запалення: рідше виявляються, а потім зникають типові туберкульозні гранульоми, в них немає характерних клітин Пирогова-Ланхганса. При цьому значно зменшується кількість епітеліоїдних клітин, число макрофагів може збільшуватися, але неповноцінність їх функції виражається в нездатності формувати гранульоми. Так, при I-II клінічних стадіях може розвиватися казеозна пневмонія, на початку якої виникає казеозно-

некротичний бронхіоліт, на тлі наростаючої лімфопенії при ураженні периферичних і внутрішньогрудних лімфовузлів, тоді як у разі глибокого імунодефіциту (III-IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції), за даними автопсії, домінують дисемінований і генералізований ТБ з гнійно-некротичними фокусами в легенях й інших органах і тканинах на тлі імунодефіциту (гіпоплазія або аплазія лімфоцитів), з фібриноїдним набуханням стінок судин і сполучної тканини, з плазматизацією, еозинофілією, набряком тканин і випотом фібрину в периваскулярний простір [183].

У разі вилікуваної первинної інфекції спостерігається Ghon комплекс – одне або декілька округлих вогнищ менше, ніж сантиметр в діаметрі субплеврально в нижчих сегментах легені і подібних вогнищ в лімфатичних вузлах. Вогнища можуть бути волокнистими (гістологічно – сироподібними), або кальцифікованими [184; 185].

У відносно стійкому організмі гістологічний розвиток уражень такий. Гранульоми починаються як клітинні, подібні до саркоїду вузлики. Іноді, цитоплазма епітеліоїдних клітин може містити астрцити. Оскільки гранульоми розширюються і стають зливними, тканина руйнується, і розвивається центральний казеозний некроз. У деяких випадках некроз може бути великий. Рідко виявляються мікобактерії. Ерозія гранульом у дихальні шляхи обумовлює аерогенне поширення казеозного матеріалу. Ерозія в судину може вести до гематогенного міліарного поширення. Оскільки некротична тканина відкашлюється або поширюється ендобронхіально, утворюються порожнини. Ендобронхіальне поширення обумовлює структуру бронхоцентрального гранулематозу. У результаті загоєння в будь-якій стадії можуть залишатися порожнини, фіброказеоз або фіброкальцифікати, розширення бронхів або бронхостеноз. Гістологічні симптоми активності, які включають гігантські клітини, лімфоїдні клітини, епітеліоїдні клітини, некроз і мікобактерії, зменшуються або зникають [186; 187].

Зниження клітинного імунітету і ГЧСТ в імуноскомпроментованих організмах призводять до зменшення антибактерійної відповіді й поганого утворення гранульом. Єдиними проявами хвороби у цих пацієнтів можуть бути гнійна пневмонія з поліморфонуклеарами і макрофагами в альвеолах або пневмонія з макрофагами. У цих легневих консолидаціях зазвичай знаходиться невелика кількість крові (біла пневмонія – пневмонія Елба). Мікобактерії часто можна виявити при забарвленні за Ziehl-Neelsen. Ця структура типова для пацієнтів з СНІДом і низькою кількістю CD4⁺T-лімфоцитів [188].

1.7 Летальність при поєднанні ВІЛ-інфекції та туберкульозу

Висока смертність хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз обумовлена як тяжкістю туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції так і несвоєчасним виявленням його генералізованих форм. Однією з причин затримки діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих є атиповий перебіг туберкульозу. Адже така асоціація у 50-70 % випадків має позалегенову локалізацію туберкульозу і розвивається частіше тоді, коли рівень CD4⁺лімфоцитів знижується понад 200 кл./мм³. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції частка дисемінованого туберкульозу і туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів становить 60-70 % [189]. На сьогодні 90-95 % випадків позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих виявляють лише на розтині. Причому у кожного червертого померлого розтин не проводиться, через що значна кількість випадків асоційованого захворювання не виявляється [190].

Летальність від ТБ і пов'язаних з ним причин у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД у край висока і коливається, за даними зарубіжних авторів, від 22 % [191] до 34,1 % [192]. В Україні у 2016 р. від активного туберкульозу всього померло 3 727 осіб (8,8 на 100 тис. населення). Причому в 1/3 випадків ТБ був асоційований з ВІЛ-інфекцією. Важливо, що в 93 % спостережень була гематогенна дисемінація ТБ з легневими і позалегневими локалізаціями, тоді

як у хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції смерть настала переважно (89 %) від ускладнень фіброзно-кавернозного ТБ [193].

За результатами досліджень деяких вчених, при аналізі летальності у хворих на ТБ і ВІЛ в Санкт-Петербурзі генералізовані форми туберкульозу встановлені у 39,5 % померлих. У 64,7 % випадку генералізація ТБ наступила при давності ВІЛ-інфекції більше 2 років. Поліорганний ТБ частіше виявлявся серед осіб, в яких ТБ розвинувся на тлі існуючої ВІЛ-інфекції. У половині випадків (52,9 %) клінічна картина нагадувала найгостріший туберкульозний сепсис. У структурі генералізованих форм ТБ переважало ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (82,3 %), в 70,5 % випадку реєстрували ураження легень і нирок, в 47,1 % – ураження мезентеріальних лімфовузлів і селезінки. Мозкові оболонки, речовина головного мозку і печінка уражалися в 41,2 % випадку. Привертає увагу, що при генералізованих формах домінували ураження лімфатичної системи з лімфогематогенним ураженням органів і систем. Генералізація ТБ відбувалася при рівні $CD4^+$ Т-лімфоцитів менше 230 кл./мм^3 [194; 195].

Масивні ущільнення легеневої тканини виявлялися у половини померлих, але розпад відзначався в 2 рази рідше, ніж у померлих від ТБ без ВІЛ-інфекції. Чітка тенденція до значнішої кількості мікобактерій в уражених органах, що супроводжувалася вираженим ослабленням гістологічних ознак специфічного запалення, розглядається як найбільш характерна особливість морфологічних проявів ТБ при ВІЛ-інфекції [196].

1.8 Особливості лікування

Особливим аспектом лікування хворих на ТБ і ВІЛ-інфекцію є необхідність в одночасному призначенні антиретровірусних препаратів. Як відомо, АРТ істотно зменшує смертність у коінфікованих пацієнтів з кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів менше 100 в 1 мкл. Порівнювалися 2 групи хворих на ВІЛ-інфекцію, які отримували протитуберкульозну терапію протягом пре-АРТ-ери (до 1996 р.),

і хворі в еру АРТ (після 1996 р.) по 4 роки спостережень. Пацієнти, які отримували АРТ, мали ризик смерті 22 % проти 43 % без АРТ [23].

Вища ефективність зазначеної комплексної терапії пояснюється нормалізацією імунних реакцій, що супроводжуються підвищенням кількості CD4⁺T-лімфоцитів у крові і реверсією шкірних туберкулінових реакцій. Проте в результаті цих же зрушень нерідко відзначаються і парадоксальні реакції у вигляді загострення ТБ процесу на тлі лікування. Вони відображають усунення анергії та нормалізацію імунного статусу хворих [197]. На практиці лікарі стикаються з дилемою відстрочення АРТ, щоб уникнути парадоксальних реакцій і побічних ефектів [198; 199].

Попри це, нині в Україні АРТ призначають усім хворим на ТБ незалежно від кількості CD4⁺T-лімфоцитів. В організації лікування хворих на ВІЛ/ТБ дотримуються таких підходів:

- лікування хворих на ВІЛ/ТБ розпочинають із призначення протитуберкульозної терапії;
- лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводять за тими ж схемами та тривалістю, що і у ВІЛ-негативних пацієнтів;
- якщо пацієнт уже отримує АРТ, її продовжують, а за необхідності – проводять корекцію лікування з урахуванням особливих ситуацій (сумісності антиретровірусних та антимікобактерійних препаратів і препаратів замісної підтримуючої терапії – ЗПТ);
- призначення АРТ усім хворим на ВІЛ/ТБ здійснюється незалежно від кількості CD4⁺T-лімфоцитів і підвищує ефективність лікування цих хворих;
- профілактичне лікування ко-тримоксазолом усіх хворих на ВІЛ/ТБ здійснюється незалежно від кількості CD4⁺T-лімфоцитів.

Після завершення основного курсу антимікобактерійної терапії (АМБТ) протирецидивне профілактичне лікування застосовується тільки:

- за необхідності призначення АРТ пацієнтам із вираженим імунодефіцитом;

□ при захворюванні на ВІЛ-інфекцію після вилікування ТБ.

Супровід пацієнтів із ВІЛ/ТБ включає постійний моніторинг за станом здоров'я пацієнта, забезпечення контролю під час отримання АМБТ на амбулаторному етапі із забезпеченням соціального супроводу, підготовку до АРТ, прийом АРТ, лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, а також запобігання їм, періодичне консультування, формування прихильності до лікування, психологічну та соціальну підтримку, забезпечення послідовності надання допомоги в повному обсязі (за потребою пацієнта) [200].

АРТ необхідно починати усім хворим на ВІЛ/ТБ, незалежно від кількості CD4⁺T-лімфоцитів якомога раніше (перші 2-8 тиж.). Якщо кількість CD4⁺T-лімфоцитів <50 кл./мм³, АРТ розпочинають негайно протягом перших 2 тиж. після призначення протитуберкульозного лікування. За наявності туберкульозного менінгіту початок АРТ слід відкласти до завершення інтенсивної фази терапії ТБ. На початку АРТ хворим, які отримують протитуберкульозне лікування, перевагу слід надавати ефавірензу, який призначають із двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Лікарі мають зважити ризики, які стосуються токсичності, побічних ефектів, синдрому відновлення функції імунної системи (СВІС), а також медикаментозну взаємодію. У пацієнтів із ТБ, які мають низький рівень CD4⁺T-лімфоцитів (<100 кл./мм³), АРТ покращує виживання. АРТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим хворим на МР ТБ, які потребують ПТП II ряду, незалежно від кількості CD4⁺T-лімфоцитів, причому починати цю терапію необхідно якомога раніше після початку протитуберкульозного лікування протягом перших 8 тиж.

ТБ, який виник на фоні АРТ без інших ознак імунодефіциту, не є критерієм неефективності лікування ВІЛ-інфекції. Схему АРТ змінювати недоцільно. Якщо пацієнт отримував схеми із застосуванням інгібіторів протеаз і на цьому фоні діагностовано ТБ, у схемах АМБТ рифампіцин слід замінити на рифабутин.

Після початку АРТ у деяких пацієнтів розвивається загострення симптомів і проявів чи рентгенологічна маніфестація ТБ, що зумовлено запальною реакцією

на мікобактерійну інфекцію через СВІС, що характеризується погіршенням/негативною динамікою існуючих або появою нових симптомів чи проявів хвороби, атиповою рентгенологічною картиною, та виникає після початку АРТ і не є результатом невдалого лікування чи іншого патологічного процесу. СВІС визначається як транзиторний синдром, але може тривати декілька місяців. За винятком тяжких випадків (прогресування туберкульозного менінгоенцефаліту і міліарного ТБ) розвитку СВІС, АРТ не слід переривати. Для СВІС характерно:

- очевидне прогресування ТБ;
- може виникати в цій же локалізації чи виникати в нових локалізаціях;
- може виникати в будь-який час після початку протитуберкульозного лікування;
- асоціація з початком чи продовженням АРТ.

Ведення випадку СВІС:

- необхідно виключити невдалий результат лікування, гіперчутливість до препаратів та інші опортуністичні інфекції;
- розглянути необхідність призначення глюкокортикостероїдів [201].

Таким чином, взаємини між туберкульозом і ВІЛ-інфекцією на клітинному рівні представляються дуже складними і недостатньо вивченими. Вимагають додаткових досліджень клініко-лабораторні, передусім імунологічні, аспекти розвитку туберкульозу як вторинного захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Вказане коло питань і зумовило необхідність проведення цього дисертаційного дослідження.

Резюме.

Із 33,2 млн людей, які живуть із ВІЛ, приблизно одна третина інфікована мікобактеріями туберкульозу. За оцінками ВООЗ, близько однієї четвертої (28 %) всіх смертей у зв'язку з ВІЛ пов'язано з туберкульозом.

В Україні захворюваність на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ в останні роки залишається приблизно на стабільному рівні, а смертність знижується. Однак при високій захворюваності на туберкульоз і на ВІЛ-інфекцію відзначається невисокий рівень ВІЛ-асоційованого туберкульозу. Згідно із законами передачі інфекційних захворювань, при такому рівні туберкульозу та ВІЛ-інфекції в Україні очікуваний показник захворюваності на ВІЛ-асоційований туберкульоз мав би у 2,5 разу перевищувати реальний показник. Це свідчить про значне недовиявлення поєднаного захворювання, що обумовлено відсутністю системи виявлення туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. Тому й прогноз відносно комбінованої патології ВІЛ/ТБ винятково несприятливий для України.

У рамках заходів з протидії цим захворюванням ВООЗ розробила політику в галузі надання комплексних послуг у зв'язку з ТБ і ВІЛ, спрямовану на зниження тягаря ТБ для людей, що живуть з ВІЛ, та тягаря ВІЛ для хворих на ТБ.

Питання патогенезу ТБ у ВІЛ-інфікованих, взаємодії на клітинному рівні складні й досі недостатньо вивчені. ВІЛ, як і МБТ, уражає всі органи і тканини людського організму, після інфікування може тривалий час перебувати в стадії латентного мікробізму за умови напруженості імунітету організму людини.

З прогресуванням ВІЛ-інфекції зменшується кількість і порушується функціональна активність CD4⁺T-лімфоцитів. У кістковому мозку посилюється синтез лімфоцитів і компенсаторно активується гуморальний імунітет. Хронічні хвороби або інфекції зумовлюють виснаження компенсаторних механізмів, унаслідок чого поступово знижується кількість лімфоцитів, ще більше порушується клітинний імунітет, а з порушенням функції В-лімфоцитів змінюється і гуморальна імунна відповідь.

Приєднання інтеркурентних захворювань у ВІЛ-інфікованих і хворих на ВІЛ-інфекцію залежить від стану клітинного і гуморального імунітету, рівня CD4⁺T-лімфоцитів, зниження якого до 300 кл./мм³ крові є визначальним фактором приєднання вторинної патології.

Наростання ураження імунної системи врешті-решт призводить до розвитку опортуністичних інфекцій. У цих умовах імунна система не може стримувати персистенцію МБТ, що і спричинює розвиток клінічних форм ТБ.

Розвиток активного ТБ у ВІЛ-інфікованих супроводжується підвищенням, а під час його лікування, навпаки, – зниженням концентрації вірусної РНК у крові. Вихід вірусу у кров зумовлений активацією лімфоцитів, що її спричинюють МБТ. Тому клінічні прояви ТБ і ВІЛ-інфекції на ранніх стадіях подібні. У ВІЛ-інфікованих захворювання на ТБ збільшує ступінь імунодефіциту, що призводить до приєднання інших опортуністичних хвороб.

З розвитком імунодефіциту змінюється й клінічна картина туберкульозу. Це пов'язано з тим, що в умовах зниження імунної відповіді не формується типова туберкульозна гранульома, МБТ легше поширюються на інші органи і системи. Тому у ВІЛ-позитивних пацієнтів з'являються первинні, позалегенові та генералізовані форми туберкульозу.

У ВІЛ-інфікованих рідше буває бактеріовиділення, тому необхідні більш чутливі методи діагностики для ідентифікації збудника. Враховуючи те, що ВІЛ-позитивні пацієнти є «малими» бактеріовиділювачами, найбільш ефективним методом діагностики є молекулярно-генетичні методи. ВООЗ рекомендує використовувати їх без попередньої бактеріоскопії, що прискорює і здешевлює діагностику ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, а також дозволяє виявити стійкість до рифампіцину в першу добу.

Від стану пригнічення імунітету значною мірою залежать і клініко-рентгенологічні прояви ТБ у ВІЛ-інфікованих. У міру зниження кількості CD4⁺T-лімфоцитів у крові (до 200 кл./мм³) разом з легеневиими ураженнями (чи замість них) все частіше починають виявлятися позалегенові локалізації ТБ. Міліарний

ТБ і менінгіт переважно розвиваються при кількості $CD4^+$ T-лімфоцитів близько 100 кл./мм^3 і нижче.

За даними рентгенографії органів грудної порожнини, туберкульозні зміни у ВІЛ-інфікованих (як і при первинному зараженні) відрізняються частішим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висипань, наявністю переважно інтерстиційних змін і утворенням плеврального випоту. У той же час у них достовірно рідше уражаються верхні відділи легень, не так часто формуються порожнини розпаду й ателектази.

Висока смертність хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз обумовлена як тяжкістю туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції так і несвоєчасним виявленням його генералізованих форм. Однією з причин затримки діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих є атиповий перебіг туберкульозу.

За останні роки різко змінилися підходи до призначення АРТ пацієнтам з ВІЛ/ТБ. Доведено, що призначення АРТ у перші 2-8 тиж. лікування туберкульозу значно підвищує шанси пацієнта на одужання. Нині в Україні АРТ призначають усім хворим на ТБ незалежно від кількості $CD4^+$ T-лімфоцитів.

За даними матеріалами опубліковано наукові праці автора [211; 218; 225].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана протягом 2019-2022 рр. на кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Відбір хворих, їх обстеження, спостереження в динаміці, клініко-лабораторні, імунологічні та серологічні обстеження здійснювали у Чернівецькому обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом (генеральний директор – В.М. Мочульський), а також на базі Чернівецького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Усі хворі обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [202]. Крім того, виконання роботи потребувало застосування й ряду інших методів дослідження. В усіх ВІЛ-інфікованих з уперше виявленим активним туберкульозом оцінювали вторинні захворювання та опортуністичні інфекції.

Крім цього, був здійснений аналіз медичних карт стаціонарного хворого з архіву обласного протитуберкульозного диспансеру м. Чернівці, з яких отримували інформацію про поєднання у часі клінічних, лабораторних показників, стадій ВІЛ-інфекції з даними дослідження імунного статусу з урахуванням віку пацієнта і тривалості періоду інфікування.

2.1. Характеристика обстежених пацієнтів

Під спостереженням перебувала 351 особа – 280 (79,8 %) чоловіків і 71 (20,2 %) жінка віком від 23 до 60 років. Середній вік становив $(38,8 \pm 1,2)$ року.

Усі пацієнти були піддані комплексному лабораторному обстеженню та розділені на такі групи.

- I. Неінфіковані ВІЛ (імунокомпетентні) особи з активним уперше виявленим туберкульозом – 76 пацієнтів (група ТБ).

- II. Неінфіковані ВІЛ (імунокомпетентні) особи з хронічним туберкульозом – 58 пацієнтів.
- III. ВІЛ-інфіковані з активним уперше виявленим туберкульозом – 155 хворих (група ВІЛ/ТБ). У середині групи ВІЛ/ТБ були виділені 3 підгрупи залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції:
- 1-а підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких на різних стадіях ВІЛ-інфекції (первинне захворювання) був виявлений ТБ – 72 пацієнти;
 - 2-а підгрупа – особи, в яких протягом декількох років до зареєстрованої ВІЛ-інфекції і часу гіпотетичного зараження (за епідеміологічним анамнезом) був діагностований ТБ, тобто первинним захворюванням був ТБ – 26 людей;
 - 3-я підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких захворювання були зареєстровані приблизно в один час і з'ясувати, яка недуга виявилася первинною, було неможливо – 57 осіб.
- IV. ВІЛ-інфіковані з хронічним туберкульозом – 62 хворих. Подібним чином усередині зазначеної групи виділили 3 підгрупи залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції:
- 1-а підгрупа – на фоні первинної ВІЛ-інфекції був виявлений хронічний ТБ – 10 пацієнтів;
 - 2-а підгрупа – на фоні первинного ТБ була зареєстрована ВІЛ-інфекція – 44 людини;
 - 3-я підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких захворювання були зареєстровані приблизно в один час і з'ясувати, яка недуга виявилася первинною, було неможливо – 8 осіб (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Кількість хворих (n) у групах за термінами ТБ-процесу

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ, n=217			ТБ-моноінфекція, n=134
	1-а підгрупа, n=82	2-а підгрупа, n=70	3-я підгрупа, n=65	
Уперше виявлений	72	26	57	76
Хронічний	10	44	8	58

2.2 Методи дослідження

Комплексне клініко-лабораторне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і захворювання, епідеміологічного анамнезу, об'єктивне обстеження, рентгенологічні методи дослідження, встановлення бактеріовиділення методом простої мікроскопії і через посів, імунологічні та вірусологічні тести.

2.2.1 Стандартні методи

1. Загальний аналіз крові визначали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ABX PENTRA 60 C+ (Horiba ABX, Франція) з підрахунком числа лейкоцитів (WBC), нейтрофілів (NEUT), лімфоцитів LYMPH), моноцитів (MONO), базофілів (BASO), еозинофілів (EO), еритроцитів (RBC), тромбоцитів (PLT), вмісту гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT), тромбокрити, середнього об'єму еритроцитів (MCV) і тромбоцитів (MPV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV).

2. Загальний аналіз сечі з оцінкою фізико-хімічних властивостей і дослідженням сечового осаду.

3. Біохімічний аналіз крові здійснювали на аналізаторі HITACHI-902 з використанням реагентів „BioSystems”. Біохімічне обстеження здійснювали за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора BTS-370 Plus CE

(BioSystems, Іспанія), що включало значення рівня глюкози, білірубину та його фракцій, активності АЛАТ, АсАТ, ЛДГ, загального білка та його фракцій, холестерину, сечовини та креатиніну, фібриногену, С-реактивного білка, електролітів.

4. Для верифікації опортуністичних інфекцій використовували серологічні маркери (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG, анти-EBV VCA-IgG, анти-TOX-IgM, анти-TOX-IgG, анти-CHLA-IgA, анти-CHLA-IgG), маркери вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV, анти-HCV-NS_{3,4}), які визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва „DiaSorin” (Італія) та „Діапроф-Мед” (Україна). Ці дослідження здійснювали в динаміці захворювання.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за загальноприйнятою поліпозиційною методикою огляду з використанням ультразвукової діагностичної системи Philips HD3 (Philips Ultrasound, Inc, США). Для візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору використовували конвексний датчик з частотою 3,5-5 МГц. Оцінювали розміри і структуру печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, біліарної і судинної системи печінки, а також нирок і лімфатичних вузлів.

2.2.2 Методи діагностики ВІЛ-інфекції

Первинне обстеження ВІЛ-інфікованих здійснювали при взятті їх на диспансерний облік згідно з КП № 580 від 12.12.2003 р.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та верифікували виявленням специфічних серологічних і молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Для попередньої діагностики ВІЛ-інфекції використовували імуноферментні тест-системи для виявлення комплексів антиген-антитіло в сироватці крові.

Нині стандартною процедурою лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції є виявлення антитіл до ВІЛ з подальшим підтвердженням їх специфічності в імунному блотингу.

Виявлення антитіл до ВІЛ включало 2 етапи. На першому етапі виявляли сумарний спектр антитіл до антигенів ВІЛ. На другому етапі підтверджували діагноз ВІЛ-інфекції виявленням специфічних антитіл методом ІФА (тест-системи „Labsistem”, Нідерланди) і протеїнів оболонки вірусу імунодефіциту людини 1 типу (gp 160, gp 120, gp 41, p 55, p 40, p 24, p 18, p 68, p 52, p 34) методом імунного блотингу (тест-системи: New Lav BLOT-1, Франція; Sanofi-Biorad, Франція).

Імуноферментний аналіз проводили в ліцензованій лабораторії Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Забір крові здійснювали з ліктьової вени в чисту суху пробірку в кількості 3-5 мл. Отриманий матеріал (цільну кров) доставляли в лабораторію, сироватку відокремлювали центрифугуванням.

Імуноферментну реакцію проводили з антигенами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціях, розташованих відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. В результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант – розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції.

При постановці ІФА у разі отримання позитивного результату аналіз проводився ще 2 рази (з тією ж сироваткою). При отриманні хоча б ще одного позитивного результату сироватка була направлена в референс-лабораторію.

У даний час для підтвердження специфічності первинного позитивного результату найчастіше використовується метод імунного блотингу – Western blot. Принцип методу полягає у виявленні антитіл до певних білків вірусу, іммобілізованих на мембрану нітроцелюлози. В організмі людини утворюються антитіла до ряду компонентів вірусу.

Суть методу імунного блотингу полягає в тому, що імуноферментну реакцію проводять не з сумішшю антигенів, а з антитілами ВІЛ, заздалегідь розділеними методом імунофорезу по фракціям, розташованим відповідно до молекулярної маси по поверхні мембрани нітроцелюлози. У результаті основні білки ВІЛ – носії антигенних детермінант розподілялися по поверхні у вигляді окремих смуг, які й виявляли при проведенні імуноферментної реакції:

Сироватки хворих, інфікованих ВІЛ, містять антитіла до наступних основних білків і глікопротеїнів: до структурних білків оболонки (env) – gp160, gp120, gp41, ядра (gag) – p17, p24, p55, а також ферментів вірусу (pol) – p31, p51, p66. Серед лабораторних методів, необхідних для встановлення специфічності реакції, найбільше визнання отримало виявлення антитіл до білків оболонки ВІЛ (gp41, gp120, gp160).

2.2.3 Методи діагностики туберкульозу

Діагноз ТБ встановлювали на підставі лабораторних даних (позитивна мікроскопія мокротиння на кислотостійкі бактерії – КСБ), клінічних (симптоми) та/або рентгенологічних, та/або морфологічних даних (біопсія ураженого органа).

Зокрема вдавалися до таких методів:

- ❖ збір скарг та анамнезу (контакт з хворими на ТБ, захворювання на ТБ в минулому, визначення факторів ризику ТБ);
- ❖ рентгенологічне/флюорографічне обстеження органів грудної порожнини у 2-х проєкціях (у разі відсутності рентгенограм), томографію легень за показаннями при підозрі на наявність деструкції в легенях за даними оглядової рентгенограми;
- ❖ проведення/скеровування на проведення КТ за показаннями (диференційна діагностика з іншими легневими захворюваннями, визначення щільності вогнищевих уражень легень, діагностика інтраторакального ТБ,

діагностика позалегенового туберкульозу (ПЗТБ), спірні питання щодо наявності патологічних змін на рентгенограмах/флюорограмах);

❖ дворазове дослідження мокротиння на КСБ методом мікроскопії мазка та дослідження мокротиння на рідке середовище – 1 зразок з проведенням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) 1-го ряду і 1 зразок – на щільне середовище та 1 зразок з проведенням ТМЧ на рідке середовище до ПТП I ряду;

❖ дослідження 2-х зразків мокротиння культуральним та молекулярно-генетичними методами: 1 зразок мокротиння для молекулярно-генетичного методу діагностики та посіву на рідке середовище з подальшим визначенням ТМЧ цими методами, а другий зразок мокротиння – на щільне середовище з ТМЧ до препаратів II ряду;

❖ при недоступності дослідження на рідке середовище проводили дворазове дослідження на щільне середовище з одноразовим визначенням ТМЧ до ПТП I та II ряду;

❖ направлення ВІЛ-інфікованих осіб, на молекулярно-генетичну діагностику ТБ і мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ);

❖ під час очікування результату молекулярно-генетичних тестів розпочинали заходи інфекційного контролю;

❖ молекулярно-генетичні дослідження для визначення комплексу *M. tuberculosis* проводили у пацієнтів з позитивними мазками мокротиння та у всіх ВІЛ-інфікованих;

❖ культуральні та молекулярно-генетичні дослідження для визначення комплексу *M. tuberculosis* у біопсійному матеріалі виконували тільки, якщо зразок не був поміщений у формалін або в інший консервант;

❖ матеріал на мікроскопічне та культуральне дослідження направляли на дослідження до початку лікування; в іншому разі зразки направляли не пізніше 7 діб від початку лікування;

- ❖ одержувати спонтанно виділене мокротиння; в іншому разі використовували індукцію мокротиння або бронхоальвеолярний лаваж;
- ❖ якщо були клінічні ознаки та симптоми ТБ, гістологічне підтвердження діагнозу ТБ – лікування розпочинали, не очікуючи результатів культурального дослідження. Для пацієнтів, у яких виявлені негативні результати культурального дослідження, продовжували стандартну рекомендовану схему лікування;
- ❖ гістологічне дослідження біопсійного матеріалу уражених органів на ТБ (лімфовузли; гній, який аспірований з лімфовузлів; плевральний біоптат; хірургічний зразок; матеріал, який узятий під контролем рентгенологічного обстеження);
- ❖ дослідження вищезазначеного біологічного матеріалу методом посіву на мікобактерії туберкульозу (МБТ);
- ❖ усім пацієнтам з ПЗТБ робили рентгенографію грудної порожнини, щоб виключити або підтвердити наявність супутнього ТБ органів дихання;
- ❖ діагноз ПЗТБ залишався у разі отримання негативних результатів культуральних та молекулярно-генетичних тестів (наприклад у плевральній рідині, лікворі та сечі). Клінічні ознаки та інші лабораторні результати, що відповідають туберкульозному менінгіту, були показаннями до лікування, навіть якщо результати зазначених досліджень були негативними, тому що можливі тяжкі наслідки для пацієнта;
- ❖ усім хворим на ТБ проводилося консультування та пропонувалося тестування на ВІЛ;
- ❖ у разі отримання позитивного мазка мокротиння на КСБ та/або даних про наявність у хворого ХР ТБ, пацієнт негайно ізолювався в окремому відділенні/палаті для хворих на заразну форму ТБ або у відділенні для лікування хворих на МР ТБ з дотриманням вимог інфекційного контролю;
- ❖ туберкулінодіагностика з використанням проби Манту (у разі доступності та за потреби – проби з квантіфероновим тестом, який призначено

для виявлення латентної туберкульозної інфекції, що визначається як стан стійкої імунної відповіді на *M. tuberculosis* без клінічно виявлених доказів активного захворювання на ТБ. Це дослідження є альтернативою пробі Манту, але проводиться *in vitro*. Основа тесту – виявлення специфічного гамма-інтерферону, що визначається тільки в людей, інфікованих *M. tuberculosis*).

Додатково, при потребі, здійснювали:

- ❖ фібробронхоскопію (при показаннях з проведенням браш або трансbronхіальної біопсії);
- ❖ торакоскопію (при показаннях з проведенням біопсії);
- ❖ трансторакальну біопсію легень;
- ❖ відкриту біопсію легень;
- ❖ біопсію інших уражених органів [203].

2.2.4 Методи імунологічних досліджень

Імунологічні дослідження включали визначення абсолютної кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів, $CD8^+$ Т-лімфоцитів методом проточної цитометрії на приладі Fac Calibur (Becton Dickenson, США) з використанням моноклональних антитіл Simultest ІМК Plus (Becton Dickenson, США). Вивчення сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІФН- γ , ІЛ-4, ФНП- α проводили методом ІФА.

Для вивчення продукції цитокінів периферичну кров забирали з ліктьової вени та інкубували в стерильній пробірці 1 год при кімнатній температурі та 1 год при температурі 4 °С. Потім, після центрифугування 3000 об./хв протягом 10 хв, збирали сироватку, яку заморожували і зберігали до тестування при -20 °С. Додатково мононуклеарні клітини (МНК) виділяли з гепаринізованої венозної крові шляхом її центрифугування в градієнті щільності фекол-верографіну, потім клітини культивували в кінцевій концентрації 10^6 кл/мл протягом 24 год в середовищі (4 мл середовища RPMI 1640 з 0,3 мг/мл L-глутаміну, 5 мМ HEPES-буфера і 100 мкг/мл гентаміцину) при температурі 37 °С

і концентрації CO₂ 5 %. Потім відбирали супернатанти і також зберігали отримані зразки при -20 °С. Вимірювання сироваткової концентрації та спонтанної продукції ЦК в супернатантах проводили за допомогою імуноферментного аналізу. В ході роботи використовували тест-системи «Вектор-Бест» з чутливістю від 0 до 5 пг/мл і динамічним діапазоном 0-1000 пкг/мл. Процедури визначення здійснювали відповідно до інструкцій, що додавалися. Облік результатів здійснювали на автоматичному спектрофотометрі «Multiscan» при довжині хвилі 450 нм. Сироваткову концентрацію цитокінів виражали в пкг/мл, рівень спонтанної продукції МНК – у пкг/мл/10⁶ МНК.

Для верифікації опортуністичних інфекцій використовували серологічні маркери (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-EBV VCA-IgG, IgM та IgG до токсоплазм), маркери вірусних гепатитів (HBsAg, анти-HBcor, анти-HCV), які визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва „DiaSorin” (Італія) та „Діапроф-Мед” (Україна).

Також здійснювали реакцію ГЧСТ-шкірної проби з туберкуліном 2 ТО, позитивною реакцією вважалася папула розміром більше 5 мм.

2.2.5 Визначення вірусного навантаження

Кількість ВІЛ у крові хворих (вірусне навантаження) визначали у лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом з використанням тест-систем на устаткуванні виробництва «Хофман Ля-Рош». При роботі з Amplicor HIV-1 MONITOR Test використовували технологію полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення дуже малої кількості генетичного матеріалу (РНК), що міститься у вірусах імунодефіциту людини. Концентрація вірусу описується як кількість копій в одному мілілітрі плазми крові (копій/мл). Рівень віремії може коливатися від 50 копій/мл до 20 млн копій/мл і вище.

Результати останніх досліджень дозволяють вважати, що концентрація вірусу ВІЛ впливає на ступінь ризику прогресування захворювання. Високі рівні

вмісту вірусу в плазмі крові ($>100\,000$ копій РНК в 1 мл плазми) свідчать про швидке прогресування у СНІД, незалежно від кількості $CD4^+$ Т-клітин.

2.3 Лікування хворих

ВААРТ проводили хворим у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності $CD4^+$ менше 350 в 1 мм^3 крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними „Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції” [204]. Обирали одну з таких схем:

1) азидотимідин + ламівудин + лопінавір/ритонавір;

2) азидотимідин + ламівудин + ефавіренз (ефавіренз виключали зі схеми за наявності в анамнезі епілепсії, психічних захворювань та жінкам дітородного віку (у такому разі заміняли його на невірапін), але призначали хворим на туберкульоз).

При організації лікування хворим на туберкульоз керувалися наказом МОЗ України від 25 лютого 2020 року № 530 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 6 жовтня 2021 № 2161) [205; 206].

Контрольоване лікування всім хворим на ТБ проводилося за інформованою згодою пацієнта з дотриманням вимог інфекційного контролю з метою запобігання подальшому розповсюдженню захворювання на ТБ та розвитку МР ТБ.

У стаціонарних умовах проводили лікування пацієнтам 1, 2 кат. в інтенсивну фазу (ІФ) основного курсу терапії. Призначали контрольовану хіміотерапію в інтенсивному режимі, яка включала 4 препарати щоденно протягом 2-3 міс., але не менше 60 та не більше 90 доз.

Пацієнтам 3 кат. лікування в стаціонарних умовах було можливим при наявності медичних показань (тяжкі супутні захворювання, непереносність ПТП).

У пацієнтів з підвищеним ризиком резистентності до антимікобактерійних препаратів ретельно контролювали динаміку та ефективність лікування. Якщо клінічного покращення не було, або якщо культури залишалися позитивними через максимум 90 доз стандартного лікування для 1-3 кат., встановлювали «невдачу лікування», здійснювали перереєстрацію хворого з переводом на індивідуальний режим з урахуванням даних ТМЧ від початку лікування, у т.ч. за 4 (ХР ТБ) кат.

Стаціонарне лікування тривало до припинення бактеріовиділення, що підтверджувалося методом мікроскопії мазка мокротиння.

Стандартизована терапія хворим на ТБ складалася з двох фаз: ІФ та підтримувальної фази (ПФ). Хворі при проведенні ІФ лікування отримували від 4 до 6 ПТП (залежно від категорії). На ПФ хворі отримували від 2 до 4 ПТП залежно від категорії.

1-й, 2-й, 3-й категорії хворих призначали:

ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол – 2-3 міс. (не менше 60 доз та не більше 90).

4-а (МР ТБ) категорія хворих отримувала:

5-6 ПТП згідно з даними ТМЧ протягом 8 міс.

Пацієнти приймали препарати за один прийом усередину із розрахунку відповідно до маси тіла під безпосереднім контролем.

2.4 Методи математично-статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel (2010); STATISTICA 10.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стьюдента, а при кількості спостережень менше 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей, або дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса [207]. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні. Розбіжності

вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для проведення кореляційного аналізу використовували ранговий метод Спірмена [208; 209]. Для характеристики варіаційного ряду використовували середню величину (M), помилку середньої величини (m), достовірність (p) і число досліджень (n).

Дані представлені у вигляді Me (IQR), де Me – медіана, IQR – інтерквартильний розмах. Поряд з визначенням середніх показників, враховували також середні квадратичні відхилення (σ), середні похибки різниці (m), ступінь достовірності (T), а також коефіцієнт кореляції (r).

Коефіцієнт кореляції враховували за формулою [210]:

$$r = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}, \quad (2.1)$$

де r – коефіцієнт кореляції;

x, y – ряди, що корелюються;

d_x – відхилення від середньої арифметичної першого ряду;

d_y – відхилення від середньої арифметичної другого ряду;

\sum – знак суми.

Коефіцієнт кореляції оцінювали за такою схемою: кореляція слабка при $r=0-0,3$ (прямий зв'язок), $0-(-0,3)$ (обернений зв'язок), середня при $r=0,31-0,69$ ($-0,31-(-0,69)$), сильна при $r=0,7-1,0$ ($-0,7-(-1,0)$).

Статистичні показники порівняння середніх арифметичних величин, що підтверджують достовірність відмінностей між ними, наведені в тексті.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОСІБ

3.1 Епідеміологічні та клінічні особливості ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом і при моноінфекції туберкульозу

Порівняли кількість хворих з уперше виявленим активним ТБ або зареєстрованими первинно-патологічними формами. Для цього з усіх зареєстрованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією (217 людей) і моноінфекцією ТБ (134 особи) для подальшого дослідження були виділені пацієнти з уперше виявленим активним туберкульозом.

У таблиці 3.1 наведено розподіл досліджених хворих за термінами ТБ-процесу. Встановили, що пацієнтів з уперше виявленим активним ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією було достовірно більше – $(71,4 \pm 3,1) \%$, ніж у групі з моноінфекцією ТБ – $(56,7 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,01$). А от хворих на хронічний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією виявилось суттєво менше – $(28,6 \pm 3,1) \%$, порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(43,3 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,001$).

При аналізі випадків діагностики ВІЛ-інфекції та туберкульозу (різних підгруп ВІЛ/ТБ) встановили, що до 2005 р. достовірно частіше реєструвалися пацієнти 2-ї підгрупи, тобто ті, в яких на тлі наявного ТБ сталося зараження ВІЛ порівняно з 1-ю і 3-ю підгрупою ($p < 0,05$).

З 2006 р. стабільно почала зростати кількість пацієнтів, у яких на тлі ВІЛ-інфекції приєднався ТБ, або зараження сталося приблизно одночасно (досягаючи максимальних цифр у 2015-2017 рр.). З 2008 р. й до сьогодні кількість пацієнтів 2-ї підгрупи достовірно зменшується ($p < 0,05$). Збільшення кількості пацієнтів 3-ї підгрупи у ці роки пояснювалося великим числом виявлення ВІЛ-інфікованих за епідеміологічними показаннями (табл. 3.2, рис. 3.1).

Тож на сьогодні усередині групи ВІЛ/ТБ достовірно більше пацієнтів, які належать до першої і третьої підгруп (де зараження ВІЛ сталося раніше або

zareєстровано одночасно – $(41,7 \pm 14,2)$ і $(50,0 \pm 14,4)$ % відповідно), порівняно з хворими 2-ї підгрупи, де ТБ був діагностований раніше – $(8,3 \pm 8,0)$ % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Розподіл хворих за термінами ТБ-процесу

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція	
	1-а підгрупа		2-а підгрупа		3-а підгрупа		всього			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%
Уперше виявлений	72	87,8± 3,6 ^{2,5}	26	37,1± 5,8 ^{1,3,5}	57	87,7± 4,1 ^{2,5}	155	71,4± 3,1 ⁵	76	56,7± 4,3 ¹⁻⁴
Хронічний	10	12,2± 3,6 ^{2,5}	44	62,9± 5,8 ^{1,3,5}	8	12,3± 4,1 ^{2,5}	62	28,6± 3,1 ⁵	58	43,3± 4,3 ¹⁻⁴
Всього	82	100,0	70	100,0	65	100,0	217	100,0	134	100,0

Примітка (тут і далі). Цифра у степені позначає підгрупу, з якою є достовірна різниця ($p < 0,05-0,001$).

Основну частину групи ВІЛ/ТБ склали пацієнти віком до 40 років – $(85,4 \pm 3,9)$ %, проти $(32,8 \pm 4,1)$ % хворих тільки на ТБ-моноінфекцію ($p < 0,001$). Навпаки, більшість хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції була віком старше 40 років – $(67,2 \pm 4,1)$ % проти $(13,4 \pm 2,3)$ % для асоційованої інфекції ($p < 0,001$). В окремих випадках у межах групи ВІЛ/ТБ виявлені статистично достовірні відмінності. Так, хворих до 30 років виявилось найбільше серед представників 3-ї підгрупи – $(70,7 \pm 5,6)$ % порівняно з $(40,2 \pm 5,4)$ і $(50,0 \pm 6,0)$ % осіб у 1-й і 2-й підгрупі відповідно ($P < 0,05-0,001$). Вік 30-39 років домінував у 1-й підгрупі – $(45,1 \pm 5,5)$ проти $(23,1 \pm 5,2)$ % пацієнтів 3-ї підгрупи ($p < 0,01$). Осіб віком старше 40 років було майже однаково найменше в усіх порівнюваних підгрупах (табл. 3.3).

За статевою ознакою пацієнти з ВІЛ/ТБ не відрізнялися від групи з ТБ-моноінфекцією. Так, в обох групах переважали чоловіки – $(78,8 \pm 2,8)$ % і

(81,3±3,4) % відповідно. Не виявлені відмінності і серед підгруп хворих на ВІЛ/ТБ (табл. 3.4, рис. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл ВІЛ-інфікованих за роками реєстрації

Роки реєстрації	1-а підгрупа		2-а підгрупа		3-я підгрупа	
	1		2		3	
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
2000-2004	0	0,0±0,0 ²	11	100,0±0,0 ^{1, 3}	0	0,0±0,0 ²
2005	0	0,0±0,0 ²	7	77,8±13,9 ^{1, 3}	2	22,2±13,9 ²
2006	1	12,5±11,7 ²	5	62,5±17,1 ¹	2	25,0±15,3
2007	2	18,2±15,0	4	36,4±14,5	5	45,5±11,6
2008	3	27,3±13,4	2	18,2±11,6	6	54,5±15,0
2009	5	31,3±11,6	3	18,8±9,3 ³	8	50,0±12,5 ²
2010	4	30,8±12,8	2	15,4±10,0 ³	7	53,8±13,8 ²
2011	5	33,3±12,2	2	13,3±8,8 ³	8	53,3±12,9 ²
2012	6	46,2±13,8 ²	1	7,7±7,4 ^{1, 3}	6	46,2±13,8 ²
2013	7	46,7±12,9 ²	2	13,3±8,8 ¹	6	40,0±12,6
2014	8	44,4±11,7	3	16,7±8,8	7	38,9±11,5
2015	18	47,4±8,1 ²	3	7,9±4,4 ^{1, 3}	17	44,7±8,1 ²
2016	9	42,9±10,8 ²	1	4,8±4,7 ^{1, 3}	11	52,4±10,9 ^{1, 2}
2017	8	42,1±11,3 ²	1	5,3±5,1 ^{1, 3}	10	52,6±11,5 ²
2018	8	50,0±12,5 ²	0	0,0±0,0 ^{1, 3}	8	50,0±12,5 ²
2019	8	53,3±12,9 ²	1	6,7±6,5 ^{1, 3}	6	40,0±12,6 ²
2020	6	46,2±13,8	0	0,0±0,0 ³	7	53,8±13,8 ²
2021	5	41,7±14,2 ²	1	8,3±8,0 ^{1, 3}	6	50,0±14,4 ²
Всього	105	38,0±2,9²	49	17,8±2,3^{1, 3}	122	44,2±3,0²

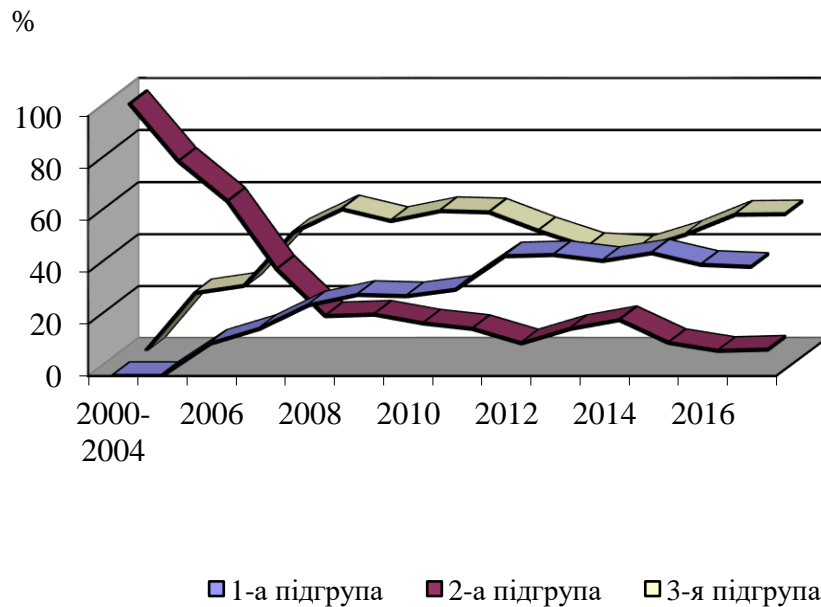


Рис. 3.1 – Розподіл підгруп ВІЛ/ТБ за роками реєстрації (%)

Таблиця 3.3 – Розподіл досліджених хворих за віком

Вік, років	ВІЛ/ТБ								ТБ- моноінфекція, n=134	
	1-а підгрупа, n=82		2-а підгрупа, n=70		3-я підгрупа, n=65		всього, n=217			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
до 30	33	40,2± 5,4 ^{3,5}	35	50,0± 6,0 ^{3,5}	46	70,7± 5,6 ^{1,2,5}	114	52,5± 3,4 ⁵	20	14,9± 3,1 ¹⁻⁴
30-40	37	45,1± 5,5 ^{3,5}	22	31,4± 5,5 ⁵	15	23,1± 5,2 ¹	74	34,1± 3,2 ⁵	24	17,9± 3,3 ^{1,2,4}
старше 40	12	14,6± 3,9 ⁵	13	18,6± 4,7 ^{3,5}	4	6,2± 3,0 ^{2,5}	29	13,4± 2,3 ⁵	90	67,2± 4,1 ¹⁻⁴

Таблиця 3.4 – Гендерний розподіл досліджених хворих

Стать	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція, n=134	
	1-а підгрупа, n=82		2-а підгрупа, n=70		3-я підгрупа, n=65		всього, n=217		абс. число	М%± m%
	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%		
чол.	63	76,8± 4,7	58	82,9± 4,5	50	76,9± 5,2	171	78,8± 2,8	109	81,3± 3,4
жін.	19	23,2± 4,7	12	17,1± 4,5	15	23,1± 5,2	46	21,2± 2,8	25	18,7± 3,4

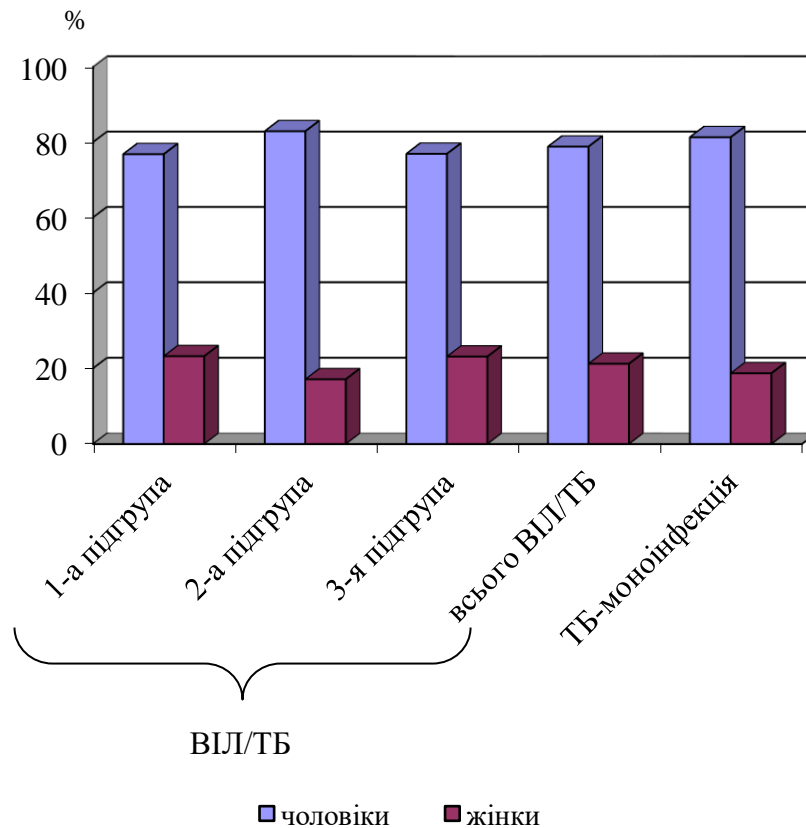


Рис. 3.2 – Розподіл хворих за статтю

Аналізуючи групи осіб з уперше виявленим туберкульозом, відзначили такі особливості. При дослідженні структури клінічних форм відзначено, що достовірно частіше порівняно з ТБ-моноінфекцією у ВІЛ-інфікованих діагностовано такі форми як інфільтративний ТБ – $(47,5 \pm 3,4) \%$ і $(35,8 \pm 4,1) \%$, казеозна пневмонія – $(7,4 \pm 1,8) \%$ і $(0,7 \pm 0,7) \%$, ФКТ – $(7,4 \pm 1,8) \%$ і $(2,2 \pm 1,3) \%$, дисемінований – $(13,4 \pm 2,3) \%$ і $(3,0 \pm 1,5) \%$, а також генералізований – $(3,7 \pm 1,3) \%$ і $(0,7 \pm 0,7) \%$ відповідно ($p < 0,05-0,001$). Така ж тенденція простежується в основному для першої і третьої підгруп пацієнтів з асоційованою інфекцією порівняно з моноінфекцією ($p < 0,05-0,01$). А от туберкульоза менш характерна для хворих на асоційовану інфекцію, ніж для хворих на ТБ-моноінфекцію, оскільки діагностується при ВІЛ/ТБ достовірно рідше – $(0,5 \pm 0,5) \%$ проти $(6,7 \pm 2,2) \%$ ($p < 0,01$). Циротичного ТБ серед вперше виявленої недуги не було. ФКТ достовірно частіше був встановлений у 2-й підгрупі осіб, порівняно з 1-ю і 3-ю підгрупами ВІЛ/ТБ, а також з хворими на ТБ-моноінфекцію ($p < 0,01$). Дисемінований ТБ чітко домінував у 1-й підгрупі пацієнтів – $(22,0 \pm 4,6) \%$, порівняно з усіма іншими порівнюваними особами ($p < 0,05-0,01$).

Варто відзначити, що єдиний випадок генералізованого ТБ в групі хворих, які не були інфіковані ВІЛ, встановлений у 20-річного чоловіка з бронхоектатичною хворобою, тобто на тлі суттєвого імунодефіциту іншої етіології.

Позалегеневий ТБ суттєво частіше діагностували поза ВІЛ-інфекцією – $(38,8 \pm 4,2) \%$ проти $(7,4 \pm 1,8) \%$ у ВІЛ-інфікованих ($p < 0,001$). Цей факт обумовлений передусім винятковою реєстрацією ТБ сечостатевої, а також кістково-суглобової системи у хворих на ТБ-моноінфекцію. Суттєвої різниці між іншими формами позалегеневого ТБ у представників порівнюваних груп і підгруп не було (табл. 3.5).

Вторинні захворювання реєстрували у $(30,9 \pm 3,1)$ % ВІЛ/ТБ і у жодного пацієнта з ТБ-моноінфекцією. Тенденцією до переважання інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій характеризувалися генералізований – $(62,5 \pm 17,1)$ % і позалегеновий ТБ – $(62,5 \pm 12,1)$ % порівняно з легеновими формами, однак, ймовірно, через недостатню кількість пацієнтів у групах ця

Таблиця 3.5 – Структура клінічних форм уперше виявленого ТБ у хворих з асоційованою інфекцією ВІЛ/ТБ

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція	
	1-а підгрупа		2-а підгрупа		3-я підгрупа		всього			
	1		2		3		4		5	
	абс.	М%±	абс.	М%±	абс.	М%±	абс.	М%±	абс.	М%±
	число	m%	Число	m%	число	m%	число	m%	число	m%
Вогнищевий	9	11,0± 3,5	11	15,7± 4,3	8	12,3± 4,1	28	12,9± 2,3	17	12,7± 2,9
Інфільтративний	37	45,1± 5,5	31	44,3± 5,9	35	53,8± 6,2 ⁵	103	47,5± 3,4 ⁵	48	35,8± 4,1 ^{3,4}
Казеозна пневмонія	6	7,3± 2,9 ⁵	3	4,3± 2,4	7	10,8± 3,8 ⁵	16	7,4± 1,8 ⁵	1	0,7± 0,7 ^{1,3,4}
Туберкульома	0	0,0± 0,0 ⁵	1	1,4± 1,4 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	1	0,5± 0,5 ⁵	9	6,7± 2,2 ^{1,4}
ФКТ	1	1,2± 1,2 ²	14	20,0± 4,8 ^{1,3,5}	1	1,5± 1,5 ²	16	7,4± 1,8 ⁵	3	2,2± 1,3 ^{2,4}
Дисемінований	18	22,0± 4,6 ^{2,3,5}	5	7,1± 3,1	6	9,2± 3,6	29	13,4± 2,3 ⁵	4	3,0± 1,5 ^{1,4}
Генералізований (більше 1 органу)	5	6,1± 2,6 ⁵	2	2,9± 2,0	1	1,5± 1,5	8	3,7± 1,3 ⁵	1	0,7± 0,7 ^{1,4}
Позалегеновий в т.ч.:	6	7,3± 2,9 ⁵	3	4,3± 2,4 ⁵	7	10,8± 3,8 ⁵	16	7,4± 1,8 ⁵	52	38,8± 4,2 ^{1,4}
плеврит	4	4,9± 2,4	1	1,4± 1,4	1	1,5± 1,5	6	2,8± 1,1	2	1,5± 1,1
менінгітит	1	1,2± 1,2	0	0,0± 0,0	1	1,5± 1,5	2	0,9± 0,6	0	0,0± 0,0

Продовження табл. 3.5

сечостатевої системи	0	0,0± 0,0 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	43	32,1± 4,0 ¹⁻⁴
периферичних і центральних лімфовузлів	1	1,2± 1,2	2	2,9± 2,0	5	7,7± 3,3	8	3,7± 1,5	4	3,0± 1,5
інші (кістки, бурсит)	0	0,0± 0,0	0	0,0± 0,0	0	0,0± 0,0	0	0,0± 0,0	3	2,2± 1,3
Разом	82	100,0	70	100,0	65	100,0	217	100,0	134	100,0

різниця не була достовірною ($p > 0,05$, табл. 3.6). Зазначена тенденція, очевидно, зумовлена відображенням суттєвішого імунodefіцитного стану в результаті тривалого впливу ВІЛ.

У 2-й підгрупі ВІЛ/ТБ частота реєстрації вторинних захворювань була суттєво нижчою – (17,1±4,5) %, ніж в 1-й – (34,1±5,2) % і 3-й – (41,5±6,1) % підгрупах ВІЛ/ТБ ($p < 0,05$).

Важливо, що зазначений результат вірогідно був зумовлений передусім за рахунок генералізованого і позалегенового ТБ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Реєстрація вторинних захворювань при різних формах ТБ на фоні ВІЛ-інфекції

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ							
	1-а підгрупа		2-а підгрупа		3-я підгрупа		всього	
	1		2		3		4	
	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%
Вогнищевий	4 (n=9)	44,4± 16,6	4 (n=11)	36,4± 14,5	4 (n=8)	50,0± 17,7	12 (n=28)	42,9± 9,4
Інфільтративний	10 (n=37)	27,0± 7,3	4 (n=31)	12,9± 6,0	10 (n=35)	28,6± 7,6	24 (n=103)	23,3± 4,2
Казеозна пневмонія	2 (n=6)	33,3± 19,2	0 (n=3)	0,0± 0,0	2 (n=7)	28,6± 17,1	4 (n=16)	25,0± 10,8
Туберкульоза	0 (n=0)	0,0± 0,0	0 (n=1)	0,0± 0,0	0 (n=0)	0,0± 0,0	0 (n=1)	0,0± 0,0

Продовження табл. 3.6

ФКТ	0 (n=1)	0,0± 0,0	4 (n=14)	28,6± 12,1	0 (n=1)	0,0± 0,0	4 (n=16)	25,0± 10,8
Дисемінований	4 (n=18)	22,2± 9,8 ²	0 (n=5)	0,0± 0,0 ^{1,3}	4 (n=6)	66,7± 19,2 ²	8 (n=29)	27,6± 8,3
Генералізований	4 (n=5)	80,0± 17,9 ²	0 (n=2)	0,0± 0,0 ¹	1 (n=1)	100,0	5 (n=8)	62,5± 17,1
Позалегеновий	4 (n=6)	66,7± 19,2 ²	0 (n=3)	0,0± 0,0 ^{1,3}	6 (n=7)	85,7± 13,2 ²	10 (n=16)	62,5± 12,1
Разом	28 (n=82)	34,1± 5,2²	12 (n=70)	17,1± 4,5^{1,3}	27 (n=65)	41,5± 6,1²	67 (n=217)	30,9± 3,1

Клінічні симптоми при ВІЛ/ТБ оцінювали ретроспективно за медичними картами стаціонарних хворих архіву госпітальної бази Чернівецького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру. Проаналізовано 112 історій хвороб пацієнтів з уперше виявленим активним ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією методом випадкової вибірки. Клінічні симптоми у хворих на ТБ-моноінфекцію оцінювали також ретроспективно за архівною документацією пацієнтів цього ж медичного закладу (без урахування дітей і пацієнтів, які були ушпиталені з метою диференційної діагностики). Проаналізовано 202 історії хвороб осіб з уперше виявленим активним ТБ методом випадкової вибірки. Загальноклінічне обстеження включало збір анамнезу хвороби і життя пацієнта, а також фізикальні методи. При опитуванні пацієнта приділяли увагу як типовим проявам загального інтоксикаційного синдрому (ступінь тяжкості при ушпиталенні, гарячка, пітливість, схуднення), так і локальним скаргам, що свідчать про ураження органів дихання (кашель, задишка, біль у грудях, кровохаркання). Досліджували регіонарні лімфовузли (локалізація, кількість, розмір, консистенція, болючість, рухливість). Оцінювали стан підшкірно-жирової клітковини з врахуванням втрати маси тіла від гіпотетичного часу можливого приєднання ТБ.

У більшості пацієнтів відзначали прояви загальноінтоксикаційного синдрому – стан середнього ступеня тяжкості, слабкість, підвищення

температури тіла, пітливість, схуднення. Та все ж у хворих на ВІЛ/ТБ, а також у представників 1-ї підгрупи слабкість реєструвалася достовірно частіше, ніж у групі хворих тільки на ТБ – $(92,0 \pm 2,6)$ і $(94,4 \pm 3,1)$ % проти $(84,7 \pm 2,5)$ % відповідно ($p < 0,05$, табл. 3.7). Такою ж закономірністю характеризувалося і співвідношення фебрильної гарячки – $(50,9 \pm 4,7)$ і $(55,6 \pm 6,8)$ % проти $(39,1 \pm 3,4)$ % відповідно ($p < 0,05$). Збільшення лімфовузлів, у т.ч. усіх груп, втрата у вазі більше 20 %, біль у грудній клітці, задишка у спокої, рясні хрипи в легенях, тяжкий ступінь при ушпиталенні найчастіше реєструвалися також у групі ВІЛ/ТБ а також у хворих 1-ї і 3-ї підгруп порівняно з 2-ю підгрупою і хворими

Таблиця 3.7 – Клінічні симптоми у хворих з уперше виявленим активним ТБ на фоні ВІЛ-інфекції та без неї

Симптом	ВІЛ/ТБ								ТБ- моноінфекція n=202	
	1-а підгрупа, n=54		2-а підгрупа, n=13		3-я підгрупа, n=45		всього n=112			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	М%± m%	абс. Число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%
Слабкість	51	94,4± 3,1 ⁵	11	84,6± 10,0	41	91,1± 4,2	103	92,0± 2,6 ⁵	171	84,7± 2,5 ^{1,4}
Субфебрилітет	17	31,5± 6,3	5	38,5± 13,5	15	33,3± 7,0	37	33,0± 4,4	81	40,1± 3,4
Фебрильна гарячка	30	55,6± 6,8 ⁵	5	38,5± 13,5	22	48,9± 7,5	57	50,9± 4,7 ⁵	79	39,1± 3,4 ^{1,4}
Пітливість	28	51,9± 6,8	7	53,8± 13,8	24	53,3± 7,4	59	52,7± 4,7	109	54,0± 3,5
Збільшення лімфовузлів	53	98,1± 1,9 ⁵	10	76,9± 11,7	44	97,8± 2,2 ⁵	107	95,5± 2,0 ⁵	137	67,8± 3,3 ^{1,3,4}
у т.ч. усіх груп	40	74,1± 6,0 ^{2,5}	5	38,5± 13,5 ^{1,3}	33	73,3± 6,6 ^{2,5}	78	69,6± 4,3 ⁵	78	38,6± 3,4 ^{1,3,4}
Втрата у вазі більше 20 %	18	33,3± 6,4 ⁵	2	15,4± 10,0	13	28,9± 6,8 ⁵	33	29,5± 4,3 ⁵	28	13,9± 2,4 ^{1,3,4}
Кашель	49	90,7± 4,0	12	92,3± 7,4	41	91,1± 4,2	102	91,1± 2,7	184	91,1± 2,0
Біль у грудній клітці	31	57,4± 6,7 ^{2,5}	3	23,1± 11,7 ¹	23	51,1± 7,5 ^{2,5}	57	50,9± 4,7 ⁵	78	38,6± 3,4 ^{1,3,4}

Продовження табл. 3.7

Задишка	38	70,4± 6,2 ^{2,5}	5	38,5± 13,5	31	68,9± 6,9 ^{2,5}	74	66,1± 4,5 ⁵	93	46,0± 3,5 ^{1,3,4}
Рясні хрипи в легенях	15	27,8± 6,1 ⁵	2	15,4± 10,0	13	28,9± 6,8 ⁵	30	26,8± 4,2 ⁵	20	9,9± 2,1 ^{1,3,4}
Ступінь тяжкості при ушпиталенні										
тяжкий	23	42,6± 6,7 ^{2,5}	2	15,4± 10,0	18	40,0± 7,3 ⁵	43	38,4± 4,6 ⁵	20	9,9± 2,1 ^{1,3,4}
середній	31	57,4± 6,7 ⁵	11	84,6± 10,0	27	60,0± 7,3 ⁵	69	61,6± 4,6 ⁵	182	90,1± 2,1 ^{1,3,4}
Кровохаркання	6	11,1± 4,3	1	7,7± 7,4	4	8,9± 4,2	11	9,8± 2,8 ⁵	7	3,5± 1,3 ⁴

на ТБ-моноінфекцію ($p < 0,05-0,01$). Так само достовірно частіше реєстрували кровохаркання у групі ВІЛ/ТБ порівняно з пацієнтами групи ТБ без ВІЛ ($p < 0,05$). А от за частотою пітливості й кашлю достовірних відмінностей між групами і підгрупами хворих не було. Отже, найбільш яскравою симптоматикою при ушпиталенні характеризувалися пацієнти 1-ї, 3-ї підгруп, а також усі хворі на ВІЛ/ТБ, що свідчить про пригнічення стану імунної системи зазначених осіб (табл. 3.7).

Також були проаналізовані рентгенологічні дані (табл. 3.8) у хворих на легеневий ТБ. З таблиці видно, що при поєднанні ВІЛ-інфекції та ТБ на рентгенограмі органів грудної порожнини не було змін достовірно частіше – (13,4±3,2) %, ніж у хворих тільки на ТБ – (0,0±0,0) % ($p < 0,05$). У жодного хворого тільки на ТБ, а також серед ВІЛ-інфікованих, в яких впродовж декількох років до ВІЛ-інфекції був діагностований ТБ (пацієнти 2-ї підгрупи), не реєстрували змін рентгенологічної картини. У 1-й (первинна ВІЛ-інфекція) і 3-й підгрупах пацієнтів, в яких уперше виявляли обидва захворювання одночасно, не було рентгенологічних проявів хвороби у (16,7±5,1) і (13,3±5,1) % відповідно (в обох випадках $p < 0,01$).

Таблиця 3.8 – Рентгенологічна характеристика поширеності ТБ легень процесу у вивчених групах хворих

Поширеність туберкульозного процесу на рентгенограмі ОГП	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція, n=202	
	1-а підгрупа, n=54		2-а підгрупа, n=13		3-я підгрупа, n=45		всього, n=112			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
Змін немає	9	16,7± 5,1 ⁵	0	0,0± 0,0	6	13,3± 5,1 ⁵	15	13,4± 3,2 ⁵	0	0,0± 0,0 ^{1, 3, 4}
Тотальні й субтотальні	30	55,6± 6,8	9	69,2± 12,8	23	51,1± 7,5	62	55,4± 4,7	115	56,9± 3,5
Частота деструкцій	15	27,8± 6,1 ⁵	4	30,8± 12,8	16	42,2± 7,4	35	31,3± 4,4 ⁵	87	43,1± 3,5 ^{1, 4}

Поширені ураження легень у трьох і більше частках встановлені майже з однаковою частотою у хворих на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією – (55,4±4,7) % і без неї – (56,9±3,5) %. Також не було достовірних відмінностей між групами ВІЛ/ТБ пацієнтів.

Деструктивні зміни в легенях виявлені достовірно частіше в імунокомпетентних хворих на ТБ – (43,1±3,5) % порівняно з ВІЛ-інфікованими особами – (31,3±4,4) % ($p < 0,05$). Така різниця в показниках, очевидно, пов'язана з неоднорідністю сукупності хворих на ВІЛ/ТБ: так, частота деструкцій була рідша у 1-й підгрупі – (27,8±6,1) % порівняно групою ТБ-моноінфекція ($p < 0,05$).

Проаналізували результати дослідження бактеріовиділення. Встановлено, що кількість позитивних результатів достовірно не відрізнялася між групами з асоційованою ВІЛ/ТБ і моноінфекцією ТБ (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Позитивні результати бактеріовиділення

ВІЛ/ТБ								ТБ-	
1-а підгрупа, n=82		2-а підгрупа, n=70		3-я підгрупа, n=65		всього, n=217		моноінфекція, n=134	
1		2		3		4		5	
абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
31	37,8± 5,4	24	34,3± 5,7	24	36,9± 6,0	79	36,4± 3,3	55	41,0± 4,2

При порівнянні медикаментозної стійкості до одного протитуберкульозного препарату достовірні відмінності спостерігалися між групою ВІЛ/ТБ – (15,5±3,9) %, 1-ю і 3-ю її підгрупами, де показники були вищі – (17,9±6,1) і (17,1±6,4) % відповідно, порівняно з хворими тільки на ТБ – (4,5±2,0) % ($p < 0,05$). За частотою полірезистентності та множинної медикаментозної стійкості суттєвих відмінностей між групами не було (табл. 3.10).

За даними нашого дослідження, летальність серед уперше виявлених хворих на ТБ-моноінфекцію і поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію достовірно відрізнялася і становила (7,9±1,9) і (23,2±4,0) % відповідно ($p < 0,05$). У 1-й і 3-й підгрупах ВІЛ/ТБ летальність виявилася значно вищою – (18,5±5,3) і (28,9±6,8) % відповідно, порівняно з хворими тільки на ТБ ($p < 0,05-0,01$, рис. 3.3).

Таблиця 3.10 – Резистентність до протитуберкульозних препаратів (n – кількість обстежених на резистентність)

Медикаментозна стійкість	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція, n=110	
	1-а підгрупа, n=39		2-а підгрупа, n=10		3-я підгрупа, n=35		всього, n=84			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
до одного препарату	7	17,9± 6,1 ⁵	2	20,0± 12,6	6	17,1± 6,4 ⁵	13	15,5± 3,9 ⁵	5	4,5± 2,0 ^{1, 3, 4}
полірезистентність	11	28,2± 7,2	1	10,0± 9,5	6	17,1± 6,4	18	21,4± 4,5	30	27,3± 4,2
множинна	16	43,6± 7,9	6	60,0± 15,5	18	51,4± 8,4	42	50,0± 5,5	65	59,1± 4,7

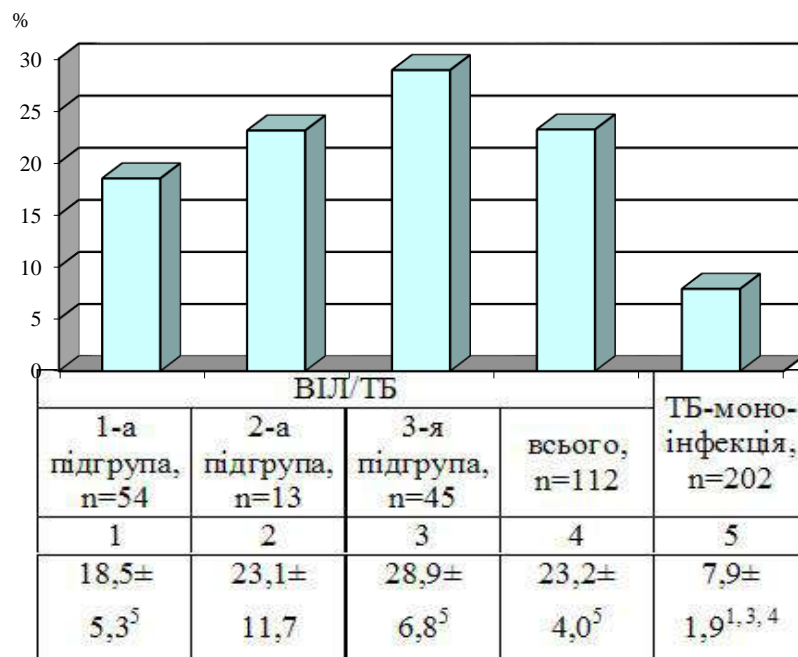


Рисунок 3.3 – Летальність у досліджених групах хворих

Проаналізували причини смерті ВІЛ/ТБ пацієнтів за формами ТБ (табл. 3.11). Для інфільтративного ТБ відсоток летальності виявився статистично вагомо вищим у групі ВІЛ/ТБ та 2-й і 3-й її підгрупах порівняно з хворими тільки на ТБ ($p < 0,01$). Смертей від вогнищевого ТБ, казеозної пневмонії, генералізованого і позалегеневого ТБ у разі ТБ-моноінфекції не було. Супутня ВІЛ-інфекція в усіх перерахованих формах ТБ призводила до поодиноких випадків загибелі пацієнтів: у 3 при казеозній пневмонії, 2 при генералізованому і ще 2 при позалегеновому ТБ. Тенденція до вищої летальності при ВІЛ-інфекції помітна, однак через обмежену кількість спостережень стверджувати про достовірну різницю між порівнюваними групами не можна.

Це й же аргумент стосується і хворих на інші форми ТБ, хоча привертає увагу тенденція до вищої летальності пацієнтів з ФКТ без супутньої ВІЛ-інфекції. Ймовірно, це зумовлено давністю ТБ і досить великою ураженістю легеневої тканини.

Таблиця 3.11 – Причини смерті хворих залежно від форми туберкульозу

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ								ТБ- моноінфекція	
	1-а підгрупа		2-а підгрупа		3-я підгрупа		всього			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%
Вогнищевий	1 (n=9)	11,1± 10,5	0 (n=11)	0,0± 0,0	0 (n=8)	0,0± 0,0	1 (n=28)	3,6± 3,5	0 (n=17)	0,0± 0,0
Інфільтратив- ний	8 (n=37)	21,6± 6,8	10 (n=31)	32,3± 8,4 ⁵	11 (n=35)	31,4± 7,8 ⁵	29 (n=103)	28,2± 4,4 ⁵	5 (n=48)	10,4± 4,4 ²⁻⁴
Казеозна пневмонія	1 (n=6)	16,7± 15,2	1 (n=3)	33,3± 27,2	1 (n=7)	14,3± 13,2	3 (n=16)	18,8± 9,8	0 (n=1)	0,0± 0,0
ФКТ	0 (n=1)	0,0± 0,0	1 (n=14)	7,1± 6,9	0 (n=1)	0,0± 0,0	1 (n=16)	6,3± 6,1	1 (n=3)	33,3± 27,2
Дисемінова- ний	6 (n=18)	33,3± 11,1	0 (n=5)	0,0± 0,0	2 (n=6)	33,3± 19,2	8 (n=29)	27,6± 8,3	1 (n=4)	25,0± 21,7

Продовження табл. 3.11

Генералізований	0 (n=5)	0,0± 0,0	1 (n=2)		1 (n=1)		2 (n=8)	25,0± 15,3	0 (n=1)	0,0± 0,0
Позалегеневий	1 (n=6)	16,7± 15,2	0 (n=3)	0,0± 0,0	1 (n=7)	14,3± 13,2	2 (n=16)	12,5± 8,3	0 (n=52)	0,0± 0,0
Разом	17 (n=82)	20,7± 4,5⁵	13 (n=70)	18,6± 4,7⁵	16 (n=65)	24,6± 5,3⁵	46 (n=217)	21,2± 2,8⁵	7 (n=134)	5,2± 1,9¹⁻⁴

У цілому хворі на ВІЛ/ТБ помирали достовірно частіше від пацієнтів з ТБ-моноінфекцією – (21,2±2,8) проти (5,2±1,9) % ($p<0,001$). Така ж закономірність стосується й усіх підгруп ВІЛ/ТБ порівняно з хворими тільки на ТБ: (20,7±4,5) % в осіб, у яких на фоні первинної ВІЛ-інфекції був діагностований ТБ (1-а підгрупа), (18,6±4,7) % пацієнтів, у яких на тлі первинного ТБ була зареєстрована ВІЛ-інфекція (2-а підгрупа) і (24,6±5,3) % серед ВІЛ-інфікованих, в яких обидва захворювання були зареєстровані приблизно в один час (3-я підгрупа) ($p<0,001$).

3.2 Імунологічні показники при ВІЛ/ТБ-асоціації та при моноінфекції туберкульозу

У цьому розділі роботи представлені результати порівняльного комплексного лабораторного обстеження, здійсненого у групах ВІЛ-інфікованих (n=155) та імунокомпетентних (n=76) пацієнтів з активним туберкульозом.

Основну частину досліджуваних хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію склали пацієнти віком до 40 років (середній вік $33,8 \pm 0,5$ року). Вік більшості хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції перевищував 40 років (середній вік $44,7 \pm 1,5$ року).

Між особами з поєднаною інфекцією і хворими тільки на ТБ виявлені статистично достовірні відмінності у вікових категоріях: до 29 років, від 30 до 39 років і старше 40 років (табл. 3.12). У віці до 30 років ВІЛ/ТБ пацієнтів було

Таблиця 3.12 – Розподіл досліджених хворих за віком

Вік, років	ВІЛ/ТБ								ТБ- моноінфекція, n=76	
	1-а підгрупа, n=72		2-а підгрупа, n=26		3-я підгрупа, n=57		всього, n=155			
	1		2		3		4		5	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
до 30	29	$40,3 \pm 5,8^{3,5}$	13	$50,0 \pm 9,8^5$	40	$70,2 \pm 6,1^{1,5}$	81	$52,3 \pm 4,0^5$	11	$14,5 \pm 4,0^{1-4}$
30-40	32	$44,4 \pm 5,9^{3,5}$	8	$30,8 \pm 9,1$	13	$22,8 \pm 5,6^1$	53	$34,2 \pm 3,8^5$	14	$18,4 \pm 4,4^{1,4}$
старше 40	11	$15,3 \pm 4,2^5$	5	$19,2 \pm 7,7^5$	4	$7,0 \pm 3,4^5$	21	$13,5 \pm 2,7^5$	51	$67,1 \pm 5,4^{1-4}$

($52,3 \pm 4,0$) %, хворих на ТБ – тільки ($14,5 \pm 4,0$) % ($p < 0,001$), у віці від 30 до 40 – ($34,2 \pm 3,8$) % і ($18,4 \pm 4,4$) % відповідно ($p < 0,01$). Осіб віком старше 40 років виявилось достовірно більше в групі з ТБ-моноінфекцією – ($67,1 \pm 5,4$) %, а з поєднаною патологією – тільки ($13,5 \pm 2,7$) % ($p < 0,001$). Між 1-ю і 3-ю підгрупами

ВІЛ/ТБ пацієнтів виявлені статистично достовірні відмінності лише в когортах до 40 років. Так, більшість хворих до 30 років належала до 3-ї підгрупи – (70,2±6,1) % проти (40,3±5,8) % у 1-й (p<0,01). Натомість представників 1-ї підгрупи у віці 30-40 років було достовірно більше, ніж 3-ї підгрупи – (44,4±5,9) % проти (22,8±5,6) % (p<0,01, табл. 3.12).

За статевим складом пацієнти з ВІЛ/ТБ не відрізнялися від групи з ТБ-моноінфекцією. Серед усіх хворих переважали чоловіки – (81,3±3,1) % у групі осіб з асоційованою інфекцією і (84,2±4,2) % у групі хворих на ТБ-моноінфекцію.

Не виявлено відмінностей і між підгрупами ВІЛ-інфікованих пацієнтів (табл. 3.13, рис. 3.4).

Порівняли показники CD4⁺T-лімфоцитів, CD8⁺T-лімфоцитів, індекс CD4⁺/CD8⁺ для груп з поєднаною інфекцією ВІЛ/ТБ і хворих на ТБ-моноінфекцію. Імунний статус досліджували в групі ВІЛ/ТБ пацієнтів у межах 3-6 міс. з часу встановлення діагнозу асоційованої інфекції. Середня кількість CD4⁺T-лімфоцитів була достовірно нижча у групі ВІЛ/ТБ – (389,1±24,5) кл./мм³, ніж у хворих тільки на ТБ – (542,2±27,4) кл./мм³ (p<0,001). Середня кількість CD8⁺T-лімфоцитів у групах з поєднаною і моноінфекцією не відрізнялася – (464,8±25,6) кл./мм³ і (426,9±24,9) кл./мм³ відповідно.

Таблиця 3.13 – Розподіл хворих за статтю

Стать	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція,	
	1-а підгрупа, n=72		2-а підгрупа, n=26		3-я підгрупа, n=57		всього, n=155		n=76	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
чол.	61	84,7± 4,2	23	88,5± 6,3	42	73,7± 5,8	126	81,3± 3,1	64	84,2± 4,2
жін.	11	15,3± 4,2	3	11,5± 6,3	15	26,3± 5,8	29	18,7± 3,1	12	15,8± 4,2

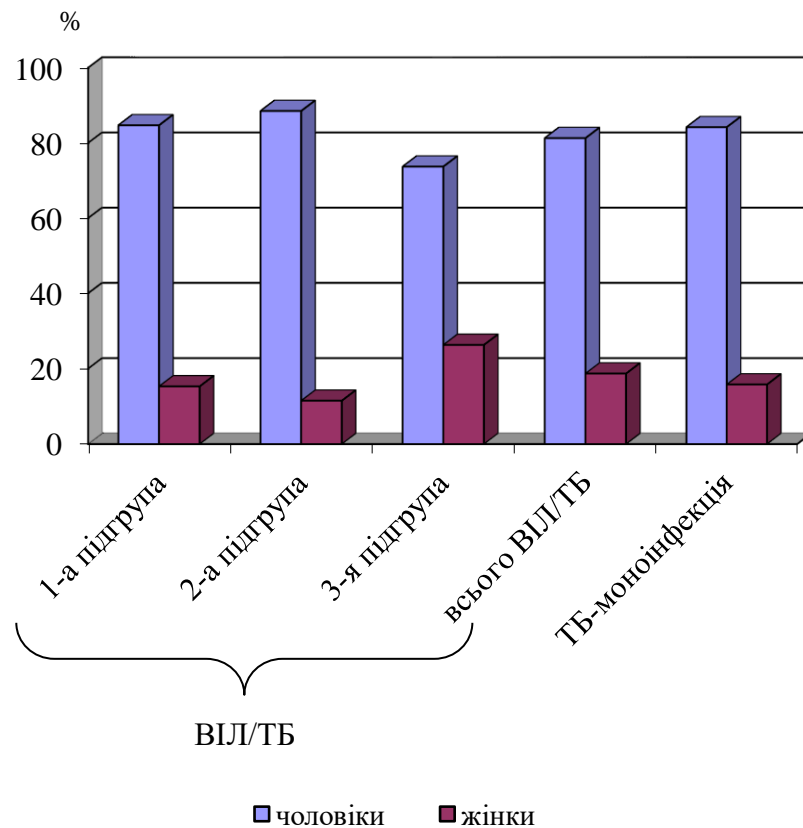


Рис. 3.4 – Розподіл хворих за статтю

При порівнянні показників $CD4^+$ T-лімфоцитів у хворих на первинний ТБ з поєднаною інфекцією в трьох підгрупах залежно від часу приєднання ТБ можна відзначити, що закономірності, характерні для усієї групи ВІЛ/ТБ простежуються і для усіх трьох підгруп порівняно з моноінфекцією ($p < 0,05-0,01$, табл. 3.14).

При порівнянні показників $CD8^+$ T-лімфоцитів у хворих на первинний ТБ з поєднаною інфекцією в трьох підгрупах залежно від часу приєднання ТБ можна відзначити, що найменша кількість клітин виявилася у 1-й підгрупі – $(378,5 \pm 18,2)$ кл./мм³, а найбільша в 2-й – $(526,7 \pm 32,6)$ кл./мм³ підгрупі ВІЛ-інфікованих. Однак у цілому середня кількість $CD8^+$ T-лімфоцитів у пацієнтів з моно-ТБ і поєднаною інфекцією не відрізнялася.

Індекс $CD4^+/CD8^+$ у хворих на асоційовану інфекцію, а також у кожній з трьох підгруп був статистично вагомо нижчим, ніж при ТБ-моноінфекції (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Показники CD4⁺, CD8⁺, індексу CD4⁺/CD8⁺ у групах досліджених хворих

Показ- ник	ВІЛ/ТБ								ТБ-	
	1-а підгрупа, n=72		2-а підгрупа, n=26		3-я підгрупа, n=57		всього, n=155		моноінфекція, n=76	
	1		2		3		4		5	
	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%	абс. число	М%± m%
CD4 ⁺	339,6±	19,5±	434,2±	33,7±	393,6±	20,6±	389,1±	24,6±	542,2±	38,0±
	23,3 ^{2,5}	0,7	25,8 ^{1,5}	0,9	24,3 ⁵	0,8	24,5 ⁵	0,8	27,4 ¹⁻⁴	1,0
CD8 ⁺	378,5±	22,6±	526,7±	28,5±	489,3±	25,4±	464,8±	25,5±	426,9±	24,7±
	18,2 ^{2,3}	0,9	32,6 ^{1,5}	1,0	26,1 ¹	0,9	25,6	0,9	24,9 ²	0,7
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	0,90±0,06 ⁵		0,82±0,08 ⁵		0,80±0,07 ⁵		0,84±0,07 ⁵		1,27±0,09 ¹⁻⁴	

Проаналізували показники CD4⁺Т-лімфоцитів для різних форм ТБ. При вогнищевому ТБ у пацієнтів групи з ВІЛ-інфекцією, в її підгрупах і хворих на ТБ-моноінфекцію відмінностей у рівні CD4⁺Т-лімфоцитів, CD8⁺Т-лімфоцитів не виявлено. При інфільтративному ТБ показники CD4⁺Т-лімфоцитів достовірно нижчі у хворих на ВІЛ/ТБ – (441,6±36,7) кл./мм³ порівняно з ТБ-моноінфекцією – (619,8±67,6, p<0,01). Така ж закономірність простежується і відносно усіх підгруп інфікованих ВІЛ+ТБ (p<0,05-0,01, табл. 3.15, рис. 3.5-3.9).

При казеозній формі достовірні відмінності спостерігалися стосовно CD8⁺Т-лімфоцитів. Так, у пацієнтів з ТБ-моноінфекцією цей показник був достовірно меншим, ніж у групі з ВІЛ-інфекцією – (279,6±40,3) кл./мм³ проти (404,9±43,6) кл./мм³ (p<0,01). Така ж закономірність була притаманна і відносно 3-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих порівняно з хворими на ТБ-моноінфекцію.

Таблиця 3.15 – Середня кількість CD4⁺ і CD8⁺ у групах досліджених хворих (кл./мм³)

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ								ТБ-моноінфекція, n=76	
	1-а підгрупа, n=72		2-а підгрупа, n=26		3-я підгрупа, n=57		всього, n=155			
	1		2		3		4		5	
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
Вогнищевий	447,6± 54,9	471,3± 34,8	556,4± 77,6	659,9± 89,2	439,8± 69,1	478,5± 67,3	481,3± 67,2	536,6± 63,8	648,3± 65,4	489,6± 67,6
n	13		4		7		24		8	
Інфільтративний	419,5± 52,0 ⁵	512,5± 25,5	444,0± 29,5 ⁵	567,0± 43,0	461,4± 28,7 ⁵	573,3± 21,6	441,6± 36,7 ⁵	550,9± 30,0	619,8± 67,6 ^{1,4}	492,9± 79,5
n	20		10		19		49		14	
Казеозна пневмонія	433,5± 36,5	340,0± 49,5	370,3± 32,7	344,8± 36,4	492,9± 28,3	529,8± 44,7 ⁵	432,2± 32,5	404,9± 43,6 ⁵	411,3± 58,5	279,6± 40,3 ^{3,4}
n	6		3		9		18		6	
ФКТ	155	340	560,0± 92,0 ³	584,5± 70,5 ³	247,8± 39,6 ^{2,5}	921,3± 87,3 ^{2,5}	320,9± 43,9 ⁵	615,3± 52,6 ⁵	473,2± 56,0 ^{3,4}	426,4± 70,8 ^{3,4}
n	1		2		3		6		12	
Дисемінований	208,3± 36,5	269,0± 38,3 ²	311,5± 39,0	410,0± 26,0 ^{1,5}	243,6± 43,9	291,7± 48,3	254,5± 39,8	323,6± 24,8 ⁵	337,4± 41,2	222,7± 26,8 ⁴
n	15		4		9		28		14	
Генералізований	145,6± 32,6	252,3± 25,3	423	403	120,0± 19,0	245,0± 20,0	229,5± 17,2	300,1± 15,1	337,0± 80,0	208,5± 66,5
n	6		1		4		11		4	
Позалегеневий	252,8± 33,1	339,2± 35,3	218,7± 0,0	252,0± 0,0	207,9± 42,0	356,7± 36,9	226,5± 25,0	316,0± 24,1	360,3± 77,2	248,2± 31,5
n	11		2		6		19		18	
Плеврит	378,5± 22,5	511,0± 35,0 ³	254	263	252,0± 84,5	279,5± 76,0 ¹	294,8± 32,1	351,2± 37,0	541,2± 154,2	403,6± 57,8
n	4		1		2		7		8	
Менінгіт	156,3± 33,3	261,6± 34,5			134,0	255,0	96,8± 11,1	172,2± 96,5		
n	3		0		1		4		0	
Периферичних і центральних лімфовузлів	223,6± 43,4	245,0± 36,4 ³	402,0	493,0	237,8± 41,6	535,7± 34,6 ¹	287,8± 28,3 ⁵	424,6± 23,7	539,6± 77,4 ⁴	341,1± 36,8
n	4		1		3		8		10	

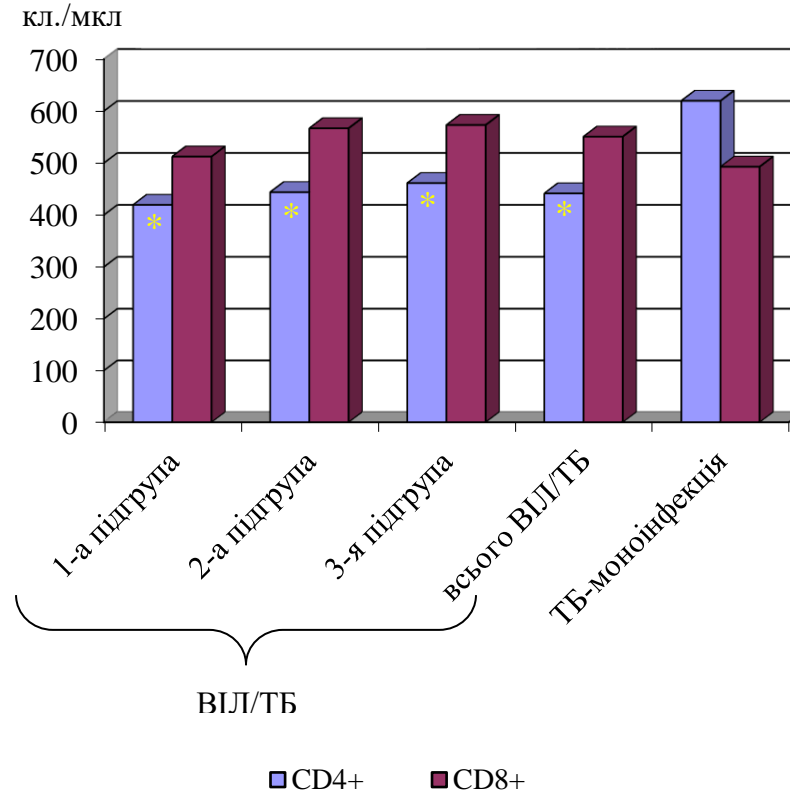


Рис. 3.5 – Середня кількість CD4⁺ і CD8⁺ при інфільтративній формі ТБ.
Примітка (тут і на рис. 3.6-3.9, 3.11). * – достовірна різниця порівняно з групою хворих на ТБ-моноінфекцію (p<0,05-0,01)

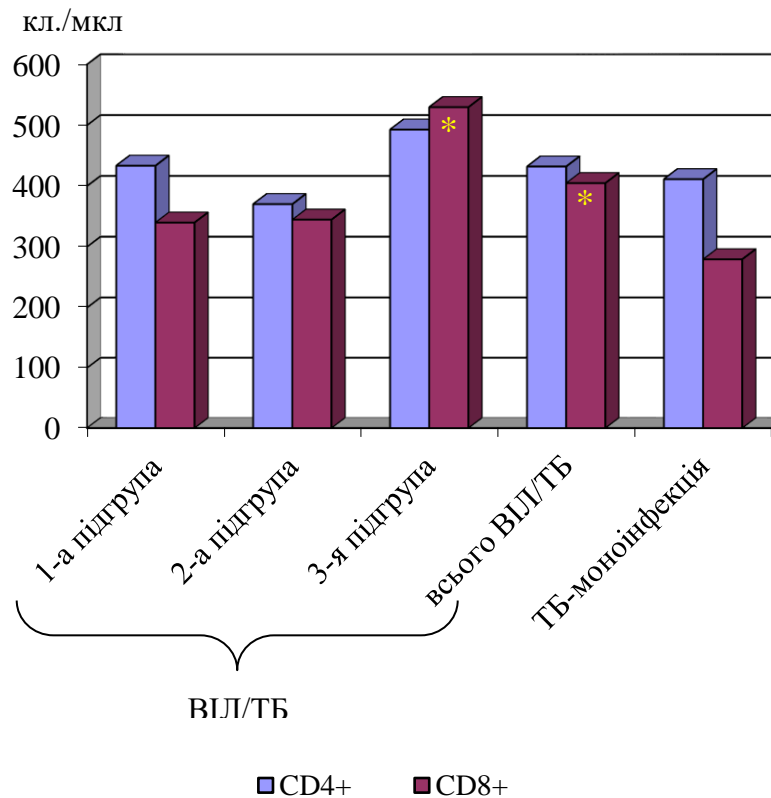


Рис. 3.6 – Середня кількість CD4⁺ і CD8⁺ при казеозній пневмонії

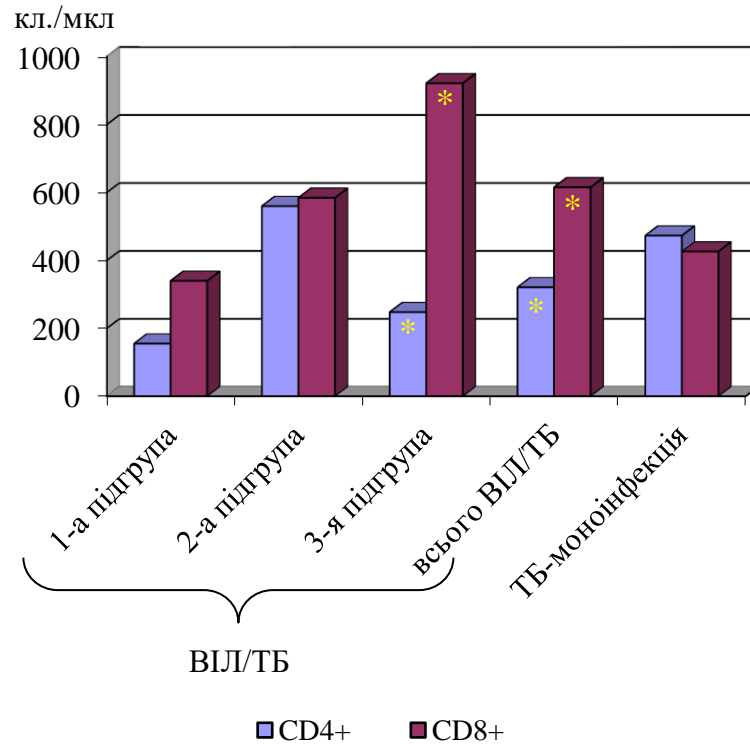


Рис. 3.7 – Середня кількість CD4⁺ і CD8⁺ при ФКТ

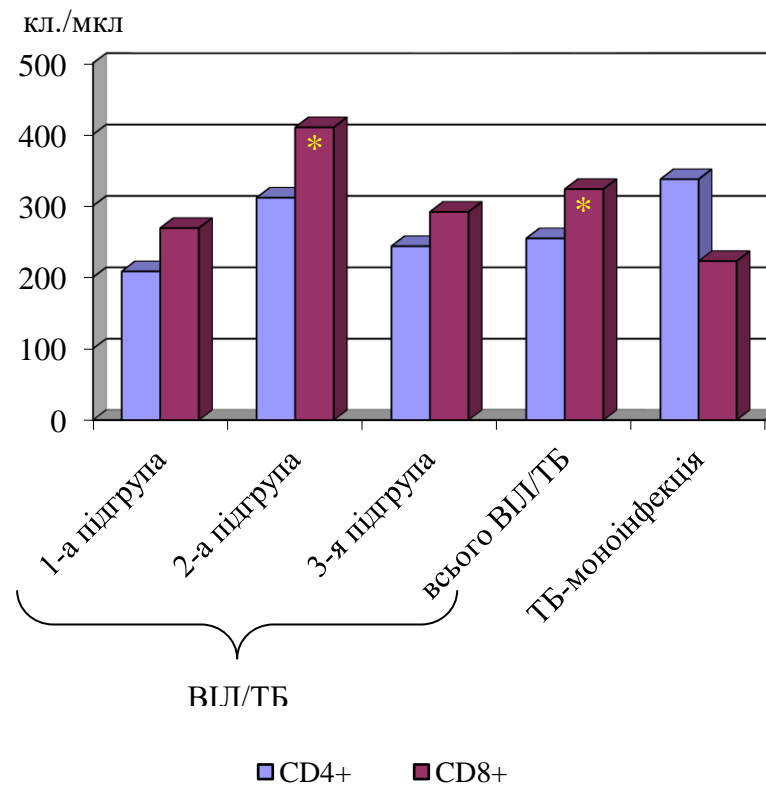


Рис. 3.8 – Середня кількість CD4⁺ і CD8⁺ при дисемінованій формі ТБ

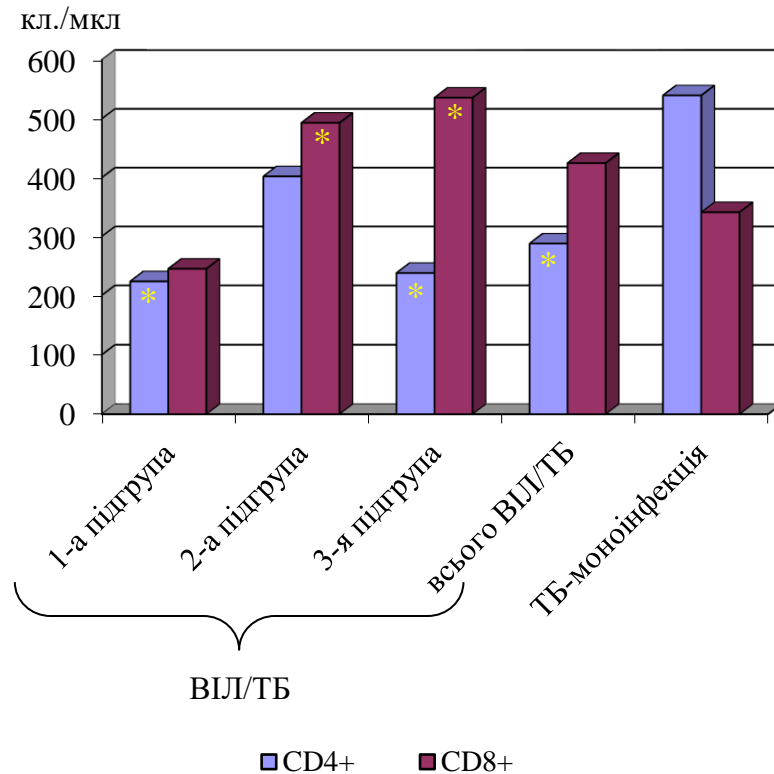


Рис. 3.9 – Середня кількість $CD4^+$ і $CD8^+$ при ТБ периферичних і центральних лімфовузлів

При ФКТ визначали достовірно меншу кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у групі осіб з поєднанням ВІЛ-інфекції і ТБ – $(320,9 \pm 43,9)$ кл./мм³ порівняно з групою хворих тільки на ТБ – $(473,2 \pm 56,0)$ кл./мм³ ($p < 0,05$). А от рівень $CD8^+$ Т-лімфоцитів був достовірно вищим при супутній ВІЛ-інфекції – $(615,3 \pm 52,6)$ кл./мм³ порівняно з хворими тільки на ТБ – $(236,4 \pm 70,8)$, $p < 0,001$). Ці ж закономірності були справедливими і для 3-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих.

Середня кількість $CD8^+$ Т-лімфоцитів у хворих на асоційовану інфекцію з дисемінованим ТБ була суттєво вища, порівняно з групою ТБ-моноінфекції – $(323,6 \pm 24,8)$ кл./мм³ проти $(222,7 \pm 26,8)$ кл./мм³ ($p < 0,01$).

У структурі позалегеневого ТБ привертає увагу той факт, що у пацієнтів з ВІЛ/ТБ не було таких форм як ТБ сечостатевої системи, кісток і зв'язок. При ТБ периферичних і центральних лімфовузлів на фоні ВІЛ-інфекції рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів був значущо нижче зазначеного показника тільки при ТБ – $(287,8 \pm 28,3)$ кл./мм³ проти $(539,6 \pm 77,4)$ кл./мм³ ($p < 0,001$, табл. 3.15, рис. 3.5-3.9).

Проаналізували результати дослідження рівня цитокінів – сироваткову концентрацію і спонтанну продукцію ІЛ-4, ІФН- γ , ФНП- α у групах ВІЛ/ТБ і хворих тільки на ТБ. Одномоментно із дослідженням рівня цитокінів визначали ще й навантаження ВІЛ у хворих з різними формами ТБ.

Відмінності спостерігалися при різних формах ТБ. Так, при вогнищевому ТБ сироваткова концентрація ІЛ-4 була вища при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції, ніж при ТБ-моноінфекції – $(2,8 \pm 1,2)$ пг/мл проти $(1,5 \pm 0,2)$ пг/мл ($p < 0,05$), а сироваткова концентрація ІФН- γ нижча – $(24,2 \pm 8,9)$ пг/мл проти $(50,6 \pm 9,4)$ пг/мл ($p < 0,05$). ВН ВІЛ було найнижчим – (33115 ± 9896) коп./мл, табл. 3.16).

При інфільтративному ТБ у групі з поєднаною інфекцією сироваткова концентрація ІЛ-4 достовірно перевищувала показник при ТБ-моноінфекції – $(3,8 \pm 0,7)$ пг/мл проти $(1,5 \pm 0,3)$ пг/мл ($p < 0,05$). При цьому вірусне навантаження було досить високим – (201834 ± 53984) коп./мл (високе ВН вважається при рівні > 100 тис. коп./мл).

Для казеозної пневмонії спонтанна продукція ІЛ-4 була вища – $(7,1 \pm 1,0)$ пг/мл/ 10^6 у групі ВІЛ/ТБ порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(3,2 \pm 0,6)$ пг/мл/ 10^6 ($p < 0,05$), а спонтанна продукція ІФН- γ також перевищувала відповідний показник у хворих тільки на ТБ – $(90,7 \pm 32,6)$ пг/мл/ 10^6 проти $(7,3 \pm 1,1)$ пг/мл/ 10^6 ($p < 0,001$). ВН ВІЛ утримувалося на помірному рівні – (92450 ± 22890) коп./мл.

У разі ФКТ рівень сироваткової концентрації ІЛ-4 у групі ВІЛ/ТБ становив $(3,2 \pm 0,9)$ пг/мл, що значно перевищувало цей показник у хворих тільки на ТБ – $(1,5 \pm 0,3)$ пг/мл ($p < 0,05$), а сироваткова концентрація ІФН- γ також була достовірно вищою – $(177,6 \pm 40,2)$ пг/мл проти $(14,6 \pm 2,7)$ пг/мл ($P < 0,001$). ВН ВІЛ залишалося помірно підвищеним – (94880 ± 18472) коп./хв.

Таблиця 3.16 – Рівні ІЛ-4, ІФН-γ і ВН (для ВІЛ+) у групах ВІЛ/ТБ і ТБ залежно від форми туберкульозу

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ, n=155					ТБ-моноінфекція, n=76			
	ІЛ-4		ІФН-γ		ВН, коп./мл	ІЛ-4		ІФН-γ	
	сиров., пг/мл	спонт., пг/мл/10 ⁶	сиров., пг/мл	спонт., пг/мл/10 ⁶		сиров., пг/мл	спонт., пг/мл/10 ⁶	сиров., пг/мл	спонт., пг/мл/10 ⁶
	1-1	1-2	1-3	1-4		2-1	2-2	2-3	2-4
1. Вогнищевий	2,8±1,2 ²⁻¹	14,5±6,3	24,2±8,9 ²⁻³	0	33115±9896 2, 3, 4, 5, 6, 7	1,5±0,2 ¹⁻¹	12,8±7,2	50,6±9,4 ¹⁻³	41,7±10,4
n	24					8			
2. Інфільтративний	3,8±0,7 ²⁻¹	3,6±0,4	137,7±29,8	93,9±24,5	201834±53984 1, 3, 4, 5, 6, 7	1,5±0,3 ¹⁻¹	3,4±0,4	111,6±21,1	123,6±14,7
n	49					14			
3. Казеозна пневмонія	1,7±0,4	7,1±1,0 ²⁻²	204,5±58,4	90,7±32,6 ²⁻⁴	92450±22890 1, 2, 5, 6, 7	1,4±0,4	3,2±0,6 ¹⁻²	183,7±42,9	7,3±1,1 ¹⁻⁴
n	18					6			
4. ФКТ	3,2±0,9 ²⁻¹	3,7±0,8	177,6±40,2 ²⁻³	6,7±1,9	94880±18472 1, 2, 5, 6, 7	1,5±0,3 ¹⁻¹	3,5±0,7	14,6±2,7 ¹⁻³	8,2±2,0
n	6					12			
5. Дисемінований	1,8±0,5	4,1±0,9	126,5±21,3	16,9±3,4 ²⁻⁴	635262±147254 1, 2, 3, 4	1,6±0,2	3,9±0,7	104,8±19,5	4,2±0,7 ¹⁻⁴
n	28					14			
6. Генералізований	2,7±0,7 ²⁻¹	2,8±0,9	223,6±62,3 ²⁻³	0	963482±92114 1, 2, 3, 4	1,2±0,2 ¹⁻¹	3,2±1,0	18,8±3,0 ¹⁻³	4,6±0,8
n	11					4			
7. Позалегеневий	1,8±0,3	3,2±0,8	286,1±70,8 ²⁻³	24,4±6,3	726130±99183 1, 2, 3, 4	2,1±0,5	5,1±1,9	71,7±8,2 ¹⁻³	19,8±5,2
n	19					18			
Разом	2,5±0,6	5,6±1,6	168,6±41,7²⁻³	33,2±9,8	392450±63399	1,5±0,3	5,0±1,8	79,4±15,3¹⁻³	29,9±5,0

Примітка. Надрядкові цифри у колонці ВН вказують на достовірну різницю (p<0,001) між формами ТБ, позначеними цифрами від 1 до 7.

Для дисемінованого ТБ достовірних відмінностей за рівнем ІЛ-4 у порівнюваних групах не було. А от спонтанна продукція ІФН- γ у хворих на асоційовану інфекцію становила $(16,9 \pm 3,4)$ пг/мл/ 10^6 , що суттєво перевищувало цей показник при ТБ-моноінфекції – $(4,2 \pm 0,7)$ пг/мл/ 10^6 ($p < 0,001$). Вірусне навантаження ВІЛ реєструвалося на дуже високому рівні – (635262 ± 147254) коп./мл.

При генералізованом ТБ рівні сироваткової концентрації ІЛ-4 та ІФН- γ були статистично вагомо вищими у групі ВІЛ/ТБ – $(2,7 \pm 0,7)$ пг/мл і $(223,6 \pm 62,3)$ пг/мл порівняно з моноінфекцією – $(1,2 \pm 0,2)$ пг/мл і $(18,8 \pm 3,0)$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно). Спонтанна продукція ІФН- γ в усіх пацієнтів групи ВІЛ/ТБ не визначалася, а у хворих на ТБ-моноінфекцію зберігалася на низькому рівні – $(4,6 \pm 0,8)$ пг/мл. Вірусне навантаження фіксували на найвищому рівні – (963482 ± 92114) коп./мл.

Для позалегеневого ТБ визначалися достовірні відмінності між групою ВІЛ/ТБ і ТБ-моноінфекцією за рівнем сироваткової концентрації ІФН- γ – його рівень був значно вищим у групі ВІЛ/ТБ – $(286,1 \pm 70,8)$ пг/мл порівняно з групою хворих тільки на ТБ – $(71,7 \pm 8,2)$ пг/мл ($p < 0,001$). ВН ВІЛ також було дуже високим при цій формі поєданого ТБ – (726130 ± 99183) коп./мл.

У цілому рівні ІЛ-4 як у сироватці крові, так і при спонтанній продукції демонстрували лише тенденцію до зростання у групі ВІЛ/ТБ, порівняно з групою хворих тільки на ТБ. Сироваткова концентрація ІФН- γ була достовірно вищою у групі ВІЛ/ТБ, ніж при моноінфекції ТБ – $(168,6 \pm 41,7)$ пг/мл проти $(79,4 \pm 15,3)$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$, табл. 3.16).

Досліджені сироваткова концентрація і спонтанна продукція ФНП- α у групах ТБ і ВІЛ/ТБ. Виявлені достовірні відмінності між рівнем фактора некрозу пухлини- α у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих тільки на ТБ. Так, при вогнищевому, інфільтративному, фіброзно-кавернозному і генералізованому ТБ в асоціації з ВІЛ-інфекцією сироваткова концентрація ФНП- α статистично вагомо перевищувала відповідний показник при ТБ-моноінфекції ($p < 0,05-0,001$). У разі казеозної

пневмонії спонтанна продукція ФНП- α у групі ВІЛ/ТБ становила $(181,0 \pm 62,2)$ пг/мл/ 10^6 , достовірно перевищуючи досліджуваний рівень у хворих тільки на ТБ – $(11,3 \pm 1,5)$ пг/мл/ 10^6 ($p < 0,001$, табл. 3.17).

Таблиця 3.17 – Рівень ФНП- α у хворих на ВІЛ/ТБ і ТБ

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ		ТБ-моноінфекція	
	ФНП- α		ФНП- α	
	сироватковий, пг/мл	спонтанний, пг/мл/ 10^6	сироватковий, пг/мл	спонтанний, пг/мл/ 10^6
	1-1	1-2	2-1	2-2
Вогнищевий	$22,6 \pm 4,3^{2-1}$	$209,2 \pm 76,3$	$5,3 \pm 1,0^{1-1}$	$60,9 \pm 13,2$
n	24		8	
Інфільтративний	$40,5 \pm 7,7^{2-1}$	$43,5 \pm 20,2$	$6,5 \pm 1,3^{1-1}$	$7,1 \pm 3,4$
n	49		14	
Казеозна пневмонія	$20,2 \pm 4,4$	$181,0 \pm 62,2^{2-2}$	$9,9 \pm 2,7$	$11,3 \pm 1,5^{1-2}$
n	18		6	
ФКТ	$46,4 \pm 8,1^{2-1}$	$47,9 \pm 22,7$	$4,3 \pm 0,8^{1-1}$	$4,5 \pm 2,2$
n	6		12	
Дисемінований	$20,8 \pm 6,9$	$25,1 \pm 10,7$	$6,6 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,7$
n	28		14	
Генералізований	$32,7 \pm 6,2^{2-1}$	$40,6 \pm 19,2$	$4,1 \pm 0,8^{1-1}$	$11,3 \pm 7,0$
n	11		4	
Позалегеневий	$23,3 \pm 7,3$	$31,1 \pm 18,5$	$9,1 \pm 1,9$	$9,8 \pm 3,6$
n	19		18	
Разом	$29,5 \pm 6,4^{2-1}$	$82,6 \pm 32,8^{2-2}$	$6,5 \pm 1,4^{1-1}$	$16,1 \pm 4,7^{1-2}$
n	155		76	

У цілому кількість сироваткової концентрації і спонтанної продукції ФНП- α була вища у групі пацієнтів з комбінованою інфекцією – $(29,5 \pm 6,4)$ пг/мл і $(82,6 \pm 32,8)$ пг/мл/ 10^6 порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(6,5 \pm 1,4)$ пг/мл і $(16,1 \pm 4,7)$ пг/мл/ 10^6 (в обох випадках $p < 0,001$, табл. 3.17).

Таким чином у міру прогресування ВІЛ-інфекції (зниження кількості CD4⁺Т-лімфоцитів і наростання вірусного навантаження ВІЛ) спостерігається збільшення сироваткового вмісту ІФН- γ та ФНП- α , що, ймовірно, свідчить про зменшення числа протизапальних Т-регуляторних клітин, або про зниження їх супресорної активності.

У ході кореляційного аналізу отриманих даних стосовно рівня цитокінів, CD4⁺T-лімфоцитів, вірусного навантаження (застосовували параметричний аналіз Пірсена і непараметричний Спірмена) у групі ВІЛ/ТБ встановлена наявність:

- середньої сили зворотного зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ (коефіцієнт кореляції $r=-0,36$, рівень достовірності $p<0,05$);
- слабкого зворотного зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=-0,29$, $p<0,05$);
- слабкого прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=0,25$, $p<0,05$);
- середньої сили прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=0,38$, $p<0,05$);
- середньої сили зворотної залежності між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і рівнем вірусного навантаження ($r=-0,44$, $p<0,01$) (рис. 3.10).

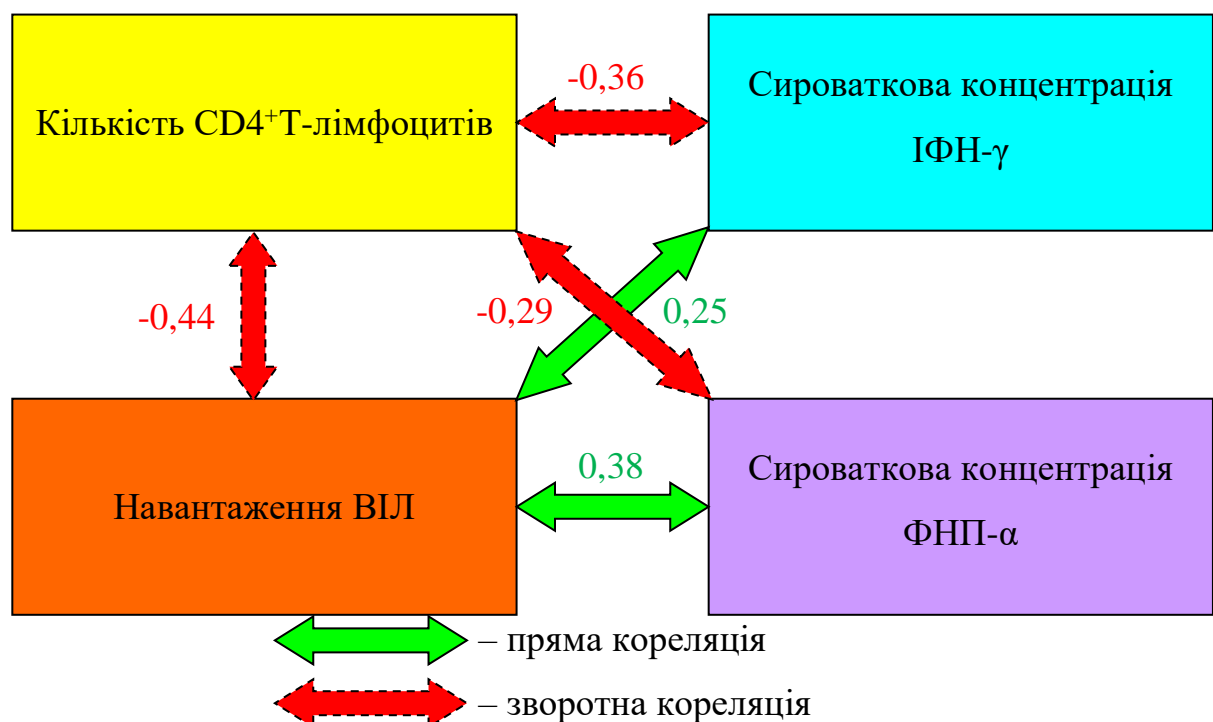


Рис. 3.10 – Кореляція між досліджуваними імунологічними показниками при поєднанні туберкульозу з ВІЛ-інфекцією

У групі з ТБ-моноінфекцією кореляції між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і цитокіновими показниками не виявлено.

При аналізі результатів реакції ГЧСТ з 2 ТО туберкуліну встановили, що при позалегеновому і генералізованому ТБ частіше реєструються негативні реакції порівняно з легеневиими формами і частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у хворих тільки на ТБ ($p < 0,01-0,001$). Так, при генералізованом ТБ на фоні ВІЛ-інфекції в усіх пацієнтів результати були негативні, а в усіх 4 пацієнтів з ТБ-моноінфекцією, навпаки, – позитивні. Така ж закономірність простежується і для 1-ї і 3-ї підгруп ВІЛ-інфікованих з позалегеновим ТБ, в яких частіше реєстрували негативні реакції порівняно з 2-ю підгрупою і хворими на ТБ-моноінфекцію. Натомість позитивні реакції у ВІЛ-інфікованих фіксуються достовірно рідше ($p < 0,01-0,001$, табл. 3.18, рис. 3.11).

Виявлені достовірні відмінності між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів у бактеріовиділювачів: рівень зазначених клітин у таких осіб був достовірно нижчим у всіх підгрупах ВІЛ-інфікованих, а також в цілому у групі ВІЛ/ТБ порівняно з хворими на ТБ-моноінфекцію ($p < 0,01-0,001$). У ВІЛ-інфікованих бактеріовиділення спостерігалось при імунодефіциті середнього ступеня: CD4⁺T-лімфоцити – від $(263,6 \pm 40,4)$ кл./мм³ до $(332,3 \pm 40,5)$ кл./мм³, що достовірно нижче, ніж у хворих на ТБ-моноінфекцію – $(587,7 \pm 68,9)$ кл./мм³. Статистично вагомої різниці за рівнем CD4⁺T-лімфоцитів між підгрупами ВІЛ-інфікованих не встановлено (табл. 3.19).

При порівнянні середньої кількості CD4⁺T-лімфоцитів у померлих (останні результати до моменту смерті) у групі ВІЛ/ТБ виявлені достовірні відмінності у кількості CD4⁺T-лімфоцитів. Так, цей показник був суттєво нижчим у пацієнтів, в яких ВІЛ-інфекція була діагностована раніше (1-а підгрупа) – $(249,7 \pm 36,5)$ кл./мм³, або одночасно з ТБ (3-я підгрупа) – $(235,5 \pm 39,4)$ кл./мм³, порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію, встановленою після розвитку туберкульозу (2-а підгрупа) – $(386,3 \pm 47,2)$ кл./мм³ ($p < 0,05$, рис. 3.12).

Таблиця 3.18 – Результати реакції ГЧСТ з туберкуліном

Форма ТБ	ВІЛ/ТБ																ТБ-моноінфекція, n=76			
	1-а підгрупа, n=72				2-а підгрупа, n=26				3-я підгрупа, n=57				всього, n=155							
	1		2		3		4		5		реакція «+»		реакція «-»							
	реакція «+»		реакція «-»		реакція «+»		реакція «-»		реакція «+»		реакція «-»		реакція «+»		реакція «-»					
	абс. число	M%± m%	абс. Число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
Легеневий	29	52,7± 6,7	26	47,3± 6,7	15	65,2± 9,9	8	34,8± 9,9	21	44,7± 7,3	26	55,3± 7,3	65	52,0± 4,5	60	48,0± 4,5	31	57,4± 6,7	23	42,6± 6,7
n	55				23				47				125				54			
Генералізований	0	0,0± 0,0	6	100,0± 0,0 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	1	-	0	0,0± 0,0 ⁵	4	100,0± 0,0 ⁵	0	0,0± 0,0 ⁵	11	100,0± 0,0 ⁵	4	100,0± 0,0 ¹⁻⁴	0	0,0± 0,0 ¹⁻⁴
n	6				1				4				11				4			
Позалегеневий	5	45,5± 15,0 2,5	6	54,5± 15,0 2,5	2	100,0± 0,0 1,3	0	0,0± 0,0 1,3	2	33,3± 19,2 2,5	4	66,7± 19,2 2,5	9	47,4± 11,5 5	10	52,6± 11,5 5	17	94,4± 5,4 1,3,4	1	5,6± 5,4 1,3,4
n	11				2				6				19				18			

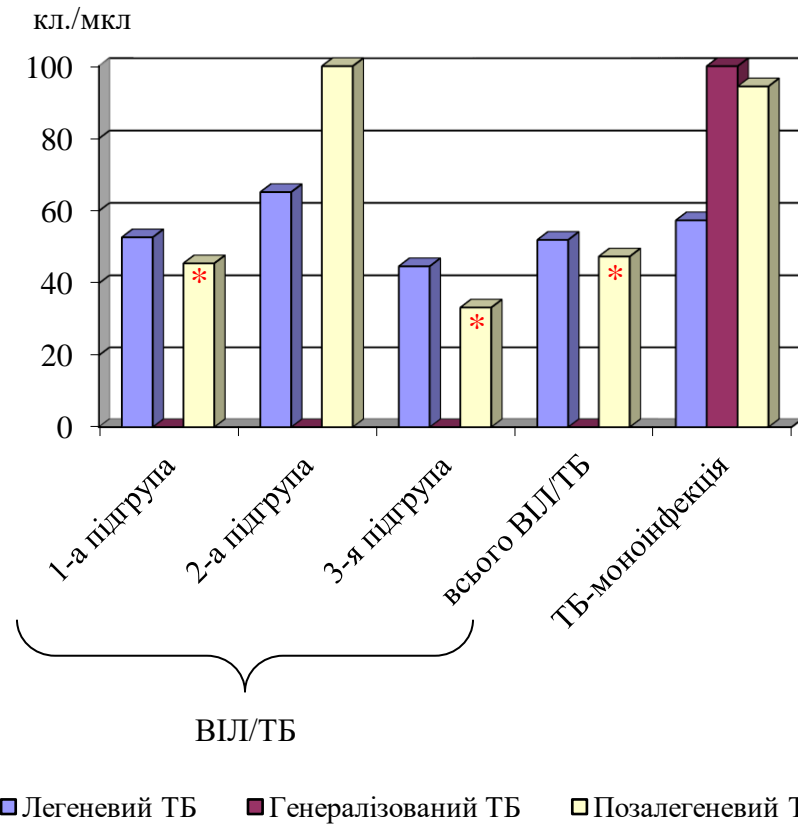


Рис. 3.11 – Кількість позитивних реакцій ГЧСТ з туберкуліном при різних формах ТБ

Таблиця 3.19 – Середня кількість $CD4^+$ T-лімфоцитів у бактеріовиділювачів (кл./мм³)

ВІЛ/ТБ				ТБ-моноінфекція, n=55
1-а підгрупа, n=31	2-а підгрупа, n=24	3-я підгрупа, n=24	всього, n=79	
1	2	3	4	5
338,1±44,6 ⁵	295,3±36,8 ⁵	263,6±40,4 ⁵	332,3±40,5 ⁵	587,7±68,9 ¹⁻⁴

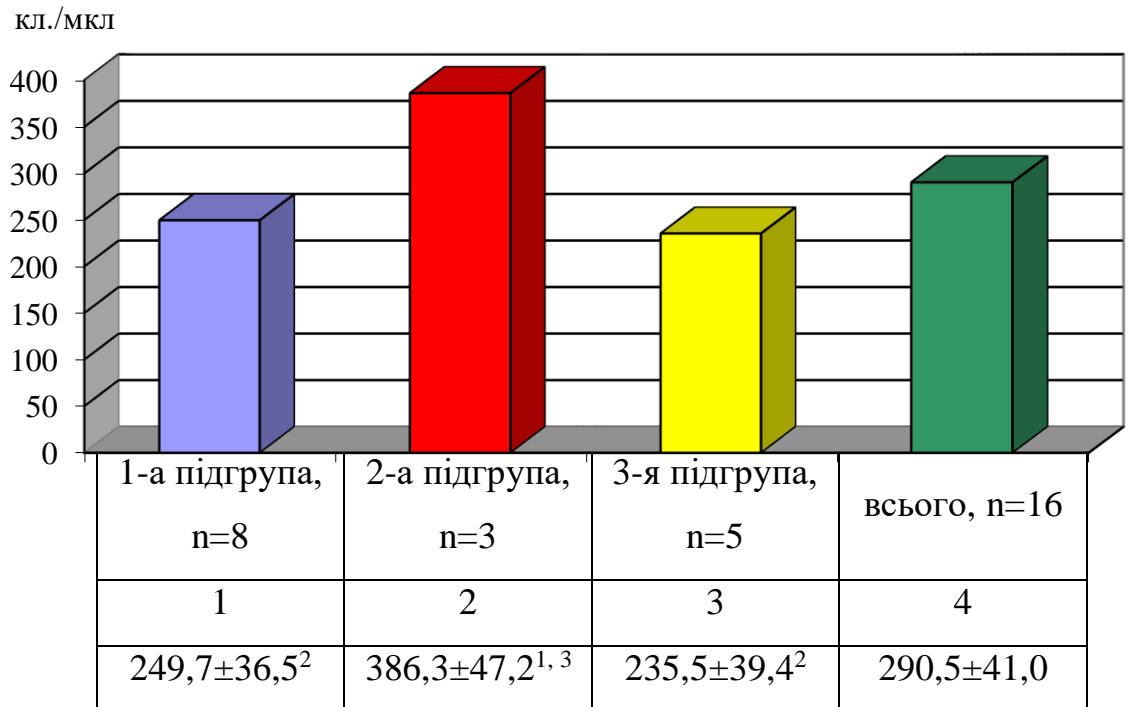


Рис. 3.12 – Рівень CD4⁺T-лімфоцитів у представників групи ВІЛ/ТБ перед смертю (кЛ./мм³)

Резюме.

Проведений порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних показників між групами хворих на ВІЛ-інфекцію, поєднану з ТБ, і ТБ-моноінфекцію виявив ряд суттєвих відмінностей. Так, у групі з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією виявилось достовірно більше пацієнтів з уперше виявленим активним ТБ, ніж у групі з ТБ-моноінфекцією. Також усередині групи ВІЛ/ТБ було достовірно більше пацієнтів, зарахованих до 1-ї і 3-ї підгруп, порівняно з хворими 2-ї підгрупи та хворими на ТБ-моноінфекцію.

При аналізі випадків діагностики ВІЛ-інфекції та туберкульозу (різних підгруп ВІЛ/ТБ) встановили, що до 2005 р. достовірно частіше реєструвалися пацієнти 2-ї підгрупи, тобто ті, в яких на тлі наявного ТБ сталося зараження ВІЛ порівняно з 1-ю і 3-ю підгрупою ($p < 0,05$).

З 2006 р. стабільно почала зростати кількість пацієнтів, у яких на тлі ВІЛ-інфекції приєднався ТБ, або зараження сталося приблизно одночасно (досягаючи максимальних цифр у 2014-2017 рр.). З 2007 р. й до сьогодні кількість пацієнтів 2-ї підгрупи достовірно зменшується ($p < 0,05$).

Тож на сьогодні усередині групи ВІЛ/ТБ достовірно більше пацієнтів, які належать до першої і третьої підгруп (де зараження ВІЛ сталося раніше або зареєстровано одночасно – $(41,7 \pm 14,2)$ і $(50,0 \pm 14,4)$ % відповідно), порівняно з хворими 2-ї підгрупи, де ТБ був діагностований раніше – $(8,3 \pm 8,0)$ % ($p < 0,05$).

У структурі клінічних форм ТБ для уперше виявлених пацієнтів встановлено, що найчастіше порівняно з ТБ-моноінфекцією у ВІЛ-інфікованих діагностують: інфільтративний ТБ, казеозну пневмонію, генералізований і дисемінований ТБ. А такі форми недуги як туберкульома, фіброзно-кавернозний туберкульоз більш характерні для хворих на ТБ-моноінфекцію (циротичний ТБ в уперше виявлених хворих ми не виявляли). При досить частій реєстрації позалегенового ТБ у ВІЛ-інфікованих загалом частіше його встановлювали у хворих тільки на ТБ, ніж у пацієнтів з асоційованою інфекцією. Проте при глибшому аналізі цієї форми встановили, що така часта її діагностика у ВІЛ-неінфікованих зумовлена передусім суттєво частішим ТБ сечостатевої та кістково-суглобової системи, а у групі ВІЛ-інфікованих частіше виявляли ТБ лімфатичних вузлів, плеврит і менінгіт. Ця ситуація була найбільш характерна для 1-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих з ТБ.

Вторинні захворювання реєстрували у $(30,9 \pm 3,1)$ % пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією і у жодного хворого тільки на ТБ. Тенденцією до переважання інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій характеризувалися генералізований і позалегеновий ТБ порівняно з легеновими формами, однак, ймовірно, через недостатню кількість пацієнтів у групах ця різниця не була достовірною. Зазначена тенденція, очевидно, зумовлена відображенням суттєвішого імунодефіцитного стану в результаті тривалого впливу ВІЛ.

Найбільш яскравою клінічною симптоматикою при ушпиталенні характеризувалися усі пацієнти з ВІЛ/ТБ порівняно з хворими тільки на ТБ. Також особи з асоційованою ВІЛ/ТБ-інфекцією відрізнялися від хворих тільки на ТБ частішою відсутністю змін на рентгенограмі органів грудної порожнини. Кількість позитивних результатів бактеріовиділення достовірно не відрізнялася для хворих на асоційовану ВІЛ/ТБ і ТБ-моноінфекцію.

Медикаментозна стійкість до одного протитуберкульозного препарату достовірно частіше встановлена у групі з асоційованою інфекцією. Така ж закономірність відзначена і для 1-ї і 3-ї підгруп ВІЛ/ТБ. Для полірезистентності та множинної медикаментозної стійкості відмінностей у частоті реєстрації між групами не було.

Летальність серед уперше виявлених хворих з ТБ-моноінфекцією нижча, ніж в осіб з поєднанням ВІЛ/ТБ. У 1-й і 3-й підгрупах ВІЛ/ТБ летальність виявилася значно вищою, порівняно з хворими тільки на ТБ.

При аналізі летальності за формами ТБ виявляли відмінності у частоті смертельного висліді від ТБ у групах ВІЛ-інфікованих та імунокомпетентних пацієнтів. Так, відсоток летальності від інфільтративного ТБ відносно усіх померлих від первинно виявленого ТБ для асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вищий, ніж для хворих тільки на ТБ. При вогнищевому ТБ, казеозній пневмонії, дисемінованому, генералізованому і позалегеновому ТБ помітна тенденція до вищої летальності у разі супутньої ВІЛ-інфекції, однак через обмежену кількість спостережень стверджувати про достовірну різницю між порівнюваними групами не можна. Такою ж тенденцією можна охарактеризувати дещо вищу летальність пацієнтів з ФКТ без супутньої ВІЛ-інфекції. Ймовірно, це зумовлено давністю ТБ і досить великою ураженістю легеневої тканини. У цілому хворі на ВІЛ/ТБ помирали достовірно частіше від пацієнтів з ТБ-моноінфекцією.

Встановили достовірну різницю між показниками $CD4^+$ Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$ при асоційованій ВІЛ/ТБ-інфекції, а також у 1-й і 3-

й підгрупах ВІЛ/ТБ порівняно з хворими на ТБ-моноінфекцію, що проявлялося достовірно більшою кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вищим індексом $CD4^+/CD8^+$ у пацієнтів з ТБ-моноінфекцією.

У результаті дослідження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів при різних формах ТБ показано, що при інфільтративному, фіброзно-кавернозному і позалегеновому (ТБ периферичних і центральних лімфовузлів) ТБ досліджуваний показник достовірно нижчий у хворих на ВІЛ/ТБ порівняно з ТБ-моноінфекцією. Така ж закономірність простежується і відносно усіх підгруп інфікованих ВІЛ+ТБ.

У міру прогресування ВІЛ-інфекції (зниження кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і наростання вірусного навантаження ВІЛ) спостерігається збільшення сироваткового вмісту ІФН- γ та ФНП- α , що, ймовірно, свідчить про зменшення числа протизапальних Т-регуляторних клітин, або про зниження їх супресорної активності.

У групі ВІЛ/ТБ встановлена наявність середньої сили зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ (коефіцієнт кореляції $r=-0,36$, рівень достовірності $p<0,05$); слабкого зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=-0,29$, $p<0,05$); слабкого прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=0,25$, $p<0,05$); середньої сили прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=0,38$, $p<0,05$); середньої сили зворотна залежність між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і рівнем вірусного навантаження ($r=-0,44$, $p<0,01$). У групі з ТБ-моноінфекцією кореляції між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і цитокіновими показниками не виявлено.

При аналізі результатів реакції ГЧСТ з туберкуліном можна відзначити, що при тяжких формах (позалегеновий і генералізований ТБ), які супроводжуються глибшим імунодефіцитом, частіше реєструються негативні реакції порівняно з легеновими формами і частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у хворих тільки на ТБ. Така ж закономірність стосується і 1-ї й 3-ї підгруп ВІЛ-інфікованих, де

були частіші негативні реакції порівняно з 2-ю підгрупою і хворими на ТБ-моноінфекцію.

У результаті дослідження рівня $CD4^+$ T-лімфоцитів у хворих на асоційовану ВІЛ-інфекцію/ТБ, які невдовзі померли, встановлено, що цей показник був достовірно меншим в осіб, в яких ВІЛ-інфекцію діагностували раніше або одночасно з ТБ, порівняно з пацієнтами, в яких ВІЛ-інфекцію виявили після розвитку туберкульозу.

Матеріали 3 розділу висвітлено в наукових працях [212-217; 219; 221; 224-227; 229].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ІНШИХ ІНТЕРКУРЕНТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПЕРЕБІГ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В АСОЦІАЦІЇ З АКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

Проаналізовані показники CD4⁺T-лімфоцитів, навантаження ВІЛ, ряду цитокінів, а також летальності за наявності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих при активній ТБ-інфекції. Таких хворих у групі з моноінфекцією ТБ не було, а в групі ВІЛ/ТБ – 58 осіб (37,4 %).

Достовірних відмінностей за віком і статтю у групі тих, хто має вторинні захворювання і без них, не було (табл. 4.1, 4.2).

Таблиця 4.1 – Віковий розподіл хворих на ВІЛ/ТБ з іншими вторинними захворюваннями і без них

Вік, років	Вторинні захворювання			
	є (n=58)		немає (n=97)	
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
до 30	30	51,7±6,6	51	52,6±5,1
30-40	20	34,5±6,2	33	34,0±4,8
старше 40	8	13,8±4,5	13	13,4±3,5

Таблиця 4.2 – Гендерний розподіл хворих на ВІЛ/ТБ з іншими вторинними захворюваннями і без них

Стать	Вторинні захворювання			
	є (n=58)		немає (n=97)	
	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
чол.	48	82,8±5,0	81	83,5±3,8
жін.	10	17,2±5,0	16	16,5±3,8

У результаті дослідження встановлено, що у групах хворих на ВІЛ/ТБ відсоток вторинних захворювань в усіх трьох підгрупах суттєво не відрізнявся, тобто не залежав від часу приєднання ВІЛ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Кількість вторинних захворювань у пацієнтів з іншими опортуністичними інфекціями і без них у підгрупах

Вторинні захворювання	ВІЛ/ТБ							
	1-а підгрупа, n=72		2-а підгрупа, n=26		3-я підгрупа, n=57		всього, n=155	
	1		2		3		4	
	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%	абс. число	M%± m%
є	27	37,5± 5,7	10	38,5± 9,5	21	36,8± 6,4	58	37,4± 3,9
немає	45	62,5± 5,7	16	61,5± 9,5	36	63,2± 6,4	97	62,6± 3,9

Виявлені достовірні відмінності у групах хворих з іншими вторинними захворюваннями і без них. Так, за наявності вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій кількість CD4⁺T-лімфоцитів була достовірно нижчою, порівняно з хворими без зазначених недуг (p<0,05-0,02). А от рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН-γ, а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань (p<0,05-0,02). Важливо, що суттєвої відмінності між аналізованими показниками в усіх трьох підгрупах хворих не було (табл. 4.4).

У ході кореляційного аналізу отриманих даних у групі ВІЛ/ТБ з наявністю інших вторинних захворювань (застосовували параметричний аналіз Пірсена і непараметричний Спірмена) встановили наявність зворотної кореляції середньої сили між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою

Таблиця 4.4 – Середня кількість CD4⁺T-лімфоцитів, рівень ІЛ-4, ІФН-γ і вірусного навантаження у хворих з іншими вторинними захворюваннями та опортуністичними інфекціями

Вторинні захворювання	Показник	ВІЛ/ТБ					
		1-а підгрупа, n=72	2-а підгрупа, n=26	3-я підгрупа, n=57	всього, n=155		
є	І	n	27	10	21	58	
		CD4 ⁺ T-лімфоцити, кл./мм ³	308,3±36,5 ^{II}	343,1±40,6 ^{II}	322,5±38,2 ^{II}	324,6±38,3 ^{II}	
		ІЛ-4	сиров., пг/мл	3,5±0,7 ^{II}	3,2±0,6	3,1±0,5 ^{II}	3,3±0,6 ^{II}
			спонт., пг/мл/10 ⁶	9,6±2,1 ^{II}	8,3±1,8	7,0±1,7 ^{II}	8,3±1,9 ^{II}
		ІФН-γ	сиров., пг/мл	209,6±46,3 ^{II}	244,2±59,5 ^{II}	247,3±52,6 ^{II}	233,7±52,8 ^{II}
			спонт., пг/мл/10 ⁶	44,3±9,1 ^{II}	51,6±12,2	47,2±12,6 ^{II}	47,4±11,3 ^{II}
		ВН, коп./мл	598389±93583 ^{II}	632208±113529 ^{II}	620136±108077 ^{II}	616911±105063 ^{II}	
		немає	II	n	45	16	36
CD4 ⁺ T-лімфоцити, кл./мм ³	443,6±41,0 ^I			469,4±45,7 ^I	458,3±49,9 ^I	457,1±48,9 ^I	
ІЛ-4	сиров., пг/мл			1,8±0,4 ^I	1,6±0,5	1,6±0,5 ^I	1,7±0,5 ^I
	спонт., пг/мл/10 ⁶			3,2±1,7 ^I	3,0±1,4 ^I	2,4±0,9 ^I	2,9±1,3 ^I
ІФН-γ	сиров., пг/мл			99,4±28,5 ^I	93,6±34,7 ^I	117,5±28,6 ^I	103,5±30,6 ^I
	спонт., пг/мл/10 ⁶			15,7±7,9 ^I	27,9±11,2	13,4±5,8 ^I	19,0±8,3 ^I
ВН, коп./мл	96358±24671 ^I			89952±20462 ^I	94460±22132 ^I	93590±22422 ^I	

Примітка (тут і далі). Цифра у ступені позначає групу, з якою є достовірна різниця (P<0,05-0,02).

концентрацією ІЛ-4 ($r=-0,44$, $p<0,05$); такого ж зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=-0,31$, $p<0,05$); прямого зв'язку середньої сили між рівнями навантаження ВІЛ і сироваткової та спонтанної концентрації ІЛ-4 ($r=0,38\dots0,41$, $p<0,05$); такої ж кореляції між навантаженням ВІЛ і сироватковою та спонтанною концентрацією ІФН- γ ($r=0,33\dots0,47$, $p<0,05-0,02$). Між рівнями $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вірусного навантаження вдалося встановити наявність зворотної залежності ($r=-0,52$, $p<0,01$) (рис. 4.1).

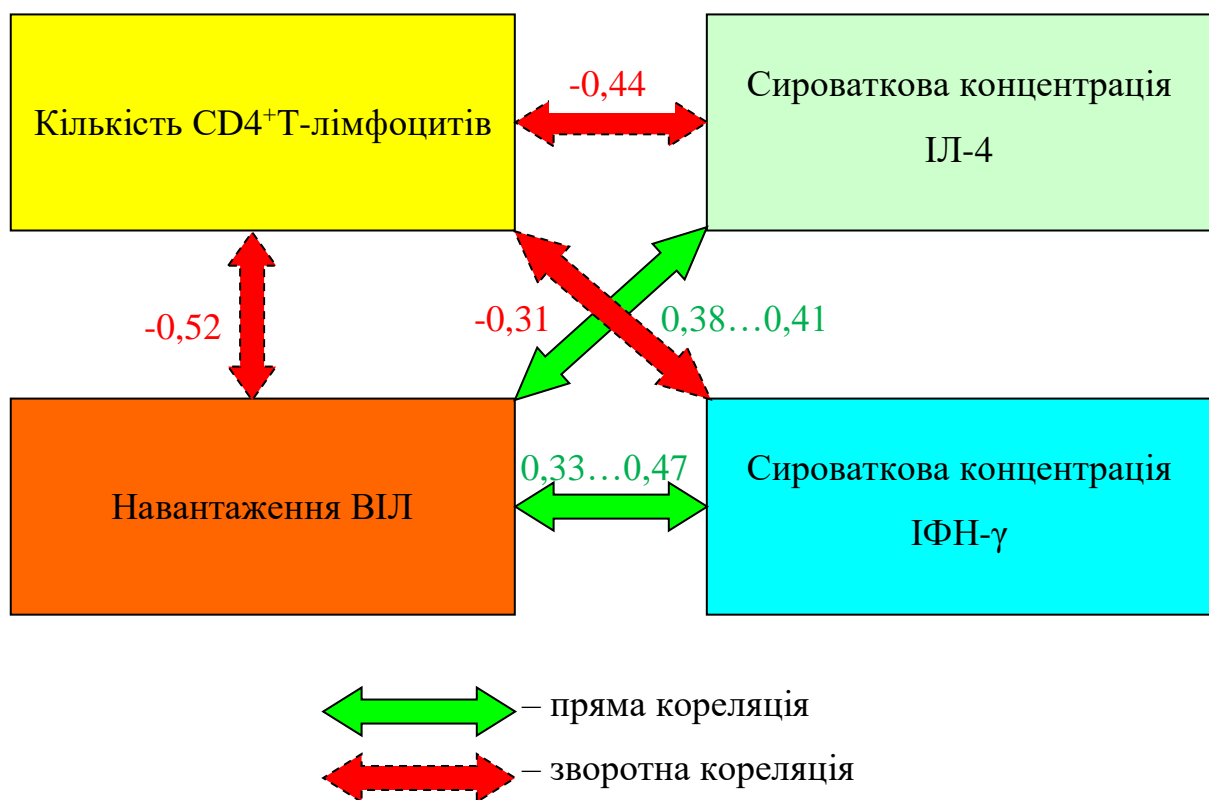


Рис. 4.1 – Кореляція між досліджуваними імунологічними показниками у групі ВІЛ/ТБ з наявністю інших вторинних захворювань

Також оцінили рівень навантаження ВІЛ, показники $CD4^+$ Т-лімфоцитів ІЛ-4, ІФН- γ для окремих вторинних інфекцій і станів у хворих на ВІЛ/ТБ. Враховуючи те, що декілька захворювань неодмінно накладають свій відбиток на досліджувані показники, з усіх пацієнтів ми відібрали лише тих осіб, в яких була діагностована тільки одна опортуністична інфекція (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Рівень навантаження ВІЛ, CD4⁺T-лімфоцитів, ІЛ-4, ІФН-γ у хворих з іншими вторинними захворюваннями та опортуністичними інфекціями (M±m)

Показник		Вторинне захворювання					
		Кандидоз ротоглотки, n=4	Мікоз кистей і ступнів, n=8	Клінічно маніфестна реактивація ЦМВІ, n=3	Церебральний токсоплазмоз, n=3	Часті рецидиви оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки», n=7	Немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.) – кахексія, n=5
		1	2	3	4	5	6
CD4 ⁺ T-лімфоцити, кл./мм ³		204,0±63,3 ⁵	221,0±77,2 ⁵	165,0±42,4	149,0±37,5	102,0±10,3 ^{1, 2}	140,0±117,3
ІЛ-4	сиров. пг/мл	4,1±0,7	3,7±0,9	2,2±0,6	2,3±0,4	3,2±0,9	2,6±1,0
	спонт., пг/мл/10 ⁶	3,3±0,7 ^{4, 5, 6}	2,4±0,6 ^{4, 5, 6}	3,4±0,8 ^{4, 5, 6}	15,2±6,6 ^{1, 2, 3}	14,4±5,2 ^{1, 2, 3}	15,9±6,8 ^{1, 2, 3}
ІФН-γ	сиров. пг/мл	469,3±202,5 ⁴	154,3±96,3 ⁴	184,4±106,3 ⁴	7,8±1,6 ^{1, 2, 3, 5, 6}	414,7±193,4 ⁴	303,5±120,0 ⁴
	спонт., пг/мл/10 ⁶	21,2±9,1 ⁵	16,3±6,8 ⁵	11,4±2,6 ⁵	6,8±1,2 ⁵	2,4±0,6 ^{1, 2, 3, 4, 6}	9,7±2,0 ⁵
ВН, коп./мл		142614±29015 ^{3, 4, 5, 6}	281899±50949 ^{4, 5, 6}	386154±61276 ¹	480369±71443 ^{1, 2}	616647±99531 ^{1, 2}	434350±88432 ^{1, 2}

Встановили, що найменша кількість CD4⁺T-лімфоцитів була у пацієнтів з частими рецидивами оперізувального герпесу, які призводили до формування «герпетичної мітки» – (102,0±10,3) кл./мм³, порівняно, наприклад, з групою осіб, в яких виявлено ротоглотковий кандидоз або мікоз кистей і ступнів (p<0,05).

Концентрація спонтанної продукції ІЛ-4 характеризувалася статистично вагомих зростанням у разі реєстрації церебрального токсоплазмозу, безперервно рецидивуючого оперізувального герпесу і при кахексії (p<0,05-0,01).

Рівень сироваткової концентрації ІФН-γ був найнижчим при церебральному токсоплазмозі – (7,8±1,6) пг/мл, а спонтанної продукції зазначеного цитокіну – у хворих з частими рецидивами оперізувального герпесу – (2,4±0,6) пг/мл/10⁶ порівняно з усіма іншими вторинними захворюваннями та опортуністичними інфекціями (p<0,05-0,001).

ВН було найвищим при церебральному токсоплазмозі, безперервно рецидивуючій герпетичній інфекції та кахексії і найнижчим при грибкових ураженнях ротоглотки, кистей і ступнів (p<0,05, табл. 4.5).

Таким чином, найсуттєвіші збільшення спонтанної продукції ІЛ-4, сироваткової концентрації ІФН-γ, вірусного навантаження та зменшення спонтанної продукції ІФН-γ спостерігаються при такій розгорнутій симптоматиці, як церебральний токсоплазмоз, рецидивуюча герпетична інфекція з формуванням «герпетичної мітки», немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.) – кахексія. Менш значні відхилення встановлені при локалізованій формі мікозу та у разі клінічно маніфестної реактивації ЦМВІ. Попри це кореляції при дослідженні не враховували у зв'язку з малою вибіркою пацієнтів.

Раніше в літературі вже наводилися дані про те, що клінічні прояви опортуністичних інфекцій зазвичай пов'язані з кількістю CD4⁺T-лімфоцитів: коли їх рівень стає менше 500 кл./мм³, то з'являються перші інфекції (найчастіше шкіри і слизових оболонок) – поверхневий ротоглотковий кандидоз, оперізувальний герпес, волосяна лейкоплакія язика. При глибших порушеннях в

імунній системі (кількість CD4⁺T-лімфоцитів менше 300 кл./мм³ крові) приєднуються тяжкі опортуністичні інфекції: пневмоцистна пневмонія, криптококовий менінгіт, церебральний токсоплазмоз, герпетична поширена інфекція, ЦМВІ, ВІЛ-асоційована енцефало- та кардіоміопатія, мікобактеріоз.

При порівнянні летальності у групах ВІЛ/ТБ залежно від наявності або відсутності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій встановили важливу особливість. Так, у разі вторинних захворювань частота загибелі пацієнтів була достовірно вищою, ніж за їх відсутності – (46,6±6,6) проти (16,5±3,8) % (p<0,001). Зазначена закономірність простежувалася практично в усіх підгрупах хворих, хоча статистично вагома різниця встановлена лише у тих осіб, в яких на фоні первинної ВІЛ-інфекції був діагностований ТБ – (59,3±9,5) проти (20,0±6,0) % (p<0,01, табл. 4.6). У 2-й і 3-й підгрупах статистичної достовірності не виявили, очевидно, через недостатню кількість пацієнтів у них. Не було й вагомої різниці досліджуваного показника у межах підгруп хворих.

Таблиця 4.6 – Частота загибелі ВІЛ/ТБ пацієнтів у підгрупах залежно від наявності або відсутності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій

Вторинні захворювання		1-а підгрупа, n=72			2-а підгрупа, n=26			3-я підгрупа, n=57			всього, n=155		
		n	померло		n	померло		n	померло		n	померло	
			абс. число	M%± m%		абс. число	M%± m%		абс. число	M%± m%		абс. число	M%± m%
є	І	27	16	59,3±9,5 ^{II}	10	4	40,0±15,5	21	7	33,3±10,3	58	27	46,6±6,6 ^{II}
немає	II	45	9	20,0±6,0 ^I	16	3	18,8±9,8	36	4	11,1±5,2	97	16	16,5±3,8 ^I

Таким чином, у результаті порівняльного аналізу показників CD4⁺T-лімфоцитів, рівня цитокінів, навантаження ВІЛ, а також летальності за наявності

або відсутності інших вторинних захворювань у ВІЛ-інфікованих при активному ТБ встановлено, що у хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцією з вторинними захворюваннями і опортуністичними інфекціями рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів знижений і достовірно не відрізняється в усіх підгрупах незалежно від часу суперінфікування МБТ чи ВІЛ. При цьому виявлені статистично вагомі відмінності між групами пацієнтів з іншими вторинними захворюваннями і без них. Так, рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань. Крім того, у разі вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій частота загибелі пацієнтів була достовірно вищою, ніж за їх відсутності.

На закінчення викладу матеріалів власних досліджень представляємо ряд клінічних прикладів асоційованого перебігу ВІЛ/ТБ-інфекції, які наочно демонструють необхідність раннього виявлення і поєднаної терапії обох захворювань.

Клінічний приклад 1.

Хворий М., 32 роки, приватний підприємець, ушпиталений в інфекційне відділення 12.02.2018 р. з діагнозом: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, прогресія без АРТ. Гарячка 3 міс. Генералізована лімфоаденопатія. Втрата маси тіла 10-15 %. Супутня патологія: хронічний гепатит С.

При ушпиталенні скарги на слабкість, пітливість, вечірнє підвищення температури тіла до 39 °С, збільшення усіх груп лімфовузлів, втрату ваги близько 7 кг за останні 3 місяці.

Анамнез захворювання. Зазначені симптоми з'явилися близько 3 місяців тому. Обстежувався в районній лікарні. Була здійснена флюорографія органів грудної порожнини (ФОГП) – без патології. Імуно-хімічний аналіз на антитіла до ВІЛ позитивний. Імунний блот позитивний від 2016 р. Обстежений на кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів – 126 кл./мм³. Вірусне навантаження не визначали.

Анамнез життя. Розпочав внутрішньовенне вживання наркотиків у 2013 р., що відповідає приблизному часу зараження ВІЛ. У 2015 р. чотириразово

лікувався з приводу позалікарняної пневмонії антибактерійними препаратами, про контакт з хворими на ТБ не знає.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості за рахунок синдрому інтоксикації. шкірні покриви чисті, тілесного кольору, набряків немає. Помірні нашарування в ротовій порожнині (мікроскопічне дослідження мазка з ротоглотки засвідчило домінуючу наявність грибів роду *Candida*), оніхомікоз на нижніх кінцівках. Збільшення усіх груп лімфовузлів до 2-3 см в діаметрі, не спаяні, помірної щільності, не болючі. Шкірні покриви над ними не змінені. Передні шийні справа і пахвові справа збільшені до 6 см, болючі, спаяні між собою, щільні. Шкіра над ними гіперемована (через декілька днів, після пункції – нориці зі сирнисто-гнійними виділеннями). Кістково-м'язова система, органи серцево-судинної, дихальної системи – без особливостей. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 4 см, не болючий, щільно-еластичний. Діурез, випорожнення – в нормі.

Загальноклінічне дослідження крові при ушпиталенні та протягом тижня: ШОЕ 53 мм/год, гемоглобін (гем.) 122 г/л, еритроцити (ер.) 3,5 Т/л, лейкоцити (лейк.) – 2,6 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли (пал.) 6 %, сегментоядерні (с.) 57 %, лімфоцити (лімф.) 34 %, моноцити (мон.) 3 %, тромбоцити (тр.) 168 Г/л.

Біохімічний аналіз крові: білірубін 26 мкмоль/л, АЛТ 0,96 ммоль/л×год, АСТ 0,88 ммоль/л×год. Інші показники – без суттєвих змін.

Кров на анти-HSV і анти-CMV – виявлені відповідні IgG в недіагностичних титрах. Виявлено сумарні антитіла до HCV, ПЛР кількісна – $4,43 \times 10^4$ МО/мл, генотип HCV 3a. CD4⁺T-лімфоцити в динаміці не перевищували 120 кл./мм³, CD3⁺T-лімфоцити – 842 кл./мм³, CD8⁺T-лімфоцити – 692 кл./мм³, що могло свідчити про ймовірну функціональну відповідь на лікування, результати дослідження ВН – 726570 коп./мл.

Рентгенологічно – інфільтративних змін у легенях не виявлено (рис. 4.2).

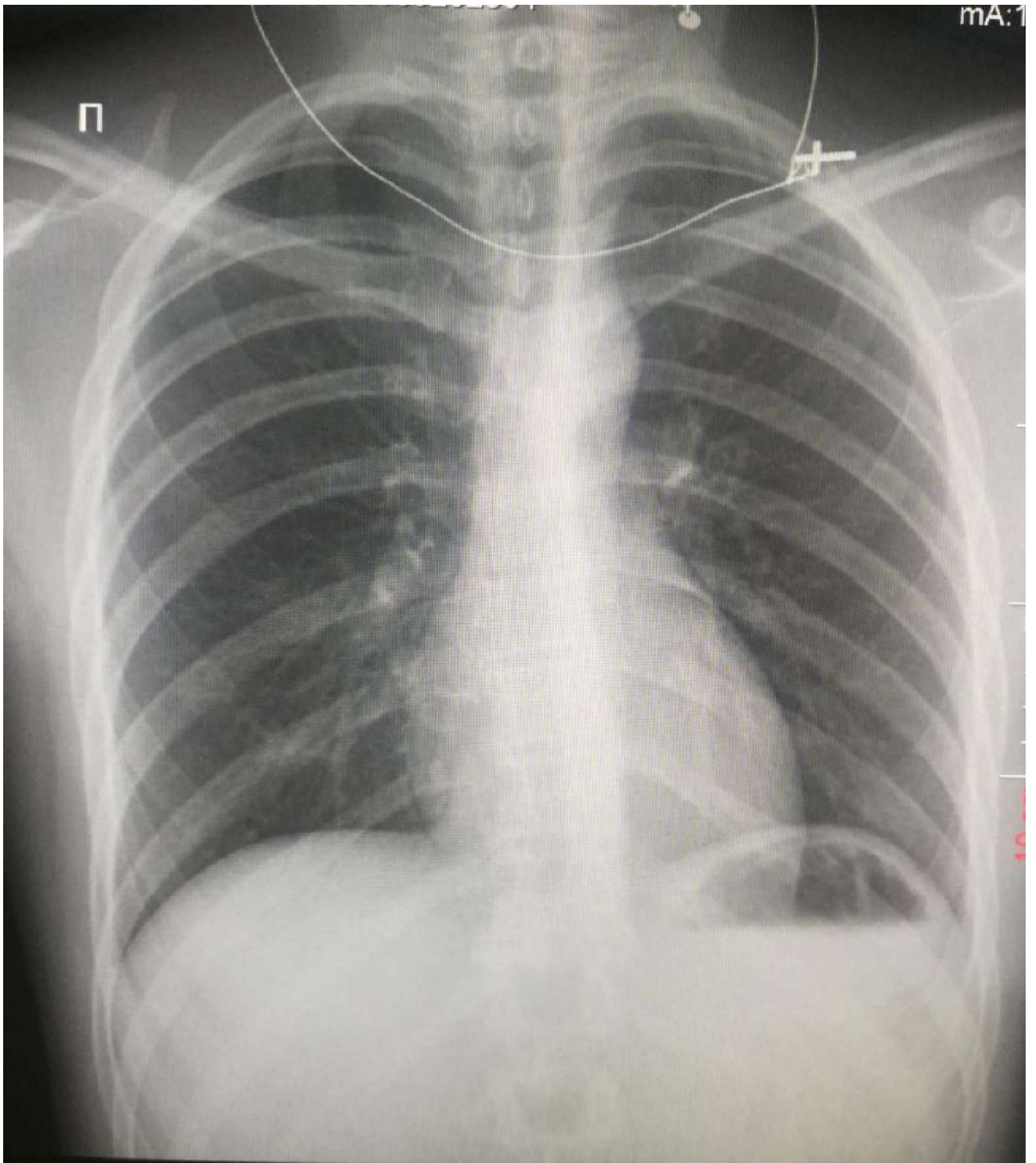


Рис. 4.2 – Рентгенограма хворого М., 32 роки

Встановлено кінцевий діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, прогресія без АРТ. Туберкульоз периферичних лімфовузлів (МБТ „+”). Втрата маси тіла 10-15 %. Кандидоз ротової порожнини. Оніхомікоз.

Супутня патологія: Хронічний гепатит С (РНК HCV „+”, 3а генотип) з мінімальною біохімічною активністю, без порушення функції печінки.

Незважаючи на офіційні рекомендації розпочинати у таких хворих АРТ тільки після 2 місяців протитуберкульозного лікування, враховуючи високе ВН, низькі повторні показники CD4⁺T-лімфоцитів, наявність декількох вторинних інфекцій, давність інфікування близько 5 років і, таким чином, встановлення ТБ як вторинного захворювання на тлі попередньої ВІЛ-інфекції було вирішено розпочати протитуберкульозне лікування і АРТ одночасно.

Терапію хворий переносив задовільно, відзначалася чітка позитивна динаміка, тривалість виживання перевищила 12 міс., залучення нових лімфовузлів до процесу немає. ВН зменшилося до невизначального рівня, рівень CD4⁺T-лімфоцитів становив 214 кл./мм³.

Таким чином, зазначений приклад продемонструє важливість правильного встановлення вторинності процесу на тлі основного захворювання і своєчасного початку АРТ. Тому наступний клінічний приклад майже ідентичний за суттю у хворого, який невдовзі від наведеного випадку був ушпиталений у цю ж клініку, демонструє невдачу монотерапії, тобто тільки протитуберкульозного лікування.

Клінічний приклад 2.

Хворий П., 40 років, різноробочий. Також ушпиталений в інфекційне відділення 14.03.2018 р. для обстеження з попереднім діагнозом: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, прогресія без АРТ. Генералізована лімфоаденопатія. Втрата маси тіла 10 %. Супутня патологія: хронічний гепатит В+С.

Скарги на загальне нездужання, сильну пітливість, гіпертермію до 39-40 °С більше увечері, збільшення лімфовузлів, особливо правого пахвового, втрату ваги більше 5 кг за останній місяць.

Анамнез захворювання. Зазначені симптоми турбують пацієнта близько 1 місяця. Обстежувався в умовах місцевої поліклініки. ФОГП – без патології. Імунний блот на анти-ВІЛ позитивний від 2015 р. Кількість CD4⁺T-лімфоцитів – 114 кл./мм³, вірусне навантаження – 950500 коп./мл.

Анамнез життя. Вживання наркотиків категорично заперечує, ймовірний статевий шлях зараження. Про контакт з хворими на ТБ не знає.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості за рахунок інтоксикації. Шкірні покриви чисті, тілесного кольору, набряків немає. Видимі слизові оболонки чисті. Збільшення усіх груп лімфовузлів до 2-3 см в діаметрі, не спаяні, помірної щільності, не болючі. Шкіра над ними не змінена. Справа пахвові лімфатичні вузли збільшені до 5 см, болючі на дотик, спаяні між собою, щільні, шкіра над ними гіперемована. Кістково-м'язова система, органи серцево-судинної, дихальної системи – без особливостей. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, не болючий, щільно-еластичний. Діурез, випорожнення – в нормі.

Загальноклінічне дослідження крові: ШОЕ 32 мм/год, гем. 132 г/л, ер. 4,12 Т/л, лейкоц. 3,5 Г/л, пал. 8 %, с. 45 %, лімф. 38 %, мон. 9 %, тр. 188 Г/л.

Біохімічний аналіз крові: білірубін 18 мкмоль/л, АЛТ 1,05 ммоль/л×год, АСТ 1,17 ммоль/л×год. Інші показники – без суттєвих змін.

Кров на анти-HSV і анти-CMV – виявлені відповідні IgG в недиагностичних титрах. Виявлено сумарні антитіла до HCV, а також HBsAg, HBeAg. ПЛР на HCV кількісна – $2,6 \times 10^4$ МО/мл, генотип HCV 1b. ПЛР на HBV кількісна – $9,1 \times 10^6$ МО/мл. CD4⁺T-лімфоцити в динаміці перебували на низькому рівні – 94-105 кл./мм³, навантаження ВІЛ – 945000 коп./мл.

Рентгенологічно – інфільтративних змін у легенях не виявлено.

Встановлений діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, прогресія без АРТ. Туберкульоз периферичних лімфовузлів (МБТ „+”). Втрата маси тіла 10 %.

Супутня патологія: Хронічний гепатит С (РНК HCV „+”, 1b генотип) з низькою біохімічною активністю. Хронічний гепатит В (HBsAg „+”, HBV „+”, HBeAg „+”) фаза реплікації HBV, без порушення функції печінки.

Цьому хворому також була рекомендована комбінована терапія протитуберкульозними і антиретровірусними препаратами, але пацієнт АРТ самовільно відміняв, мотивуючи це великою кількістю медикаментів, і згодом

цілком відмовився від АРТ (мовляв: „мене спасе Бог”). Отже у цієї особи спостерігалася відсутність прихильності до лікування. Через 3 місяці хворий помер. Патологоанатомічний діагноз: ВІЛ-інфекція, стадія СНІД. Генералізований ТБ легень, периферичних лімфовузлів, туберкульозний менінгоенцефаліт. Таким чином, відсутність АРТ при вторинному ТБ на тлі прогресування ВІЛ-інфекції зіграло ключову роль у генералізації ТБ і швидкому летальному висліді.

На наступних прикладах і знімках представлені дані значної прогресії і дисемінації ТБ легень на тлі здійснення тільки протитуберкульозної терапії за відсутності АРТ.

Клінічний приклад 3.

Хворий С., 27 років. ВІЛ-інфекція діагностована у 2015 р., через 6 міс. виявлений ТБ. Діагноз при ушпиталенні: двобічний інфільтративний ТБ легень (рис. 4.3, 4.4). Супутнім діагнозом поставлена ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія.

На тлі відсутності АРТ рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів спочатку становив 195 кл./мм^3 , а вже через 3 тижні – 164 кл./мм^3 . Дослідження ВН не проводилося. Хворий провів у відділенні 33 ліжко-дні, не отримуючи АРТ.

Смерть настала через 3 міс. від часу встановлення ТБ. Патологоанатомічний діагноз: ВІЛ-інфекція, стадія СНІД. Дисемінований ТБ легень.

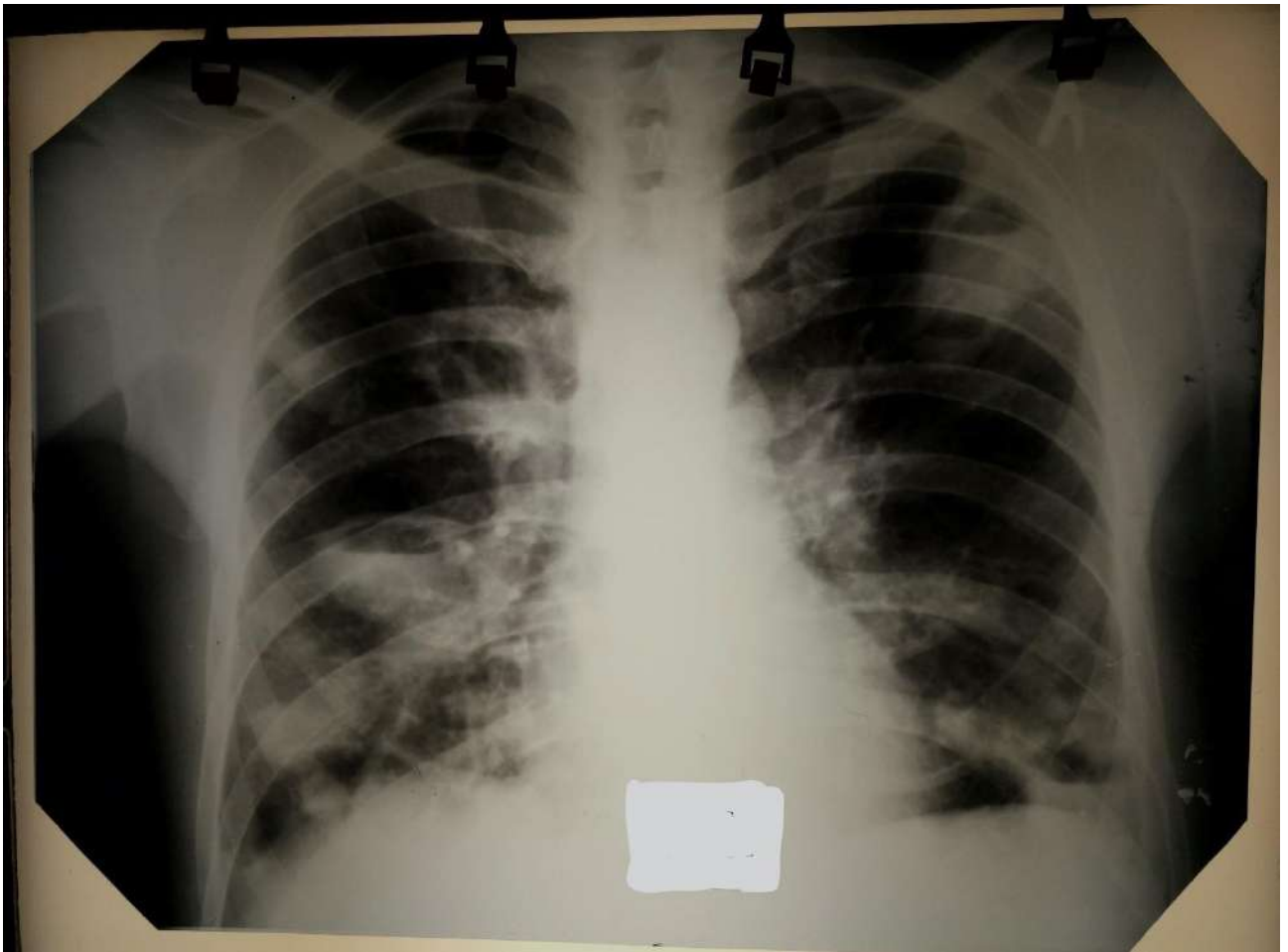


Рис. 4.3 – Рентгенограма хворого С. (при ушпиталенні)

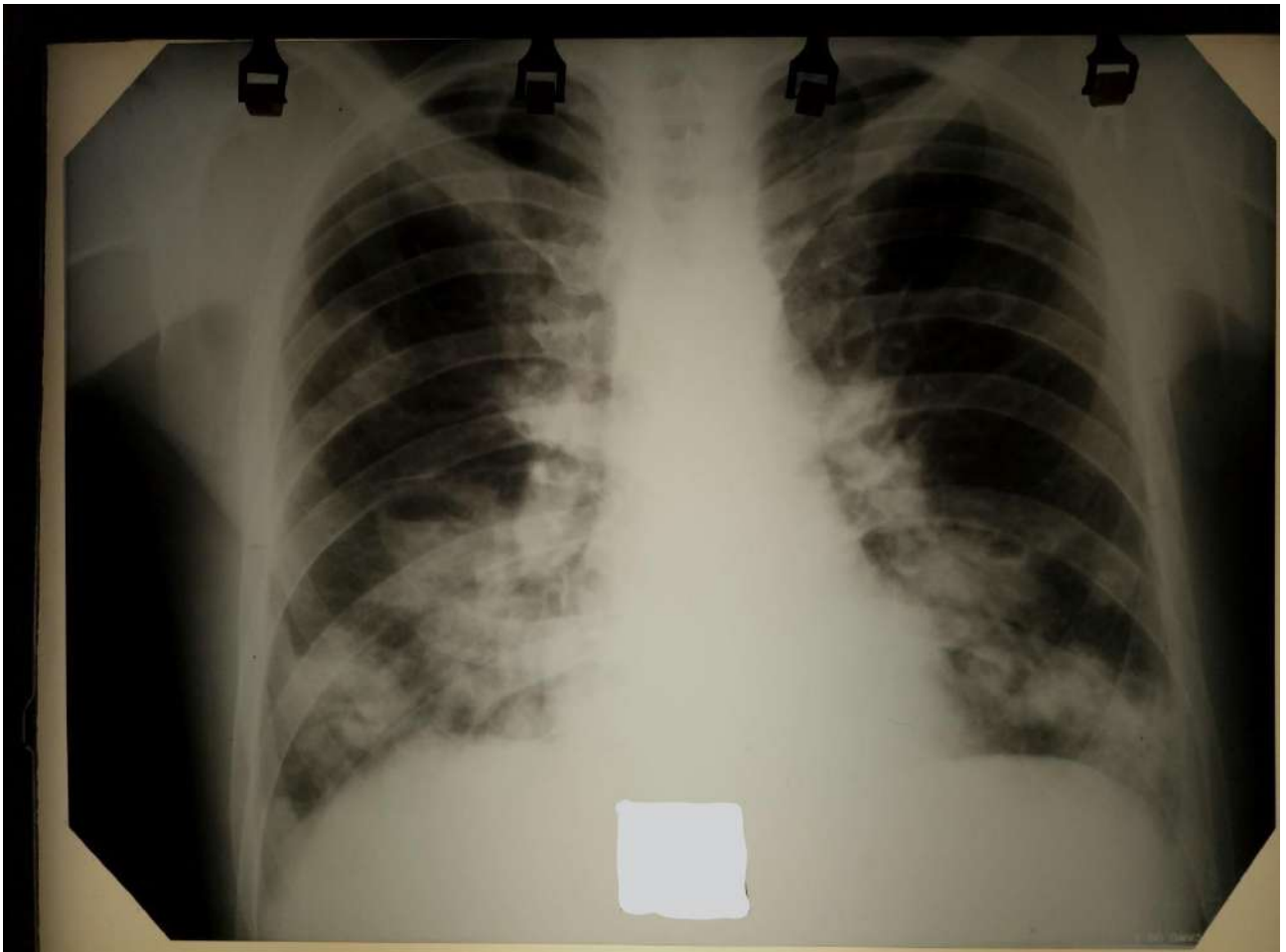


Рис. 4.4 – Рентгенограма хворого С. (за 1 добу до смерті)

Клінічний приклад 4.

Хворий Г., 30 років, ВІЛ-інфекція діагностована у 2017 р. Ушпиталений з діагнозом: інфільтративний ТБ легень. Супутній діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Церебральний токсоплазмоз.

Анамнез ТБ – 3 міс. Рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів – 195 кл./мм^3 , ВН – 164540 коп./мл.

Висновок рентгенографічного дослідження ОГП: дисемінований туберкульоз легень (рис. 4.5).

Висновок МРТ: множинні вогнищево-фокусні ураження півкуль головного мозку та мозочка, базальних гангліїв і таламусів обабіч, ймовірно токсоплазмозного походження (рис. 4.6). Лікворно-сироватковий індекс протитоксоплазмозних IgG 2,8.

Хворий провів у відділенні 28 ліжко-днів, не отримуючи АРТ.

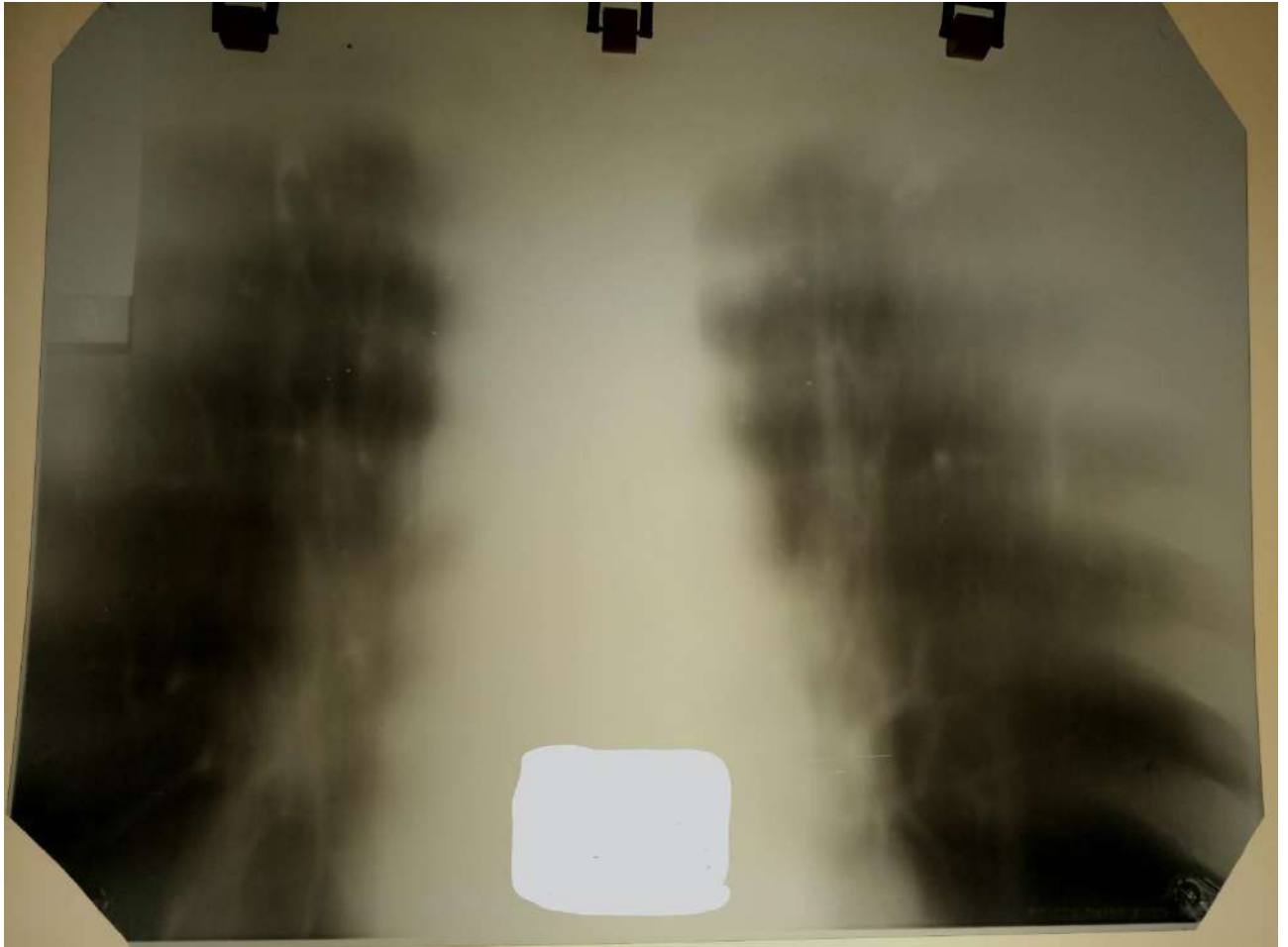


Рис. 4.5 – Рентгенограма хворого Г. (за 2 доби до смерті)



Рис. 4.6 – Магніто-резонансна томографія головного мозку хворого Г. Численні кільцеподібні тіні вказують на наявність токсоплазмозних вогнищ

Смерть настала через 3,5 міс. від початку захворювання. Патологоанатомічний діагноз: ВІЛ-інфекція, стадія СНІД. Дисемінований туберкульоз легень. Церебральний токсоплазмоз.

Таким чином, відсутність своєчасної АРТ при призначенні тільки протитуберкульозного лікування не забезпечує належну ефективність і швидко призводить до летального висліду.

Резюме.

На підставі обстеження 58 ВІЛ-інфікованих при активному туберкульозі за наявності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій

встановлені такі особливості. Кількість $CD4^+$ T-лімфоцитів була достовірно нижчою, порівняно з хворими без вторинних недуг. А от рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань ($p < 0,05-0,02$).

У ході кореляційного аналізу отриманих даних у групі ВІЛ/ТБ з наявністю інших вторинних захворювань (застосовували параметричний аналіз Пірсена і непараметричний Спірмена) встановили наявність зворотної кореляції середньої сили між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІЛ-4 ($r = -0,44$, $p < 0,05$); такого ж зв'язку між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r = -0,31$, $p < 0,05$); прямого зв'язку середньої сили між рівнями навантаження ВІЛ і сироваткової та спонтанної концентрації ІЛ-4 ($r = 0,38 \dots 0,41$, $p < 0,05$); такої ж кореляції між навантаженням ВІЛ і сироватковою та спонтанною концентрацією ІФН- γ ($r = 0,33 \dots 0,47$, $p < 0,05-0,02$). Між рівнями $CD4^+$ T-лімфоцитів і вірусного навантаження вдалося встановити наявність зворотної залежності ($r = -0,52$, $p < 0,01$).

У результаті порівняльного аналізу показників $CD4^+$ T-лімфоцитів, рівня цитокінів, навантаження ВІЛ, а також летальності за наявності або відсутності інших вторинних захворювань у ВІЛ-інфікованих при активному ТБ встановлено, що у хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцією з вторинними захворюваннями і опортуністичними інфекціями рівень $CD4^+$ T-лімфоцитів знижений і достовірно не відрізняється в усіх підгрупах незалежно від часу суперінфікування МБТ чи ВІЛ. При цьому виявлені статистично вагомі відмінності між групами пацієнтів з іншими вторинними захворюваннями і без них. Так, рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань. Крім того, у разі вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій частота загибелі пацієнтів була достовірно вищою, ніж за їх відсутності.

Матеріали 4 розділу висвітлено у наукових працях [214-217; 219; 222-229].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність проблеми поєданого перебігу ВІЛ-інфекції і туберкульозу нині не викликає сумніву. Враховуючи темпи приросту ВІЛ-позитивних осіб в умовах епідемії туберкульозу, що триває, і практично стовідсотковій інфікованості МБТ дорослого і підліткового населення країни у найближчі роки очікується і відбувається вибухонебезпечне наростання асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції [7].

Туберкульоз у ВІЛ-інфікованих хворих перебігає злякисно, має схильність до генералізації та прогресування внаслідок вираженого імунодефіциту. Виявлення хворого з поширеним і прогресуючим туберкульозом служить сигналом до необхідності цілеспрямованого обстеження його на ВІЛ-інфекцію. У той же час хворих на СНІД слід розглядати як потенційних хворих на туберкульоз. Епідемія ВІЛ-інфекції внесла і постійно вносить радикальні зміни до епідеміології туберкульозу. Основний вплив ВІЛ-інфекції полягає у швидкості прогресування клінічно маніфестного туберкульозу в осіб, раніше інфікованих МБТ [7].

Взаємини між туберкульозом і ВІЛ-інфекцією на клітинному рівні дуже складні й недостатньо вивчені.

У перших роботах, присвячених аналізу хворих на поєдану ВІЛ/ТБ-інфекцію було показано, що на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції туберкульоз перебігає без особливостей. На тлі імунодефіциту, що розвивається, структура форм туберкульозу і клініко-морфологічна картина захворювання починають істотно змінюватися [203].

Факторами, що пояснюють закономірність переважного поєднання туберкульозу і ВІЛ-інфекції, є особливості механізмів патогенезу обох захворювань. ВІЛ-інфекція істотно впливає на стан імунореактивності при туберкульозі, змінюючи взаємини в системі клітинного імунітету, порушуючи

диференціювання макрофагів і формування специфічної грануляційної тканини. Відповідно до цього частіший розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих може відбуватися як через зниження опірності до первинного або повторного зараження МБТ (екзогенне зараження), так і в результаті реактивації старих залишкових посттуберкульозних змін, послаблення протитуберкульозного імунітету (ендогенна реактивація) [40].

У випадках, коли ТБ вчасно не діагностується через складності його розпізнавання як вторинного захворювання на тлі тяжкого імунодефіциту, відбувається дисемінація туберкульозного процесу, а його лікування виявляється неефективним [15]. Ця ситуація свідчила про необхідність більш раннього призначення таким хворим етіотропної антиретровірусної терапії [112].

В Україні проблема поєднаного захворювання туберкульозом і ВІЛ-інфекцією постала досить гостро у 2000-2005 рр., а можливість усебічного вивчення цієї патології з'явилася тільки в останнє десятиріччя, оскільки ВІЛ-інфекція увійшла до стадії клінічних проявів вираженого імунодефіциту [15].

Незважаючи на тенденцію до зниження показників захворюваності на туберкульоз та смертності від цієї хвороби, епідемічна ситуація з туберкульозу в Україні все ще залишається складною, адже щорічно на туберкульоз захворює близько 32 тис. людей та понад 6 тис. помирає від цієї недуги. Виліковується від туберкульозу в результаті основного курсу хіміотерапії (до 12 міс. від початку лікування) приблизно 60 % від захворілих (через 24 (36) міс. – до 75 %, у т.ч. з урахуванням вилікованих від мультирезистентного туберкульозу). Близько 8 % вперше захворілих перериває лікування, 12 % – помирає.

Одним з важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, оскільки з кожним роком збільшується кількість людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом. З 2001 р. показники захворюваності та смертності від поєднаної інфекції збільшилися у 10 разів [200].

Летальність від туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД у край висока і коливається, за даними різних авторів, від 22 до 34,1 % [63; 73; 137]. У пацієнтів, які отримують АРТ, ризик смерті становить 22 % проти 43 % без АРТ [23].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, Україна нині належить до країн Європи, в якій проблеми туберкульозу і ВІЛ-інфекції постають найгостріше [11; 12]. Адже у нашій країні понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз (ТБ) і близько 40 % з них помирає від цієї недуги. Виліковування від ТБ досягають лише у 20-30 % пацієнтів, у 20 % відбувається рецидив [13; 14]. Причинами низької ефективності лікування хворих на ТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією є несвоєчасна діагностика захворювання, висока частота медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактерійних препаратів I ряду [15].

У Чернівецькій області на кінець 2021 р. зареєстровано 97 випадків ВІЛ-інфекції (10,7 на 100 тис. населення), з них поєднана ВІЛ/ТБ-інфекція становила 12 випадків – 1,3 на 100 тис. населення (без пацієнтів, які перебувають у місцях позбавлення волі), при цьому середньоукраїнський показник – 6,5 на 100 тис. населення [18].

Серйозною проблемою є щорічне збільшення числа хворих на туберкульоз у стадії клінічної латенції ВІЛ (72,5 %) і висока частка за давнених і деструктивних форм туберкульозу (31,3 %) у нововиявлених пацієнтів з ВІЛ/ТБ-інфекцією [18]. Ці дані ставлять під сумнів правильність визначення стадії ВІЛ-інфекції за наявності супутньої активної ТБ-інфекції і, таким чином, виявлення вторинності туберкульозного процесу на фоні ВІЛ-імунодефіциту.

Туберкульоз і ВІЛ-інфекція можуть поєднуватися у трьох варіантах: первинне зараження туберкульозом ВІЛ-інфікованих хворих; одночасне зараження ВІЛ-інфекцією і туберкульозом; розвиток туберкульозного процесу на тлі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції. Особи, інфіковані одночасно туберкульозом і ВІЛ, схильні до особливо високого ризику захворювання. У них

щорічна вірогідність розвитку туберкульозу досягає 10 %, тоді як в інших контингентів населення подібна вірогідність не перевищує 5 % упродовж усього життя. У країнах з високою інфікованістю населення ВІЛ більше 40 % хворих на туберкульоз є також і ВІЛ-інфікованими. У зв'язку з наростанням епідемії ВІЛ-інфекції епідеміологічні прогнози дуже несприятливі [20].

Виходячи із зазначеного, була поставлена наступна мета роботи – оцінити особливості ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом, на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження з можливим використанням отриманих даних для удосконалення діагностики цих недуг.

Відповідно до мети було сформульовано чотири завдання:

1. Провести порівняльний аналіз клінічних і лабораторних показників у групах ВІЛ-інфікованих та імунокомпетентних пацієнтів з активним уперше виявленим туберкульозом.

2. Охарактеризувати клінічні та лабораторні особливості захворювання у трьох підгрупах ВІЛ-інфікованих осіб з туберкульозом, що розрізняються за часом приєднання туберкульозу до ВІЛ-інфекції.

3. Оцінити клініко-лабораторні особливості у трьох підгрупах ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозом при різних формах ТБ.

4. Порівняти рівні CD4+Т-лімфоцитів, вірусного навантаження ВІЛ, цитокінів (ІЛ-4, ІФН- γ , ФНП- α), а також летальності за наявності й відсутності інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію з активним туберкульозом.

У дослідження були включені наступні групи пацієнтів: неінфіковані ВІЛ особи з різними формами туберкульозу (134 людини), з них була виділена група хворих з активним уперше виявленим туберкульозом – 76 осіб (група ТБ), а також група ВІЛ-інфікованих з різними формами туберкульозу – 217 людей, з яких групу з активним уперше виявленим туберкульозом склали 155 осіб (група ВІЛ/ТБ). У середині групи ВІЛ/ТБ були виділені 3 підгрупи пацієнтів залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції.

1-а підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких на різних стадіях ВІЛ-інфекції (первинне захворювання) був виявлений ТБ – 72 пацієнти;

2-а підгрупа – особи, в яких протягом декількох років до зареєстрованої ВІЛ-інфекції і часу гіпотетичного зараження (за епідеміологічним анамнезом) був діагностований ТБ, тобто первинним захворюванням був ТБ – 26 людей;

3-я підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких захворювання були зареєстровані приблизно в один час і з'ясувати, яка недуга виявилася первинною, було неможливо – 57 осіб.

Подібним чином усередині групи ВІЛ-інфікованих з хронічним туберкульозом виділили 3 підгрупи залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції:

1-а підгрупа – на фоні первинної ВІЛ-інфекції був виявлений хронічний ТБ – 10 пацієнтів;

2-а підгрупа – на фоні первинного ТБ була зареєстрована ВІЛ-інфекція – 44 людини;

3-я підгрупа – ВІЛ-інфіковані, в яких захворювання були зареєстровані приблизно в один час і з'ясувати, яка недуга виявилася первинною, було неможливо – 8 осіб.

Порівняли кількість хворих з уперше виявленим активним ТБ або зареєстрованими первинно-патологічними формами. Для цього з усіх зареєстрованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією (217 людей) і моноінфекцією ТБ (134 особи) для подальшого дослідження були виділені пацієнти з уперше виявленим активним туберкульозом.

У результаті дослідження встановили, що в початковій групі пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією ($n=217$) виявилось достовірно більше осіб з уперше виявленим активним ТБ – $(71,4 \pm 3,1) \%$, ніж у початковій групі хворих на моноінфекцію ТБ – $(56,7 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,01$). А от хворих на хронічний туберкульоз

у поєднанні з ВІЛ-інфекцією виявилось суттєво менше – $(28,6 \pm 3,1) \%$, порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(43,3 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,001$).

При аналізі випадків діагностики ВІЛ-інфекції та туберкульозу (різних підгруп ВІЛ/ТБ) встановили, що до 2005 р. достовірно частіше реєструвалися пацієнти 2-ї підгрупи, тобто ті, в яких на тлі наявного ТБ сталося зараження ВІЛ порівняно з 1-ю і 3-ю підгрупою ($p < 0,05$).

З 2006 р. стабільно почала зростати кількість пацієнтів, у яких на тлі ВІЛ-інфекції приєднався ТБ, або зараження сталося приблизно одночасно (досягаючи максимальних цифр у 2015-2017 рр.). З 2008 р. й до сьогодні кількість пацієнтів 2-ї підгрупи достовірно зменшується ($p < 0,05$). Збільшення кількості пацієнтів 3-ї підгрупи у ці роки пояснювалося великим числом виявлення ВІЛ-інфікованих за епідеміологічними показаннями.

Встановили, що пацієнтів з уперше виявленим активним ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією було достовірно більше – $(71,4 \pm 3,1) \%$, ніж у групі з моноінфекцією ТБ – $(56,7 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,01$). А от хворих на хронічний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією виявилось суттєво менше – $(28,6 \pm 3,1) \%$, порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(43,3 \pm 4,3) \%$ ($p < 0,001$).

На сьогодні усередині групи ВІЛ/ТБ достовірно більше пацієнтів, які належать до першої і третьої підгруп (де зараження ВІЛ сталося раніше або зареєстровано одночасно – $(42,1 \pm 11,3)$ і $(52,6 \pm 11,5) \%$ відповідно), порівняно з хворими 2-ї підгрупи, де ТБ був діагностований раніше – $(5,3 \pm 5,1) \%$ ($p < 0,01$). Наші дані зіставні з результатами досліджень на інших територіях [83; 90; 167].

Методи молекулярної епідеміології переконують у тому, що більшість випадків ТБ у ВІЛ-інфікованих є або первинним ураженням, або результатом екзогенної реінфекції [58]. Отримані нами дані дозволяють констатувати, що пацієнти з ВІЛ-інфекцією, які захворіли на ТБ пізніше або одночасно з ВІЛ-інфікуванням, за своєю суттю мають не старі, хронічні вогнища ТБ, а новозареєстровану мікобактерійну інфекцію, що розвинулася у зв'язку з функціональною неспроможністю імунітету, незважаючи на те, що велика

частина цих хворих може перебувати ще в межах помірного імунодефіциту. Це визнається багатьма зарубіжними авторами [118; 136; 146; 155].

CDC (Американський центр контролю за захворюваністю) і EACS (Європейське товариство боротьби зі СНІДом) рекомендують розпочинати комбіновану терапію ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ з рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів менше 500 кл./мм^3 і відносять будь-яку форму ТБ в розряд СНІД-індикаторних захворювань [185].

Нині призначення антиретровірусних препаратів стало необхідним елементом лікування туберкульозу. При цьому ВОЗ рекомендує виділяти три варіанти клінічних ситуацій, де протитуберкульозна хіміотерапія повинна поєднуватися з антиретровірусним лікуванням:

- хворі на туберкульоз з кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів більше 350 кл./мм^3 зазвичай не потребують антиретровірусної терапії і їм здійснюють тільки хіміотерапію;
- хворим на туберкульоз з кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів від 350 до 200 кл./мм^3 антиретровірусну терапію призначають наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії через 2-3 міс. від початку лікування;
- хворим на туберкульоз з кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів менше 200 кл./мм^3 антиретровірусну терапію призначають одночасно з хіміотерапією [190].

В Україні АРТ призначається всім ВІЛ-інфікованим, які хворі на МР ТБ і які потребують протитуберкульозних препаратів II ряду, незалежно від кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів, причому розпочинають її якомога раніше (в перші 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування [200].

Ефект від лікування безпосередньо залежить від своєчасності виявлення нетипово перебігаючого ТБ і призначення адекватної терапії [15]. У термінальній стадії ВІЛ-інфекції АРТ зазвичай малоефективна, частіше приєднується синдром імунової реконституції. Багатьма авторами показано, що найчастіше ТБ приєднується до ВІЛ при вмісті $CD4^+$ Т-лімфоцитів в крові вже на рівні 500-

200 кл./мм³, а лікування буде ефективнішим, якщо його розпочинати на вищому рівні цих клітин – 200-500 кл./мм³ [128; 131; 136].

Далі здійснили порівняльний аналіз клінічних даних між групами ВІЛ/ТБ і ТБ-моноінфекцією. Основну частину групи хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію склали пацієнти віком до 40 років – (85,4±3,9) %, проти (32,8±4,1) % хворих тільки на ТБ-моноінфекцію (p<0,001). Навпаки, більшість хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції була віком старше 40 років – (67,2±4,1) % проти (13,4±2,3) % для асоційованої інфекції (p<0,001). За статевим складом пацієнти з ВІЛ/ТБ не відрізнялися від групи осіб з ТБ. Не виявлені відмінності і серед підгруп ВІЛ-інфікованих хворих залежно від часу приєднання ТБ до ВІЛ-інфекції.

У структурі клінічних форм ТБ для уперше виявлених пацієнтів встановлено, що найчастіше порівняно з ТБ-моноінфекцією у ВІЛ-інфікованих діагностують: інфільтративний ТБ – (47,5±3,4) % і (35,8±4,1) %, казеозну пневмонію – (7,4±1,8) % і (0,7±0,7) %, ФКТ – (7,4±1,8) % і (2,2±1,3) %, дисемінований – (13,4±2,3) % і (3,0±1,5) %, а також генералізований ТБ – (3,7±1,3) % і (0,7±0,7) % відповідно (p<0,05-0,001). Така ж тенденція простежується в основному для першої і третьої підгруп пацієнтів з асоційованою інфекцією порівняно з моноінфекцією (p<0,05-0,01). А от туберкульоза менш характерна для хворих на асоційовану інфекцію, ніж для хворих на ТБ-моноінфекцію, оскільки діагностується при ВІЛ/ТБ достовірно рідше – (0,5±0,5) % проти (6,7±2,2) % (p<0,01). ФКТ достовірно частіше був встановлений у 2-й підгрупі осіб, порівняно з 1-ю і 3-ю підгрупами ВІЛ/ТБ, а також з хворими на ТБ-моноінфекцію (p<0,01). Дисемінований ТБ чітко домінував у 1-й підгрупі пацієнтів – (22,0±4,6) %, порівняно з усіма іншими порівнюваними особами (p<0,05-0,01).

Позалегеновий ТБ суттєво частіше діагностували поза ВІЛ-інфекцією – (38,8±4,2) % проти (7,4±1,8) % у ВІЛ-інфікованих (p<0,001). Проте при глибшому аналізі цієї форми встановили, що така часта її діагностика у неінфікованих ВІЛ зумовлена передусім суттєво частішим ТБ сечостатевої та

кістково-суглобової системи, а у групі ВІЛ-інфікованих частіше виявляли ТБ лімфатичних вузлів, плеврит і менінгіт. Ця ситуація була найбільш характерна для 1-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих з ТБ, що також вказує на відмітний перебіг ТБ у цієї підгрупи пацієнтів.

Подібна тенденція в переважанні клінічних форм ТБ при ВІЛ-інфекції підтверджується даними інших авторів [187; 192], хоча ними відзначається дещо інша структура. Так Пантелеев А.М. із співавт. ізольовані позалегенові вогнища без туберкульозу органів грудної порожнини виявляли тільки у 4 (2,8 %) хворих. В усіх інших випадках туберкульоз був поліорганним і генералізованим, при цьому відзначалося поєднання легенових і позалегенових локалізацій туберкульозного процесу. При аналізі форм ураження легень, виявлених у хворих з генералізованим туберкульозом, авторами встановлено, що в їх структурі переважав туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (41,0 %). Така різниця з нашими результатами, можливо, полягає в складнощах діагностики і обліку пацієнтів з ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів у регіоні дослідження. При цьому інші автори у своїх дослідженнях вказує на наступну превалентність локалізацій туберкульозу: легенові форми – 40 %, змішані форми – 26 %, позалегенові форми – 24 %, міліарний туберкульоз – 10 % [178].

Вторинні захворювання реєстрували у $(30,9 \pm 3,1)$ % ВІЛ/ТБ і у жодного пацієнта з ТБ-моноінфекцією. Тенденцією до переважання інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій характеризувалися генералізований – $(62,5 \pm 17,1)$ % і позалегеновий ТБ – $(62,5 \pm 12,1)$ % порівняно з легеновими формами, однак, ймовірно, через недостатню кількість пацієнтів у групах ця різниця не була достовірною ($P > 0,05$). Зазначена тенденція, очевидно, зумовлена відображенням суттєвішого імунодефіцитного стану в результаті тривалого впливу ВІЛ.

Найбільш яскравою клінічною симптоматикою при ушпиталенні характеризувалися усі пацієнти з ВІЛ/ТБ порівняно з хворими тільки на ТБ. Також особи з асоційованою ВІЛ/ТБ-інфекцією відрізнялися від хворих тільки

на ТБ частішою відсутністю змін на рентгенограмі органів грудної порожнини. Кількість позитивних результатів бактеріовиділення достовірно не відрізнялася для хворих на асоційовану ВІЛ/ТБ і ТБ-моноінфекцію, хоча деякі автори вказують, що на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції можливе зниження бактеріовиділення у зв'язку зі зменшенням числа випадків ТБ у фазі розпаду [45].

При порівнянні медикаментозної стійкості до одного протитуберкульозного препарату достовірні відмінності спостерігалися між групою ВІЛ/ТБ – $(15,5 \pm 3,9) \%$, 1-ю і 3-ю її підгрупами, де показники були вищі – $(17,9 \pm 6,1)$ і $(17,1 \pm 6,4) \%$ відповідно, порівняно з хворими тільки на ТБ – $(4,5 \pm 2,0) \%$ ($p < 0,05$). Для полірезистентності та множинної медикаментозної стійкості відмінностей у частоті реєстрації між групами не було.

Отримані нами дані відрізняються від результатів інших досліджень. Так, Dhungana G.P. і співавт., а також Gordin F.M. і Matts J.P. показали, що немає ніякої різниці між поширеністю медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до одного або декількох препаратів у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних пацієнтів [25; 171]. Роботи інших дослідників стосувалися питання відмінності медикаментозної резистентності усередині групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Так, Пантелеев А.М. і співавт. (2007) показали, що у 62,9 % ВІЛ-інфікованих мала місце полірезистентність, монорезистентність спостерігали тільки в 7,6 % випадків [192]. Відчизняні дослідники [15] довели, що ефективність лікування індивідуалізованих режимів антимікобактерійної терапії (АМБТ) недостатня, навіть серед хворих на МР ТБ: «ефективного лікування» досягали у 64,0-41,8 % хворих відповідно, що не досягає цільового показника ВООЗ (85 %). Такі результати свідчать про необхідність удосконалення АМБТ за рахунок її скорочення та додавання до існуючого режиму ще одного бактерицидного протитуберкульозного препарату.

У нашій роботі монорезистентних штамів мікобактерій виявилось $(15,5 \pm 3,9) \%$, полірезистентність визначалася у $(21,4 \pm 4,5) \%$ пацієнтів. Такі

результати, можливо, обумовлені різним контингентом вивчених хворих. Ми спеціально відібрали групу ВІЛ-інфікованих з уперше виявленим активним туберкульозом, припускаючи, що саме такий ТБ буде яскравіше відображати картину вторинного опортуністичного захворювання. В інших дослідженнях оцінювалися ВІЛ-інфіковані як з хронічним, так і з уперше виявленим ТБ.

За даними нашого дослідження, летальність серед уперше виявлених хворих на ТБ-моноінфекцію і поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію достовірно відрізнялася і становила $(7,9 \pm 1,9)$ і $(23,2 \pm 4,0)$ % відповідно ($p < 0,05$), що також знаходить віддзеркалення в даних останніх епідеміологічних інформаційних бюлетенів «ВІЛ-інфекція в Україні» [57]. У 1-й і 3-й підгрупах ВІЛ/ТБ летальність виявилася значно вищою – $(18,5 \pm 5,3)$ і $(28,9 \pm 6,8)$ % відповідно, порівняно з хворими тільки на ТБ ($p < 0,05-0,01$).

При аналізі летальності за формами ТБ виявлені відмінності в частоті смертельного вислід у групах ВІЛ-інфікованих пацієнтів і неінфікованих ВІЛ. Так, відсоток летальності від інфільтративного ТБ відносно усіх померлих від первинно виявленого ТБ для асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вищий, ніж для хворих тільки на ТБ. При вогнищевому ТБ, казеозній пневмонії, дисемінованому, генералізованому і позалегеновому ТБ помітна тенденція до вищої летальності у разі супутньої ВІЛ-інфекції, однак через обмежену кількість спостережень стверджувати про достовірну різницю між порівнюваними групами не можна. Такою ж тенденцією можна охарактеризувати дещо вищу летальність пацієнтів з ФКТ без супутньої ВІЛ-інфекції. Ймовірно, це зумовлено давністю ТБ і досить великою ураженістю легеневої тканини. У цілому хворі на ВІЛ/ТБ помирали достовірно частіше від пацієнтів з ТБ-моноінфекцією.

Таким чином, дані стосовно загальної летальності від ТБ серед ВІЛ-інфікованих до ТБ-моноінфікованих зіставні з результатами інших авторів [178; 189; 190].

Але за структурою летальності в нашому дослідженні очікувано виявлені деякі регіональні відмінності. Так, за нашими даними, відсоток летальності від

генералізованого ТБ був достовірно вищий при поєднанні ВІЛ/ТБ – $(25,0 \pm 15,3)$ %, ніж у групі з ТБ-моноінфекцією. За даними інших дослідників, цей показник коливається від 36 % [58] до 46,2 % [192]. Можливо, такі відмінності пов'язані з більш селективною групою первинно виявленого ТБ і тривалим часом спостереження (6-7 років), а також з певними труднощами у проведенні як антиретровірусної, так і протитуберкульозної терапії в регіоні дослідження. За таких умов стає очевидним, що й інфільтративний ТБ також може призводити до ускладнення перебігу ВІЛ-інфекції і підвищення ризику летальності, що і було підтверджено в нашій роботі.

Комплексному лабораторному обстеженню були піддані хворі на активний туберкульоз у групах ВІЛ-інфікованих ($n=155$) і неінфікованих ВІЛ ($n=76$). Основну частину досліджуваних хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію склали пацієнти віком до 40 років (середній вік $33,8 \pm 0,5$ року). Вік більшості хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції перевищував 40 років (середній вік $44,7 \pm 1,5$ року). Серед усіх хворих переважали чоловіки – $(81,3 \pm 3,1)$ % у групі осіб з асоційованою інфекцією і $(84,2 \pm 4,2)$ % у групі хворих на ТБ-моноінфекцію.

Встановили достовірно нижчу кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у групі ВІЛ/ТБ – $(389,1 \pm 24,5)$ кл./мм³, ніж у хворих тільки на ТБ – $(542,2 \pm 27,4)$ кл./мм³ ($p < 0,001$). Індекс $CD4^+/CD8^+$ у хворих на асоційовану інфекцію, а також у кожній з трьох підгруп був статистично вагомо нижчим, ніж при ТБ-моноінфекції.

У результаті дослідження показано, що при інфільтративному ТБ показники $CD4^+$ Т-лімфоцитів достовірно нижчі у хворих на ВІЛ/ТБ – $(441,6 \pm 36,7)$ кл./мм³ порівняно з ТБ-моноінфекцією – $(619,8 \pm 67,6)$, $p < 0,01$). Така ж закономірність простежується і відносно усіх підгруп інфікованих ВІЛ+ТБ ($p < 0,05-0,01$).

При ФКТ також визначали достовірно меншу кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у групі осіб з поєднанням ВІЛ-інфекції і ТБ – $(320,9 \pm 43,9)$ кл./мм³ порівняно з групою хворих тільки на ТБ – $(473,2 \pm 56,0)$ кл./мм³ ($p < 0,05$). А от рівень $CD8^+$ Т-лімфоцитів був достовірно вищим при супутній ВІЛ-інфекції –

(615,3±52,6) кл./мм³ порівняно з хворими тільки на ТБ – (236,4±70,8, p<0,001). Ці ж закономірності були справедливими і для 3-ї підгрупи ВІЛ-інфікованих.

Подібним чином при позалегеновому ТБ (ТБ периферичних і центральних лімфовузлів) на фоні ВІЛ-інфекції рівень CD4⁺T-лімфоцитів також був значущо нижче зазначеного показника тільки при ТБ – (287,8±28,3) кл./мм³ проти (539,6±77,4) кл./мм³ (p<0,001). Така ж закономірність простежується і відносно усіх підгруп інфікованих ВІЛ+ТБ.

Таким чином, інфільтративний, фіброзно-кавернозний і позалегеновий ТБ у ВІЛ-інфікованих супроводжується суттєво нижчою кількістю CD4⁺T-лімфоцитів, порівняно з відповідними формами ТБ без ВІЛ-інфекції, що вказує на відповідне наростання імунодефіциту. Частий розвиток ускладнених форм туберкульозного процесу, зокрема дисемінації і генералізації у ВІЛ-інфікованих на пізніх стадіях фіксується багатьма авторами [28; 38; 208]. Більше того, в організмі ВІЛ-інфікованого створюються умови (прогресивне зниження рівня CD4⁺T-лімфоцитів і їх функціональна неспроможність), коли на фоні ще помірного імунодефіциту розвиток навіть інфільтративного туберкульозного процесу досить часто призводить до несприятливих вислідів.

Як відомо, ступінь тяжкості клінічних проявів туберкульозного процесу тим вищий, чим менша кількість CD4⁺T-клітин циркулює у периферичній крові. При несприятливому для життя прогнозі в осіб з поєднаною патологією в імунограмі спостерігається різке зниження кількості CD4⁺T-лімфоцитів, В-лімфоцитів і природних кілерів, збільшення концентрації IgG, М, А, різке збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів і зниження функціональної активності нейтрофілів. У таких випадках прогрес туберкульозу на тлі хіміотерапії в 30 % випадків призводить до летального вислуду [4].

Яскравість симптомів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих значною мірою залежить від ступеня пригнічення клітинного імунітету. Захворювання частіше перебігає за типом інфільтративного або генералізованого процесу. Найбільш типовими скаргами є слабкість, кашель, висока гарячка і пітливість. Характерне

значне схуднення хворого, втрата маси тіла становить 10-20 кг і завжди більше 10 % від початкової. Більш яскрава клінічна симптоматика спостерігається у хворих, в яких туберкульоз виник на тлі ВІЛ-інфекції, ніж у хворих на туберкульоз, які пізніше інфікувалися ВІЛом.

Прояви туберкульозу, коли кількість лімфоцитів ще залишається досить високою, можуть бути найтипівішими і нічим не відрізнятися від клінічної і рентгенологічної картини у ВІЛ-негативних хворих. На цьому етапі у пацієнтів домінують звичайні прояви переважно легеневого туберкульозу. Розвиваються верхньочасткові інфільтративні й, рідше, вогнищеві процеси, у половині випадків з розпадом. Тому специфічна терапія ефективна і туберкульоз виліковується.

У міру зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові (до 200 кл./мм³ і менше) разом з легневими ураженнями (чи замість них) все частіше виявляють позалегенові локалізації туберкульозу. Особливостями клінічної симптоматики туберкульозу в цих випадках є підвищена частота позалегенових і дисемінованих уражень; негативні шкірні реакції на туберкулін як прояв анергії, атипові зміни на рентгенограмах легень і відносна рідкість утворення каверн.

Клінічні прояви туберкульозу часто атипові. При ураженні легень часткові інфільтрати рентгенологічно не мають типової локалізації, часто процес схильний до дисемінації (міліарний туберкульоз). Особливо часто до патологічного процесу залучаються лімфатичні вузли і менінгеальні оболонки, а також плевра. У багатьох хворих знижується туберкулінова чутливість, при цьому частота негативних реакцій обернено пропорційна рівню $CD4^+$ -лімфоцитів.

Останнім часом все частіше з'являються повідомлення про переважання позалегенової локалізації туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб. При цьому можливий розвиток специфічного процесу в шийних, мезентеріальних, рідше тонзиллярних лімфатичних вузлах, а також у м'язах грудної і черевної порожнини і головному мозку з розвитком специфічних абсцесів і натічників. Нерідко це

призводить до смерті хворого, незважаючи на етіотропне і хірургічне лікування [205].

У міру прогресування ВІЛ-інфекції (зниження кількості $CD4^+$ T-лімфоцитів і наростання вірусного навантаження ВІЛ) спостерігається збільшення сироваткового вмісту ІФН- γ та ФНП- α , що, ймовірно, свідчить про зменшення числа протизапальних Т-регуляторних клітин, або про зниження їх супресорної активності [108; 202].

У групі ВІЛ/ТБ нами встановлена наявність середньої сили зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ; слабкого зворотного зв'язку між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ФНП- α ; слабкого прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ІФН- γ ; середньої сили прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ФНП- α ; середньої сили зворотна залежність між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і рівнем вірусного навантаження. У групі з ТБ-моноінфекцією кореляції між кількістю $CD4^+$ T-лімфоцитів і цитокіновими показниками не виявлено.

Дані наших досліджень підтверджують результати вітчизняних і зарубіжних авторів, які вказують, що клітини периферичної крові хворих з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією продукують значнішу кількість ФНП- α під дією туберкуліну, ніж це відзначається у хворих тільки на ТБ або тільки на ВІЛ-інфекцію [118]. Це сприяє швидкому розмноженню ВІЛ (збільшується експресія вірусу, пряма цитопатична дія, ініціація апоптозу, поліклональна активація В-лімфоцитів). У дослідженнях російських науковців виявлено значне збільшення сироваткової концентрації ІФН- γ у цієї категорії пацієнтів. При цьому спонтанна та індукована продукції виявилися зниженими порівняно зі здоровими донорами [126].

Публікацій, що стосуються досліджень ІФН- γ при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції, а також порівняно з моноінфекцією ТБ в зарубіжній і вітчизняній літературі дуже мало, а їх дані досить суперечливі. Так, одні автори стверджують, що рівень сироваткової концентрації, індукованої і спонтанної

продукції цитокінів значно зменшується при поєднанні ВІЛ і ТБ [125; 126]. Інші роботи, навпаки, говорять про те, що показники сироваткового ІФН- γ за певних умов у ВІЛ-інфікованих можуть бути підвищеними: пацієнти з ВІЛ/ТБ і рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів – 200-500 кл./мм³ мали високий вміст ІФН- γ і дуже часто – ознаки нетипового ТБ. А пацієнти, в яких рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів становить 500 кл./мм³ і вище, мали низький вміст ІФН- γ і типові прояви ТБ [128; 131]. Інші автори при дослідженні цілісної крові відзначали у хворих на ВІЛ/ТБ підвищений вміст ІЛ-4 та ІФН- γ порівняно з хворими тільки на ВІЛ-інфекцію [30]. Австрійські вчені досліджували хворих на ТБ і помітили підвищені рівні ІЛ-2, ІФН- γ і ФНП- α порівняно зі здоровими донорами [31]. Наші дані показують, що у пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією у міру розвитку тяжких і нетипових форм ТБ (починаючи саме з інфільтративного, коли і сироваткова концентрація, і спонтанна продукція досить високі, відбувається наростання вірусного навантаження ВІЛ, зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів і посилення вироблення ІФН- γ усіма клітинами-продуцентами з подальшим виснаженням функціональних резервів, що підтверджується даними про підвищення його концентрації в сироватці, а також зниженні аж до невизначального рівня спонтанної продукції при генералізованому ТБ у ВІЛ-інфікованих.

При аналізі результатів реакції ГЧСТ з туберкуліном можна відзначити, що при тяжких формах (позалегеновий і генералізований ТБ), які супроводжуються глибшим імунodefіцитом, частіше реєструються негативні реакції порівняно з легеновими формами і частіше у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у хворих тільки на ТБ ($p < 0,01-0,001$). Так, при генералізованом ТБ на фоні ВІЛ-інфекції в усіх пацієнтів результати були негативні, а в усіх 4 пацієнтів з ТБ-моноінфекцією, навпаки, – позитивні. Така ж закономірність простежується і для 1-ї і 3-ї підгруп ВІЛ-інфікованих з позалегеновим ТБ, в яких частіше реєстрували негативні реакції порівняно з 2-ю підгрупою і хворими на ТБ-моноінфекцію. Натомість

позитивні реакції у ВІЛ-інфікованих фіксуються достовірно рідше ($p < 0,01-0,001$). Подібні результати отримали й інші дослідники [98; 108; 210].

У літературі зазначається, що дослідження туберкулінової чутливості за пробою Манту з 2 ТО та ІФА визначення протитуберкульозних антитіл і антигенів МБТ мають обмежене діагностичне значення, зважаючи на імуносупресію й анергію до туберкуліну таких осіб. Часта позалегенева локалізація у хворих на туберкульоз і ВІЛ-інфекцію вимагає широкого використання в діагностиці неясних випадків комп'ютерної томографії [204].

Ми встановили достовірні відмінності між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів у бактеріовиділювачів: рівень зазначених клітин у таких осіб був достовірно нижчим у всіх підгрупах ВІЛ-інфікованих, а також в цілому у групі ВІЛ/ТБ порівняно з хворими на ТБ-моноінфекцію ($p < 0,01-0,001$). У ВІЛ-інфікованих бактеріовиділення спостерігалось при імунодефіциті середнього ступеня: $CD4^+$ Т-лімфоцити – від $(263,6 \pm 40,4)$ кл./мм³ до $(332,3 \pm 40,5)$ кл./мм³, що достовірно нижче, ніж у хворих на ТБ-моноінфекцію – $(587,7 \pm 68,9)$ кл./мм³. Ряд авторів також відзначає, що частота бактеріовиділення у хворих на ВІЛ/ТБ не корелює зі ступенем імунодефіциту [192].

У результаті дослідження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів у хворих на асоційовану ВІЛ-інфекцію/ТБ, які невдовзі померли (оцінювали останні дослідження до моменту смерті протягом 3-6 міс.), було встановлено, що цей показник був достовірно меншим в осіб, в яких ВІЛ-інфекцію діагностували раніше – $(249,7 \pm 36,5)$ кл./мм³, або одночасно з ТБ – $(235,5 \pm 39,4)$ кл./мм³, порівняно з пацієнтами, в яких ВІЛ-інфекцію виявили після розвитку туберкульозу – $(386,3 \pm 47,2)$ кл./мм³ ($p < 0,05$). Схожі дані демонструють й інші дослідники [3; 192].

Далі ми проаналізували показники $CD4^+$ Т-лімфоцитів, навантаження ВІЛ, цитокінів (сироваткової концентрації і спонтанної продукції ІФН- γ , ІЛ-4, ФНП- α), а також летальність за наявності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих при активній ТБ-інфекції.

Враховуючи те, що декілька захворювань неодмінно накладають свій відбиток на досліджувані показники, з усіх пацієнтів ми відібрали лише тих осіб, в яких була діагностована тільки одна опортуністична інфекція – кандидоз ротоглотки (4 особи), мікоз кистей і ступнів ($n=8$), клінічно маніфестна реактивація ЦМВІ ($n=3$), церебральний токсоплазмоз ($n=3$), часті рецидиви оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки» ($n=7$), немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.) ($n=5$) – кахексія розглядалася як ознака ВІЛ-інфекції з вторинними захворюваннями.

Встановили, що у хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію з вторинними захворюваннями і опортуністичними інфекціями кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів була достовірно нижчою, порівняно з пацієнтами без вторинних недуг. А от рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань ($p<0,05-0,02$).

У ході кореляційного аналізу отриманих даних у групі ВІЛ/ТБ з наявністю інших вторинних захворювань (застосовували параметричний аналіз Пірсена і непараметричний Спірмена) встановили наявність зворотної кореляції середньої сили між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІЛ-4 ($r=-0,44$, $p<0,05$); такого ж зв'язку між кількістю $CD4^+$ Т-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=-0,31$, $p<0,05$); прямого зв'язку середньої сили між рівнями навантаження ВІЛ і сироваткової та спонтанної концентрації ІЛ-4 ($r=0,38...0,41$, $p<0,05$); такої ж кореляції між навантаженням ВІЛ і сироватковою та спонтанною концентрацією ІФН- γ ($r=0,33...0,47$, $p<0,05-0,02$). Між рівнями $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вірусного навантаження вдалося встановити наявність зворотної залежності ($r=-0,52$, $p<0,01$).

На сьогодні практично загальновізнано, що основною причиною смерті у хворих на асоційовану ВІЛ/ТБ-інфекцію, незважаючи на наявність інших вторинних захворювань, у 80-90 % випадків є саме ТБ [15; 39; 170].

На наступному етапі роботи оцінений вміст у крові CD4⁺T-лімфоцитів для окремих вторинних інфекцій у хворих на ВІЛ/ТБ. Встановили, що найменша кількість CD4⁺T-лімфоцитів була у пацієнтів з частими рецидивами оперізувального герпесу, які призводили до формування «герпетичної мітки» – (102,0±10,3) кл./мм³, порівняно, наприклад, з групою осіб, в яких виявлено ротоглотковий кандидоз або мікоз кистей і ступнів (p<0,05).

Концентрація спонтанної продукції ІЛ-4 характеризувалася статистично вагомих зростанням у разі реєстрації церебрального токсоплазмозу, безперервно рецидивуючого оперізувального герпесу і при кахексії (p<0,05-0,01).

Рівень сироваткової концентрації ІФН-γ був найнижчим при церебральному токсоплазмозі – (7,8±1,6) пг/мл, а спонтанної продукції зазначеного цитокіну – у хворих з частими рецидивами оперізувального герпесу – (2,4±0,6) пг/мл/10⁶ порівняно з усіма іншими вторинними захворюваннями та опортуністичними інфекціями (p<0,05-0,001).

ВН було найвищим при церебральному токсоплазмозі, безперервно рецидивуючій герпетичній інфекції та кахексії і найнижчим при грибкових ураженнях ротоглотки, кистей і ступнів (p<0,05).

Таким чином, найсуттєвіші збільшення спонтанної продукції ІЛ-4, сироваткової концентрації ІФН-γ, вірусного навантаження та зменшення спонтанної продукції ІФН-γ спостерігаються при такій розгорнутій симптоматиці, як церебральний токсоплазмоз, рецидивуюча герпетична інфекція з формуванням «герпетичної мітки», немотивована втрата ваги (понад 10 % протягом 6 міс.) – кахексія. Менш значні відхилення встановлені при локальній формі мікозу та у разі клінічно маніфестної реактивації ЦМВІ. Попри це кореляції при дослідженні не враховували у зв'язку з малою вибіркою пацієнтів.

Раніше в літературі вже наводилися дані про те, що клінічні прояви опортуністичних інфекцій зазвичай пов'язані з кількістю CD4⁺T-лімфоцитів: коли їх рівень стає менше 500 кл./мм³, то з'являються перші інфекції (найчастіше

шкіри і слизових оболонок) – поверхневий ротоглотковий кандидоз, оперізувальний герпес, волосяна лейкоплакія язика. При глибших порушеннях в імунній системі (кількість $CD4^+$ T-лімфоцитів менше 300 кл./мм^3 крові) приєднуються тяжкі опортуністичні інфекції: пневмоцистна пневмонія, криптококовий менінгіт, церебральний токсоплазмоз, герпетична поширена інфекція, ЦМВІ, ВІЛ-асоційована енцефало- та кардіоміопатія, мікобактеріоз [40; 126; 187].

У результаті порівняльного аналізу показників $CD4^+$ T-лімфоцитів, рівня цитокінів, навантаження ВІЛ, а також летальності за наявності або відсутності інших вторинних захворювань у ВІЛ-інфікованих при активному ТБ встановлено, що у хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцією з вторинними захворюваннями і опортуністичними інфекціями рівень $CD4^+$ T-лімфоцитів знижений і достовірно не відрізняється в усіх підгрупах незалежно від часу суперінфікування МБТ чи ВІЛ. При цьому виявлені статистично вагомі відмінності між групами пацієнтів з іншими вторинними захворюваннями і без них. Так, рівень сироваткової концентрації та спонтанної продукції ІЛ-4 й ІФН- γ , а також вірусного навантаження був вищим за наявності інших вторинних захворювань. Крім того, у разі вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій частота загибелі пацієнтів була достовірно вищою, ніж за їх відсутності.

Таким чином, підбиваючи підсумок усієї роботи, слід зазначити, що перебіг ВІЛ-інфекції, поєднаної з ТБ, має ряд клінічних і лабораторних особливостей. Ці особливості стосуються як ВІЛ-інфекції: виражений імунодефіцит (значне зниження рівня $CD4^+$ T-лімфоцитів, зміни цитокінового профілю), висока віремія ВІЛ, швидке прогресування з розвитком інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, так і туберкульозного процесу. Це, передусім, часта реєстрація як характерних для поєднаної ВІЛ/ТБ-інфекції дисемінованої, генералізованої, позалегеневої форм туберкульозу, так і нехарактерної інфільтративної форми, коли на фоні ще помірного імунного дефіциту вже визначаються високе навантаження ВІЛ, значна зміна цитокінових показників

(ІЛ-4, ІФН- γ , ФНП- α), висока летальність. Також для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом характерні яскравіша клінічна симптоматика, атипівість рентгенографічних змін або їх відсутність, анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном, первинна монорезистентність до туберкулоstaticів.

При цьому прогресування асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується зростанням сироваткового вмісту ІФН- γ та ФНП- α на тлі зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій.

Для встановлення тактики ведення хворого на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію і, передусім, оцінки необхідності раннього призначення комбінованої терапії, слід чітко диференціювати послідовність інфікування ВІЛ і МБТ. Особливої уваги відносно одночасного призначення комбінованої терапії антиретровірусними і протитуберкульозними препаратами вимагають підгрупи ВІЛ/ТБ, де ВІЛ-інфекція діагностована раніше від ТБ або практично одночасно з ним, оскільки ступінь імунодефіциту (зниження рівня CD4⁺T-лімфоцитів, зміни цитокінового профілю) у цих пацієнтів значно вищий, а навантаження ВІЛ і летальність найвищі.

Отримані нові дані про клінічні, лабораторні та рентгенографічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом повніше висвітлюють патогенез цих захворювань і дозволяють запропонувати новий підхід до лікування для корекції виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів клінічного, рентгенологічного та лабораторного обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з туберкульозом обґрунтоване нове вирішення важливої задачі клінічної інфектології, яка полягала у встановленні особливостей зазначеної асоціації залежно від суперінфікування відповідними патогенами, а також удосконаленні тактики лікування таких хворих.

1. Клінічними, лабораторними та рентгенографічними особливостями ВІЛ-інфекції, поєднаної з туберкульозом, є глибокий імунodefіцит (значне зниження рівня CD4⁺T-лімфоцитів, зміни цитокінового профілю), висока віремія ВІЛ, швидке прогресування з розвитком інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій. При цьому для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом характерні яскравіша клінічна симптоматика, атиповість рентгенографічних змін або їх відсутність, анергія в реакції гіперчутливості сповільненого типу з туберкуліном, первинна монорезистентність до туберкулостатиків.

2. При дослідженні структури клінічних форм відзначено, що достовірно частіше порівняно з ТБ-моноінфекцією у ВІЛ-інфікованих діагностовано такі форми як інфільтративний туберкульоз – (47,5±3,4) % і (35,8±4,1) %, казеозна пневмонія – (7,4±1,8) % і (0,7±0,7) %, фіброзно-кавернозний туберкульоз – (7,4±1,8) % і (2,2±1,3) %, дисемінований – (13,4±2,3) % і (3,0±1,5) %, а також генералізований – (3,7±1,3) % і (0,7±0,7) % відповідно (p<0,05-0,001). Для туберкульозу як ко- чи суперінфекції стосовно ВІЛ притаманний розвиток не лише типових для імунodefіциту активних дисемінованої, генералізованої, позалегенової, але й інфільтративної форми, при якій навіть у період помірної імуносупресії спостерігаються високе навантаження ВІЛ – (201834±53984) коп./мл, підвищений вміст сироваткового ФНП-α – (40,5±7,7) пг/мл (у хворих тільки на туберкульоз – (6,5±1,3) пг/мл, p<0,001).

У групі хворих на ВІЛ-інфекцію і туберкульоз встановлена наявність середньої сили зворотного зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ (коефіцієнт кореляції $r=-0,36$, рівень достовірності $p<0,05$); слабкого зворотного зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=-0,29$, $p<0,05$); слабкого прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=0,25$, $p<0,05$); середньої сили прямого зв'язку між рівнем вірусного навантаження і сироватковою концентрацією ФНП- α ($r=0,38$, $p<0,05$); середньої сили зворотна залежність між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і рівнем вірусного навантаження ($r=-0,44$, $p<0,01$). У групі хворих тільки на туберкульоз кореляції між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і цитокіновими показниками не виявлено.

3. У міру прогресування ВІЛ-інфекції, що асоціюється з туберкульозом, і розвитку тяжчих форм туберкульозу відзначаються збільшення рівня сироваткових ІФН- γ – ($168,6\pm 41,7$) проти ($79,4\pm 15,3$) пг/мл при ТБ-моноінфекції та ФНП- α – ($29,5\pm 6,4$) проти ($6,5\pm 1,4$) пг/мл ($p<0,001$) відповідно на тлі зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також поява інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій.

У ході кореляційного аналізу отриманих даних у групі ВІЛ-інфікованих з туберкульозом та іншими вторинними захворюваннями встановили наявність зворотної кореляції середньої сили між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІЛ-4 ($r=-0,44$, $p<0,05$); такого ж зв'язку між кількістю CD4⁺T-лімфоцитів і сироватковою концентрацією ІФН- γ ($r=-0,31$, $p<0,05$); прямого зв'язку середньої сили між рівнями навантаження ВІЛ і сироваткової та спонтанної концентрації ІЛ-4 ($r=0,38\dots 0,41$, $p<0,05$); такої ж кореляції між навантаженням ВІЛ і сироватковою та спонтанною концентрацією ІФН- γ ($r=0,33\dots 0,47$, $p<0,05-0,02$). Між рівнями CD4⁺T-лімфоцитів і вірусного навантаження вдалося встановити зворотну залежність ($r=-0,52$, $p<0,01$).

4. Летальність при поєднанні ВІЛ-інфекції та туберкульозу достовірно

вища – $(21,2 \pm 2,8)$ % (при ТБ-моноінфекції – $(5,2 \pm 1,9)$ %, $p < 0,001$) і не лише при тяжких і генералізованих формах чи позалегеновому туберкульозі, але й таких типових формах, як інфільтративний і вогнищевий туберкульоз. При цьому рівень летальності у цієї категорії пацієнтів зумовлений передусім наявністю саме цих двох захворювань, а не інших опортуністичних інфекцій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію, поєднану з туберкульозом і, передусім, оцінки необхідності максимально раннього призначення комбінованої терапії, слід чітко диференціювати послідовність інфікування вірусом імунодефіциту людини і мікобактеріями туберкульозу. Одночасного призначення антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів передусім потребують ті хворі на ВІЛ/ТБ-інфекцію, в яких туберкульоз виник як ко- і суперінфекція, оскільки ступінь імунодефіциту (зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів, зміни цитокінового профілю) у цих осіб глибший, а навантаження ВІЛ найвище.

2. Діагностичними критеріями туберкульозу як вторинного ВІЛ-асоційованого захворювання, є: ВІЛ-інфікування більше 3-5 років, наявність інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, реєстрація позалегеневого (туберкульоз лімфатичних вузлів, туберкульозні плеврит і менінгіт), дисемінованого, генералізованого туберкульозу, яскравість клінічної симптоматики, атиповість рентгенографічної картини або відсутність змін на ній, анергія в реакції гіперчутливості сповільненого типу з туберкуліном, наявність монорезистентності до протитуберкульозних препаратів. При цьому особливої уваги заслуговує інфільтративна форма туберкульозу у зв'язку з можливістю швидкого прогресування змін у легенях на тлі імунодефіциту і високого навантаження ВІЛ.

3. Критеріями прогресування ВІЛ-інфекції, поєднаної з туберкульозом, слід вважати швидке зменшення числа $CD4^+$ Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, наростання навантаження ВІЛ, підвищення вмісту сироваткових ФНП- α та ІФН- γ , а також анергію при постановці реакції гіперчутливості сповільненого типу з туберкуліном.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Організація Об'єднаних Націй. Україна. Цілі сталого розвитку. [Інтернет]. Київ; 2022[цитовано 2022 Січ 22]. Доступно: <https://ukraine.un.org/uk/sdgs>
2. Mabbott NA. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection With Other Pathogens. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 14];9:2579. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02579/full> doi: [10.3389/fimmu.2018.02579](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02579)
3. Масюк ЛА, Недоспасова ОП. Основні тенденції епідеміологічного процесу ко-інфекції ТБ/ВІЛ в Україні. *Український пульмонологічний журнал*. 2017;2(Дод):113-4.
4. Canetti D, Riccardi N, Martini M, Villa S, Di Biagio A, Codecasa L, et al. HIV and tuberculosis: The paradox of dual illnesses and the challenges of their fighting in the history. *Tuberculosis* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 15];122:101921. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979220300883?via%3Di> doi: [10.1016/j.tube.2020.10192](https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.10192)
5. Resende NH, Miranda SS, Ceccato MDGB, Reis AMM, Haddad JPA, Silva DID, et al. Assessment of factors associated with potential drug-drug interactions in patients with tuberculosis and HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 19];54:e01032021. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/vdWKC3wdf7GYpzGzncy6wKn/?lang=en> doi: [10.1590/0037-8682-0103-2021](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0103-2021)
6. Щербінська АМ, Люльчук МГ, Бабій НО, Кирпичова ВВ, Гетьман ЛІ, Молчанець ОВ, та ін. Вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики, на розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні. *Актуальна інфектологія*. 2018;6(5):234-9. doi: [10.22141/2312-413X.6.5.2018.146772](https://doi.org/10.22141/2312-413X.6.5.2018.146772)

7. Процюк РГ. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:93-6. doi:[10.30978/TB2020-3-92](https://doi.org/10.30978/TB2020-3-92)

8. Лискина ИВ, Кузовкова СД, Загаба ЛМ, Николаева ОД. Ко-инфекция туберкулез/ВИЧ у госпитализированных пациентов фтизиопульмонологического профиля: частота, формы поражения, особенности диагностики (по данным высокоспециализированного учреждения). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;3:5-13. doi:[10.30978/TB2019-3-5](https://doi.org/10.30978/TB2019-3-5)

9. Соколенко ЛС, Соколенко МО, Соколенко АА, Соколенко ОМ. Опортуністичні захворювання та супутня патологія при ВІЛ-інфекції [Інтернет]. 2018[цитовано 2022 Січ Лют 11]. Доступно: <http://dspace.udpu.edu.ua/xmlui/handle/6789/8801>

10. Шевченко ОС, Петренко ВІ, Тодоріко ЛД, Погорєлова ОО. Ускладнення ВІЛ-інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2:85-94. doi: [10.30978/TB2019-2-85](https://doi.org/10.30978/TB2019-2-85)

11. Андрущак МО. Серологічна оцінка опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(1):17-9. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.4](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.4)

12. Барбова АІ, Журило ОА, Трофімова ПС, Миронченко СВ. Сучасні методи діагностики туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1:8-14. doi: [10.30978/TB2018-1-8](https://doi.org/10.30978/TB2018-1-8)

13. Бутов ДО. Рецидиви туберкульозу легень у сучасних умовах: прогнозування, клініко-рентгенологічні та імуногенетичні особливості, діагностика та лікування [автореферат]. Київ; 2017. 35 с.

14. Веселовський ЛВ. Смертність хворих на туберкульоз легень, її структура, причини та організаційні заходи щодо зниження [автореферат]. Київ; 2018. 18 с.

15. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО, Чоботар ОП, Погребна МВ, Сенько ЮО, та ін. Перспективи покращання ефективності лікування у

хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. Інфекційні хвороби. 2017;4:10-21. doi: [10.11603/1681-2727.2017.4.8418](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.4.8418)

16. Висоцький ВІ. Сучасні підходи до ведення хворих з ВІЛ-інфекцією на рівні первинної медичної допомоги. Актуальна інфектологія. 2018;6(5):73-4.

17. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.01.2017 р. [Інтернет]. Київ; 2017[цитовано 2021 Гру 27]. Доступно: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/hiv_aids_statistics_epidemsytuatsia_01.01.2017.pdf

18. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика з туберкульозу [Інтернет]. Київ; 2021[цитовано 2022 Січ 24]. Доступно: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>

19. Вольницька ХІ. Бронхообструктивний синдром у хворих на туберкульоз легень або пневмонію: особливості цитокінового профілю. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:43-8. doi: [10.30978/ТВ2019-4-43](https://doi.org/10.30978/ТВ2019-4-43)

20. Вороньжев ІО, Лімарєв СВ, Коломійченко ЮА, Пальчик СМ. Особливості променевої діагностики пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2019;2:74-9.

21. Долинська МГ, Морич ІВ, Мойсєєва НМ. Аналітичне дослідження (огляд) стану виявлення та ведення випадків коінфекції ТБ/ВІЛ серед дітей в Україні. Київ: ЮНІСЕФ Україна; 2018. 53 с.

22. Дужий ІД, Олещенко ГП, Олещенко ВО, Ковчун ВЮ, Бондаренко ЛА. Деякі питання туберкульозу кісток в умовах епідемії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:48-53.

23. Журило ОА, Барбова АІ, Миронченко СВ, Трофімова ПС. Сучасні можливості видової ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:43-51. doi: [10.30978/TB2020-4-43](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-43)

24. Лисенко ОВ. Особливості та труднощі морфологічної діагностики туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2018;2:38-45. doi: [10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-38-45](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-38-45)

25. Bedru H, Fikru M, Niguse W, Jemal A, Getinet G, Gobena A, et al. Drug Resistance Pattern of *M. tuberculosis* Complex in Oromia Region of Ethiopia. Infect Drug Resist. 2021;14:1679-89. doi: [10.2147/idr.s294559](https://doi.org/10.2147/idr.s294559)

26. Капрош АВ, Мацегора НА. Відновний вплив імуноглобуліну G на показники імунограми у хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, асоційований з ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;3:98-9. doi: [10.30978/TB2021-3-90](https://doi.org/10.30978/TB2021-3-90)

27. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. Nat Rev Microbiol. 2018;16(2):80-90. doi: [10.1038/nrmicro.2017.128](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128)

28. Berhanu RH, Jacobson KR. Tuberculosis Preventive Therapy for People With HIV Infection in High Tuberculosis Burden Settings: How Much Is Enough? Ann Intern Med. 2021;174(10):1462-3. doi: [10.7326/m21-3170](https://doi.org/10.7326/m21-3170)

29. Климанська ЛА. Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеновими формами туберкульозу [автореферат]. Київ; 2019. 18 с.

30. Chelkeba L, Fekadu G, Tesfaye G, Belayneh F, Melaku T, Mekonnen Z. Effects of time of initiation of antiretroviral therapy in the treatment of patients with HIV/TB co-infection: A systemic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond). 2020;55:148-58. doi: [10.1016/j.amsu.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.05.004)

31. de Figueiredo RI, Ferrão JB, Dias S, Alves RV, Borges DD, Torres M, et al. Tuberculosis infection in HIV vs. non-HIV patients. HIV Med. 2021;22(8):775-9. doi: [10.1111/hiv.13119](https://doi.org/10.1111/hiv.13119)

32. Gümüşer F, Altınkaynak M, Sevgi DY, Aydın ÖA, Mete B, Gündüz A, et al. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection: clinical features and predictors of mortality. *Turk J Med Sci*. 2018;48(3):503-8. doi: [10.3906/sag-1706-76](https://doi.org/10.3906/sag-1706-76)

33. Li Q, Peng Z, Fu X, Wang H, Zhao Z, Pang Y, et al. Rv3737 is required for *Mycobacterium tuberculosis* growth in vitro and in vivo and correlates with bacterial load and disease severity in human tuberculosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 18];22(1):256. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8919692/pdf/12879_2021_Article_6967.pdf doi: [10.1186/s12879-021-06967-y](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06967-y)

34. Mantica G, Ambrosini F, Riccardi N, Vecchio E, Rigatti L, De Rose AF, et al. Genitourinary Tuberculosis: A Comprehensive Review of a Neglected Manifestation in Low-Endemic Countries. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 18];10(11):1399. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8614939/pdf/antibiotics-10-01399.pdf> doi: [10.3390/antibiotics10111399](https://doi.org/10.3390/antibiotics10111399)

35. Корнага СІ, П'ятночка ІТ, П'ятночка ВІ. Гематологічні показники у хворих з уперше діагностованим чутливим і мультирезистентним дисемінованим туберкульозом легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017;2:50-3.

36. Кошак ЮФ, Савенков ЮФ, Кузик ПВ. Особливості діагностики та хірургічного лікування туберкульозу, асоційованого із ВІЛ-інфекцією. Сучасні медичні технології. 2018;4:36-9.

37. Лаповець НС, Ткач ОА, Платонова ІЛ, Лаповець ЛЄ, Акімова ВМ. Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;3:30-5. doi: [10.30978/TB2021-3-30](https://doi.org/10.30978/TB2021-3-30)

38. Линник МІ, Аврамчук ОВ, Старічек ГВ. Комп'ютерна денситометрія в оцінці основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із вперше

діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1:58-63.

39. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Асоціації алелів HLA-DRB1 з розвитком ВІЛ-інфекції та коморбідністю у пацієнтів зі СНІД. Вісник наукових досліджень. 2018;2:165-9. doi: [10.11603/2415-8798.2018.2.9130](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9130)

40. Литвин КЮ, Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО. Генетичні варіації алелей HLA DRB1 при церебральному токсоплазмозі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Інфекційні хвороби. 2018;2:14-21. doi: [10.11603/1681-2727.2018.2.9021](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9021)

41. Литвиненко НА. Нові можливості терапії хіміорезистентного туберкульозу: міжнародний і національний досвід. Здоров'я України. Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. 2021;3:23-4.

42. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА, Глиненко ВВ. Порівняння ефективності консервативного та хірургічного методів лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1:29-34. doi: [10.30978/ТВ2020-1-29](https://doi.org/10.30978/ТВ2020-1-29)

43. Литвиненко НА, Варицька ГО, Чоботар ОП, Гранкіна НВ. Оптимальний скорочений режим антимікобактеріальної хіміотерапії для мультирезистентного туберкульозу за тривалістю та дозуванням протитуберкульозних препаратів: систематичний огляд. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:66-74.

44. Martínez-Sanz J, Lago-Gómez MR, Rodríguez-Zurita ME, Martín-Echevarría E, Torralba M. Epidemiological, clinical, microbiological and therapeutic differences in tuberculosis disease in patients with and without HIV infection. Med Clin (Barc). 2018;150(8):303-6. doi: [10.1016/j.medcli.2017.10.021](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.021)

45. Takhar RP, Mirdha K, Purohit G, Maan L, Bainara MK. Impact of HIV Co-Infection on Clinical Presentation in Patients with TB and Correlation of the Findings with Level of Immune Suppression. Tanaffos. 2018;17(3):188-97.

46. Mathpal D, Masand M, Thomas A, Ahmad I, Saeed M, Zaman GS, et al. Pharmacophore modeling, docking and the integrated use of a ligand- and structure-based virtual screening approach for novel DNA gyrase inhibitors: synthetic and biological evaluation studies. *RSC Adv.* 2021;11(55):34462-78. doi: [10.1039/d1ra05630a](https://doi.org/10.1039/d1ra05630a)

47. Москалюк ВД, Бойко ЮІ, Рандюк ЮО, Баланюк ІВ. Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби.* 2020;3:36-43. doi: [10.11603/1681-2727.2020.3.11552](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11552)

48. Ніколаєва ОД. Особливості діагностики позалегеневих форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2018;2:33-7.

49. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ [Интернет]. Женева; 2020[цитировано 2021 Дек 28]. Доступно: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>

50. World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018: 2017 data[Internet]. Stockholm: WHO; 2018[cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342283>

51. Miyahara R, Piyaworawong S, Naranbhai V, Prachamat P, Kriengwatanapong P, Tsuchiya N, et al. Predicting the risk of pulmonary tuberculosis based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio at TB screening in HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis [Internet].* 2019[cited 2022 Feb 07];19(1):667. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6664723/pdf/12879_2019_Article_4292.pdf doi: [10.1186/s12879-019-4292-9](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4292-9)

52. Грижак ІГ. Дослідження захворюваності на СНІД в популяції ВІЛ-інфікованих осіб та вплив на неї антиретровірусної терапії. *ScienceRise: Medical Science.* 2017;1:49-52. doi: [10.15587/2519-4798.2017.91305](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.91305)

53. Muttaqin MI, Stephanie F, Saragih M, Tambunan USF. Epitope-Based Vaccine Design for Tuberculosis HIV Infection Through in silico Approach. Pak J Biol Sci. 2021;24(7):765-72. doi: [10.3923/pjbs.2021.765.772](https://doi.org/10.3923/pjbs.2021.765.772)

54. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. 43 p.

55. Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, Vanini V, Cuzzi G, Cimaglia C, et al. Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection. J Infect. 2020;80(5):536-46. doi: [10.1016/j.jinf.2020.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.009)

56. Осташко СІ, Чібісова ІВ, Аваліані Н, Азарскова МВ, Андріанова ІВ, Антоняк СМ, та ін. Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб. Київ; 2017. 466 с.

57. Центр громадського здоров'я України. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюллетень № 48. Київ; 2017. 39 с.

58. Петренко ВІ, Панасюк ОВ, Радиш ГВ, Голуб ОБ, Лопатіна ЯВ, Ничипоренко ЛС. Порівняльні результати лікування хворих на туберкульоз (неуточненої локалізації, рифампіцинорезистентний легень, мультирезистентний легень, міліарний і мультирезистентний нервової системи) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:21-6.

59. Рогожин АА. Клінічний перебіг хіміорезистентного туберкульозу легень у динаміці лікування залежно від генотипів М. Tuberculosis. Сімейна медицина. 2018;3:116-9. doi: [10.30841/2307-5112.3.2018.147190](https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2018.147190)

60. Федяк ІО, Федяк ПІ. Порівняльна оцінка соціальних індикаторів епідемій ВІЛ-асоційованого та мультирезистентного туберкульозу в Україні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2018;4(1):21-31. doi: [10.24959/sphhcj.18.103](https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.103)

61. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика ВІЛ і ТБ в Україні: березень 2020 року [Інтернет]. МОЗ України; 2020[2022 Лют 05]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/statistika-vil-i-tb-v-ukraini-berezen-2020-roku>

62. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Процик ЛМ, Погребна МВ, Сенько, ЮО, Чоботар ОП, та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;4:13-24.

63. Цико ОВ, Козько ВМ. Легеневі ураження у ВІЛ-позитивних осіб (короткий огляд). Актуальна інфектологія. 2018;6(6):320-6. doi: [10.22141/2312-413x.6.6.2018.151480](https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.6.2018.151480)

64. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистика ВІЛ і ТБ в Україні: лютий 2022 року [Інтернет]. МОЗ України; 2022[2022 Бер 14]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/statistika-vil-i-tb-v-ukraini-lyutiy-2022-roku>

65. Naidoo K, Rampersad S, Karim SA. Improving survival with tuberculosis & HIV treatment integration: A mini-review. Indian J Med Res. 2019;150(2):131-8. doi: [10.4103/ijmr.IJMR_660_19](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_660_19)

66. Raznatovska OM, Grekova TA, Fedorets AV, Pyrog AI, Khokhlova KP. Features of chemoresistant tuberculosis/HIV co-infection in pregnant women (two case reports). Актуальна інфектологія. 2019;7(4):224-9. doi: [10.22141/2312-413x.7.4.2019.178884](https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.4.2019.178884)

67. Туркевич МО, Поспішіль ЮО, Рубін БЙ, Сидоренко П. Особливості патоморфозу та перебігу ВІЛ-асоційованих захворювань у термінальному періоді ВІЛ-інфекції на фоні ін'єкційної наркоманії. Вісник проблем біології та медицини. 2019;2(4):212-5. doi: [10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-212-215](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-212-215)

68. Scully EP, Bryson BD. Unlocking the complexity of HIV and Mycobacterium tuberculosis coinfection. J Clin Invest [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 28];131(22):e154407. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/154407/pdf> doi: [10.1172/jci154407](https://doi.org/10.1172/jci154407)

69. Центр громадського здоров'я МОЗ України. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 51. Київ; 2020. 109 с.
70. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017;45(1):11-21. doi: [10.1007/s15010-016-0960-5](https://doi.org/10.1007/s15010-016-0960-5)
71. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). doi: [10.1128/microbiolspec.tnmi7-0028-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0028-2016)
72. Uchôa DC, Pontes FS, Souza LL, Santos GS, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, et al. HIV-related non-Hodgkin lymphomas affecting the oral cavity: a clinicopathologic study of 11 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(2):99-105. doi: [10.4317/medoral.24993](https://doi.org/10.4317/medoral.24993)
73. Xun J, Qi T, Zou L, Tang Q, Shen Y, Yang J, et al. Mycobacterium tuberculosis co-infection is associated with increased surrogate marker of the HIV reservoir. *AIDS Res Ther*. 2020;17(1):63. doi: [10.1186/s12981-020-00320-0](https://doi.org/10.1186/s12981-020-00320-0)
74. Яковлєва ЛВ, Ткачова ОВ, Висоцька ОІ, Гонтова ГВ, Яковлєва ЛВ, Ткачова ОВ, та ін. Оцінка якості фармакотерапії пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД за результатами АВС/ВЕН/частотного аналізу (фрагмент досліджень). *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020;6(2):19-26. doi: [10.24959/sphhcj.20.184](https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.184)
75. Zheng ZG, Geng WK, Lu ZZ, Li JJ, Zhou CX, Yang WM. Impact of HIV and Mycobacterium tuberculosis co-infection on related mortality. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018;39(10):1362-7. doi: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.014)
76. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Гамазіна КО, Павлова ОВ. Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: рекомендації для практичних лікарів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018;4:19-26.

77. Мацегора НА, Полякова СО, Єлісейдіс МН. Патоморфологічні особливості змін органів травлення та нирок при ізольованому ХРТБ та ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ/СНІД. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1:21-6.

78. Панасюкова ОР, Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Грабченко НІ, Ясирь СГ, Тлустова ТВ, та ін. Застосування лабораторних методів для визначення гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;4:9-14. doi: [10.30978/TB2019-4-9](https://doi.org/10.30978/TB2019-4-9)

79. Петренко ВІ, Долинська МГ. Нові підходи до виявлення і лікування латентної туберкульозної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;4:5-10.

80. Литвиненко НА, Чоботар ОП, Давиденко ВВ. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із пре-розширеною резистентністю за скороченим 12-місячним режимом хіміотерапії з максимальною бактерицидною дією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;2:54-60.

81. Zerdali E, Nakir İY, Sürme S, Sayılı U, Yıldırım M. Predictors for tuberculosis co-infection in people living with HIV/AIDs. Afr Health Sci. 2021;21(3):995-1002. doi: [10.4314/ahs.v21i3.6](https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.6)

82. Руденко ІС, Терлеєва ЯС, Литовка СЛ, Чибісова ІВ, Барбова АІ, Долинська МГ, та ін. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних. Київ; 2021. 444 с.

83. Андрейчин МА. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. Інфекційні хвороби. 2017;2:4-8. doi: [10.11603/1681-2727.2017.2.7993](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.2.7993)

84. Del Rio C. The global HIV epidemic: What the pathologist needs to know. Semin Diagn Pathol. 2017;34(4):314-7. doi: [10.1053/j.semmdp.2017.05.001](https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2017.05.001)

85. Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT. The Potential Protective Role of Vitamin D Supplementation on HIV-1 Infection. Front Immunol. 2019;10:2291. doi: [10.3389/fimmu.2019.02291](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02291)

86. Buchbinder SP, Liu AY. Virtual CROI 2020: Highlights of Epidemiology, Public Health, and Prevention Research. *Top Antivir Med.* 2020 ;28(2):439-54.
87. Shearer GM. Cellular immunity in long-term nonprogressors looking beyond. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol.* 2017;15:40-2.
88. Brenner BG, Ibanescu RI, Hardy I, Roger M. Genotypic and Phylogenetic Insights on Prevention of the Spread of HIV-1 and Drug Resistance in "Real-World" Settings. *Viruses* [Internet]. 2017[cited 2021 Dec 09];10(1):10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795423/pdf/viruses-10-00010.pdf> doi: [10.3390/v10010010](https://doi.org/10.3390/v10010010)
89. Burke RM, Rickman HM, Singh V, Corbett EL, Ayles H, Jahn A, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 15];24(7):e25772. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8294654/pdf/JIA2-24-e25772.pdf> doi: [10.1002/jia2.25772](https://doi.org/10.1002/jia2.25772)
90. Endalamaw A, Ambachew S, Geremew D, Habtewold TD. HIV infection and unknown HIV status among tuberculosis patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(2):187-94. doi: [10.5588/ijtld.18.0363](https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0363)
91. Pedro RE, Candido N, Guariglia DA, Melo BP, Bertolini DA, Peres SB, et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. *Cytokine.* 2017;99:18-23. doi: [10.1016/j.cyto.2017.06.019](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.019)
92. Esmail H, Riou C, Bruyn ED, Lai RP, Harley YXR, Meintjes G, et al. The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:603-38. doi: [10.1146/annurev-immunol-042617-053420](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053420)
93. Han X, Zhao B, An M, Zhong P, Shang H. Molecular network-based intervention brings us closer to ending the HIV pandemic. *Front Med.* 2020;14(2):136-48. doi: [10.1007/s11684-020-0756-y](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0756-y)

94. Савула ММ, Лопушанська НМ, Проць ЛР, Медецька НВ. Порівняльна ефективність методів виявлення збудника туберкульозу і його хіміорезистентності при туберкульозі легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:60-5.

95. Тодоріко ЛД, Островський ММ, Сем'янів ІО, Шевченко ОС. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52-63. doi: [10.30978/TB2020-4-52](https://doi.org/10.30978/TB2020-4-52)

96. Hassan AS, Rybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjörnsson J. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data. AIDS. 2017;31(9):1211-22. doi: [10.1097/qad.0000000000001470](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001470)

97. Шостакович-Корецька ЛР, Волікова ОО, Литвин КЮ, Губар ІО, Кушнерова ОА, Шевельова ОВ. HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз. Медичні перспективи. 2017;22(3):81-8.

98. Kerkhoff AD, Havlir DV. Virtual CROI 2020: Tuberculosis and Coinfections In HIV Infection. Top Antivir Med. 2020;28(2):455-8.

99. Laurence J, Elhadad S, Ahamed J. HIV-associated cardiovascular disease: importance of platelet activation and cardiac fibrosis in the setting of specific antiretroviral therapies. Open Heart [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 05];5(2):e000823 Available from: <https://openheart.bmj.com/content/openhrt/5/2/e000823.full.pdf>

100. Lee JK, Lee HW, Heo EY, Yim JJ, Kim DK. Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests for patients with active and latent tuberculosis: A prospective cohort study. J Infect Chemother. 2021;27(12):1694-9. doi: [10.1016/j.jiac.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.08.003)

101. Madzime M, Rossouw TM, Theron AJ, Anderson R, Steel HC. Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets. Front Immunol [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 11];12:634386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994251/pdf/fimmu-12-634386.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.634386](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634386)

102. Kerkhoff AD, Havlir DV. CROI 2021: Tuberculosis, Opportunistic Infections, and COVID-19 Among People with HIV. *Top Antiv Med.* 2021;29(2):344-51.

103. Ліскіна ІВ, Мельник ОО, Загаба ЛМ, Кузовкова СД, Мельник ОЛ. Морфологічна діагностика інфекційних уражень серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з патологією органів грудної порожнини. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;3:126-34. doi: [10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11592](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11592)

104. Мацегора НА, Капрош АВ. Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2019;1:46-51. doi: [10.30978/TB2019-1-46](https://doi.org/10.30978/TB2019-1-46)

105. Kostaki EG, Nikolopoulos GK, Pavlitina E, Williams L, Magiorkinis G, Schneider J, et al. Molecular Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Individuals in a Network-Based Intervention (Transmission Reduction Intervention Project): Phylogenetics Identify HIV-1-Infected Individuals With Social Links. *J Infect Dis.* 2018;218(5):707-15. doi: [10.1093/infdis/jiy239](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy239)

106. Liu AY, Buchbinder SP. CROI 2017: HIV Epidemic Trends and Advances in Prevention. *Top Antivir Med.* 2017;25(2):35-50.

107. Nathavitharana RR, Lederer P, Chaplin M, Bjerrum S, Steingart KR, Shah M. Impact of diagnostic strategies for tuberculosis using lateral flow urine lipoarabinomannan assay in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 16];8(8):CD014641. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8407503/pdf/CD014641.pdf> doi: [10.1002/14651858.CD014641](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014641)

108. Palanisamy N, Osman N, Ohnona F, Xu HT, Brenner B, Mesplède T, et al. Does antiretroviral treatment change HIV-1 codon usage patterns in its genes: a preliminary bioinformatics study. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 19];14(1):2. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237184/pdf/12981_2016_Article_130.pdf doi: [10.1186/s12981-016-0130-y](https://doi.org/10.1186/s12981-016-0130-y)

109. Ratmann O, Hodcroft EB, Pickles M, Cori A, Hall M, Lycett S, et al. Phylogenetic Tools for Generalized HIV-1 Epidemics: Findings from the PANGEA-HIV Methods Comparison. *Mol Biol Evol.* 2017;34(1):185-203. doi: [10.1093/molbev/msw217](https://doi.org/10.1093/molbev/msw217)

110. Tanue EA, Nsagha DS, Njamen TN, Assob NJC. Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon. *PLoS One* [Internet]. 2019[cited 2021 Feb 07];14(7):e0218800. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6667204/pdf/pone.0218800.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0218800](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218800)

111. Torpey K, Agyei-Nkansah A, Ogyiri L, Forson A, Lartey M, Ampofo W, et al. Management of TB/HIV co-infection: the state of the evidence. *Ghana Med J.* 2020;54(3):186-96. doi: [10.4314/gmj.v54i3.10](https://doi.org/10.4314/gmj.v54i3.10)

112. Bastos ML, Melnychuk L, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The latent tuberculosis cascade-of-care among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 11];18(9):e1003703. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439450/pdf/pmed.1003703.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.1003703](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003703)

113. Bomfim CCB, Fisher L, Amaral EP, Mittereder L, McCann K, Correa AAS, et al. Mycobacterium tuberculosis Induces Irg1 in Murine Macrophages by a Pathway Involving Both TLR-2 and STING/IFNAR Signaling and Requiring Bacterial Phagocytosis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 07];12:862582. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.862582/full> doi: [10.3389/fcimb.2022.862582](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.862582)

114. Vergara TR, Samer S, Santos-Oliveira JR, Giron LB, Arif MS, Silva-Freitas ML, et al. Thalidomide is associated with increased t cell activation and inflammation in antiretroviral-naive HIV-infected individuals in a randomised clinical trial of efficacy and safety. *EBioMedicine*. 2017;23:59-67. doi: [10.1016/j.ebiom.2017.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.08.007)

115. Buchbinder SP, Liu AY. CROI 2018: Epidemic Trends and Advances in HIV Prevention. *Top Antivir Med*. 2018;26(1):1-16.

116. Chaw L, Chien LC, Wong J, Takahashi K, Koh D, Lin RT. Global trends and gaps in research related to latent tuberculosis infection. *BMC Public Health* [Internet]. 2020[cited 2021 Nov 21];20(1):352. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079542/pdf/12889_2020_Article_8419.pdf doi: [10.1186/s12889-020-8419-0](https://doi.org/10.1186/s12889-020-8419-0)

117. Chukwuanukwu RC, Onyenekwe CC, Martinez-Pomares L, Flynn R, Singh S, Amilo GI, et al. Modulation of the immune response to Mycobacterium tuberculosis during malaria/M. tuberculosis co-infection. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(2):259-68. doi: [10.1111/cei.12861](https://doi.org/10.1111/cei.12861)

118. Hossain SMM, Khatun L, Ray S, Mukhopadhyay A. Identification of key immune regulatory genes in HIV-1 progression. *Gene* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 11];792:145735. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111921003292?via%3DiHub> doi: [10.1016/j.gene.2021.145735](https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145735)

119. Cobelens F, Nagelkerke N, Fletcher H. The convergent epidemiology of tuberculosis and human cytomegalovirus infection. *F1000Res* [Internet]. 2018[cited 2021 Dec 29];7:280. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934687/pdf/f1000research-7-16087.pdf> doi: [10.12688/f1000research.14184.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.14184.2)

120. Darshani P, Sen Sarma S, Srivastava AK, Baishya R, Kumar D. Anti-viral triterpenes: a review. *Phytochem Rev* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 20]:1-82. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8896976/pdf/11101_2022_Article_9808.pdf doi: [10.1007/s11101-022-09808-1](https://doi.org/10.1007/s11101-022-09808-1)

121. Desalegn G, Tsegaye A, Gebreegziabihier D, Aseffa A, Howe R. Enhanced IFN- γ , but not IL-2, response to Mycobacterium tuberculosis antigens in HIV/latent TB co-infected patients on long-term HAART. BMC Immunol [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 10];20(1):35. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788090/pdf/12865_2019_Article_317.pdf doi: [10.1186/s12865-019-0317-9](https://doi.org/10.1186/s12865-019-0317-9)

122. Duffy FJ, Thompson EG, Scriba TJ, Zak DE. Multinomial modelling of TB/HIV co-infection yields a robust predictive signature and generates hypotheses about the HIV+TB+ disease state. PLoS One [Internet]. 2019[cited 2021 Nov 14];14(7):e0219322. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629068/pdf/pone.0219322.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0219322](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219322)

123. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020;383(23):2255-73. doi: [10.1056/nejmra2026131](https://doi.org/10.1056/nejmra2026131)

124. Fu Y, Shen J, Liu F, Zhang H, Zheng Y, Jiang X. Andrographolide Suppresses Pyroptosis in *Mycobacterium tuberculosis-Infected* Macrophages via the microRNA-155/Nrf2 Axis. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 13];2022:1885066. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9072032/pdf/OMCL2022-1885066.pdf> doi: [10.1155/2022/1885066](https://doi.org/10.1155/2022/1885066)

125. Melgar M, Nichols C, Cavanaugh JS, Kirking HL, Surie D, Date A, et al. Tuberculosis Preventive Treatment Scale-Up Among Antiretroviral Therapy Patients - 16 Countries Supported by the U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief, 2017-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):329-34. doi: [10.15585/mmwr.mm6912a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912a3)

126. Olsson O, Tesfaye F, Søkilde R, Mazurek J, Abebe M, Yeba H, et al. Expression of MicroRNAs Is Dysregulated by HIV While *Mycobacterium*

tuberculosis Drives Alterations of Small Nucleolar RNAs in HIV Positive Adults With Active Tuberculosis. *Front Microbiol* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 05];12:808250. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920554/pdf/fmicb-12-808250.pdf> doi: [10.3389/fmicb.2021.808250](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.808250)

127. Oxlade O, Rochon H, Campbell JR, Menzies D. Tuberculosis preventive treatment in people living with HIV-Is the glass half empty or half full? *PLoS Med* [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 11];18(9):e1003702. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439487/pdf/pmed.1003702.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.1003702](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003702)

128. Rhee SY, Varghese V, Holmes SP, Van Zyl GU, Steegen K, Boyd MA, et al. Mutational Correlates of Virological Failure in Individuals Receiving a WHO-Recommended Tenofovir-Containing First-Line Regimen: An International Collaboration. *EBioMedicine*. 2017;18:225-35. doi: [10.1016/j.ebiom.2017.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024)

129. Reid MJA, Arinaminpathy N, Bloom A, Bloom BR, Boehme C, Chaisson R, et al. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10178):1331-84. doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)30024-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30024-8)

130. Rodríguez-Vega F, Botero M, Cortés JA, Tobón Á. Pathological findings in patients with HIV infection and lymphadenopathies. *Biomedica*. 2017;37(1):79-85. doi: [10.7705/biomedica.v37i1.3293](https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3293)

131. Scriba TJ, Coussens AK, Fletcher HA. Human Immunology of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). doi: [10.1128/microbiolspec.tbtb2-0016-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tbtb2-0016-2016)

132. van der Heijden YF, Zhang B, Chougnet CA, Huaman MA. Cytomegalovirus Infection Is Associated With Increased Prevalence of Latent Tuberculosis Infection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 27];8(11):ofab539. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8855520/pdf/ofab539.pdf> doi: [10.1093/ofid/ofab539](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab539)

133. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 05];29(3):e2034. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2034> doi: [10.1002/rmv.2034](https://doi.org/10.1002/rmv.2034)

134. Testi I, Agarwal A, Agrawal R, Mahajan S, Marchese A, Miserocchi E, et al. Drug-induced uveitis in HIV patients with ocular opportunistic infections. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(7):1069-75. doi: [10.1080/09273948.2019.1691240](https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1691240)

135. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi*. (Basel) [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 11];5(3):73. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6787747/pdf/jof-05-00073.pdf> doi: [10.3390/jof5030073](https://doi.org/10.3390/jof5030073)

136. Meintjes G, Brust JC, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV*. 2019;6(7):463-74. doi: [10.1016/s2352-3018\(19\)30154-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(19)30154-7)

137. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV*. 2020;7(5):319-20. doi: [10.1016/s2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30109-0)

138. Rewari BB, Kumar A, Mandal PP, Puri AK. HIV TB coinfection-perspectives from India. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(7):911-30. doi: [10.1080/17476348.2021.1921577](https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1921577)

139. Weld ED, Dooley KE. State-of-the-art review of HIV-TB coinfection in special populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(6):1098-109. doi: [10.1002/cpt.1221](https://doi.org/10.1002/cpt.1221)

140. Співак Н, Кондратюк С, Демченко Х, Абдулаєв Т, Лук'янова Н, Денисова К. Фінальний звіт. Оцінка правового середовища щодо туберкульозу в Україні. Київ; 2018 220 с.

141. Jacobs TG, Svensson EM, Musiime V, Rojo P, Dooley KE, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral and tuberculosis drugs in children with

HIV/TB co-infection: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3433-57. doi: [10.1093/jac/dkaa328](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa328)

142. Степаненко ВІ, Іванов СВ. Сучасні тенденції щодо захворюваності на ВІЛ/СНІД у світі та в Україні: перспективні заходи вирішення проблеми. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2019;4:9-23. doi: [10.30978/UJDVK2019-4-9](https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-4-9)

143. Huaman MA, Juchnowski SM, Zidar DA, Kityo CM, Nalukwago S, Nazzinda R, et al. Monocyte activation in persons living with HIV and tuberculosis coinfection. *AIDS.* 2021;35(3):447-52. doi: [10.1097/qad.0000000000002766](https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002766)

144. Leonard WJ, Lin JX, O'Shea JJ. The γ c family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications. *Immunity.* 2019;50(4):832-50. doi: [10.1016/j.immuni.2019.03.028](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.028)

145. Bowman ER, Cameron CM, Richardson B, Kulkarni M, Gabriel J, Cichon M. J, et al. Macrophage maturation from blood monocytes is altered in people with HIV, and is linked to serum lipid profiles and activation indices: A model for studying atherogenic mechanisms. *PLoS Pathog* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 26];16(10):e1008869. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7553323/pdf/ppat.1008869.pdf> doi: [10.1371/journal.ppat.1008869](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008869)

146. Петренко ВІ, Панасюк ОВ, Радиш ГВ, Голуб ОВ, Лопатіна ЯВ, Ничипоренко ЛС. Стан імунітету під час комплексного лікування хворих на туберкульоз (неуточненої локалізації, рифампіцинорезистентний легень, хіміорезистентний міліарний і мультирезистентний нервової системи) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2017;3:23-8.

147. Aggarwal R. Stability analysis of a delayed HIV-TB co-infection model in resource limitation settings. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;140:110138. doi: [10.1016/j.chaos.2020.110138](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110138)

148. Baluku JB, Nassozi S, Gyagenda B, Namanda M, Andia-Biraro I, Worodria W, et al. Prevalence of malaria and TB coinfection at a national tuberculosis treatment centre in Uganda. *J Trop Med* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 08];2019:3741294. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683771/pdf/JTM2019-3741294.pdf> doi: [10.1155/2019/3741294](https://doi.org/10.1155/2019/3741294)

149. Sinkov VV, Ogarkov OB, Plotnikov AO, Gogoleva NE, Zhdanova SN, Pervanchuk V, et al. Metagenomic analysis of mycobacterial transrenal DNA in patients with HIV and tuberculosis coinfection. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 27];77:104057. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134819302837?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.meegid.2019.104057](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104057)

150. Aggarwal R, Kovacs T. Assessing the effects of holling type-II treatment rate on HIV-TB co-infection. *Acta Biotheor*. 2021;69(1):1-35. doi: [10.1007/s10441-020-09385-w](https://doi.org/10.1007/s10441-020-09385-w)

151. Aggarwal R. Dynamics of HIV-TB co-infection with detection as optimal intervention strategy. *Int Journal of Non-Linear Mechan*. 2020;120:103388. doi: [10.1016/j.ijnonlinmec.2019.103388](https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2019.103388)

152. Ganatra SR, Bucşan AN, Alvarez X, Kumar S, Chatterjee A, Quezada M, et al. Antiretroviral therapy does not reduce tuberculosis reactivation in a tuberculosis-HIV coinfection model. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5171-9. doi: [10.1172/jci136502](https://doi.org/10.1172/jci136502)

153. Nosik M, Ryzhov K, Rymanova I, Sobkin A, Kravtchenko A, Kuimova U, et al. Dynamics of plasmatic levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in HIV-infected individuals with M. tuberculosis co-infection. *Microorganisms* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 18];9(11):2291. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624412/pdf/microorganisms-09-02291.pdf> doi: [10.3390/microorganisms9112291](https://doi.org/10.3390/microorganisms9112291)

154. Teng VYM, Chua YT, Lai EEN, Mukherjee S, Michaels J, Wong CS, et al. Lack of latent tuberculosis (TB) screening and delay in anti-retroviral therapy initiation

in HIV-TB co-infection: an 11-year study in an intermediate TB-burden country. *Int J Infect Dis.* 2021;113:178-83. doi: [10.1016/j.ijid.2021.09.048](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.048)

155. Петренко ВІ, Панасюк ОВ, Радиш ГВ, Голуб ОВ, Лопатіна ЯВ. Частота та профіль медикаментозної резистентності *Mycobacterium tuberculosis* у ВІЛ-позитивних хворих на туберкульоз (рифампіцинорезистентний міліарний і мультирезистентний нервової системи) залежно від рівня СД4. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2017;4:32-7.

156. Tesfaye B, Alebel A, Gebrie A, Zegeye A, Tesema C, Kassie B. The twin epidemics: prevalence of TB/HIV co-infection and its associated factors in Ethiopia; a systematic review and meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 25];13(10):e0203986. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169899/pdf/pone.0203986.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0203986](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203986)

157. Naidoo K, Yende-Zuma N, Augustine S. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection. *Infectious diseases of poverty.* 2018;7(1):1-6. doi: [10.1186/s40249-018-0418-3](https://doi.org/10.1186/s40249-018-0418-3)

158. Choi SR, Britigan BE, Narayanasamy P. Treatment of virulent *Mycobacterium tuberculosis* and HIV coinfecting macrophages with gallium nanoparticles inhibits pathogen growth and modulates macrophage cytokine production. *mSphere* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 03];4(4):e00443-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6656872/pdf/mSphere.00443-19.pdf> doi: [10.1128/msphere.00443-19](https://doi.org/10.1128/msphere.00443-19)

159. Серода Ю, Трофименко О. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні: результати дослідження. Київ; 2020. 120 с.

160. Кузик П.В. Клініко-морфологічні форми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії; 2017 Кві 26-27; Київ. Київ; 2017, с. 64-6.

161. Pandey S, Tripathi D, Khubaib M, Kumar A, Sheikh JA, Sumanlatha G, et al. Mycobacterium tuberculosis peptidyl-prolyl isomerases are immunogenic, alter cytokine profile and aid in intracellular survival. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017[cited 2022 Feb 22];7:38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310130/pdf/fcimb-07-00038.pdf> doi: [10.3389/fcimb.2017.00038](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00038)

162. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives. *HIV/AIDS (Auckl)*. 2020;12:9-31. doi: [10.2147/hiv.s193059](https://doi.org/10.2147/hiv.s193059)

163. Nardotto GHB, Bollela VR, Rocha A, Della Pasqua O, Lanchote VL. No implication of HIV coinfection on the plasma exposure to rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol in tuberculosis patients. *Clin Transl Sci*. 2022;15(2):514-23. doi: [10.1111/cts.13169](https://doi.org/10.1111/cts.13169)

164. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV co-infection: progress and challenges after two decades of global antiretroviral treatment roll-out. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(7):446-54. doi: [10.1016/j.arbr.2019.11.013](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.11.013)

165. Zeru MA. Prevalence and associated factors of HIV-TB co-infection among HIV patients: a retrospective Study. *Afr Health Sci*. 2021;21(3):1003-9. doi: [10.4314/ahs.v21i3.7](https://doi.org/10.4314/ahs.v21i3.7)

166. Аликеева ЭА. Контроль ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Казахстан. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):43-8.

167. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Валецький ЮМ, Шевченко ОС, Сем'янів ІО, Макойда ІЯ, та ін. Досягнення та складні питання щодо подолання туберкульозу в Україні (консолідований погляд з різних регіонів). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;1:10-7. doi: [10.30978/TB2020-1-10](https://doi.org/10.30978/TB2020-1-10)

168. Sharan R, Вуцсан AN, Ganatra S, Paiardini M, Mohan M, Mehra S, et al. Chronic immune activation in TB/HIV co-infection. *Trends Microbiol*. 2020;28(8):619-32. doi: [10.1016/j.tim.2020.03.015](https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.015)

169. Twigg HL 3rd, Weinstock GM, Knox KS. Lung microbiome in human immunodeficiency virus infection. *Transl Res.* 2017;179:97-107. doi: [10.1016/j.trsl.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.008)

170. Kozko VM, Bondarenko AV, Gavrylov AV, Shevchenko OS, Gargin VV. Pathomorphological peculiarities of tuberculous meningoencephalitis associated with HIV infection. *Interv Med Appl Sci.* 2017;9(3):144-9. doi: [10.1556/1646.9.2017.31](https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.31)

171. Цико ОВ, Соломенник ГО, Меркулова НФ. Значення антропометричних показників у диференційній діагностиці патології легень у ВІЛ-позитивних осіб. *Інфекційні хвороби.* 2020;4:24-9. doi: [10.11603/1681-2727.2020.4.11892](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11892)

172. Литвиненко НА, Погребна МВ, Сенько ЮО, Чоботар ОП, Варицька ГО, Давиденко ВВ, та ін. Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2018;3:16-25.

173. Талаласв КО. Медико-соціальне обґрунтування концептуальної моделі системи надання медичної допомоги хворим на соціально значущі інфекційні захворювання [дисертація]. Одеса; 2020. 352 с.

174. GBD 2019 Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):222-41. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00449-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00449-7)

175. du Bruyn E, Peton N, Esmail H, Howlett PJ, Coussens AK, Wilkinson RJ. Recent progress in understanding immune activation in the pathogenesis in HIV–tuberculosis co-infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2018;13(6):455-61. doi: [10.1097/coh.0000000000000501](https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000501)

176. Hong H, Budhathoki C, Farley JE. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(6):667-74. doi: [10.5588/ijtld.17.0830](https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0830)

177. Khan NH, Kohli M, Gupta K, Das BK, Pandey RM, Sinha S. HIV drug resistance mutations in patients with HIV and HIV-TB coinfection after failure of first-line therapy: a prevalence study in a resource-limited setting. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 29];18:325958219849061. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6748516/pdf/10.1177_2325958219849061.pdf doi: [10.1177/2325958219849061](https://doi.org/10.1177/2325958219849061)

178. La Manna MP, Orlando V, Prezzemolo T, Di Carlo P, Cascio A, Delogu G, et al. HLA-E-restricted CD8+ T lymphocytes efficiently control Mycobacterium tuberculosis and HIV-1 coinfection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(4):430-9. doi: [10.1165/rcmb.2019-0261oc](https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0261oc)

179. Kumar S, Jain S. Assessing the effects of treatment in HIV-TB co-infection model. *Eur Phys J Plus*. 2018;133(8):294. doi: [10.1140/epjp/i2018-12117-8](https://doi.org/10.1140/epjp/i2018-12117-8)

180. Barreto-Duarte B, Sterling TR, Fiske CT, Almeida A, Nochowicz CH, Smith RM, et al. Increased Frequency of Memory CD4+ T-Cell Responses in Individuals With Previously Treated Extrapulmonary Tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 23];11:605338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774017/pdf/fimmu-11-605338.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2020.605338](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605338)

181. Bennet R, Nejat S, Eriksson M. Effective Tuberculosis Contact Investigation Using Interferon-Gamma Release Assays. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(4):76-8. doi: [10.1097/inf.0000000000002272](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002272)

182. Chaurasiya SK. Tuberculosis: Smart manipulation of a lethal host. *Microbiol Immunol*. 2018;62(6):361-79. doi: [10.1111/1348-0421.12593](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12593)

183. Chiozzini C, Ridolfi B, Federico M. Extracellular Vesicles and Their Use as Vehicles of Immunogens. *Methods Mol Biol*. 2022;2504:177-98. doi: [10.1007/978-1-0716-2341-1_13](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2341-1_13)

184. Терлеєва ЯС, Гончарова МІ, Кузін ІВ, Серєда ЮВ. Бар'єри лікування туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;3:7-16. doi: [10.30978/TB2020-3-7](https://doi.org/10.30978/TB2020-3-7)

185. Рекалова ОМ, Матвієнко ЮО, Панасюкова ОР, Грабченко НІ. Лабораторна діагностика імуноопосередкованих реакцій гіперчутливості до препаратів у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2:21-8. doi: [10.30978/TB2020-2-21](https://doi.org/10.30978/TB2020-2-21)
186. Cronan MR. In the Thick of It: Formation of the Tuberculous Granuloma and Its Effects on Host and Therapeutic Responses. *Front Immunol* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 21];13:820134. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89_34850/pdf/fimmu-13-820134.pdf doi: [10.3389/fimmu.2022.820134](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.820134)
187. Платонова ІЛ, Сахелашвілі МІ, Ткач ОА, Лаповець НЄ, Штибель ГД, Омелян ОВ, та ін. Динаміка змін у системі імунітету хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом інтенсивної фази лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3:73-9.
188. Currier JS, Havlir DV. CROI 2019: complications and coinfections in HIV infection. *Top Antivir Med*. 2019;27(1):34-40.
189. de Vasconcellos K, Ramjathan P, Singh D. The utility of point-of-care urinary lipoarabinomannan testing for the diagnosis of tuberculosis in critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 22];21(1):281. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-021-05979-y.pdf> doi: [10.1186/s12879-021-05979-y](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05979-y)
190. Schlossberg, editor. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 2017. Chapter 29, Sharma SK, Mohan A. Miliary tuberculosis, 491-513.
191. Wong K, Nguyen J, Blair L, Banjanin M, Grewal B, Bowman S, et al. Pathogenesis of human immunodeficiency Virus-Mycobacterium tuberculosis Co-infection. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 26];9(11):3575. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694603/pdf/jcm-09-03575.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390%2Fjcm9113575>

192. Піскур ЗІ, Миколишин ЛІ, Платонова ІІ, Лаповець ЛЄ. Особливості цитокінового спектра IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α у дітей, хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:42-7.

193. Du Plessis N, Jacobs R, Gutschmidt A, Fang Z, van Helden PD, Lutz MB, et al. Phenotypically resembling myeloid derived suppressor cells are increased in children with HIV and exposed/infected with Mycobacterium tuberculosis. Eur J Immunol. 2017;47(1):107-18. doi: [10.1002/eji.201646658](https://doi.org/10.1002/eji.201646658)

194. Isaguliants M, Nosik M, Karlsen A, Petrakova N, Enaeva M, Lebedeva N, et al. Prevalence and Risk Factors of Infection with High Risk Human Papilloma Viruses among HIV-Positive Women with Clinical Manifestations of Tuberculosis in a Middle-Income Country. Biomedicines [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 25];9(6):683. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8234035/pdf/biomedicines-09-00683.pdf> doi: [10.3390/biomedicines9060683](https://doi.org/10.3390/biomedicines9060683)

195. Центр громадського здоров'я МОЗ України. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 49. Київ; 2018. 121 с.

196. Петренко ВІ, Стополянський ОВ, Галан ІО, Кравченко ВВ, Карташова СВ, Стополянська ЛВ. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів: сучасний стан проблеми. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція 2021;1:87-94. doi: [10.30978/ТВ2021-1-87](https://doi.org/10.30978/ТВ2021-1-87)

197. Петренко ВІ, Долинська МГ, Разнатовська ОМ. Позалегеневий і міліарний туберкульоз у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;4:90-100.

198. Jhilmee N, Lowe DM, Riou C, Scriba TJ, Coussens A, Goliath R, et al. The effect of antiretroviral treatment on selected genes in whole blood from HIV-infected adults sensitised by Mycobacterium tuberculosis. PLoS One. 2018;13(12):e0209516. doi: [10.1371/journal.pone.0209516](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209516)

199. Piergallini TJ, Turner J. Tuberculosis in the elderly: Why inflammation matters. Exp Gerontol. 2018;105:32-9. doi: [10.1016/j.exger.2017.12.021](https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.021)

200. Siddiqui SS, Chatterjee S, Yadav A, Rai N, Agrawal A, Gurjar M, et al. Cytomegalovirus Coinfection in Critically Ill Patients with Novel Coronavirus-2019 Disease: Pathogens or Spectators? *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(3):376-80. doi: [10.5005/jp-journals-10071-24130](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24130)
201. Yang Y, Wang HJ, Hu WL, Bai GN, Hua CZ. Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis in the Immunocompromised Population. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 Feb 25];12(2):453. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8871457/pdf/diagnostics-12-00453.pdf> doi: [10.3390/diagnostics12020453](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020453)
202. Singer SN, Ndumego OC, Kim RS, Ndung'u T, Anastos K, French A, et al. Plasma host protein biomarkers correlating with increasing *Mycobacterium tuberculosis* infection activity prior to tuberculosis diagnosis in people living with HIV. *EBioMedicine.* 2022;75:103787. doi: [10.1016/j.ebiom.2021.103787](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103787)
203. Люльчук МГ. Впровадження в Україні оновленої системи індикаторів раннього запобігання медикаментозній резистентності ВІЛ. *Інфекційні хвороби.* 2017;1:9-15. doi: [10.11603/1681-2727.2017.1.7765](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.1.7765)
204. Мацегора НА, Полякова СО. Особливості клініко-лабораторних виявів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз та хіміорезистентний туберкульоз/ВІЛ/СНІД у термальній фазі. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2019;4:36-42. doi: [10.30978/ТВ2019-4-36](https://doi.org/10.30978/ТВ2019-4-36)
205. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН; 2001. 408с.
206. Загута ЮБ. Функціональні зміни гормональних систем адаптації та методи їх корекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією []. Київ; 2018. 18 с.

207. Poeta P, Silva V, Guedes A, Pereira JE, Coelho AC, Igrejas G. Tuberculosis in the 21th century: Current status of diagnostic methods. *Experimental Lung Research*. 2018;44(7):352-60. doi: [10.1080/01902148.2018.1545880](https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1545880)

208. Spector BM, Parida M, Li M, Ball CB, Meier JL, Luse DS, et al. Differences in RNA polymerase II complexes and their interactions with surrounding chromatin on human and cytomegalovirus genomes. *Nat Commun* [Internet]. 2022[cited 2021 Nov 28];13(1):2006. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9010409/pdf/41467_2022_Article_29739.pdf doi: [10.1038/s41467-022-29739-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29739-x)

209. Tang YF, Wang Y, Xue TJ, Liu G, Chen Q, Zhao W, et al. Clinical Characteristics of HIV-Infected Patients with Venous Thromboembolism and Different CD4⁺ T Lymphocyte Levels. *J Inflamm Res*. 2022;15:613-20. doi: [10.2147/jir.s346200](https://doi.org/10.2147/jir.s346200)

210. Zacharopoulou L, Tsagkaris C. HIV-Tuberculosis co-infection: A growing public health issue and the need for guidelines development. *Eur J Intern Med*. 2019;67:11-12. doi: [10.1016/j.ejim.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.007)

211. Москалюк ВД, Колотило ТР. Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2018;2:5-13. doi: [10.11603/1681-2727.2018.2.9014](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9014)

212. Москалюк ВД, Колотило ТР, Сорохан ВД, Соколенко МО, Рудан ІВ, Баланюк ІВ. Клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом і лікування таких хворих. *Буковинський медичний вісник*. 2019;23(1):125-34. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19)

213. Колотило ТР. Сучасні погляди на імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. *Інфекційні хвороби*. 2019;2:58-65. doi: [10.11603/1681-2727.2019.2.10327](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.2.10327)

214. Moskaliuk VD, Kolotylo TR, Pudiak KI, Rudan IV, Goliar OI, Balanyk IV. The peculiarities of immunological indicators in HIV-infected persons with tuberculosis. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;72(10):1942-6.

215. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Renthenological characteristics of HIV-infection combined with tuberculosis. Main causes of mortality. Інфекційні хвороби. 2019;4:10-4. doi: [10.11603/1681-2727.2019.4.10956](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10956)

216. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Characteristics of some immunological indicators of HIV-infection in combination with tuberculosis. Інфекційні хвороби. 2021;1:13-7. doi: [10.11603/1681-2727.2021.1.11947](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11947)

217. Колотило ТР, Москалюк ВД, Баланюк ІВ, Голяр ОІ, Рудан ІВ. Імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Матеріали Всеукр. Наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Сучасні діагностичні лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста; 2018 Жов 04-05; Чернівці. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 51-3.

218. Kolotylo TR. Epidemiological situation of co-infection of HIV/Tuberculosis in Ukraine. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 39-40.

219. Kolotylo TR. Clinical features of co-infection HIV/Tuberculosis. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 40-1.

220. Kolotylo TR. Clinical and radiological features of HIV infection in combination with tuberculosis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11,13,18; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 158.

221. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості лікування хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря; 2019 Кві 04-05; Київ. Київ; 2019, с. 49.

222. Колотило ТР. Рентгенологічні особливості туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи; 2019 Жов 03-04; Кропивницький. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 74-5.

223. Kolotylo TR. Peculiarities of HIV infection with active tuberculosis in association with other opportunistic infections. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70.

224. Kolotylo TR. Immunopathogenesis of HIV and tuberculosis. In: Komarytskyu ML, editor. The 9th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 28-30; Liverpool, United Kingdom. Liverpool: Cognum; 2020, p. 170-5.

225. Kolotylo TR. Clinical features of combined HIV/TB infection. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 351-2.

226. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості перебігу поєднаної патології ВІЛ-інфекції та туберкульозу. В: Матеріали X з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7.

227. Kolotylo TR. Peculiarities of immunological indices in HIV infection in the tuberculosis association. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8.

228. Kolotylo T, Petrochenkov H, Gritsiuk O. The influence of intercurrent diseases on the course of HIV in association with active tuberculosis. Turkish medical student journal: Trakya University. 2018;5:64-8. doi: [10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04](https://doi.org/10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04)

229. Москалюк ВД, Колотило ТР, Баланюк ІВ, Андрущак МО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом. Патент України № 143425. 2020 Лип 27.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Москалюк ВД, Колотило ТР. Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні. Інфекційні хвороби. 2018;2:5-13. doi: [10.11603/1681-2727.2018.2.9014](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9014) *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*
2. Москалюк ВД, Колотило ТР, Сорохан ВД, Соколенко МО, Рудан ІВ, Баланюк ІВ. Клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом і лікування таких хворих. Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):125-34. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.19) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).*
3. Колотило ТР. Сучасні погляди на імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Інфекційні хвороби. 2019;2:58-65. doi: [10.11603/1681-2727.2019.2.10327](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.2.10327) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку).*
4. Moskaliuk VD, Kolotylo TR, Pudiak KI, Rudan IV, Goliar OI, Balanyk IV. The peculiarities of immunological indicators in HIV-infected persons with tuberculosis. Wiadomości Lekarskie. 2019;72(10):1942-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*
5. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Renthenological characteristics of HIV-infection combined with tuberculosis. Main causes of mortality. Інфекційні хвороби. 2019;4:10-4. doi: [10.11603/1681-2727.2019.4.10956](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10956) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

6. Moskaliuk VD, Kolotylo TR. Characteristics of some immunological indicators of HIV-infection in combination with tuberculosis. Інфекційні хвороби. 2021;1:13-7. doi: [10.11603/1681-2727.2021.1.11947](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11947) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Колотило ТР, Москалюк ВД, Баланюк ІВ, Голяр ОІ, Рудан ІВ. Імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Матеріали Всеукр. Наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Сучасні діагностичні лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста; 2018 Жов 04-05; Чернівці. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 51-3. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

8. Kolotylo TR. Epidemiological situation of co-infection of HIV/Tuberculosis in Ukraine. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 39-40. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

9. Kolotylo TR. Clinical features of co-infection HIV/Tuberculosis. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини; 2018 Жов 26; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 40-1. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

10. Kolotylo TR. Clinical and radiological features of HIV infection in combination with tuberculosis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний

університет»; 2019 Лют 11,13,18; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 158. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

11. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості лікування хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря; 2019 Кві 04-05; Київ. Київ; 2019, с. 49. *(Здобувачка провела відбір, клінічне обстеження та лікування хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

12. Колотило ТР. Рентгенологічні особливості туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи; 2019 Жов 03-04; Кропивницький. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 74-5. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

13. Kolotylo TR. Peculiarities of HIV infection with active tuberculosis in association with other opportunistic infections. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 369-70. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

14. Kolotylo TR. Immunopathogenesis of HIV and tuberculosis. In: Komarytskyu ML, editor. The 9th International scientific and practical conference Scientific achievements of modern society; 2020 Apr 28-30; Liverpool, United Kingdom. Liverpool: Cognum; 2020, p. 170-5. *(Здобувачка провела відбір та*

клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).

15. Kolotylo TR. Clinical features of combined HIV/TB infection. В: Матеріали 102-ї наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 351-2. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

16. Колотило ТР, Москалюк ВД. Особливості перебігу поєднаної патології ВІЛ-інфекції та туберкульозу. В: Матеріали Х з'їзду інфекціоністів України Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці; 2021 Жов 06-07; Суми. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 66-7. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку).*

17. Kolotylo TR. Peculiarities of immunological indices in HIV infection in the tuberculosis association. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 367-8. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення тез до друку, переклад тез на англійську мову).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

18. Kolotylo T, Petrochenkov H, Gritsiuk O. The influence of intercurrent diseases on the course of HIV in association with active tuberculosis. Turkish medical student journal: Trakya University. 2018;5:64-8. doi: [10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04](https://doi.org/10.4274/tmsj.galenos.2019.06.01.04) *(Здобувачка провела відбір та клінічне*

обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та оформлення статті до друку, переклад статті на англійську мову).

19. Москалюк ВД, Колотило ТР, Баланюк ІВ, Андрущак МО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом. Патент України № 143425. 2020 Лип 27. *(Здобувачка провела патентний пошук, збір матеріалів та їх аналіз, сформулювала формулу винаходу та оформила заявку).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4–5 жовтня 2018 р.) (*доповідь, публікація*);
- XII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018р.) (*доповідь, публікація*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», присвячена пам'яті М.М. Городецького, приурочена до 95-річчя від дня його народження, (м. Київ, 29-30 листопада 2018 р.) (*доповідь*);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 4-5 квітня 2019 р.) (*стендова доповідь, публікація*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16-17 травня 2019 р.) (*стендова доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.) (*публікація*);
- 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) (*доповідь, публікація*);
- The 9th International scientific and practical conference «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, United Kingdom, April 28-30 2020)

(публікація);

- 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.) *(публікація, доповідь);*

- X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6-7 жовтня 2021 р.) *(доповідь, публікація);*

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.) *(доповідь);*

- 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.) *(доповідь, публікація).*

ДОДАТОК Б.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Чернівецького обласного центру

профілактики та боротьби зі СНІДом

Володимир МОЧУЛЬСЬКИЙ



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики ВІЛ-інфекції у пацієнтів з підозрою на туберкульоз з додатковим врахуванням сироваткових значень ФНП-α та ІФН-γ».

2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило.

3. **Джерело інформації:** Characteristics of some immunological indicators of HIV-infection in combination with tuberculosis / V.D. Moskaliuk, T.R. Kolotylo / Інфекційні хвороби. – 2021. – №1. – Р 13-17.

4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.

5. **Впроваджено:** в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції.

6. **Ефективність впровадження:** при прогресуванні ВІЛ-інфекції, що асоціюється з туберкульозом, і розвитку тяжчих форм туберкульозу відзначається збільшення рівня сироваткових ІФН-γ та ФНП-α на тлі зниження числа CD4⁺Т-лімфоцитів і наростання навантаження ВІЛ. Саме визначення сироваткових ФНП-α та ІФН-γ дозволить на ранніх стадіях ВІЛ визначити глибину імунодефіциту, а також запідозрити туберкульоз на фоні ВІЛ-інфекції, що в подальшому дасть змогу призначити своєчасне лікування та покращити якість життя таких пацієнтів.

7. **Відповідальний за впровадження:**

Лікар-інфекціоніст



Дарій СРЕМЕНЧУК

« 10 » 2022 р.

ДОДАТОК Б.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Заліщицька центральна
міська лікарня» Заліщицької
міської ради



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики ВІЛ-інфекції у пацієнтів з підозрою на туберкульоз з додатковим врахуванням імунологічних показників».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило.
3. **Джерело інформації:** Сучасні погляди на імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу / Т.Р. Колотило// Інфекційні хвороби. – 2019. – №2. – с. 58-65.
4. **Термін впровадження:** 2020 р. – 2022 р.
5. **Впроваджено:** в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції.
6. **Ефективність впровадження:** прогнозуємим фактором перебігу ВІЛ-інфекції у пацієнтів з підозрою на туберкульоз є визначення сироваткової концентрації ІФН- γ . У міру прогресування ВІЛ-інфекції спостерігається збільшення сироваткового вмісту ІФН- γ , що, ймовірно, свідчить про зменшення числа протизапальних Т-регуляторних клітин, або про зниження їх супресорної активності. Тому відому класифікацію стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка для оцінки прогресування ВІЛ-інфекції передбачає використання тільки анамнестичних відомостей пацієнта та видимих клінічних проявів, необхідно доповнити додатковим врахуванням сироваткового вмісту ІФН- γ . Зазначений додатковий лабораторний критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення глибини імунодефіциту та на ранніх етапах діагностики підтвердити чи виключити туберкульоз у таких пацієнтів.
7. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач інфекційного відділення



Василь КАВЧАК

« 25 » 01 2022 р.

ДОДАТОК Б.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня»
Сергій БРОДОВСЬКИЙ

« 14 » 04 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики ВІЛ-інфекції у хворих з підозрою на туберкульоз з додатковим врахуванням рівня ФНП-а».

2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило, В.Б. Миндреску.

3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 143425, № заявки и 2020 01532, дата заявки 04.03.2020, дата опубл. 27.07.2020р.

4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.

5. **Впроваджено:** в інфекційному відділенні для вдосконалення ранньої діагностики туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції.

6. **Ефективність впровадження:** встановлено, що прогрес асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується збільшенням рівня сироваткового ФНП-а на тлі зниження числа CD4⁺Т-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій. Тому зазначений додатковий лабораторний критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення глибини імунodefіциту на ранніх етапах діагностики, підтвердити чи виключити туберкульоз у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

7. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач інфекційного відділення



Валентина МИНДРЕСКУ

« 15 » 04 2022 р.

ДОДАТОК Б.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного медичного університету
доц. Тарас КОБРИН

« 22 » 03 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб дослідження ВІЛ-інфекції у пацієнтів з підозрою на туберкульоз з додатковим врахуванням сироваткових значень деяких цитокінів».
2. **Установа-розробник, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 143425, № заявки u 2020 01532, дата заявки 04.03.2020, дата опубл. 27.07.2020р.
4. **Термін впровадження:** 2021 р. – 2022 р.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.
6. **Відповідальний за впровадження:**

Зав. кафедри
інфекційних хвороб та
епідеміології ІФНМУ
д.мед.наук, професор



ДОДАТОК Б.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського
національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
проф. Аркадій ШУБГАЙ



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Імунологічні маркери у ВІЛ-інфікованих осіб з туберкульозом».

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило.

3. Джерело інформації: The peculiarities of immunological indicators in HIV-infected persons with tuberculosis / V.D. Moskaliuk, T.R. Kolotylo [et al.] // Wiadomskie lekarstvie. – 2019. – Vol. 10. – P. 1942-1946.

4. Термін впровадження: 2021 р. – 2022 р.

5. Впроваджено: у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

6. Відповідальний за впровадження:

професор кафедри
інфекційних хвороб з епідеміологією,
шкірними та венеричними хворобами
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського
д. мед. наук, професор

Василь КОПЧА

ДОДАТОК Б.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о першого проректора з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
доц. Ірина СОЛОНІНКО

« 11 » 04 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
у навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб дослідження ко-інфекції ВІЛ/ТБ з додатковим врахуванням деяких імунологічних показників».

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.; зав. кафедри інфекційних хвороб та епідеміології В.Д. Москалюк, асистент кафедри Т.Р. Колотило.

3. Джерело інформації: Characteristics of some immunological indicators of HIV-infection in combination with tuberculosis / V.D. Moskaliuk, T.R. Kolotylo / Інфекційні хвороби. – 2021. – №1. – Р 13-17.

4. Термін впровадження: 2021 р. – 2022 р.

5. Впроваджено: у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

6. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри
інфекційних хвороб
ЛНМУ ім. Д. Галицького
д. мед. наук, професор

Олександр ЗІНЧУК