

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЦИКО ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА
УДК 616.98:578.828ВІЛ:616.24-002.5-022.7]-002.1-079.4-078(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ
БАКТЕРІЙНИХ ПНЕВМОНІЙ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ

222 - Медицина
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ О.В. Цико

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукова керівниця: Юрко Катерина Володимирівна, професорка, докторка медичних наук

АНОТАЦІЯ

Цико О. В. Значення біомаркерів гострого запалення в діагностиці бактерійних пневмоній у ВІЛ-позитивних осіб - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024.

Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024.

З метою удосконалення діагностики бактерійної пневмонії (БП) у ВІЛ-позитивних осіб та диференційної діагностики БП з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ на підставі вивчення клінічних особливостей БП у хворих на ВІЛ/БП та діагностичного значення біомаркерів гострого запалення було проведене комплексне обстеження 150 хворих з ураженням легень на тлі ВІЛ-інфекції, які проходили лікування у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2018-2020 рр. Фахові дослідження включали визначення рівнів біомаркерів гострого запалення (С-реактивного протеїну (CRP), гамма-інтерферону (IFN- γ), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) та серомукоїдів (SM) турбідиметричним методом на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету та проведення антропометричного дослідження.

До дослідження увійшли 98 чоловіків та 52 жінки. Вік хворих був від 26 до 60 років. Діагноз ВІЛ-інфекція у всіх обстежених пацієнтів встановлювали відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України № 794 від 05.04.2019 «Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали на підставі Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб:

етиологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», 2019 р., діагноз туберкульоз встановлювали згідно рішення Центральної лікарсько – консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» згідно з Наказом МОЗ України № 102 від 19.01.2023 р. «Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Усі хворі були залучені до дослідження за випадковою ознакою та при наявності інформованої письмової згоди.

Контрольну групу склали 31 практично здорова особа, у яких було визначено рівні CRP, γ -IFN, IL-6, TNF- α сироватки крові методом ІФА та SM турбідиметричним методом.

Критерії вилучення з дослідження: ВІЛ-негативний статус, наявність ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт), гострі та загострення хронічних захворювань печінки та нирок, загострення цитомегаловірусної та Ебштейна-Барр-інфекції з ураженням легень, систематичне вживання наркотичних та алкогольних речовин, вагітність, вік менше 18 років.

Обстеження пацієнтів включало: опитування та збір скарг хворих, анамнезу хвороби, життя, епідеміологічного анамнезу; об'єктивне обстеження пацієнта; загальний клінічний аналіз крові та сечі; мікробіологічне дослідження мокротиння (бактеріоскопія мокротиння за Цилем-Нільсоном, молекулярно-генетичне дослідження X-pert MTB/RIF, бактеріологічний посів на живильне середовище Левенштейна-Йенсена, бактеріологічний посів на мікрофлору та чутливість); дослідження рівнів показників біомаркерів гострого запалення CRP, γ -IFN, IL-6, TNF- α методом ІФА, рівня показника SM турбідиметричним методом, проведено антропометричне дослідження (визначення показників індексу маси тіла (ІМТ), товщини підшкірно жирового шару у ділянці біцепсу, тріцепсу, підлопатковій та навколопупкової зонах).

Згідно з анамнезом захворювання, хворі обох груп мали відмінності в тривалості захворювання перед госпіталізацією до стаціонару. Хворі на ВІЛ/БП мали терміни захворювання від 2-х до 21 дня, з яких до 10 днів - 42 (56

%) особи, більше 10 днів - 33 (44 %) особи; в групі хворих на ВІЛ/ТБ терміни захворювання склали від 1 до 12 місяців, а саме 1 місяць - 12 (16 %) хворих, > 1 місяця - 63 (84 %) пацієнта ($p < 0,001$).

Серед ВІЛ-позитивних осіб з ураженням легень всі хворі були з середньотяжким перебігом захворювання. Середнє значення віку у групі хворих з БП на тлі ВІЛ-інфекції склало $36,4 \pm 0,59$ років, ко-інфекції ВІЛ/ТБ $37,8 \pm 0,92$. Проаналізувавши клінічний перебіг БП у ВІЛ-позитивних осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, встановили подібність клінічних симптомів, але ознаки синдрому запальних змін легеневої тканини, а саме кашель (89,3 %; $p < 0,01$), біль в грудній клітині при диханні (25,3 %; $p < 0,001$), задишка (52 %; $p < 0,05$), ослаблення легеневого звуку (64 %; $p < 0,05$), частіше зустрічались у хворих на БП, тоді як такі ознаки інтоксикаційного синдрому, як нудота (22,7%; $p < 0,001$) та головний біль (31 %; $p < 0,001$) частіше турбували хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. При лабораторному обстеженні хворих з ВІЛ/БП та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ були виявлені зміни у клінічному аналізі крові, анемія частіше виявлялась в групі хворих на ВІЛ/ТБ (80 %; $p < 0,05$) тромбоцитопенія, лейкопенія зустрічалась з однаковою частотою, лейкоцитоз спостерігався (32%; $p < 0,01$) хворих на ВІЛ/БП, підвищення ШЗЕ незначно переважало в групі хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ.

Переважаючим етіологічним збудником БП на тлі ВІЛ-інфекції виявився *Staphylococcus aureus* (60,5 %).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, порівняно із здоровими особами, виявлено статистично значиме підвищення в сироватці крові рівнів CRP, SM, γ -IFN, IL-6 та TNF- α ($p < 0,001$).

ВІЛ-позитивні особи з БП мали статистично значимо високі рівні значення γ -IFN ($p < 0,001$) та TNF- α ($p < 0,001$), порівняно з групою хворих на ВІЛ/ТБ, в якій статистично високими були значення CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) та IL-6 ($p < 0,001$).

У ВІЛ-позитивних осіб з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ під час антропометрії було виявлено, що ІМТ у хворих обох груп був в межах

допустимих норм, але в групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією був статистично менше, ніж при супутній БП ($p < 0,001$). Товщина підшкірно жирового шару у визначених ділянках відповідала нормальним значенням в групі хворих на ВІЛ/БП, однак в групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ була статистично нижчою від прийнятих значень ($p < 0,001$). Згідно з цим був розрахований антропометричний індекс (АІ) для кожної з груп, який виявився статистично вищим у першій групі ($p < 0,001$).

Наукова новизна. Отримані наукові дані щодо значення біомаркерів гострого запалення в диференційній діагностиці БП у ВІЛ-позитивних осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Доведено, що значення γ -IFN ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,001$) є вищими у групі хворих на ВІЛ/БП і свідчать про гостре бактерійне ураження легень на тлі ВІЛ-інфекції. Доведено, що значення CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) та IL-6 ($p < 0,001$) є статистично вищими у хворих на ВІЛ/ТБ, що асоціюється з ураженням легень мікобактерією туберкульозу.

Отримані нові наукові дані щодо значення антропометричного дослідження у диференційній діагностиці БП у ВІЛ-позитивних осіб та при ко-інфекції ВІЛ/ТБ та створена формула для розрахунку антропометричного індексу, значення якого для першої та другої групи хворих виявилось статистично значимим і вищим в групі хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,001$).

Доповнені наукові дані щодо частоти виявлення основних синдромів, що зустрічаються в групах хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ. Зокрема, синдром запальних змін легеневої тканини частіше зустрічався в групі хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,05$), у свою чергу інтоксикаційний синдром - в групі хворих на ВІЛ/ТБ ($p < 0,05$)

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

Рекомендовано в практичній діяльності враховувати особливості клінічного перебігу БП у ВІЛ-позитивних осіб порівняно з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, що визначаються у частоті виявлення синдрому запальних змін легеневої тканини у групи хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,05$), порівняно з групою хворих на ВІЛ/ТБ, де частіше виявлявся інтоксикаційний синдром ($p < 0,05$).

Рекомендовано до початку призначення етіотропної терапії ВІЛ-позитивним хворим з ураженням легень проводити антропометричне обстеження у визначених зонах з подальшим розрахунком AI. При значеннях $AI > 82,91$ діагностувати БП, а при значеннях $AI \leq 82,91$ - ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

Рекомендовано визначати рівень CRP, SM, IL-6, γ -IFN та TNF- α в сироватці крові для проведення диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. При $CRP \leq 12,8$ мг/л, $SM \leq 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 \leq 10,03$ пг/мл, γ -IFN $> 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha > 18,5$ пг/мл діагностувати БП. При значеннях $CRP > 12,8$ мг/л, $SM > 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 > 10,03$ пг/мл, γ -IFN $\leq 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha \leq 18,5$ пг/мл - захворювання на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України: Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня», Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1».

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей, серед яких 4 - у фахових виданнях України та 1 - у спеціалізованому рецензованому науково-практичному журналі, 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, бактерійна пневмонія, ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз, антропометрія, біомаркери гострого запалення, інтерлейкіни, імунологія, диференційна діагностика.

SUMMARY

Tsyko O. V. The value of biomarkers of acute inflammation in the diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-positive persons - Manuscript copyright qualifying scientific work.

Ph. D. thesis, specialty 222 "Medicine", specialization "Infectious diseases".
- Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv. - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

In order to improve the diagnosis of bacterial pneumonia (BP) in HIV-positive individuals and the differential diagnosis of BP with HIV/TB co-infection based on the study of the clinical features of BP in patients with HIV/BP and the diagnostic value of biomarkers of acute inflammation, a comprehensive examination of 150 patients with lung affection on the background of HIV infection, who were treated at the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" during 2018-2020, was conducted. Special studies included determination of the levels of biomarkers of acute inflammation (C-reactive protein (CRP), interferon gamma (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the blood serum by ELISA and seromuroids (SM) by the turbidimetric method at the Central Research Laboratory of the Kharkiv National Medical University and conducting an anthropometric study.

The study included 98 men and 52 women. The age of the patients was from 26 to 60 years. The diagnosis of HIV infection in all examined patients was established in accordance with the generally accepted criteria in clinical practice and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 794 dated 04.05.2019 "On improving the quality management system of laboratory research in the field of combating HIV infection/AIDS", the diagnosis of community-acquired pneumonia was established on the basis of the Adapted evidence-based clinical guideline "Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention", 2019, tuberculosis was diagnosed

according to the decision of the Central Medical Advisory Commission (CMAC), whose meetings are held at the MNPE KhRC "Regional Tuberculosis Dispensary No. 1" in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 102 dated 19.01.2023 "Standards of medical care "Tuberculosis". All patients were included in the study on a random basis and with informed written consent.

The control group was represented by 31 practically healthy individuals, in which serum levels of CRP, IFN- γ , IL-6, TNF- α by the ELISA method and SM by the turbidimetric method were determined.

Exclusion criteria: HIV-negative status, presence of CNS damage (meningitis, encephalitis), acute and exacerbation of chronic liver and kidney diseases, exacerbation of *Cytomegalovirus* and *Epstein-Barr virus* infection with lung affection, systematic narcotic and alcoholic substances abuse, pregnancy, age less than 18 y.o.

The examination of patients included: interviewing and collecting of patient complaints, medical and life history, and epidemiological history; objective examination of the patient; general clinical analysis of blood and urine; microbiological examination of sputum (bacterioscopy by Ziel-Nilson, Xpert MTB/RIF molecular genetic examination, bacteriological culture on Levenstein-Jensen nutrient medium, bacteriological culture for microflora and sensitivity); study of the levels of biomarkers of acute inflammation - CRP, IFN- γ , IL-6, TNF- α by the ELISA method, the level of the SM indicator by the turbidimetric method. An anthropometric study also was performed (determination of BMI, CAI, thickness of the subcutaneous fat layer in the biceps, triceps, subscapular and periumbilical zones).

According to the anamnesis of the disease, the patients of both groups had differences in the duration of the disease before hospitalization. In patients with HIV/BP it varied from 2 to 21 days: up to 10 days - 42 (56%) persons, more than 10 days – 33 (44%) persons; in the group of HIV/TB patients, the duration of the disease ranged from 1 to 12 months, namely 1 month - 12 (16%) patients, > 1 month - 63 (84 %) ($p < 0,001$).

Among HIV-positive persons with lung affection, all patients had a moderately severe course of the disease. The average age of the group of patients with BP on the background of HIV infection was $36,4 \pm 0,59$ years, HIV/TB co-infection - $37,8 \pm 0,92$. After analyzing the clinical course of BP in HIV-positive individuals and patients with HIV/TB co-infection, it was established that the clinical symptoms are similar, but the signs of the syndrome of inflammatory changes in lung tissue, namely cough (89,3 %; $p < 0,01$), pain in chest cavity during breathing (25,3 %; $p < 0,001$), shortness of breath (52 %; $p < 0,05$), weakening of lung sounds (64 %; $p < 0,05$) were more common in BP patients, while symptoms of intoxication syndrome, such as nausea (22,7 %; $p < 0,001$) and headache (31 %; $p < 0,01$), were more common among patients with HIV/TB co-infection. During the laboratory examination of patients with HIV/BP and co-infection with HIV/TB, changes in the clinical blood analysis were detected, anemia was more often detected in the group of patients with HIV/TB (80 %; $p < 0,05$), thrombocytopenia, leukopenia occurred with the same frequency, leukocytosis was observed (32 %; $p < 0,01$) in patients with HIV/BP, the increase in ESR slightly prevailed in the group of patients with HIV/TB co-infection.

Staphylococcus aureus (60,5 %) turned out to be the predominant etiological agent of BD on the background of HIV infection.

In HIV-positive patients with BP and HIV/TB co-infection, compared to healthy individuals, a statistically significant increase in serum levels of CRP, SM, IFN- γ , IL-6 and TNF- α was found ($p < 0,001$).

HIV-positive individuals with BP had statistically significantly higher levels of IFN- γ ($p < 0,001$) and TNF- α ($p < 0,001$), compared to the group of HIV/TB patients, who had statistically higher values of CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) and IL-6 ($p < 0,001$).

During anthropometry, it was found that the BMI in patients of both groups was within acceptable norms, but in the group with HIV/TB co-infection it was statistically less than with concomitant BP ($p < 0,001$). The thickness of the subcutaneous fat layer in the specified areas corresponded to normal values in the

group of patients with HIV/BP, but in the group of patients with HIV/TB co-infection it was statistically lower than the accepted values ($p < 0,001$). According to this, the AI was calculated for each of the groups, which turned out to be statistically higher in the first group ($p < 0,001$).

Scientific novelty. The scientific data on the importance of biomarkers of acute inflammation in the differential diagnosis of BP in HIV-positive individuals and HIV/TB co-infection were obtained. It was proved that the values of IFN- γ ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,001$) are higher in the group of patients with HIV/BP and indicate acute bacterial lung affection on the background of HIV infection. It was proved that the values of CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) and IL-6 ($p < 0,001$) are statistically higher in patients with HIV/TB, which is associated with lung affection by *Mycobacterium tuberculosis*.

New scientific data were obtained on the importance of anthropometric examination in the differential diagnosis of BP in HIV-positive individuals and in HIV/TB co-infection and a formula to calculate the anthropometric index was created, the value of which for both groups of patients was statistically significant but higher in the group of patients with HIV/BP ($p < 0,001$).

The scientific data on the frequency of detection of the main syndromes in the groups of patients with HIV/BP and HIV/TB were supplemented. In particular, the syndrome of inflammatory changes in lung tissue was more frequent in the group of patients with HIV/BP ($p < 0,05$), in turn, the intoxication syndrome - in the group of patients with HIV/TB ($p < 0,05$).

Practical significance of the obtained research results.

It is recommended in practice to take into account the peculiarities of the clinical course of BP in HIV-positive patients compared with HIV/TB co-infection, which are determined by the frequency of detection of the syndrome of inflammatory changes in lung tissue in the group of patients with HIV/BP ($p < 0,05$), compared with the group of patients with HIV/TB, where intoxication syndrome was more often detected ($p < 0,05$).

It is recommended that before starting etiotropic therapy in HIV-positive patients with lung affection, anthropometric examination in certain areas should be performed with subsequent calculation of the AI. If the AI value is $> 82,91$, BP should be diagnosed, and if the AI value is $\leq 82,91$, HIV/TB co-infection should be diagnosed.

It is recommended to determine the level of CRP, SM, IL-6, IFN- γ TNF- α in the blood serum for the differential diagnosis of BP on the background of HIV infection and HIV/TB co-infection. With $CRP \leq 12,8$ mg/l, $SM \leq 15,95$ turbidity units, $IL-6 \leq 10,03$ pg/ml, $IFN-\gamma > 11,29$ pg/ml, $TNF-\alpha > 18,5$ pg/ml diagnose BP. With values of $CRP > 12,8$ mg/l, $S > 15,95$ turbidity units, $IL-6 > 10,03$ pg/ml, $IFN-\gamma \leq 11,29$ pg/ml, $TNF-\alpha \leq 18,5$ pg/ml ml - HIV/TB co-infection.

The main provisions and conclusions of the dissertation have been implemented in the practical activities of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Infectious Diseases Clinical Hospital", Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Tuberculosis Dispensary No. 1".

The results of the work have been implemented in the scientific and pedagogical process of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology of Kharkiv National Medical University.

Publications of research results. Based on the materials of the dissertation, 9 scientific works were published, including 5 articles, 4 of them - in specialized journals of Ukraine and 1 in a peer-reviewed journal, 1 article in a scientific publication of a foreign country that is a member of the European Union (Poland), 2 abstracts in the materials of scientific practical conferences.

Key words: HIV infection, bacterial pneumonia, HIV/tuberculosis co-infection, anthropometry, biomarkers of acute inflammation, interleukins, immunology, differential diagnosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цико О. В., Козько В. М., Юрченко І. С. Ретроспективний аналіз захворюваності на негоспітальну пневмонію серед ВІЛ-позитивних осіб у Харкові за період 2013-2017 рр. Інфекційні хвороби. 2019;1(95):35-42. DOI 10.11603/1681-2727.2020.4.11892. *(Дисертантом проведено огляд літератури, статистичний аналіз архівних даних, підготовка статті до друку).*
2. Цико О. В. Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013—2017 рр.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2(37):78-84. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2019-2-78>. *(Дисертантом проведено огляд літератури, статистичний аналіз архівних даних, підготовка статті до друку).*
3. Цико О. В., Соломенник Г. О., Меркулова Н. Ф. Значення антропометричних показників у диференційній діагностиці патології легень у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби. 2020;4(102):24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11892>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз антропометричних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
4. Цико. О. В. Інтерлейкін-6 диференційний маркер бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби. 2022;3(109):18-23. DOI:10.11603/1681-2727.2022.3.13473. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

5. Цико О. В. Кореляція CRP і TNF- α у ВІЛ-позитивних осіб із захворюваннями легеневої системи. Інфекційні хвороби. 2023;3(113):28-31. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.3.14201. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
6. Olena V. Tsyko, Volodymyr M. Kozko, Kateryna V. Yurko, Ganna O. Solomennyk, Olena I. Mohylenets, Nina F. Merkulova. The value of serum seromucoid in the differential diagnosis of bacterial pneumoniae and tuberculosis in HIV-positive patients. Wiadomości Lekarskie. 2022; 12(75):3036-3041. DOI: 10.36740/WLek202212124. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
7. Цико О. В. Легеневі ураження у ВІЛ-позитивних осіб (короткий огляд) / О. В. Цико, В. М. Козько // Актуальна інфектологія. - 2018. - Т. 6, № 6. - С. 320-326. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2018_6_6_5 doi: 10.22141/2312-413x.6.6.2018.151480. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку).*
8. Цико О. В., Соломенник Г. О., Меркулова Н. Ф. Значення антропометричних та соматоскопічних показників у диференційній діагностиці легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання 2020. Харків. 05-06.11.2020. с.151-152. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
9. Цико О. В. Аналіз захворюваності на легенеvu патологію у ВІЛ-позитивних осіб. Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020». Харків. 05-06.11.2020. с. 149-150. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень.....	17
Вступ.....	19
Розділ 1 Актуальні питання етіології, патогенезу, клініки та діагностики легеневих уражень у ВІЛ-позитивних осіб.....	27
1.1 Сучасні уявлення про поширення та етіологію легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції.....	27
1.2 Механізми виникнення БП у ВІЛ-інфікованих осіб та туберкульозу легень у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.....	35
1.3 Клініко-лабораторна характеристика бактерійної та туберкульозної легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції.....	45
1.4 Роль CRP, SM, TNF- α , IL-6 та IFN- γ у діагностиці БП на тлі ВІЛ-інфекції.....	51
Розділ 2. Ретроспективний аналіз частоти випадків негоспітальної пневмонії у хворих на ВІЛ-інфекцію за даними КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за 2013-2017 рр.....	58
Розділ 3. Матеріали та методи дослідження.....	73
3.1 Загальна характеристика груп обстежених хворих.....	73
3.2 Методи визначення антропометричних показників у хворих.....	86
3.3 Спеціальні методи дослідження.....	88
3.4 Методи визначення імунологічних показників (CD4+Т-лімфоцитів) у периферійній крові обстежених хворих.....	93
3.5 Методи статистичної обробки отриманих даних.....	94
Розділ 4. Клініко-лабораторна характеристика БП та ТБ легень на тлі ВІЛ-інфекції.....	96
4.1 Характеристика клінічної картини у хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ.....	96

4.2. Клініко-параклінічна характеристика перебігу БП у ВІЛ-позитивних осіб та ко-інфекції ВІЛ/ТБ в залежності від рівня CD4 Т-лімфоцитів.....	103
4.3 Патоморфологія БП, викликаної <i>Staphylococcus aureus</i> , на тлі ВІЛ-інфекції. Патоморфологія бактерійної пневмонії, викликаної асоціацією <i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida albicans</i> , на тлі ВІЛ-інфекції.....	108
4.4 Оцінка лабораторних показників у ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.....	115
Розділ 5. Оцінка антропометричних даних і рівнів білків гострої фази запалення у хворих на ВІЛ-інфекцію з БП та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.....	120
5.1 Антропометричні дані у хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ.....	120
5.2 Показники CRP, SM, TNF- α , IL-6 та IFN- γ в сироватці крові хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ.....	123
5.3 Аналіз вмісту CRP, SM, TNF- α , IL-6 та IFN- γ в залежності від рівня імуносупресії.....	130
5.4 Використання диференційно-діагностичного алгоритму в групі хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень.....	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	134
ВИСНОВКИ.....	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТОК А1.....	164
ДОДАТОК А2.....	165
ДОДАТОК Б.....	166
ДОДАТОК В.....	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

AI – антропометричний індекс

АМТБ – антимікобактеріальна терапія

АРТ - антиретровірусна терапія

ВДТБ - вперше діагностований туберкульоз

ВІЛ - вірус імунодефіциту людини

ВІЛ/БП - ВІЛ-інфекція/бактерійна пневмонія

ВІЛ/СНІД – ВІЛ-інфекція/синдром набутого імунодефіциту

ВІЛ/ТБ - ВІЛ-інфекція/туберкульоз

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВН - вірусне навантаження

ДЕСТР – деструкція

ІМТ – індекс маси тіла

ІІ – інгібітори протеази

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛЖВ – людина, яка живе з ВІЛ

МБТ – мікобактерія туберкульозу

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

НП – негоспітальна пневмонія

ОДІКЛ – обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня

ОКІЛ – обласна клінічна інфекційна лікарня

ООН – організація об'єднаних націй

ОПТД – обласний протитуберкульозний диспансер

ОКЦПБС – обласний клінічний центр профілактики та боротьби зі СНІДом

СНД – союз незалежних держав

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ТБ – туберкульоз

ЦНС – центральна нервова система

CD4 Т-лімфоцити – клітина, що містить на поверхні молекулу CD4 (Cluster Differentiation)

Hb – гемоглобін

CRP – С-реактивний протеїн

COVID-19 – коронавірусна інфекція 2019 (Corona Virus Disease 2019)

IGRA – тест вивільнення інтерферону- γ (interferon- γ releasing assay)

SM – серомукоїд

TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа

γ -IFN – гамма-інтерферон

UNAIDS – об'єднана програма організації об'єднаних націй по боротьбі з ВІЛ/СНІДом (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)

ВСТУП

Обґрунтування теми вибору дослідження. Більше 40 років триває боротьба з ВІЛ-інфекцією у світі. За даними доповіді ООН ВІЛ/СНІД [1] протягом останніх двох років темп прогресу у боротьбі з ВІЛ-інфекцією значно сповільнився. Причинами тому стали боротьба з пандемією, викликаною вірусом COVID-19 та іншими світовими кризами. Був значно скорочений ресурс у обстеженні та лікуванні даної категорії осіб, що значною мірою сприяло зростанню загрози епідемії ВІЛ-інфекції. Згідно з даними UNAIDS кількість хворих на ВІЛ-інфекцію у світі на початок 2022 року склала 38,4 млн людей, з яких лише 75 % осіб отримували антиретровірусне лікування. Загальна кількість осіб, що не знали свій ВІЛ-статус становить 5,9 млн осіб. Протягом 2021 року кількість нових випадків ВІЛ-інфекції становила 1,5 млн, що перевищило очікувані цільові показники майже у 4 рази. Також у більшості регіонів світу - Східній Європі, Центральній Азії, Латинській Америці, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні, близькому Сході та Північній Африці - відмічається зростання числа ВІЛ-інфікованих осіб. Згідно з даними доповіді ООН ВІЛ/СНІД інфікованість ВІЛ зростає щодня на 4000 осіб, переважно молодого віку, особливо серед уразливих груп населення - чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, працівників секс-бізнесу та їх клієнтів, трансгендерних осіб, людей, які вживають ін'єкційні наркотики. Не дивлячись на те, що кількість померлих від СНІДу людей у світі порівняно з 2004 роком зменшилась на 68 %, 10 млн осіб, що живуть з ВІЛ, не мають доступу до АРТ [2].

Згідно з даними Європейського центру з контролю і профілактики захворюваності і Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), що здійснюють епіднагляд за 53 країнами Європейського регіону ВООЗ, до складу яких входить і Україна, відбувається зростання кількості нових випадків ВІЛ-інфекції. У 2020 році у 46 з 53 країн було зареєстровано 104 765 нових випадків ВІЛ-інфекції, з яких 81% - на

Сході, а саме, в Україні, Казахстані, Молдові та інших країнах минулого СНД [2].

Свій негативний вклад щодо розповсюдження ВІЛ-інфекції у світі внесла і війна в Україні. Виникла масова міграція населення – понад 7 млн українців, в тому числі і хворих на ВІЛ-інфекцію, змушені були переміститись до інших країн світу. Більше 6 млн осіб вважаються внутрішньо переміщеними особами. Знищено понад 30 закладів охорони здоров'я, які надавали послуги для ВІЛ-інфікованих [3].

На кінець 2022 року в Україні під медичним спостереженням перебували більше 157 000 ВІЛ-позитивних осіб. Протягом 9 місяців 2023 року кількість людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) на 1 293 людини. Станом на 01.10.2023 року у країні під наглядом вже перебуває більше 158 000 ЛЖВ. Показник поширеності ВІЛ-інфекції становить 387,3 на 100 тис. населення. Станом на 01.10.2023 найвищі показники поширеності та найбільші диспансерні групи спостерігаються у Дніпропетровській - 30 111 осіб (973,5 на 100 тис.) - та Одеській - 26 409 (1128,4 на 100 тис.) областях [4].

У Харківській області станом на 1 жовтня 2022 року на диспансерному обліку перебувало 2776 осіб з ВІЛ-позитивним статусом, з яких 1291 особа у четвертій стадії захворювання [5].

Натепер у світі частими причинами смертності у осіб з ВІЛ-позитивним статусом вважаються туберкульоз, тяжкі бактерійні інфекції, криптококова інфекція, гістоплазмоз, токсоплазмоз і пневмоцистна пневмонія [6].

Етіологія інфекційних уражень органів дихання у хворих на ВІЛ-інфекцію різноманітна. Так, в структурі етіологічних чинників ураження респіраторної системи часто зустрічається мікобактерія туберкульозу (62,5 %), пневмоцистна пневмонія (7,1 %), атиповий мікобактеріоз (7 %), бактерійні пневмонії (21 %), ураження спричинені цитомегаловірусом (7 %) або грибовими агентами, такими як аспергила, криптокок (до 7 %) [7]. Серед частих бактерійних чинників відмічають пневмокок, золотистий стафілокок і синьогнійну паличку [8].

У 25-60 % ВІЛ-інфікованих осіб уражуються легені. Пневмонія різного генезу є найпоширенішим опортуністичним захворюванням цієї групи хворих. По мірі поглиблення імунодефіциту ризик її розвитку зростає, що значно погіршує довготривалий прогноз. Тому пневмонія, що виникає частіше одного разу в рік, вважається СНІД-індикаторним захворюванням [9].

Особливістю ВІЛ-інфекції в сучасних умовах є швидке зростання кількості тяжко хворих на пізніх стадіях захворювання, коли провідне місце при ураженнях дихального тракту нетуберкульозної етіології відводиться негоспітальним пневмоніям, що викликані різними бактерійними патогенами та вражають ВІЛ-позитивних пацієнтів в 7,8 разів частіше, ніж популяцію в цілому [10].

Разом з тим, за відсутності у лікарів настороженості по відношенню до ВІЛ-інфекції, діагностика імунодефіцитних пневмоній доволі складна [11]. Щорічно у світі реєструють 8 млн нових випадків туберкульозу і 2 млн смертей від нього. За оцінкою ВООЗ, майже 10 % з нововиявлених випадків туберкульозу у світі поєднується з ВІЛ-інфекцією [12].

Захворюваність на туберкульоз у осіб з ВІЛ-інфекцією зростає, і з початку третього тисячоліття туберкульоз займає перше місце в структурі опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб (63,8 %) [13].

Діагностика та диференційна діагностика бактерійних уражень нижніх відділів респіраторного тракту у ВІЛ-інфікованих залежать від імунологічного статусу ВІЛ-інфекції. Особливі труднощі виникають при діагностиці та диференційній діагностиці ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз та бактерійних уражень легеневої тканини на тлі ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфіковані особи, що страждають на патологію нижніх відділів респіраторного тракту, з моменту звернення і до виявлення природи захворювання вимушені проходити широкий круг діагностичних заходів з метою виключення різнобічної патології, що приводить до погіршення їх стану і, нерідко, до несприятливого результату.

Але, не дивлячись на значні досягнення у вивченні ВІЛ-інфекції, особливості імунітету ВІЛ-позитивних осіб та опортуністичні інфекції призводять до проблем діагностики (лабораторних та рентгенологічних) ТБ та БП, що знижує якість та зменшує тривалість їх життя. Тому пошук ранніх додаткових маркерів діагностики патології бактерійних уражень легеневої тканини на тлі ВІЛ-інфекції є актуальним напрямом медичної науки та потребує подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету «Удосконалення діагностики та лікування вірусних і бактерійних інфекцій та їх ускладнень» номер державної реєстрації 01113U002276.

Мета дослідження

Удосконалити методи клініко-лабораторної діагностики БП у ВІЛ-позитивних осіб та диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ на підставі вивчення клінічних особливостей БП у хворих на ВІЛ-інфекцію та діагностичного значення біомаркерів гострого запалення.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішення наступних завдань:

1. Провести ретроспективний аналіз частоти випадків негоспітальної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб з визначенням збудників бактерійного походження, що найчастіше вражають легені при ВІЛ-інфекції у хворих, які перебували на лікуванні у відділенні для ВІЛ-інфікованих КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», за останні 5 років (2013-2017 рр.).
2. Проаналізувати особливості клінічної картини БП у ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ залежно від ступеня імунодефіциту (рівня CD4 Т-лімфоцитів).
3. Визначити особливості антропометричних даних (ІМТ, вимірювання товщини підшкірно жирової складки у ділянці біцепсу, трицепсу, підлопатковій та навколопупкової ділянках) у ВІЛ-позитивних осіб з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ.

4. Визначити рівень показників цитокінів гострого запалення (TNF- α , IFN- γ , IL-6), білків гострої фази запалення (CRP, SM) у ВІЛ-позитивних осіб з бактерійним ураженням легень.
5. Розробити алгоритм диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ на підставі комплексу клініко-лабораторних даних.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія у ВІЛ-позитивних осіб.

Предмет дослідження: клінічні симптоми уражень легеневої тканини у ВІЛ-інфікованих осіб та при ко-інфекції ВІЛ/ТБ, антропометричні дані, клініко-лабораторні, мікробіологічні, інструментальні (рентгенологічне дослідження та/або КТ органів грудної клітки), імунохімічні (імуноферментний аналіз) показники крові хворих та аутопсійний матеріал легень.

Основні методи дослідження: загально-клінічні (загальний аналіз крові та сечі, антропометричні показники (ІМТ, товщина підшкірно жирової складки в ділянці біцепсу, трицепсу, підлопатковій та навколопупкової зонах), мікробіологічна діагностика (мікроскопія мазка мокротиння та бактеріологічний посів на живильне середовище), імунологічних показників (імунограма з визначенням CD4 Т-лімфоцитів, клітин/мкл), ІФА (кількісне визначення CRP, SM, IL-6, TNF- α , γ -IFN), патоморфологічне дослідження аутопсійного матеріалу легень померлих хворих, інструментальне (рентгенологічне дослідження та/або КТ органів грудної клітини) та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

Отримані наукові дані щодо значення біомаркерів гострого запалення в диференційній діагностиці БП у ВІЛ-позитивних осіб та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Отримані нові дані, що значення γ -IFN ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,001$) є вищими у групі хворих на ВІЛ/БП і свідчать про гостре бактерійне ураження легень на тлі ВІЛ-інфекції. Доведено, що значення CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) та IL-6

($p < 0,001$) є статистично вищими у хворих на ВІЛ/ТБ, що асоціюється з ураженням легень мікобактерією туберкульозу.

Отримані нові наукові дані щодо значення антропометричного дослідження у диференційній діагностиці БП у ВІЛ-позитивних осіб та при ко-інфекції ВІЛ/ТБ та створена формула для розрахунку антропометричного індексу, значення якого для першої та другої групи хворих виявилось статистично значимим та вищим в групі хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,001$).

Доповнені наукові дані щодо частоти виявлення основних синдромів, що зустрічаються в групах хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ. Зокрема, синдром запальних змін легеневої тканини частіше зустрічався в групі хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,05$), в свою чергу інтоксикаційний синдром - в групі хворих на ВІЛ/ТБ ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

Рекомендовано в практичній діяльності враховувати особливості клінічного перебігу БП у ВІЛ-позитивних осіб порівняно з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, що визначаються у частоті виявлення синдрому запальних змін легеневої системи у першої групи хворих ($p < 0,05$), порівняно з групою хворих на ВІЛ/ТБ, де частіше виявлявся інтоксикаційний синдром ($p < 0,05$).

Рекомендовано до початку призначення етіотропної терапії ВІЛ-позитивним хворим з ураженням легень проводити антропометричне обстеження у визначених зонах з подальшим розрахунком АІ. При значеннях $AI > 82,91$ діагностувати БП, а при значеннях $AI \leq 82,91$ – ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

Рекомендовано визначати рівень CRP, SM, IL-6, γ -IFN та TNF- α в сироватці крові для проведення диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. При $CRP \leq 12,8$ мг/л, $SM \leq 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 \leq 10,03$ пг/мл, γ -IFN $> 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha > 18,5$ пг/мл діагностувати БП. При значеннях $CRP > 12,8$ мг/л, $SM > 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 > 10,03$ пг/мл, γ -IFN $\leq 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha \leq 18,5$ пг/мл - захворювання на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України: Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня», Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1».

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок автора.

Дисертація - самостійно завершене наукове дослідження. Автором проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізована існуюча вітчизняна та світова література за темою дисертаційного дослідження. Визначений напрям наукової праці, проведено відбір тематичних хворих, обстеження осіб з контрольної групи, здійснене проведення необхідних лабораторних та інструментальних обстежень. Була сформована комп'ютерна база даних, проведена статистична обробка одержаних результатів обстеження, аналіз цих даних та узагальнення. Автором написано всі розділи наукової роботи, проведено їх впровадження, підготовлені і направлені до друку статті, тези та матеріали стендових доповідей на конференціях. Разом з науковим керівником були сформульовані всі висновки та практичні рекомендації. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Загальноклінічні показники, мікробіологічне та інструментальне обстеження проводилось на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня»; імуноферментні та турбідиметричне дослідження проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертаційного дослідження.

Положення роботи доповідались на Науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Мечниковські читання-2022», 3-4 листопада 2022 р., м.Харків, Україна; Науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Мечниковські читання-2023», 2-3 листопада 2023 р., м.Харків, Україна.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей, з яких 5 статей опубліковано у фахових журналах України, 1 - у спеціалізованому науково-практичному рецензованому виданні, 1 стаття у журналі країни ЄС/ОЕСР у виданні, індексованому у науково-метричній базі Scopus. Опубліковано 2 тези доповідей науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, клінічної характеристики тематичних хворих, їх методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 140 джерел, з яких кирилицею - 25, латиницею - 115, роботу ілюстровано 18 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ДІАГНОСТИКИ ЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ

1.1 Сучасні уявлення про поширення та етіологію легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції

Проблема інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини, продовжує залишатись однією з найактуальніших і найважливіших на сучасному етапі розвитку людства. ВІЛ-інфекція щороку поширюється та спричиняє виникнення тяжких опортуністичних інфекцій. ВІЛ-асоційовані захворювання щороку стають причиною смерті сотен тисяч людей в усьому світі. На теперішній час у світі проживає більше 44 млн ВІЛ-інфікованих та, на жаль, понад 453 тис людей померли від ВІЛ/СНІДу [14]. Відзначається збільшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції в країнах Східної Європи та Центральної Азії, - регіону, що географічно поєднує 29 країн та є одним з трьох регіонів у світі, де існує епідеміологічно несприятлива ситуація щодо ВІЛ-інфекції за зростанням кількості інфікованих. За офіційними даними, за період з 2010 р. по 2019 р. на 72% збільшився приріст нових випадків хворих на ВІЛ-інфекцію. Найбільша кількість людей, що живуть із ВІЛ, у Східній Європі та Центральній Азії мешкають у країнах колишнього СНГ, в тому числі і в Україні.

В Європейському регіоні протягом останнього десятиліття популяція ВІЛ-інфікованих людей зростає на 22 %. Лабораторно підтверджена кількість випадків ВІЛ-інфекції значно менша від дійсної. Таким чином, чисельність людей, що живуть з невиявленою ВІЛ-інфекцією невідомо зростає. Переважним шляхом передачі ВІЛ у східному Регіоні є статевий. Україна вважається країною з найважчим тягарем ВІЛ-інфекції у Європі. Лише за місяць в Україні реєструється більше 1 тис вперше виявлених випадків ВІЛ, з них третина пацієнтів на стадії СНІДу, з яких більша частина гине від

поширених опортуністичних інфекцій [15]. Серед країн Східної Європи за поширенням ВІЛ Україна посідає друге місце.

Серйозними проблемами, що заважають скороченню зростання поширеності ВІЛ в Україні, є пізня діагностика ВІЛ-інфекції і, як наслідок, висока смертність через наявність тяжких опортуністичних інфекцій, які потребують вартісного та тривалого лікування. Відтерміноване звернення по медичну допомогу нівелює значення антиретровірусної терапії у таких хворих. Тому своєчасність призначення лікування є першочерговою задачею [16].

На сьогоднішній час Україна входить до переліку країн з високим тягарем туберкульозу. Протягом останніх років реєструється зростання кількості нових випадків ТБ серед населення нашої країни, і залишається одним з основних опортуністичних інфекцій в категорії хворих на ВІЛ-інфекцію. Згідно з офіційними даними, у 2021 р. у світі на туберкульоз захворіло 10,6 млн осіб, порівняно з 10,1 млн в 2020 р., та 1,6 млн осіб померли від цієї хвороби в 2021 г. (з яких 187 000 ВІЛ-інфікованих осіб) порівняно з 1,5 млн осіб в 2020 р. (з яких 214 000 ВІЛ-інфікованих осіб). Таким чином, відмічається зростання рівня захворюваності на туберкульоз на 3,6 % в 2021 р., порівняно з 2020 р. [17].

За світовими оціночними даними [18], вірогідність виникнення активної форми туберкульозу при ВІЛ-інфекції може збільшуватися за рахунок латентної туберкульозної інфекції, ризик виникнення якої в категорії хворих на ВІЛ-інфекцію перевищує в 3-12 разів, ніж в загальній популяції [18].

Згідно з офіційними даними Центру громадського здоров'я [18, 19], захворюваність на вперше зареєстрований туберкульоз, включно з рецидивами, серед населення країни протягом 2022 року зросла на 2,5 % порівняно з 2021 роком, та становить 185 510, або 45,1, на 100 000 населення. Зменшилась кількість випадків активної форми туберкульозу, поєднаної з ВІЛ-інфекцією, порівняно з 2021 роком, з 6,5 до 6,1 на 100 000 населення (2

490 випадків) [18, 19], що пов'язане з покращенням моніторингу на туберкульоз у цієї категорії пацієнтів.

Однак, незважаючи на певні успіхи у боротьбі з ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб, ця інфекція і дотепер вважається найчастішою причиною смертності серед ВІЛ-позитивних пацієнтів [18, 20] та, згідно з науковими дослідженнями, на теперішній час в структурі опортуністичної патології ВІЛ-інфекції займає друге місце після бактерійних пневмоній (35,3 %) [20].

В Харківській області протягом першого кварталу 2023 року спостерігається зростання кількості вперше виявленого туберкульозу майже вдвічі (1,8 рази), порівняно з аналогічним періодом минулого року [19].

Ризик підвищеної захворюваності на туберкульоз серед популяції ВІЛ-інфікованих в Україні зберігається при будь-яких рівнях CD4 Т-лімфоцитів, але зростає по мірі прогресування захворювання, особливо в разі відсутності АРТ та складає, згідно з аналітичними даними, близько 20 % в четвертій та 25 % в третій клінічній стадії ВІЛ-інфекції. В третій та четвертій стадіях існує висока вірогідність виникнення позалегеневого туберкульозу, особливо з ураженням центральної нервової системи (від 7 до 12 %) [21].

Нажаль, в складних політичних та соціально-економічних умовах, в яких опинилась наша країна, держава не може повністю забезпечити потреби обстеження на ВІЛ на рівні первинної ланки, тому певна кількість осіб не знають про свій статус. Таким чином, невиявлена та нелікована ВІЛ-інфекція, зумовлюючи пригнічення функцій всіх ланок імунної системи, на пізній стадії призводить до виникнення опортуністичних інфекцій, які є серйозною проблемою всіх імунодефіцитів [22].

За даними літературних джерел [23], не дивлячись на успішне застосування АРТ, особи з ВІЛ-позитивним статусом продовжують страждати на ураження легень значно частіше, ніж імунокомпетентне населення. Було доведено, що оболонка легень може слугувати одним з резервуарів ВІЛ в організмі. Залишкові (тканьові) рівні ВІЛ у резервуарах, в тому числі і легенях, недосяжні для дії АРТ та підтримують стан постійної локальної дисрегуляції

та виснаження імунітету. Таке середовище зберігання для вірусу імунодефіциту людини є ідеальним, виснажуючи його природній захист, що і призводить до підвищеного ризику уражень легеневої тканини [23]. За результатами багатьох досліджень [24, 25], ураження легеневої системи у ВІЛ-інфікованих осіб спостерігаються у 25–60 % [24, 25], з них найбільш поширеним опортуністичним захворюванням є пневмонія різного генезу, ризик виникнення якої зростає із поглибленням імуносупресії [26, 27].

Визначити етіологію пневмонії на тлі імунодефіциту, спричиненого ВІЛ, вкрай складне завдання, внаслідок труднощів, що виникають за прижиттєвої верифікації збудника: змінюється клінічна картина класичних бактерійних і вірусних інфекцій, набуваючи ознак генералізації, нашарування інших опортуністичних збудників. Наслідками цього є збільшення смертності від негоспітальної пневмонії в загальній популяції [28].

На початку ери антиретровірусної терапії показник зараження на бактерійну пневмонію становив від 3,9 до 20 випадків на 100 людино-років у ВІЛ-позитивних осіб. В якості основних збудників виступали *Streptococcus pneumoniae* (особливо інвазивна пневмококова інфекція) [29], *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*. Необхідно відзначити, що можливі полібактерійні, монобактерійні та бактерійно-грибкові варіанти ураження легень [30].

За матеріалами наукових досліджень [31], ВІЛ-інфекція сприяє підвищеному ризику інфікування на гемофільну паличку. Захворюваність складає до 15 % серед інших збудників бактерійних інфекцій та вважається другою, найбільш поширеною, причиною бактерійної пневмонії при ВІЛ-інфекції. До її особливостей відноситься подібність в клінічному перебігу до пневмоцистної пневмонії, але з низьким рівнем летального наслідку та низькою здатністю викликати рецидиви.

Третьою за поширеністю серед ВІЛ-позитивних осіб причиною бактерійної пневмонії вважається *Staphylococcus aureus*. До факторів, що

сприяють інфікуванню, належить внутрішньовенне вживання наркотичних речовин з порушенням правил асептики і антисептики, раніше перенесена пневмоцистна пневмонія. При інфікуванні метицилін-резистентним штамом збудника виникають часті рецидиви запалення легень (26 %) та летальність (близько 20 %). Пневмонія локалізується частіше в нижніх ділянках, нерідко виникають плевральні випоти.

Значно рідше виникають бактерійні пневмонії у ВІЛ-інфікованих, що зумовлені інфікуванням грамнегативними патогенами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*). Особливістю є їх виникнення при значній імуносупресії на тлі прогресуючої ВІЛ-інфекції. Вони характеризуються важким прогресивним перебігом з високою частотою летального наслідку.

При проведенні оцінки ступеня тяжкості перебігу бактерійної пневмонії у ВІЛ-інфікованих осіб та у осіб без імунодефіциту фахівцями, що проводять оцінку тяжкості стану пацієнта за шкалами PSI і CURB-65, не було виявлено жодних доказів, що ВІЛ-позитивні особи обов'язково завжди хворітимуть важче. Залежність важкого перебігу виникатиме лише при наявності існування певних передумовних факторів, що можуть цьому сприяти. До цих умов відноситься ступінь імунодефіциту, наявність раніше перенесених інфекцій нижніх дихальних шляхів та прийом АРТ [31].

Призначення АРТ призвело до зниження показників захворюваності на бактерійну пневмонію у ВІЛ-інфікованих осіб. Проте вони залишаються в 10 разів вищими, ніж загалом у популяції. Крім того пневмонія у ВІЛ-інфікованих й натеper є найпоширенішою причиною госпіталізації (до 90 випадків на 1000 осіб щорічно).

ВІЛ — найпотужніший фактор, що збільшує ризик захворювання на туберкульоз, а в поєднанні з кількістю випадків мультирезистентних форм мікобактерій є підтримуючою силою епідемії туберкульозу в усьому світі. Щорічно збільшується частка хворих із туберкульозом різних локалізацій. Комбінація двох нозологій - туберкульозу і ВІЛ/СНІДу утворює смертельний

дуєт, взаємно прискорюючи своє прогресування. Ко-інфекція в Україні має злоякісний характер, про несприятливий перебіг якого говорять високі показники померлих із вперше діагностованим туберкульозом. Причинно-наслідковий характер цього явища впливає з частотою появи стійкості до лікування в таких пацієнтів та генералізації туберкульозного процесу з поширенням ураження на центральну нервову систему [32].

Протягом останнього часу ко-інфекція ВІЛ/ТБ продовжує нарощувати оберт, масова частка поєднаної інфекції ВІЛ/ТБ зростає, збільшується і смертність від ВІЛ-асоційованого туберкульозу. За даними авторів [9], на сьогодні в структурі легеневої патології в країнах Східної Європи, до якої належить Україна, у ВІЛ-позитивних пневмоцистна пневмонія становить від 3,5 до 7 % патології, тоді як у країнах Західної Європи та США частка її випадків досягає 50 % [9].

Згідно з результатами досліджень зарубіжних авторів [33], відмічається висока частота реєстрації мікобактеріозів в осіб із ВІЛ-позитивним статусом [33], у низці регіонів вона перевищує рівень реєстрації туберкульозу. В деяких дослідженнях [34] на території США реєстрували виявлення нетуберкульозних мікобактерій у 18,2 % осіб із ВІЛ-інфекцією та ураженнями легень. За даними [34], в країнах Африки на південь від Сахари поширеність нетуберкульозних мікобактерій варіювала від 1,3 % до 27,3 %, що було аутопсійно підтверджено. Але в нашій країні захворюваність на мікобактеріоз має спорадичний характер, реєструється всього кілька випадків на рік. При мікобактеріозі людина не є джерелом інфекції. Збудником захворювання є асоціація *Mycobacteria avium intracellulare*, *Mycobacteria scrofulaceum*, *Mycobacteria kansasii*, *Mycobacteria fortuitum* та ін. (MAC-complex). З них *Mycobacteria avium intracellulare* є найбільш агресивною, патогенетично та клінічно мікобактеріоз подібний до туберкульозу [35].

Цитомегаловірусна інфекція визначена експертами ВООЗ як СНІД-індикаторна хвороба, що має визначне поширення. Частіше, вона виникає, внаслідок реактивації латентної інфекції, але це може бути і первинна

маніфестація з вираженою клінічною симптоматикою та важким перебігом у осіб з ослабленим імунітетом. За думкою зарубіжних авторів [36], одне з перших місць у структурі опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції посідає генералізована цитомегаловірусна інфекція. Цитомегаловірусна пневмонія виявляється у 20–40 % хворих на СНІД, що не отримували антиретровірусну терапію, та в 10–20 % випадків призводить до летальних наслідків [36].

Грибкові пневмонії — одна з великих груп інфекцій, що вражають легені при ВІЛ-інфекції [37]. ВІЛ-позитивні є групою ризику щодо розвитку цієї патології, особливо при глибокій імуносупресії, коли кількість CD4 Т-лімфоцитів менше 50 клт у 1 мкл, що з урахуванням неспецифічності клініки і несвоєчасності специфічного лікування призводить до високої летальності. До збудників грибкових уражень легень у ВІЛ-інфікованих відносяться *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Penicillium marneffeii* та *Sporothrix schenckii*. Аспергіли представлені декількома видами. Найчастіше в ролі збудника інфекції виступає *A. fumigatus* (4 %), рідше — *A. Flavus* (2 %), *A. penicillium* (5 %). Беззаперечною є роль *Candida albicans* у виникненні грибкових уражень нижніх відділів дихальної системи у ВІЛ-позитивних пацієнтів, захворювання на яку складає до 20 % легеневих уражень. Небезпечність кандидозу для ВІЛ-позитивних осіб полягає у підвищеній здатності до адгезії слизової оболонки, колонізації та подальшої дисемінації в організмі у цієї категорії хворих з виникненням інвазивних форм захворювання, таким чином призводить до важкого перебігу та вартісного і тривалого лікування [38].

У природі існує більше ніж 50 видів криптококу. *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* викликає захворювання в людини, потрапляючи в організм повітряно-крапельним шляхом. Збудником, що вражає людей з імунодефіцитом та ВІЛ-позитивних осіб, є *Cryptococcus neoformans*, тоді як *Cryptococcus gattii* викликає криптококоз в

імунокомпетентних осіб. Збудник колонізує альвеолярну тканину легень та поступово розповсюджується організмом, вражаючи центральну нервову систему, таким чином викликає системну інфекцію у осіб з імунодефіцитом [38].

Токсоплазмоз є найбільш поширеною причиною ураження центральної нервової системи при ВІЛ-інфекції, але у ВІЛ-позитивних можливе приєднання токсоплазмозної пневмонії, що має певну вірогідність й ізольованого виникнення при кількості клітин CD4 Т-лімфоцитів нижче 100 клітин/мкл. Тяжкість її діагностики пов'язана з неспецифічністю клінічної картини: диспное, сухий непродуктивний кашель, лихоманка, внутрішньогрудна лімфаденопатія, плеврит [39].

На даний час існують дані, щодо мікробної стійкості, яку може викликати постійний прийом ко-тримоксазолу ВІЛ-інфікованими хворими. Порушується мікрофлора пацієнта, призводить до відбору стійких штамів серед коменсалів та патогенних мікроорганізмів. Докази попередніх досліджень показали різні результати, зокрема профілактика бісептолом підвищує ризик резистентності загальних патогенів: *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enteropathogens* (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.* i *Neisseria spp.*). Дослідження вказують на те, що проведення профілактики токсоплазмозу та пневмоцистозу протягом тривалого часу бісептолом може спричинити перехресну резистентність бактерій до інших класів антибіотиків та пов'язаний з цим ризик полірезистентності до різних лікарських засобів [40].

Отже, існує величезний спектр мікроорганізмів різних видів, які спричиняють ураження легеневої тканини у ВІЛ-позитивних осіб, з яких переважаючими є бактерійні агенти та мікобактерія ТБ.

1.2. Механізми виникнення БП та ТБ у ВІЛ-позитивних осіб

На теперішній час вважається, що ВІЛ-інфіковані хворі, що постійно отримують АРТ, за рахунок покращення імунологічної реактивності на тлі

лікування, мають нормальну тривалість життя. Однак, не дивлячись на досягнення АРТ, мають підвищений ризик легеневих хвороб. Однією з основних причин такого явища вважається ефект стійкої реакції хронічного запалення легень у ВІЛ-позитивних осіб. За думкою прогресивних науковців [23], легенева тканина при ВІЛ-інфекції є місцем локалізації залишкових рівнів ВІЛ, які утворились при первинному інфікуванні. Відомо, що АРТ не досягає рівня повної елімінації ВІЛ з організму інфікованої людини, таким чином вірус, що знаходиться у резервуарах організму, призводить до хронічної активації імунітету, чим виснажує місцеву імунну систему, викликаючи імунну дизрегуляцію та створює прозапальне середовище, яке і зберігає резервуар ВІЛ. Такі фактори, як паління, вживання наркотичних речовин, порушення мікрофлори кишківника та легень підтримують це замкнене коло залишкової реплікації вірусу імунодефіциту людини та сприяють запаленню і проліферації імунних клітин [23].

Згідно з науковими даними [41], мікробіом легень у ВІЛ-інфікованих хворих з вираженим імунодефіцитом, значно відрізняється за своїм складом від мікробіому ВІЛ-інфікованих, що тривало (більше 3 -х років) отримують АРТ. Пояснюється це явище тим, що в легеновому середовищі осіб з вираженим імунодефіцитом на тлі ВІЛ-інфекції переважають *Prevotella*, умовно-патогенний мікроорганізм, що в збільшеній кількості розмножуються у таких пацієнтів та сприяє розвитку хронічного запалення легень [41].

Середовище альвеол при ВІЛ-інфекції призводить до локальної хронічної активації альвеолярних макрофагів та Т-лімфоцитів, до підвищення концентрації цитокінів, спотворення співвідношення CD4/CD8 клітин в альвеолярному просторі, в основному за рахунок збільшення кількості специфічних CD8 Т-лімфоцитів, виникає лімфоцитарний альвеоліт, відбувається швидка втрата антиген-специфічних Т-лімфоцитів (клітин пам'яті), а також зростають концентрації імуноглобуліну, але зі зниженою опсонічною активністю. Тобто відбувається перебудова місцевої імунно-

запальної реакції в легенях під дією вірусу ВІЛ, що знижує здатність імунної системи адекватно реагувати на патогени [41].

В інших дослідженнях [41], враховуючи вплив ВІЛ-інфекції на імунітет легень, вивчався мікробіом легень ВІЛ-інфікованих з пневмонією. Отримані результати винайшли підвищений вміст *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* та *Prevotella* в бронхоальвеолярному просторі ВІЛ-позитивних осіб. Також необхідно відмітити і вплив географічної локації пацієнтів. Наприклад, при порівнянні мікробіомів легень ВІЛ-позитивних осіб з пневмонією в Сан-Франциско та Уганді, отримана різниця в середовищах, пов'язана з умовами навколишнього середовища: мікробіом легень хворих у Сан-Франциско був збагачений *Firmicutes* та *Actinobacteria*, а в Уганді – протеобактеріями, *Pseudomonas aeruginosa* [41]. Не дивлячись на широке використання АРТ та покращення прогнозів для здоров'я та життя у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зберігається підвищений ризик легневих захворювань, які виникають внаслідок хронічного запалення легень, як у хворих, що отримують АРТ, так і у нелікованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. В доантиретровірусний період легневі хвороби у ВІЛ-інфікованих хворих були переважаючими, як щодо основних причин захворюваності, так і щодо частих причин смертності. При проведенні дослідження бронхоальвеолярного вмісту легень ВІЛ-позитивних осіб, навіть без клінічних проявів легневих уражень, виявляли підвищений вміст *Tropheryma whipplei*, що є складовою частиною кишкового мікробіому та є підтвердженням факту мікробної транслокації збудників кишківника через судинну стінку, впливаючи на процес хронічного запалення легень. При проведенні порівняльного дослідження вмісту бронхоальвеолярного лаважу у ВІЛ-інфікованих з АРТ та здорових осіб при рівні СД4Тх > 600 клітин/мкл, мікробний склад бронхоальвеолярного вмісту легень не відрізнявся. Але при зниженні рівня СД4Тх < 200 клітин/мкл, знаходили підтвердження кількісних та якісних змін складу мікробіому, що мали все більше зміщення щодо різномаяття виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів при поглибленні імунітету, які в свою чергу посилювали

процес хронічного запалення та підвищували ризик виникнення пневмонії. Під час розгляду питання про вплив на мікробіом легень виникнення хронічного запалення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було виявлено, що при пневмонії в організмі хворого з'являється та зростає бактерійне навантаження збудника захворювання, що впливає на зміну мікробіому легень та приводить до виникнення гострого запального процесу, у відповідь на це в організмі хворого виникає реакція, спрямована на елімінацію патогена. Це підтвержувала позитивна кореляція експресії гену фактора некрозу пухлин на ріст бактерій.

За даними вчених [42], не можна виключити вплив складу мікробіоти верхніх дихальних на мікробіом легеневої системи [42].

На думку прогресивних науковців [43], деякі зміни метаболізму в організмі ВІЛ-інфікованих, що виникали в присутності *Caulobacteraceae*, *Staphylococcaceae*, *Nocardioideae* і *Streptococcus* в мікробіомі легень, приводили до виникнення оксидативного стресу. Цей процес впливав на підвищений ріст мікроорганізмів та приводив до запалення легень.

За даними дослідників [42], в патогенезі виникнення пневмоній у ВІЛ-позитивних осіб не можна виключати факту імунного старіння, що є основним потенціальним механізмом хронічного запалення в легенях. На теперішній час всі ВІЛ-інфіковані особи, навіть при отриманні АРТ схильні до імунологічного старіння, внаслідок накопичення Т-лімфоцитів зі зниженою проліферативною та імунологічною функцією, які, в свою чергу, секретують високі рівні прозапальних цитокінів. В свою чергу тканина, що вміщує ці старіючі імунні клітини, характеризується хронічним запаленням. Таким чином, імунне старіння призводить до порушення можливостей організму до реагування на інфекційні агенти та створює запальний фон в уражених тканинах. Основною причиною імунного старіння вважається постійна антигенна стимуляція, під дією якої відбувається якісна зміна лімфоцитів, що приводить до зниження їх проліфераційної активності. Віруси, як і сам ВІЛ, можуть привести до

виникнення хронічної латентної інфекції, що додатково пригнічуватиме імунітет хворого із-за хронічної антигенної стимуляції [42].

При розвитку ВІЛ-інфекції природній потужний імунний захист нівелюється внаслідок прогресивного виснаження вірусом імунодефіциту людини лімфоцитів CD4 Т-лімфоцитів. Страждають функції Т-хелпер-залежного вироблення специфічних антитіл та Т-хелпер-індуковані імунні реакції за участю Th1 і Th17 клітин, що активують моноцити, макрофаги і нейтрофіли. В результаті зростає сприйнятливність до виникнення пневмонії бактерійного походження. Особливо, ця закономірність існує при пневмококової пневмонії, ризик виникнення якої у ВІЛ-позитивних осіб в 30-100 разів вище, ніж загалом в популяції. За даними наукових досліджень, факторами, що підвищують ймовірність її виникнення та провокують імунну систему, слугують паління, фонове інфікування на вірус грипу людини та відсутність АРТ.

Сприйнятливність до захворювання на пневмококову пневмонію у ВІЛ-інфікованих виникає внаслідок неспроможності антитіл-стимулюючої нейтралізації антифагоцитарного полісахариду капсули пневмокока та неефективності антитіло- і клітинно-опосередкованих відповідей імунітету на білкові фактори вірулентності пневмокока, таким чином має здатність викликати швидку бактеріємію та рецидиви. Факт небезпеки виникнення інвазивної пневмококової хвороби у ВІЛ-інфікованих хворих, навіть не дивлячись на застосування АРТ та протипневмококової вакцини, підтверджує низка зарубіжних досліджень, проведених в Південній Африці.

При обстеженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів з пневмококовою пневмонією були виявлені високі рівні CRP, що має важливу роль в проведенні диференційної діагностики з туберкульозом та пневмоцистною пневмонією [31].

ВІЛ-інфекція поступово розмножується в організмі, послаблює імунітет та змінює імунні реакції, що в подальшому підвищує ризик виникнення опортуністичних інфекцій, в тому числі і туберкульозу, який вважається

першочерговою причиною смерті пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в усьому світі [44].

Серед ВІЛ-інфікованих осіб продовжує набувати поширення мікобактеріальне ураження легеневої системи, як інфекція, яка уражує більшість пацієнтів з ВІЛ з переважанням інфільтративної та дисемінованої форм [7].

Ризик захворіти на ТБ внаслідок реактивації ендогенної інфекції або реіфекції у ВІЛ-інфікованих зберігається протягом усього життя. Дані офіційної статистики [45] засвідчують, що більше 30 % ВІЛ-інфікованих хворіють на ТБ, з яких майже 80 % помирають від ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Діагностувати ТБ при ВІЛ, особливо на термінальній стадії досить складно [45].

ВІЛ є найпотужнішим чинником виникнення ТБ, навіть на початкових стадіях ВІЛ-інфекції або під час відновлення кількості СД4 Т-лімфоцитів за допомогою АРТ. Порушена імунна відповідь, а також такі фактори, як недостатнє харчування, літній вік, хронічне зловживання алкоголем, цукровий діабет, гіповітаміноз Д збільшують ризик виникнення ТБ [46].

Відомо, що ВІЛ є основним фактором ризику розвитку переходу ТБ від латентної форми до клінічно вираженої, що можливо зумовлено не тільки виснаженням СД4 Т-лімфоцитів але і їх функціональною зміною під впливом мікобактерії ТБ. Було проведено дослідження у групі хворих з латентною туберкульозною інфекцією або рецидивом ТБ без ВІЛ та в групі ВІЛ-інфікованих без АРТ з латентним ТБ або його рецидивом. Отримали дані щодо суттєво низького рівня ІЛ-6 та СРР у осіб на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, що свідчить про пригнічення системних прозапальних цитокінових відповідей, що спричинені МБТ. ВІЛ-інфекція окрім виснаження специфічних для МБТ СД4 Т-лімфоцитів, погіршує функціонально сприятливі реакції СД4 Т-лімфоцитів, характерних для МБТ. У цьому дослідженні продемонстровано, що хворі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ мають низький вміст СД4 Т-лімфоцитів, а ті, що залишились, є функціонально неповноцінними щодо латентного або

рецидивного ТБ. Таким чином, ВІЛ-інфекція суттєво погіршує функціональну здатність імунітету протистояти ТБ [47]. У стримуванні мікобактеріальної інфекції при ВІЛ вирішальне значення має імунна реакція організму людини. ВІЛ-інфіковані хворі завжди матимуть підвищений ризик захворювання на ТБ, незважаючи на лікування АРТ. Не завжди навіть успішне лікування АРТ знижує ризик ураження на ТБ та здатна відновити ВІЛ-індукований дефект імунної відповіді [48].

Нажаль, лабораторні дослідження, що використовуються на сучасному етапі є не досить пристосованими до використання їх потужностей при імунodefіцитах, що мають свої особливості імунного захисту [24].

Певні труднощі виникають і під час проведення диференційної діагностики негоспітальної БП та ТБ. Іноді, за швидкого та агресивного перебігу ТБ на тлі ВІЛ-інфекції набуває притаманного негоспітальній БП гострого перебігу. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції ці два захворювання також мають схожу клінічну картину, втрачаючи типовість перебігу та набувають ознак генералізації. Слід врахувати, що клініка ТБ може маскуватись у разі глибокого імунodefіциту за іншими опортуністичними захворюваннями, зокрема онкологічною або автоімунною патологією, що активувалась при руйнуванні імунного захисту [49].

На теперішній час ВІЛ-інфіковані особи стають джерелом інфекції для подальшої передачі ТБ в умовах популяції [50].

Серед ВІЛ-інфікованих вищий ризик виникнення пневмонії мають особи з обструкцією дихальних шляхів в анамнезі, раком легень. Було проведено дослідження щодо порівняння рівнів біомаркерів гострого запалення в групі ВІЛ-інфікованих з пневмонією та неінфікованих на ВІЛ з пневмонією в Уганді та порівняння щодо ризиків 2-місячної смертності. Серед відібраних біомаркерів були CRP, TNF- α , IL-6. ВІЛ-інфекція виявляла більший ступінь імунної активації навіть у контексті такої гострої інфекції, як пневмонія. Цей ступінь активації зберігався підвищеним навіть на тлі АРТ. Гостре запалення та аномальна імунна активація впливають на ступінь

тяжкості пневмонії. Серед дорослих із запаленням легенів на тлі ВІЛ ризику 2-місячної смертності були пов'язані із збільшеним рівнем CRP, TNF- α , IL-6 [51].

Нелікована ВІЛ-інфекція має постійно високі рівні запалення, що відображають підвищені рівні IL-6, CRP незважаючи на пригнічення вірусу за допомогою АРТ. Причиною цього може бути постійна реплікація ВІЛ, збільшення ВІ інших вірусів (наприклад, герпесвірусів) унаслідок вислизання їх з-під імунного контролю, транслокацію ліпополісахариду через пошкоджену слизову кишківника, втрата Т-лімфоцитів, незворотній фіброз тімуса та лімфоїдної інфраструктури [52].

Raats MS та ін. вивчав маркери системного та місцевого запалення та підтвердив, що при ВІЛ-інфекції та пневмонії в великій кількості експресуються TNF- α , IL-6 та CRP [53].

Head BM та ін., вважає, що після потрапляння та укріплення ВІЛ в тканині легень, відбувається активація місцевих факторів імунного захисту з активацією макрофагів та моноцитів та системних біомаркерів запалення, в тому числі TNF- α та IL-6 [54].

За даними Randon A, в разі потрапляння патогену, здатного інфікувати та викликати запалення, в легенях ВІЛ-інфікованих активізуються нейтрофіли, здатні стимулювати вивільнення місцевих та системних цитокінів, таких як IL-6, TNF- α та ін., величина значень яких може варіювати в залежності від типу хвороботворного мікроорганізму [55].

В нещодавно опублікованій роботі Wang et al., повідомляють, що спостерігався підвищений рівень CRP серед групи хворих на ко-інфекцію ВІЛ-пневмонія, незалежно від ступеня тяжкості запального процесу в легенях [51].

За даними проведених досліджень [56, 57, 58, 59], де вивчався зв'язок IL-6 та патології легені у ВІЛ-інфікованих, доведено, що концентрація IL-6 була значно вищою та позитивно корелювала з наявністю зниженої функції легень [56, 57, 58, 59].

Fitzpatrick з колективом авторів та Crothers з колегами [57, 59] виявили залежність підвищеної концентрації IL-6 з порушенням функцій легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проте в дослідженнях Triplette M [60] не було виявлено значущого зв'язку показника IL-6 з патологією легень при ВІЛ-інфекції.

Fitzpatrick з колективом авторів [56] виявили, що підвищені рівні TNF- α пов'язані із зниженням функції легень при ВІЛ-інфекції.

North CM та колеги [58] вивчали взаємозв'язок між рівнями CRP та вірогідністю легеневої патології при ВІЛ-інфекції та повідомили про підвищений рівень цього показника у ВІЛ-позитивних осіб з порушенням функції легень.

За думкою Head VM, TNF- α , який виробляє організм у відповідь на запальний процес у великих концентраціях, як біологічно активна речовина, здатний безпосередньо локально пошкоджувати епітеліальні клітини та порушувати цілісність легеневого бар'єру, впливаючи на поглиблення місцевого запального процесу. Також доведена здатність TNF- α долучати до місцевого запального процесу еозинофіли та інші цитокіни, що також викликало більш серйозне ушкодження легеневої тканини [54]. За даними Rivas-Santiago та Lambert, ВІЛ-інфекція негативно впливає на вроджену імунну відповідь легеневої системи та інвазію патогену, знижуючи рівні маркерів природного захисту організму [61, 62]. Підтверджує ці дані Gingo, вказуючи, що ВІЛ-інфекція змінює імунітет та гальмує реакцію альвеолярних макрофагів на бактерії [63], таким чином ВІЛ-інфіковані, хворі на БП, мають знижену здатність до елімінації патогену з легень, що може призвести до тотального ураження легеневої системи, або, навіть, подальшої генералізації в організмі.

Lі та співавт., досліджуючи зміни показників легеневої функції в організмі ВІЛ-інфікованих, довели, що пневмонія була пов'язана з вже існуючими на момент захворювання порушеннями газообміну [64].

Gupte AN та колеги, отримали аналогічні результати, які підтвердили, що попередні зниження функцій легень, викликані перенесеною мікобактеріальною інфекцією, приводили до зниження функцій легень, що в подальшому впливало на підвищений ризик виникнення БП. В якості факторів ризику зниження функції легень та підвищеного ризику пневмонії виступали паління, похилий вік та наявність обструктивних хвороб легеневої системи. При цьому, кількість CD4 Т-лімфоцитів та прийом АРТ не мало значення [65].

Мікобактерія ТБ в організмі, враженому ВІЛ-інфекцією, потрапляє до макрофагів та поступово починає виробляти імунні фактори, що сприяють розвитку запалення, що в свою чергу залучає в процес CD4 Т-лімфоцити - основні клітини-мішені ВІЛ-інфекції. Виснаження імунної системи за допомогою ВІЛ-інфекції приводить до низького протистояння імунітету шляхом зменшення кількості CD4 Т-лімфоцитів та їх якісних функцій, внаслідок чого відбувається зниження продукції IFN- γ та TNF- α . Результатом цього процесу стає закономірне зниження імунного захисту проти ТБ [66]. Ще один механізм суттєво впливає на підвищення активності мікобактерії ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб – це виснаження ферментної системи синтезу глутатіону в організмі хворих на ко-інфекцію [67].

На теперішній час, навіть після проведення низки досліджень [68] ще не повністю вивченими є механізми, що лежать в основі пошкодження імунного захисту у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

Схожі дані отримали в дослідженні Kunisaki KM з колегами, які не знайшли різниці у порушенні функції легень у ВІЛ-інфікованих, що отримували АРТ, з різними строками початку та тривалістю прийому [69]. Chand з колегами, отримали результати досліджень, що довели відсутність впливу АРТ на попередження дисфункції легень [70].

Таким чином, гострофазова відповідь є своєрідним процесом, неспецифічною загальною тимчасовою реакцією організму на агресивний фактор, що пробуджує всі спеціалізовані системи захисту організму. Активація імунної системи організму відбувається до певного рівня, після

чого підключаються механізми, що вже ініціюють процес гальмування відповіді на запалення. Цікаво, що основними рушійними силами також будуть ІЛ-1 та ІЛ-6, але тепер вони, використовуючи адренало-гіпофізарну систему, надсилають сигнал, що стимулює викид кортизолу, внаслідок чого інгібується утворення цитокінів та виникає протизапальний ефект. Тривалість гострофазової відповіді невелика та становить декілька днів. Але, якщо причини виникнення та підтримки цієї реакції не ліквідовані, то гостре запалення трансформується у хронічне.

Таким чином, проблема дисфункція легеневої системи у ВІЛ-інфікованих, що призводить, разом з іншими факторами (паління, вживання алкоголю, наркотичних речовин, похилий вік), до підвищеного ризику виникнення бактерійного та мікобактерійного запалення легень, і на теперішній час не вирішується призначенням антиретровірусної терапії та зберігає свою актуальність, внаслідок існуючої значної захворюваності серед цієї категорії пацієнтів. Особливу роль у цьому відіграють попередні епізоди пневмоній та перенесеного ТБ, які істотно впливають на структуру легеневої тканини і, таким чином, додатково погіршують локальний природний та набутий імунний захист, знижуючи, а іноді спотворюючи відповідь імунітету, ослабленого ВІЛ-інфекцією.

Питання діагностики та лікування ко-інфекції ВІЛ/ТБ, особливо при глибокому імунодефіциті, не дивлячись на існуючі нормативні документи та стандарти лікування, і на теперішній час може бути складним та, в разі недовиявлення, призводити до тяжких наслідків. Тільки знання особливостей патофізіологічного механізму виникнення та розвитку, клініки й перебігу БП та ТБ процесу в залежності від рівня імунодепресії, своєчасна їх діагностика, диференційна діагностика та адекватне лікування допоможуть знизити захворюваність та смертність від цих інфекцій, поліпшити якість та тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Отже, частота виникнення, важкі наслідки бактерійного ураження легень погіршують якість життя у ВІЛ-позитивних осіб, стають фактором, що

призводить до прогресуючої ВІЛ-інфекції та зростання смертності. Внаслідок недосконалості існуючих методів діагностики та диференційної діагностики БП та ТБ у категорії ВІЛ-позитивних осіб, особливо на пізніх стадіях перебігу ВІЛ-інфекції, виникла необхідність у пошуку біомаркерів гострого запалення, які могли в великою вірогідністю свідчити на користь БП або ТБ та допомогли створити алгоритм диференційної діагностики цих захворювань.

1.3 Клініко-лабораторна характеристика бактерійної та туберкульозної легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) дає визначення пневмонії, як інфекції легень, яка може викликати захворювання від легкого до важкого ступеня у хворих в будь-якому віці [71]. За останнім наказом МОЗ, пневмонія визначається, як гостре інфекційне захворювання, переважно бактерійної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації [72].

Критеріями негоспітальної пневмонії визнаються гостре захворювання, що виникло за межами стаціонару або через 4 тижні після виписки із нього, або було діагностовано в перші 2 доби від моменту госпіталізації та має симптоми інфекційного ураження нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях; задишка), а також має рентгенологічні ознаки свіжих вогнищево-інфільтративних змін у легенях у разі відсутності можливості ушкоджень легень іншого походження.

Сучасна класифікація пневмонії в існуючому стані успішно використовується в медичній практиці. За нею негоспітальна пневмонія поділяється за такими видами:

- 1) НП у пацієнтів без виражених порушень імунітету;
- 2) НП у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету:
 - із синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД);

– з іншими захворюваннями/патологічними станами).

3) негоспітальна аспіраційна пневмонія [72].

Національний класифікатор хвороб, згідно з міжнародною класифікацією хвороб XI-го перегляду, в основу класифікації пневмонії поклав етіологічний чинник (вірусна, бактерійна, грибкова та ін.) [73]. Відповідно до обраної класифікації негоспітальна пневмонія у ВІЛ-інфікованих осіб відноситься до виду негоспітальної пневмонії у пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету, а саме із синдромом набутого імунodefіциту (ВІЛ/СНІД).

Інкубаційний період БП на тлі ВІЛ-інфекції залежатиме від вихідного рівня природного імунного захисту, ступеня імунodeпресії, наявності супутньої патології ураження легень, факторів ризику та прийому АРТ, і складає приблизно від 1 до 10 днів. Негоспітальна пневмонія може виникати як первинне захворювання внаслідок зниження рівня імунного захисту, або як ускладнення перенесеної респіраторної інфекції [74].

За дослідженнями науковців [75], різниці у клінічному перебігу БП у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних осіб при рівні CD4 Т-лімфоцитів більше 200 клітин у 1 мкл немає: захворювання характеризується гострим початком із високої лихоманки та кашлю з мокротинням, при супутньому плевриті можливий біль при диханні, буває задишка.

Серед основних клінічних проявів негоспітальної пневмонії виділяють наступні синдроми:

1. Інтотоксикаційний синдром.
2. Синдром загальних запальних змін легеневої тканини.
3. Синдром загальних запальних змін.

Інтотоксикаційний синдром, обумовлений процесом тимчасової бактеріємії, що виникає в артеріальному руслі, де відбувається очищення крові в капілярному руслі та попереджує розвиток повторного гематогенного інфікування легень. У ВІЛ-інфікованих з негоспітальною пневмонією можливо виникнення гіперергічної реакції, яка зумовлена підвищеною

чутливістю до збудника [76]. При відносно збереженому імунітеті захисні сили організму блокують міжальвеолярну передачу збудника і запальний процес стає локалізованим, при глибокій імунодепресії, внаслідок зниження кількості та якісних властивостей альвеолярних макрофагів з'являється тенденція до системного поширення бактерійної інфекції легень. До клінічних проявів відносяться загальна слабкість, нездужання, відчуття розбитості, головний біль, міалгії та артралгії, гіпергідроз, зниження апетиту.

Синдром запальних змін легеневої тканини або, за деякими джерелами, синдром легеневого інфільтрату [77], зумовлений потраплянням та накопиченням в легеневій тканині елементів клітин та біологічних рідин організму, що призводить до збільшення об'єму та ущільнення легеневої тканини. Характерний як для негоспітальної пневмонії, так і для ТБ. Клінічно проявляється наявністю кашлю з виділенням мокротиння, задишкою, болем в грудній клітині при кашлі та глибокому диханні (субплевральне розташування), при огляді присутні ознаки посилення голосового тремтіння і бронхофонії, укорочення перкуторного звуку, зміна характеру дихання (жорстке, бронхіальне, ослаблене везикулярне), поява патологічних дихальних шумів (крепітація, вологі дрібнопухирчасті дзвінки хрипи) [78].

Синдром загальних запальних змін – обумовлений процесами первинної та вторинної альтерації, тобто безпосередньою дією бактерійного флогогену та реакцією клітин організму на це явище, з подальшим викидом та утворенням медіаторів запалення, зростанням активності ферментів лізосом та їх впливом на клітини організму, що буде обумовлювати формування гострого перебігу захворювання. Термін інкубаційного періоду варіюватиме залежно від рівня імунітету, прискорюючи виникнення пневмонії в разі прогресування ВІЛ-інфекції. Основні симптоми, які є складовими цього синдрому – це лихоманка, озноб, відчуття жару при первинній альтерації; зміни гострофазових показників крові: лейкоцитоз, нейтрофільний зсув вліво (паличкоядерних >10%), підвищення ШОЕ, збільшення рівня фібриногену, сіалових кислот, поява CRP та збільшення продукції прозапальних цитокінів [78].

Клінічний перебіг негоспітальної БП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може мати деякі відмінності залежно від етіологічного чинника. Для негоспітальної БП, що викликана *Streptococcus pneumoniae*, характерний гострий початок, високі цифри температури, біль в грудній клітці при диханні; для пневмонії, викликаної *Legionella pneumophila* - часті водянисті випорожнення, неврологічна симптоматика, часто важкий перебіг з порушеннями функції печінки; для *Mycoplasma pneumoniae* - міалгії, головний біль, симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів. Однак, згідно з літературними даними [79 - 82], етіологічний фактор пневмонії у ВІЛ-інфікованих мікробіологічно підтвердити вдається лише в 35 % випадків. Частою є асоціація збудників, мультибактерійне співіснування, особливо на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції з глибоко розвиненим імунодефіцитом та схильністю до генералізації збудника з подальшим розвитком субклінічної поліорганної недостатності [79 - 82].

Рентгенологічна картина консолідації, присутності чисельних вузликів, потовщення бронхіальної стінки говорить на користь бактерійної етіології. При оточенні такого вузлика ореолом «матового скла» найбільш вірогідна грибкова інвазія. Міліарне ураження говорить про вірогідний ТБ [83].

Внаслідок розповсюдження бактерійної інфекції в легенях на рентгенограмах візуалізуються часточкові консолідації, що можуть складатись з кількох сегментів. Для стафілококової пневмонії характерне утворення порожнин, формування плевральних випотів та емпієми. Внаслідок гострого ураження паренхіми стафілококком та утворення клапанної обструкції дихальних шляхів можливо утворення пневмотоцеле з чисельними септичними емболами та піопневмотораком. Пневмонія, обумовлена *Klebsiella pneumoniae*, здатна призводити до ураження верхніх часточок легень та утворювати порожнини. *Pseudomonas aeruginosa* частіше вражає нижні частки легень з утворенням міждолевих ущільнень. *Haemophilus Influenzae* викликає утворення субсегментарної або сегментарної консолідації, центрилобулярні вузлики, потовщення бронхіальної стінки та має схильність до абсцедування. *Mycoplasma pneumoniae* характеризується утворенням

несегментарної консолідації, затемненням «матове скло», потовщенням бронхіальної стінки та ацинарними, часто лімфаденопатія та плевральним випіт [84, 85].

Клінічні прояви ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при збереженому імунному статусі не відрізняються від симптомів у імунокомпетентних хворих з ТБ та складаються з малопродуктивного кашлю протягом дня, підвищення температури до субфебрильних цифр, втрати ваги та нічної пітливості. Навпроти, при зниженні імунітету, зумовленого ВІЛ-інфекцією ТБ набуває клінічного перебігу первинного ТБ з підвищенням температури та передуючим ознобом до високих фебрильних цифр, значної втрати ваги, інтенсивного кашлю, гіпергідрозу, реакцією плеври у вигляді появи болю в грудній клітці при диханні та іноді кровохаркання. Рентгенологічна картина ураження легень у ВІЛ-позитивних осіб з ТБ також має свої особливості в залежності від ступеня імуносупресії. Варто відзначити, що ураження нижніх часток легень у таких хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції зустрічається частіше, та може нагадувати за клінічною симптоматикою, перебігом і рентгенологічною картиною двобічну нижньодольову пневмонію. У пацієнтів із значеннями CD4 Т-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл рентгенологічна картина представляє собою вторинний ТБ, при описі кавітаційне ущільнення нижніх часток, часто оточене ацинарними вузликами. Наявна медіастинальна лімфаденопатія та зонами некрозу. Часто зустрічається плевральний випіт. При важкому імунодефіциті з кількістю CD-4 Т-лімфоцитів нижче за 200 клітин/мкл частіше спостерігається розвиток первинного ТБ з дисемінованим або міліарним ураженням та фульмінантним перебігом захворювання [85 - 88].

Таким чином, можна помітити подібність рентгенологічної картини при БП та ТБ на тлі ВІЛ-інфекції, що може утруднювати діагностику та призводити до несвоечасної діагностики та відтермінування початку терапії.

На теперішній час, згідно з нормативними документами, діагноз пневмонії встановлюється на підставі клінічних симптомів та рентгенологічного обстеження. Найважливіше питання етіологічного фактору

запалення легень розглядається з позиції анамнестичних даних, бактеріоскопії мазка мокротиння, пофарбованого за Грамом та бактеріологічного посіву, може застосовуватись серологічне обстеження та методи ампліфікації нуклеїнових кислот та бронхоскопії [89]. Переважно корисним у випадку поєднання ВІЛ-інфекції з БП для ідентифікації збудника є метод ПЛР-ідентифікації у зразках мокротиння, отриманого при глибокому відкашлюванні [90]. Найбільш ефективним методом підтвердження збудника є бронхоскопія [91], але це дослідження не отримало широкого використання серед ВІЛ-інфікованих, хворих на БП, внаслідок своєї інвазивності та можливості виникнення таких ускладнень, як пневмоторакс та кровотеча.

Згідно зі стандартами діагностики та лікування хворих на ТБ, алгоритм обстеження складається з скринінгового анкетування, дослідження зразків біологічного матеріалу мікробіологічним методом - бактеріоскопія та посів, молекулярно-генетичний метод Xpert MTB/RIF. Для початкової оцінки стану ураженого органу застосовуються інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження, рентгенографія, магнітно-резонансна та/або комп'ютерна томографія); для обстеження легень застосовується рентгенографія органів грудної клітки (за необхідності – комп'ютерна томографія органів грудної клітки) [92].

Однак, навіть використовуючи повний алгоритм діагностики, причини легеневого ураження при ВІЛ-інфекції, можна, на жаль, так і не знайти етіологічний чинник захворювання. В таких випадках можна скористатись альтернативними наборами біомаркерів гострого запалення, які нещодавно почали вивчати та використовувати, як маркери бактерійної або туберкульозної інфекції, що значно покращило виявлення інфекцій та надало економічну вигоду, внаслідок здешевшення обстеження хворого [82].

1.4 Роль CRP, SM, TNF- α , γ -IFN, IL-6 в діагностиці БП на тлі ВІЛ-інфекції.

CRP - це гомопентамірний гострофазовий запальний білок, є дійсним маркером запальних процесів в організмі та одночасно виконує функцію регулятора запалення. Реалізує регуляторну функцію запалення через активацію комплементу, апоптоз, фагоцитоз, вивільнення NO та синтез цитокінів [93]. Утворення CRP відбувається переважно в клітинах печінки у відповідь на зростання рівнів прозапальних цитокінів, переважно ІЛ-6 [94]. CRP стає активним при запальних станах. Рівень зростання показника CRP в сироватці крові відрізняється при різних видах запалення. При деяких бактерійних інфекціях цей показник може підвищуватись у 1000 разів [95].

SM - один з найважливіших представників родини білків гострої фази. Його вуглеводна частина представлена сіаловими кислотами, кількість яких у середньому складає 11 %. Існує здатність до варіабельності ступеня розгалуженості вуглеводних залишків: збільшується у разі хронічного запалення та, навпаки, зменшується у разі гострого, що необхідно для реалізації імунотропних властивостей сіромукоїду (SM). Синтезується SM переважно клітинами печінки та макрофагами під час дії пошкоджуючого фактору під впливом стероїдів, прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α). Концентрація цього білка в плазмі крові зростає в 2-4 рази протягом доби після початку дії пошкоджуючого агенту та корелює з вмістом інших реактантів гострої фази запалення [96]. Науково доведено, що ІЛ-1 α та TNF- α в культурі мононуклеарів протягом доби приводить експресію мРНК, у відповідь синтезується SM. Лейкоцити, в особливості моноцити, здатні синтезувати SM. Вміст його підвищується також при хронічних системних запальних процесах на поверхні лейкоцитів, переважно моноцитів, що фактично робить визначення SM, нарівні з CRP, одним з найважливіших підходів до оцінки та диференціації гострого та хронічного запалення [97].

ІЛ-6 є прозапальним цитокіном, може синтезуватись різними видами клітин, в тому числі моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами, належить до ранніх цитокінів. Виконує функцію регулятора гострофазової відповіді та реактивності

організму на патоген. Синтез ІЛ-6 відбувається під дією інфекційних патогенів - бактерій, вірусів та інших мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності, TNF- α та IFN- γ . ІЛ-6 утворюється на початку процесу запалення та індукує велику кількість гострофазових білків, в тому числі і CRP [98].

TNF- α є компонентом гострофазової відповіді, переважно синтезується моноцитами та макрофагами, але інші клітини імунної системи, нейтрофіли, натуральні кілери та еозинофіли, можуть також його продукувати. TNF- α не виявляється в клітинах здорової людини. Його рівень підвищується лише при виникненні запальних процесів [99]. Основними індукторами TNF- α є мікроорганізми, їхні продукти життєдіяльності та інші фактори, що активують фагоцити. Секретується вже через сорок хвилин після стимуляції. Індукує вироблення ІЛ-6.

IFN- γ , цитокін, що відноситься до інтерферонів II типу, синтезується сенсibilізованими та активованими Th1, цитотоксичними Т-лімфоцитами та натуральними кілерами. Рецептори до IFN- γ виявляються на моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах. IFN- γ є одним з факторів, що формує захисні реакції при запаленні. Активує міграцію лейкоцитів у зону запалення. Індукує синтез TNF- α [76].

За даними досліджень, існує кореляція між синтезом TNF- α та концентрацією CRP. TNF- α стимулює утворення CRP в клітинах печінки, що призводить до зростання Mrnk CRP. В свою чергу підвищений рівень CRP підвищує рівні ІЛ-6 и TNF- α , що виробляються макрофагами. Існує щільний зв'язок між рівнями TNF- α и ІЛ-6 при запальних процесах. Обидві біологічно активні речовини сприяють транскрипції CRP. Однак, за даними деяких досліджень, є повідомлення, що CRP може спричинити інгібування TNF- α , внаслідок існування механізму зворотнього зв'язку, при якому високі рівні CRP можуть пригнічувати подальший синтез CRP за рахунок зниження синтезу TNF- α [100]. За даними досліджень [101 - 103], у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ відбувається зміна цитокінового профілю. У хворих з ко-інфекцією відзначається підвищена активність синтезу TNF- α клітинами

периферичного русла, що сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції. IFN- γ , за думками вчених, може мати різні значення - як високі, так і низькі. В дослідженнях IFN- γ мав низькі рівні при високих рівнях CD4 Т-лімфоцитів від 200 до 500 клітин/мкл, але його рівень значно підвищувався по мірі поглиблення імунодефіциту, тобто при значеннях CD4 Т-лімфоцитів 200 клітин/мкл. Деякі автори відзначають, що при ТБ, обумовленому ВІЛ-інфекцією, може пригнічуватися продукція цитокінів [101 - 103].

В 2019 році в Уганді [51] було проведено дослідження біомаркерів імунної активації в категорії хворих на ВІЛ-інфекцію з негоспітальною пневмонією, порівняно з хворими без ВІЛ-інфекції та підтвердило наявність значно високих рівнів IL-6, TNF- α та CRP в крові хворих; причому високі значення IL-6 асоціювались з туберкульозною етіологією захворювання легень у ВІЛ-інфікованих хворих, прямо корелювали з тяжкістю клінічного перебігу та були предиктором летальності. Більш високі показники CRP, навпроти, були винайдені у ВІЛ-позитивних осіб з пневмонією бактерійного походження та були предиктором сепсису.

Інші джерела [104] повідомляють, що при тяжких негоспітальних пневмоніях, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, саме низькі рівні CRP ставали маркером подальшого летального наслідку у хворого.

В іншому дослідженні [105] була доведена роль CRP в якості маркера бактерійної інфекції, порівняно з вірусною природою патогену.

В 2009 році серед імунокомпетентних осіб було проведено дослідження на виявлення диференційного значення CRP серед хворих на БП та ТБ. Більш значні показники були в групі пацієнтів з БП, ніж з ТБ [106].

Згідно з опублікованими матеріалами зарубіжного дослідження, показники IL-6 можуть бути використані, як прогностичний фактор летальності у хворих з сепсисом на тлі ВІЛ-інфекції [107].

За даними вчених [108] високі рівні IL-6 та CRP були пов'язані з високим ризиком виникнення бактерійної пневмонії у групі хворих на ВІЛ-інфекцію, навіть на тлі антиретровірусної терапії.

За даними систематичного огляду [54] проаналізовано дослідження, де вивчались рівні IL-6, CRP та TNF- α у ВІЛ-позитивних осіб з пневмонією, були доведено наявність більш високих рівнів цього показника, що прямо корелювало зі зниженням функцій легень [56 - 59].

За дослідженнями науковців [109], у ВІЛ-інфікованих, хворих на БП знижена реакція NK-клітин на бактерійну інфекцію, що проводить до зменшених показників синтезу IFN- γ .

Як відомо, ВІЛ-інфекція приводить до дефіциту імунної відповіді, таким чином забезпечуючи умови для розвитку ТБ [110].

Хворі на ВІЛ-інфекцію мають високий ризик виникнення ТБ, майже у 26 разів більше за імунокомпетентну популяцію [111, 112].

Не дивлячись на активацію імунітету та системи цитокінів, мікобактерія ТБ здатна швидко адаптуватись та тривало виживати в організмі хазяїна [113]. Згідно з даними систематичного огляду з метааналізом [114] за даними проведених досліджень CRP можна використовувати для проведення скринінгу на активний ТБ серед контингенту хворих на ВІЛ-інфекцію. За оцінками ВООЗ, CRP є найбільш близьким параметром, що відповідає рекомендаціям діагностичного тесту на ТБ серед ВІЛ-позитивних осіб, маючи не менш, ніж 90 % чутливості та 70 % специфічності [115 - 120].

Згідно з проведеними дослідженнями в Уганді, колектив авторів довів користь використання CRP, як скринінгового тесту на активний ТБ в категорії хворих на ВІЛ-інфекцію, отримавши дані щодо чутливості методу на рівні 81% та специфічності - 71%, порівняно з культуральними методами [116, 121].

За даними вчених [113, 122], найвищі рівні CRP зворотно корелювали з кількістю CD4 Т-лімфоцитів, тобто високі рівні активації імунно-запальної відповіді корелювала з лімфоцитопенією у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ [113, 122].

У дослідженні, що проводилось у Південній Африці, було визначено, що сироваткові рівні CRP прямо корелювали з наявністю активного ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію [123, 124, 118].

За даними поперечного обсерваційного дослідження, вченими Південної Індії було доведено використання CRP в якості потенційного біомаркери активного ТБ та прогностичного індикатора ефективності лікування ТБ [125, 126].

Під час вивчення показників біомаркерів гострого запалення при коінфекції ВІЛ/ТБ до початку АРТ та АМБТ підтверджена стійка підвищена експресія ІЛ-6, знижена експресія γ -IFN та TNF- α . Стійка підвищена експресія ІЛ-6 дозволяє застосувати його, як потенційний маркер ТБ серед осіб з ВІЛ-інфекцією [127].

Як відомо, ВІЛ-інфекція активує всі ланки імунітету, в тому числі IFN- γ , що є ключовим у захисті організму людини від ТБ шляхом активації системи макрофагів. При ТБ відбувається незбалансована продукція цитокінів на місцевому та системному рівнях. Дослідження, що вивчали взаємодію ВІЛ та ТБ [128, 129] виявили повну синергічність дії на імунітет цих двох інфекцій. Під час проведення дослідження в групі хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ були виявлені значно знижені, порівняно з кожною з моноінфекцій, рівні IFN- γ та TNF- α .

IGRA, метод виявлення латентного або активного ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб, заснований на вивільненні IFN- γ шляхом стимуляції клітинного імунітету білками мікобактерій [130].

За дослідженням вчених, TNF- α є відповідальним в організмі за захист від ТБ [131]. В організмі, інфікованому ВІЛ, TNF- α здійснює апоптоз клітин, ушкоджених вірусом, передусім моноцитів периферичної крові, пригнічуючи реплікацію ВІЛ-1. Таким чином, очікувано відбувається зниження рівнів TNF- α [132 - 134].

При дослідженні рівнів IFN- γ та TNF- α взаємозв'язку з кількістю CD4 Т-лімфоцитів виявлено не було [135]. Група вчених [136] дослідили профілі запалення у ВІЛ-позитивних осіб, які раніше не отримували АРТ, та винайшли значну різницю у значенні біомаркерів запалення. Найбільше на активну туберкульозну інфекцію в організмі хворих на ВІЛ-інфекцію, які раніше не

отримували АРТ, реагував CRP, але у 29% хворих на ВІЛ/ТБ з бактеріологічно підтвердженим діагнозом ТБ рівень CRP був нижче фіксованого порогового рівня

Резюме. Не дивлячись на значні досягнення у лікуванні ВІЛ-інфекції, існуванні національних стандартів лікування опортуністичних інфекцій та інших патологій, пов'язаних з ВІЛ, проблема етіологічного підтвердження патології легеневої системи не вирішена. Як відомо, чисельна армія бактерій викликають запалення нижніх дихальних шляхів у ВІЛ-позитивних осіб, навіть на тлі прийому АРТ. ТБ легень, як латентний патоген, завжди готовий до дії, постійно присутній у організмі людини, хворої на ВІЛ-інфекцію та при сприятливих умовах ослаблення імунітету, призводить до виникнення захворювання, іноді починаючись, як БП. Існуючі стандарти діагностики вирішують цю проблему, але частково. Особливості перебігу бактерійних уражень легень та ТБ у ВІЛ-інфікованих, в залежності від ступеня імуносупресії, можуть мати подібну клінічну та рентгенологічну симптоматику. Диференційна діагностика їх іноді викликає певні труднощі, що впливає на початок та якість лікування.

Тому, створення алгоритмів диференційної діагностики БП та ТБ у ВІЛ-позитивних осіб на підставі показників біомаркерів гострого запалення дозволить прискорити та покращити діагностику цих захворювань та вчасно розпочати відповідне лікування.

Матеріали представленого розділу висвітлені у науковій статті:

Цико О. В., Козько В. М. Легеневі ураження у ВІЛ-позитивних осіб (короткий огляд). Актуальна інфектологія. 2018; 6(6):320-326. doi: 10.22141/2312-413x.6.6.2018.151480.

РОЗДІЛ 2

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИПАДКІВ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ за даними КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за 2013-2017 рр.

З метою дослідження частоти негоспітальної БП, спектр збудників, що викликають патологію нижніх дихальних шляхів у ВІЛ-інфікованих осіб в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» проведений ретроспективний аналіз з використанням 191 медичної картки стаціонарного хворого, з яких відібрано 102 історії хвороби ВІЛ-інфікованих з БП, які перебували на лікуванні у стаціонарі ОКІЛ за період 2013-2017 рр.

Діагноз ВІЛ-інфекція у всіх пацієнтів встановлювали на підставі епідеміологічних, клініко-лабораторних даних, результатів серологічної діагностики, яка базується на визначенні сумарного спектру антитіл до ВІЛ (ІФА). Верифікація діагнозу проводилася відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України 05.04.2019 № 794 «Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу» [137].

Діагноз пневмонії було встановлено на підставі клінічної картини, фізикальних даних та рентгенологічних ознак. Хворим проводили обов'язкове мікробіологічне дослідження харкотиння (або промивних вод бронхів) з метою етіологічної діагностики пневмонії, бактеріоскопію мазка згідно з наказом № 182 від 13 квітня 2007 р. «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [138] та уніфікованого протоколу надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію 2019 р. [139]. Ступінь тяжкості негоспітальної пневмонії при ушпиталенні хворого визначався згідно з наказом № 182 від 13.04.2007 р., який оцінює усі випадки пневмоній у ВІЛ-

інфікованих з урахуванням кількості CD4 Т-лімфоцитів та розцінює негоспітальні пневмонії у пацієнтів з кількістю CD4+ Т-лімфоцитів <200 клітин/мкл, як тяжкі.

Діагноз ТБ було встановлено згідно з рішенням Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» згідно з Наказом МОЗ України № 102 від 19.01.2023 р. «Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз» [92]. Хворим при підозрі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ проводили рентгенографію органів грудної порожнини, аналіз харкотиння методом бактеріоскопії та посіву на МБТ, як на рідких, так і щільних середовищах, з визначенням тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів, дослідження МБТ молекулярно-генетичними методами з визначенням гена резистентності до рифампіцину. Згідно з наказом № 182 від 13 квітня 2007 р. «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків», всі хворі були госпіталізовані до стаціонару ОКІЛ. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методами варіаційної та кореляційної статистики із застосуванням програмного забезпечення.

За період 2013-2017 рр. було ушпиталено 743 ВІЛ-інфікованих осіб. З них 191 (25,6 %) пацієнт мав ознаки легеневої патології. Із загальної кількості хворих померли 144 (19,2 %) особи, з яких 41 (5,5 %) - від ураження легеневої тканини.

Таблиця 2.1

Структура опортуністичних інфекцій, що призвели до летальних наслідків у ВІЛ-інфікованих осіб в ОКІЛ за 2013-2017 рр.

Нозологія	Кількість померлих
ВІЛ-інфекція+ураження легень	41
ВІЛ-інфекція+ураження ЦНС	88

Продовж. табл. 2.1

ВІЛ-інфекція+онкологія	6
ВІЛ-інфекція+ураження печінки та ШКТ	6
ВІЛ-інфекція+септичний ендокардит	3

Отримані дані підтверджують дані офіційної статистики та свідчать про те, що ураження центральної нервової системи та легеневої тканини домінують у ролі основних причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб. 90 % летальних випадків у ВІЛ-інфікованих осіб були обумовлені ураженням центральної нервової системи та легеневої тканини, що склало 61,5 % та 28,6 % відповідно. Враховуючи те, що легені є одним з найбільш вразливих при ВІЛ-інфекції органів, була досліджена частота випадків на легеневу патологію серед пацієнтів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Кількість випадків уражень легень серед ВІЛ-інфікованих ОКІЛ м.
Харкова за 2013-2017 рр.**

Нозологічна форма	Роки				
	2013	2014	2015	2016	2017
Загальна кількість хворих на ВІЛ-інфекцію	55	83	109	235	261
Загальна кількість летальних випадків серед ВІЛ-інфікованих	16	15	37	35	41
Легенева патологія на тлі ВІЛ-інфекції	19	21	42	45	64
Інша нозологія на тлі ВІЛ-інфекції	36	62	67	190	197
Кількість летальних випадків від ураження легень на тлі ВІЛ-інфекції	3	3	17	5	13

Загальна кількість хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували в ОКІЛ м. Харкова, у 2013 р. склала 55 осіб, з яких 19 (34,5 %) мали захворювання легень, 36 (65,4 %) - іншу нозологію. Померло у 2013 р. 16 ВІЛ-інфікованих (29 %), з них від легеневої патології - 3 (5,4 %). У 2014 р. кількість ВІЛ-позитивних осіб збільшилась до 83, з яких 21 (25,3 %) особа мала ураження легень. Кількість летальних випадків залишалась на тому ж рівні - 15 (18 %), з яких 3 (3,6 %) від легеневої патології. У наступні 3 роки кількість ВІЛ-позитивних осіб збільшилась та склала у 2015 р. - 109, 2016 р. - 235 та 2017 р. - 261 особу. Кількість ВІЛ-інфікованих з патологією легень також збільшилась: у 2015 р. - 42 (38,5 %), 2016 р. - 45 (19 %) та 2017 р. - 64 (24,5 %) пацієнти. З метою виявлення кількості ВІЛ-інфікованих з негоспітальною БП, була відібрана 191 історія хвороби осіб з діагнозом: «ВІЛ-інфекція. Негоспітальна пневмонія?» З них у 78 (40,8 %) випадках підтверджений ТБ легень, в 9 (4,7 %) - пневмоцистна пневмонія, в 1 (0,5 %) - грибкова пневмонія. 41 (21 %) хворий помер. Причинами смерті ВІЛ-інфікованих з ураженням легеневої тканини стали грибкова пневмонія, викликана *Candida albicans*, - 1 (2,4 %), пневмоцистна пневмонія на тлі ВІЛ - 10 (22,5 %), міліарна форма ТБ - 13 (32,5 %) та БП - 17 (45 %) хворих. Після проведення мікробіологічного, молекулярно-генетичного (Хpert-МТВRIF), бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження мокротиння в групі ВІЛ-позитивних осіб з ураженням легень БП була підтверджена у 102 (53,4 %) ВІЛ-інфікованих, ТБ легень в 78 (40,8 %) випадках, пневмоцистна пневмонія в 9 (4,7 %), грибкова - у 2 (1 %) випадках. У групі хворих з негоспітальною пневмонією на тлі ВІЛ-інфекції (102 особи), чоловіків було 53 (52,0 %), жінок - 49 (48,0 %). Середній вік хворих становив $(37,7 \pm 0,8)$ років. У структурі хворих було виявлено, що 47 (46 %) з них раніше епізодично або постійно вживали наркотичні речовини, 36 (35 %) - алкоголь та 62 (60 %) курили. 28 (27,5 %) осіб отримували АРТ, 7 (7,0 %) - переривали лікування, 67 (65,7 %) відмовилися від АРТ. Термін перебування та лікування в домашніх умовах перед зверненням до стаціонару був різним: 43 (42,0 %) хворих звернулися до лікаря в терміни до 10 діб від

початку захворювання, 36 (35,3 %) - до 1 міс., 23 (22,5 %) - більше місяця. При обстеженні встановили ознаки інтоксикаційного синдрому, синдрому запальних змін легеневої тканини та загального запального синдрому. Інтоксикаційний синдром мав такі прояви: пітливість - 2 (31,4 %), запаморочення - 33 (32,4 %), головний біль - 44 (43 %), зниження апетиту - 79 (77,5 %), сухість у роті - 69 (67,7%), сонливість - 12 (11,8 %), зниження маси тіла на 1-3 кг за час хвороби перед ушпиталенням і скарги на загальну слабкість, втомлюваність, зниження працездатності та помірну гіпертермію відзначали усі пацієнти. У 80 (78,4 %) хворих були ознаки синдрому запальних змін легеневої тканини - вологий кашель з виділенням мокротиння. Під час огляду стан 85 пацієнтів розцінено як середньотяжкий, 17 - як тяжкий за рахунок явищ ендогенної інтоксикації та дихальної недостатності. Порухень свідомості не було. Шкірні покриви у 93 (91,0 %) хворих були блідими, у 9 (8,8 %) - нормального кольору, тургор та еластичність у всіх пацієнтів збережені. Склери у 99 (97 %) пацієнтів звичайного кольору, у 9 (8,8 %) - субіктеричні. Слизова оболонка ротової порожнини завжди була гіперемована. У 73 (71,5 %) осіб були виявлені ознаки кандидозу ротової порожнини, збільшення всіх груп периферичних лімфовузлів - у 84 (82,3 %). Скаржилися на інспіраторну задишку 62 (60,8 %) хворих. Перкуторний звук у місці ураження був вкорочений у 58 (56,8 %) осіб, у 44 (43,1 %) - не змінений, у 58 (56,8 %) - в місці ураження легеневої тканини було ослаблення легеневого звуку. При аускультатії серця зазвичай виявляли приглушення тонів, ознаки зниження артеріального тиску - у 77 (75,5 %), підвищення - у 5 (5,0 %), нормотонія - у 28 (27,5 %); прискорення пульсу - у 28 (27,5 %) хворих. У 82 (80,4 %) пацієнтів були виявлені ознаки збільшення печінки та у 15 (15,0 %) - гепатоспленомегалія. У 27 (26,5 %) хворих на негоспітальну пневмонію з мокротиння виділено таких збудників: *Staphylococcus aureus* (19,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (2 %), *Enterobacter aerogenes* (1 %), *Staphylococcus epidermidis* (1 %), *Klebsiella pneumoniae* (1 %), *Staphylococcus epidermidis* з гемолітичними властивостями (1 %) та *Candida albicans* (1 %), з яких 12 (11,8

%) - в чистому вигляді та в 15 (14,7 %) випадках - в асоціації *Candida albicans* та *Pneumocystis jiroveci*, що зумовило тяжчий перебіг хвороби. У 78 (41,0 %) випадках негоспітальної пневмонії був підтверджений діагноз ТБ легень. Наявність синдрому запальних змін легеневої тканини підтверджували рентгенологічні зміни у вигляді інфільтрації легеневої тканини, що були виявлені у 102 осіб: з них однобічну пневмонію в нижній частці реєстрували у 36 (35,3 %), двобічну в нижніх частках - у 51 (50,0 %), субтотальну – в 7 (6,9 %), однобічну у верхній частці - у 6 (5,9 %), плеврит - в 1 (1,0 %). Після проведення імунологічного обстеження хворих на негоспітальну пневмонію розподілили на 3 підгрупи залежно від кількості CD4+ Т-лімфоцитів: від 499 до 200 клітин./мкл - 24 (23,5 %), від 199 до 50 клітин/мкл - 36 (35,3 %), менше 50 клітин/мкл - 42 (41,8 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняльна клінічна характеристика негоспітальної БП залежно від імунного статусу ВІЛ-інфікованих осіб

Ознака	Кількість CD4 Т-лімфоцитів		
	499-200 клітин/мкл	199-50 клітин/мкл	<50 клітин/мкл
<u>Інтоксикаційний синдром:</u>			
-пітливість	5	6	20
-запаморочення	6	10	18
-біль голови	10	16	18
-зниження апетиту	19	27	33
-сухість в роті	17	26	27
-сонливість	2	3	7
-зниження маси тіла	24	35	42
-загальна слабкість	24	36	42

-зниження працездатності	24	36	42
-втомлюваність	24	36	42
<u>Синдром загальних запальних змін</u>			
-помірна гіпертермія	24	36	42
<u>Синдром запальних змін легеневої тканини:</u>			
-задишка	13	23	25
-кашель без мокроти	7	6	9
-кашель з мокротою	14	26	33
-вкорочення легеневого звуку	13	18	27
-перкуторних змін немає	11	18	15
-ослаблення дихання	14	27	39
-хрипи	11	19	31
-крепітація	3	5	8
-аускультативні дані відсутні	10	9	3
<u>Пневмонія:</u>			
-двобічна в нижніх частках	11	17	30
-однобічна в нижній частці	9	18	12
-однобічна в верхніх частках	3	-	-
-плеврит	1	-	-
-норма	-	1	-
<u>Лабораторні показники крові (середні значення):</u>			
-еритроцити, $10^{12}/л$	$3,5\pm 0,2$	$3,6\pm 0,1$	$3,7\pm 0,1$
-лейкоцити, $10^9/л$	$6,8\pm 0,8$	$7,6\pm 0,9$	$5,8\pm 0,6$
-тромбоцити, $10^9/л$	$188,8\pm 9,9$	$174,9\pm 7,3$	$178,5\pm 6,2$
-ШЗЕ, мм/год	$37,0\pm 4,4$	$38,5\pm 3,4$	$39,2\pm 2,7$

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що негоспітальна пневмонія у ВІЛ-позитивних осіб при зниженні рівня CD4Т-лімфоцитів

нижче 50 в 1 мкл має значно тяжчий ступінь. Синдром запальних змін леневої тканини та інтоксикації реєстрували практично у всіх хворих при глибокій імуносупресії. За рентгенологічними даними знімків легень запальні процеси мали масивні об'єми поширення з ураженням нижніх часток легень та тенденцією до генералізації процесу.

Кореляційний аналіз, проведений між показниками периферійної крові та кількістю CD4 Т-лімфоцитів в 1 мкл, жодного суттєвого зв'язку не виявив.

Висновки.

За досліджуваній період зросла частота випадків на БП у ВІЛ-інфікованих з 19 випадків у 2013 р. до 64 - у 2017 р. БП частіше зустрічалась по мірі розвитку імунodefіциту, тобто в нашому дослідженні найбільша кількість випадків захворювання була зафіксована саме при зменшенні кількості CD-4 Т-лімфоцитів < 50 клітин в 1 мкл. У ролі додаткових чинників ризику виникнення пневмонії виступали наявність в анамнезі хворих вживання наркотичних речовин, зловживання алкоголем і куріння, а також низьке охоплення АРТ цієї групи пацієнтів.

Етіологія пневмонії підтверджена в 26,5 % випадків. Найчастіше з мокротиння виділено таких збудників: *Staphylococcus aureus* (19,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (2 %), *Enterobacter aerogenes* (1 %), *Staphylococcus epidermidis* (1 %), *Klebsiella pneumoniae* (1 %), *Staphylococcus epidermidis* з гемолітичними властивостями (1 %) та *Candida albicans* (1 %), з яких 12 (11,8 %) - в чистому вигляді та в 15 (14,7 %) випадках - в асоціації *Candida albicans* та *Pneumocystis jiroveci*, що зумовило тяжчий перебіг хвороби. У 78 (41,0 %) випадках негоспітальної пневмонії був підтверджений діагноз ТБ легень. У 78 (41 %) випадках протягом 3-5 діб не було ефекту від стандартної антибактеріальної терапії. У 13 (12,7 %) із них збільшились прояви дихальних розладів на тлі інтоксикації. З метою виключення ТБ всі хворі на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень проконсультовано фтизіатром. У разі підозри на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ проводилось дообстеження хворих (молекулярно-генетичне, бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження мокротиння).

У 78 (40,83 %) випадках підтверджено ТБ, з них 65 (34 %) - прижиттєво, в 13 (16,7 %) - гістологічно під час розтину та за культуральним методом дослідження автопсійного матеріалу. Отже, протягом досліджуваного періоду зросла кількість випадків ко-інфекції ТБ легень на тлі ВІЛ-інфекції (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Кількість випадків ТБ серед ВІЛ-інфікованих з негоспітальною пневмонією?, що перебували на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова за період 2013-2017 рр.

Нозологія	Період				
	2013	2014	2015	2016	2017
Негоспітальна пневмонія?	19	21	42	45	64
Туберкульоз	7 (37%)	11 (52 %)	11 (26 %)	21 (47 %)	28 (44 %)

Серед хворих на ТБ на тлі ВІЛ-інфекції переважали чоловіки (58, або 74 %), було 20 (26 %) жінок. Середній вік хворих - $38 \pm 0,86$ років. Постійно або епізодично вживали наркотики 44 (56 %) пацієнти, 26 (33 %) - алкоголь та 60 (77 %) курили. Отримували АРТ 12 (15 %) хворих, 3 (4 %) перервали її за власним бажанням, 63 (81 %) пацієнти АРТ не отримували ніколи. Термін перебування та лікування в домашніх умовах перед зверненням по стаціонарну допомогу був різним: 23 (29,5 %) хворих звернулися в стаціонар до 10 діб від початку захворювання, 30 хворих 38,5 (%) - до місяця, 25 (32 %) - після місяця. На момент госпіталізації у хворих були ознаки інтоксикаційного синдрому, синдрому загальних запальних змін та синдрому запальних змін легеневої тканини. Інтоксикаційний синдром мав такі симптоми: пітливість - 42 (54 %), запаморочення - 33 (42 %), головний біль - 45 (57 %), зниження апетиту - 68 (87 %), сухість у роті - 67 (86 %), сонливість - 16 (20,5 %), зниження маси тіла (5-10 кг) - 78 (100 %), скаржилися на загальну слабкість, втомлюваність, зниження працездатності та мали ознаки синдрому

загальних запальних змін всі пацієнти. У 54 (69 %) хворих на ТБ на тлі ВІЛ були ознаки синдрому запальних змін легеневої тканини - вологий кашель з виділенням мокротиння. Потьмарення свідомості не було. Шкіра у 70 (90 %) хворих на ТБ на тлі ВІЛ була блідою, у 4 (5 %) - нормального кольору, з сірим відтінком - у 4 (5 %), тургор та еластичність у 76 (97,4 %) пацієнтів збережені, у 2 (2,5 %) - знижені. Склери у 55 (70,5 %) хворих звичайного кольору, у 23 (29,4 %) - субіктеричні. Слизова оболонка ротової порожнини у всіх гіперемована. У 63 (81 %) хворих на ВІЛ/ТБ виявлено ознаки кандидозу ротової порожнини. Збільшення всіх груп периферичних лімфовузлів виявлено у 46 (59 %) хворих, передньо- та задньошийних, пахвових і пахових - у 21 (27 %), лімфовузли не збільшені були у 11 (14 %) хворих. Скаржилися на задишку інспіраторного характеру 49 (63 %) хворих на ВІЛ/ТБ. У 44 (56,4 %) виявлено скорочення перкуторного звуку в зоні ураження легень та у 67 (86 %) - ослаблення легеневого звуку.

Під час аускультатції серця у всіх хворих виявлялось приглушення тонів, у 56 (72 %) - зниження артеріального тиску, у 1 (1,2 %) - підвищення, у 21 (27 %) - нормотонію. Прискорення пульсу зафіксовано у 34 (44 %) хворих. У 71 (91 %) була збільшена печінка та у 24 (31 %) - гепатоспленомегалія.

Спектр рентгенологічних проявів був різний (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Рентгенологічна картина хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ залежно від ступеня імуносупресії

Рентгенограма легень	Кількість CD4+ Т-лімфоцитів		
Перелік висновків лікаря-рентгенолога:	>200 клітин/мкл (n = 11)	200—50 клітин/мкл (n = 19)	<50 клітин/мкл (n = 48)
Пневмонія	5	9	22

Туберкульоз?	2	7	12
Посилення та згущення легеневого малюнка	2	1	7
Бронхолегенева лімфаденопатія	-	1	-
Системне ураження паренхіми легень	-	1	-
ХОЗЛ, бронхіт	-	-	1
Плеврит	-	-	1
Норма	2	-	5

Таким чином, із 78 хворих рентгенологічно ТБ легень запідозрено лише у 21 (27 %), що свідчить про складність діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ залежно від рівня імунітету та втрачає інформативність під час діагностики легневих змін у ВІЛ-інфікованих (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Результати діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ за стандартними методами у ВІЛ-позитивних осіб, що лікувалися в ОКІЛ за період 2013—2017 рр.

Метод	Кількість CD4 Т-лімфоцитів, клітин/мкл		
	До 200 (n = 11)	200—50 (n = 19)	<50 (n = 48)
Бактеріоскопія	2	5	10
X-pert MTB/RIF	3	10	14
Бактеріологічний посів	5	6	18+13 (автопсія)
НАІN-тест	-	-	3

Таким чином, бактеріоскопічно МБТ виявлена в біологічному матеріалі 17 (22 %) хворих, за методом X-pert МТВ/RIF - у 27 (35 %), за допомогою культурального методу - у 29 (37 %) прижиттєво та в 13 (17 %) постмортально, HAINтест - у 3 (4 %). У 23 (29,5 %) випадках ТБ підтверджено за допомогою двох або трьох стандартних методів діагностики. Дослідження промивних вод бронхів при бронхоскопії як додатковий метод виявлення МБТ використовували у 3 хворих з рівнем CD4 Т-лімфоцитів 200—50 клітин/мкл. Результат був позитивним. Тобто найінформативнішими методами діагностики ТБ був X-pert МТВ/RIF та культуральний. Вони підтвердили ТБ у 42 (54 %) випадках. У 7 хворих з ВІЛ/ТБ із мокротиння додатково виділено збудник - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* з гемолітичними властивостями. Простежується чітка тенденція до появи анемії та зростання рівня ШОЕ у міру поглиблення імуносупресії у хворих на ВІЛ/ТБ (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Порівняльна характеристика основних показників загального клінічного аналізу крові у хворих на ВІЛ/ТБ залежно від рівня CD4 Т-лімфоцитів

Показник	Категорія за рівнем CD4 Т-лімфоцитів		
	499-200 ВІЛ/ТБ (n = 11)	199-50 ВІЛ/ТБ (n = 19)	<50 ВІЛ/ТБ (n = 48)
Лейкоцити	6,55±1	5,37±0,61	6,38±0,44
Еритроцити	5,14±0,22	3,59 0,12	3,44±0,1

Тромбоцити	157,18±12,7	174,6±11,9	171±5,6
ШЗЕ	30,3±5,6	38,8±4,6	45,4±2,2

Перебували на лікуванні 10 діб і більше в напівбоксах разом з іншими пацієнтами з легеневою патологією на тлі ВІЛ 85 % хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

**Тривалість стаціонарного лікування ВІЛ-інфікованих з ураженням
легеневої тканини до підтвердження ТБ легень**

Загальна кількість хворих	Тривалість перебування			
	До 3 діб	До 10 діб	До 1 місяця	Понад 1 місяць
78	12	33	29	4

При ТБ основний шлях зараження — аерогенний. Найбільше джерело інфікування - інфекційний аерозоль у повітрі закритого приміщення, менший ризик зараження під час тісного контакту з хворим. Свої властивості МБТ в аерозолі зберігає протягом 6 год. Тобто ймовірність зараження ТБ залежатиме від тривалості контакту з хворим, що виділяє МБТ, вірулентності МБТ, концентрації інфекційного аерозолу в повітрі та стану імунітету. Отже, існує загроза інфікування інших хворих та медперсоналу, що є неприпустимим, згідно з наказом МОЗ України № 2244 від 18.10.2021 р. «Зміни до Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз» [139], та вимагає ефективних дій щодо скорочення цього періоду.

Висновки.

Таким чином, ретроспективний аналіз кількості випадків ко-інфекції ВІЛ/ТБ за період 2013-2017 рр. у Обласній клінічній лікарні м. Харкова засвідчив зростання частоти виявлення ТБ у ВІЛ-інфікованих від 7 випадків у 2013 р. до 28 - у 2017 р. Досліджувана група склалася з 78 осіб, з яких 13 померли. У 65 ВІЛ-інфікованих ТБ діагностовано прижиттєво. Діагноз підтверджено у 22 % хворих за допомогою бактеріоскопії, у 35 % - за методом X-pert MTB/RIF. За допомогою культурального методу у 37 % ВІЛ-позитивних діагностовано ТБ прижиттєво та у 17 %-постмортально. HAIN-тест - 4 %, під час дослідження промивних вод бронхів - у 4 %. За допомогою рентгенологічного дослідження ТБ запідозрено у 27 %, а в 46 % помилково діагностовано пневмонію. Інформативність культурального методу була найвищою - 54 %, але тривалість очікування результату до 3 міс наражає на небезпеку здоров'я і життя пацієнта, який не отримує етіотропну терапію та несе загрозу інфікування МБТ інших хворих і медичного персоналу. Протягом згаданого періоду охоплення хворих на ВІЛ-інфекцію АРТ було недостатнім. У нашому дослідженні її отримували 15 % хворих. А втім, ризик захворювання на ТБ у разі АРТ знижується на 70 %, частота повторного випадку ТБ при ВІЛ-інфекції зменшується, мінімізується летальність серед хворих, збільшується тривалість життя. Низький рівень охоплення лікуванням хворих на ВІЛ-інфекцію зменшує значення АРТ, що може змарнувати значну частку її потенціалу.

Резюме. На сьогодні проблема виявлення туберкульозної інфекції у ВІЛ-інфікованих, що мають захворювання нижніх дихальних шляхів залишається недостатньо розв'язаною. Подібність клініки ТБ легень і негоспітальної пневмонії при ВІЛ-інфекції, різноманітність рентгенологічних ознак за різного рівня імунодепресії та недостатня інформативність стандартних методів діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних осіб внаслідок появи гіперергічних реакцій організму, особливо при позалегенових формах ТБ, призводить до затримки встановлення причини захворювання, що в подальшому може коштувати хворому здоров'я або й життя. У багатьох

наукових працях наголошують на першочерговому пошуку ТБ у ВІЛ-інфікованих, як найчастішого опортуністичної інфекції за будь-якого рівня клітинного імунітету. Тому з'явилася потреба у винайденні додаткових маркерів туберкульозної інфекції при ВІЛ-інфекції, оскільки ВІЛ-позитивні особи стали головним резервуаром ТБ в світі.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях:

1. Цико О. В., Козько В. М., Юрченко І. С. Ретроспективний аналіз захворюваності на негоспітальну пневмонію серед ВІЛ-позитивних осіб у Харкові за період 2013-2017 рр. Інфекційні хвороби. 2019;1(95):35-42. DOI 10.11603/1681-2727.2020.4.11892.
2. Цико О. В. Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013—2017 рр.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2(37):78-84. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ2019-2-78>.

РОЗДІЛ 3

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Загальна характеристика груп обстежених хворих

В основі роботи покладене дослідження, яке було проведено на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ - КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова (ОКІЛ) протягом 2018-2022 рр. Під нашим спостереженням перебувало 150 хворих, з них 75 ВІЛ-позитивних осіб з БП та 75 пацієнтів із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. До контрольної групи було залучено 31 здорову особу віком від 30 до 50 років, середній вік становив $36,41 \pm 0,17$ р. Серед них 13 жінок і 19 чоловіків.

Під час дослідження було забезпечено права та свободи пацієнтів, які передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki) міжнародною конференцією з гармонізації (International Conference of Harmonisation, ICH) та дотримано стандарти належної клінічної практики (GCP).

Загальні вимоги до залучення пацієнтів у дослідження: добровільна інформована згода на участь у дослідженні, ВІЛ-позитивний статус, наявність інтоксикаційного синдрому, синдрому загальних запальних змін та синдрому запальних змін легеневої тканини. Загальні критерії вилучення пацієнтів з дослідження: наявність ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт), гострі та загострення хронічних захворювань печінки та нирок, загострення цитомегаловірусної та Ебштейна-Барр-інфекції з ураженням легень, пневмоцистна пневмонія, відсутність ВІЛ-позитивного статусу, систематичне вживання алкогольних і наркотичних напоїв під час проведення дослідження, онкологічна та аутоімунна патологія, вагітність, діти до 18 років, відсутність добровільної згоди на участь у дослідженні.

Діагноз ВІЛ-інфекція у всіх обстежених пацієнтів встановлювали за трьома етапами: скринінговим (використання експрес-діагностики за допомогою швидких тестів), верифікаційним та ідентифікаційним на підставі

епідеміологічних, клініко-лабораторних даних, результатів серологічної діагностики, яка базується на одночасному визначенні сумарного спектру антитіл до ВІЛ (ІФА). Верифікація діагнозу проводилася відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України № 794 від 05.04.2019 «Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу [137]. Рівень вірусного навантаження (ВН) РНК ВІЛ-1 визначався методом кількісної ПЛР.

Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали на підставі Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» [72], згідно з якою діагноз негоспітальної пневмонії є визначеним, якщо рентгенологічно підтверджена вогнищева інфільтрація легеневої тканини та не менше двох клінічних ознак із наведених: гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С; кашель з виділенням мокротиння; фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); лейкоцитоз (більше 10×10^9 /л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %) та згідно наказу № 182 від 13 квітня 2007 року «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [138], щодо якого діагноз пневмонії встановлюють на підставі клінічної картини (лихоманка, кашель з відходженням харкотиння, біль у грудній клітині при диханні, задишка), фізикальних даних (притуплення легеневого звуку, крепітація та (або) дрібнопухирчасті вологі хрипи над ураженою площиною легень) та рентгенологічних ознак.

Діагноз ТБ встановлювали згідно рішення Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» згідно з Наказом МОЗ України № 102 від 19.01.2023 р. «Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз» [92].

Програма обстеження пацієнтів містила оцінку скарг та анамнестичних відомостей з детальним аналізом медичної документації; фізикальний огляд; загальноклінічне дослідження периферичної крові, мікробіологічне дослідження мокротиння, мікробіологічного дослідження крові, насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SpO₂), рентгенографію органів грудної клітини (та/або КТ), аналіз мокротиння методом бактеріоскопії та посіву на МБТ, як на рідких так і щільних середовищах, визначення МБТ молекулярно-генетичними методами з визначенням гена резистентності до рифампіцину.

Кількість CD4 Т-лімфоцитів визначали методом проточної цитофлюориметрії з імунофенотипуванням на проточному цитофлюориметрі EPICS™ XL™ (Beckman Coulter, США) у референс-лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції м.Харкова. Рівень ВН РНК ВІЛ-1 визначено методом кількісної ПЛР.

Згідно додатку 15 до Стандартів медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» (пункт 3 Стандарту 4) від 16.11.2023 № 2092 тяжкі бактеріальні інфекції (пневмонія, емпієма, піоміозит, інфекція кісток або суглобів, менінгіт, бактеріємія) у ВІЛ-інфікованих відносяться до III клінічної стадії, але у частини хворих мала місце супутня соматична патологія або опортуністичні інфекції, в зв'язку з чим такі хворі були віднесені до 4-ї кл.ст. (ВІЛ-кахексія, симптоматична ВІЛ-асоційована нефропатія, кардіоміопатія або енцефалопатія).

У таблиці наведено характеристику хворих за рівнем CD4 Т-лімфоцитів.

Таблиця 3.1.1

Розподіл ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ за рівнем CD4 Т-лімфоцитів, (класифікація за CDC, 1993)

Клінічна група	Групи хворих	Усього
----------------	--------------	--------

Продовж. табл. 3.1.1

Категорія за рівнем CD4 Т-лімфоцитів	ВІЛ/БП (n=75)		ВІЛ/ТБ (n=75)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
≥ 500 клітин/мкл	11	14,6	3	4	14	9,3
200-499 клітин/мкл	17	22,7	15	20	32	21,3
< 200 клітин/мкл	47	62,7	57	76	104	69,3

На підставі наведених в табл. 3.1.1 даних, серед більшості хворих, а саме у 47 (62,7 %) ВІЛ-позитивних пацієнтів з БП та у 57 (76 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважав рівень CD4 Т-лімфоцитів нижче 200 клітин/мкл; у 17 (22,7 %) ВІЛ-інфікованих осіб з БП та у 15 (20 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ рівень CD4 Т-лімфоцитів складав 200-499 клітин/мкл, найменшу за кількістю підгрупу склали хворі з кількістю CD4 Т-лімфоцитів ≥ 500 клітин/мкл, серед хворих з ВІЛ/БП їх кількість склала 11(14,6 %) осіб, відповідно в групі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ - 3 (4 %).

Середній рівень ВН у ВІЛ-інфікованих з БП осіб дорівнював 782 420,4 РНК коп/мл, а в хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ – 1 144 806,9 РНК коп/мл.

В групі ВІЛ-інфікованих з БП зустрічалась наступні інфекційні захворювання та супутня патологія та варіації їх поєднання: рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості та ВІЛ-кахексія (синдром виснаження (кахексії) на тлі ВІЛ-інфекції: втрата ваги більше 10 % від початкової та/або немотивована хронічна (більше місяця) діарея, або хронічна слабкість у поєднанні з тривало (більше 1 місяця) немотивовано підвищеною температурою тіла) зустрічалась у 20 (26,7 %) хворих; рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит у 2 (2,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-кахексія у 5 (6,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової

оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, хронічний панкреатит у 1 (1,3%); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності у 5 (6,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-кахеція, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності у 2 (2,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня тяжкості, ВІЛ-кахеція, хронічний холецистит, хронічний панкреатит у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, хронічний панкреатит у 2 (2,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності у 6 (8 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини у 4 (5,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності у 4 (5,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний холецистит, хронічний панкреатит у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-асоційована енцефалопатія – у 3 (4 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, хронічний холецистит у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, ВІЛ-асоційована

енцефалопатія, ангіопатія сітківки обох очей у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 3 (4 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована енцефалопатія у 2 (2,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит - у 2 (2,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, ВІЛ-асоційована нефропатія, ВІЛ-асоційована кардіопатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна

анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний вірусний гепатит у стадії мінімальної активності, хронічний холецистит, ВІЛ-асоційована нефропатія у 1 (1,3 %) хворого на ВІЛ-інфекцію з бактерійною пневмонією.

Таким чином, 17 (23 %) хворих на ВІЛ/БП були віднесені до III кл. ст., 58 (77 %) склали IV кл. ст.

На рис. 3.1 наведено характеристику ВІЛ-інфікованих осіб з БП за клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції.

Як свідчать дані рис 3.1, 17 (23 %) хворих на ВІЛ/БП мали третю стадію ВІЛ-інфекції, 58 (77 %) хворих на ВІЛ/БП - четверту стадію.



Рис. 3.1.1. Розподіл (%) ВІЛ-інфікованих осіб з БП за клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції (ВООЗ, 2016 р.)

Згідно з Додатком 15 до Стандартів медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» (пункт 3 Стандарту 4) визначено клінічні стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ від 2016 р. у дорослих, підлітків та дітей при наявності ТБ легень діагностується III кл. ст., за наявності позалегеневої локалізації туберкульозного процесу - IV кл. ст.

Згідно з наказом МОЗ України від 19 січня 2023 року № 102 [140] всі пацієнти, які були залучені до групи порівняння, а саме хворі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, що брали участь у даному дослідженні, відповідали першій категорії лікування ТБ.

Так до першої категорії ввійшли хворі на вперше діагностований ТБ: легені - 13 (17,3 %) осіб, з яких ВДТБ без деструктивного ТБ легені (при поодиноких порожнинах понад 3 см або при наявності більш ніж 3-х порожнин меншого розміру) та з бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ+) - 9 (12 %) пацієнта на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ; ВДТБ ДЕСТР+ МБТ+ - 1 (1,3 %); без деструктивного ТБ та без бактеріовиділення - 2 (2,7 %); з деструкцією та без бактеріовиділення - 1 (1,3 %). У 3 (4 %) хворих на ВДТБ зустрічався ТБ легені та позалегеновий ТБ лімфовузлів на тлі ВІЛ-інфекції, з яких 2 (2,7 %) хворих мали деструктивне ураження з бактеріовиділенням та 1 (1,3 %) хворий був без деструкції легені з бактеріовиділенням. ВДТБ легені з плевритом мав місце у 4 (5,3 %) хворих, з яких з деструкцією та бактеріовиділенням 1 (1,3 %); з деструкцією та без бактеріовиділення 1 (1,3 %) хворий; без деструкції та з бактеріовиділенням 1 (1,3 %); без деструкції та без бактеріовиділення 1 (1,3 %) хворий. ВДТБ легені з плевритом та збільшенням лімфовузлів без деструкції та з бактеріовиділенням мав місце у 1 (1,3 %) хворого. ВДТБ легень спостерігався у 25 хворих. Серед яких з деструкцією та бактеріовиділенням був у 10 (13,3 %) хворих; з деструкцією та без бактеріовиділення у 3 (4 %); без деструкції та з бактеріовиділенням у 7 (9,3 %); без деструкції та без бактеріовиділення у 5 (6,7 %) хворих. ВДТБ легень з плевритом мали 6 (8 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. А саме, з деструкцією та бактеріовиділенням - 2 (2,7 %) хворих; з деструкцією та без бактеріовиділення - 1 (1,3 %); без

деструкції та з бактеріовиділенням - 2 (2,7%) хворий; без деструкції та без бактеріовиділення - 1 (1,3 %). ВДТБ легень зі збільшенням лімфовузлів спостерігалось у 12 (16 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Серед яких з деструкцією та бактеріовиділенням у 2 (2,7%); без деструкції та з бактеріовиділення у 6 (8 %); без деструкції та без бактеріовиділення у 4 (5,3 %). ВДТБ легень з плевритом та збільшенням лімфатичних вузлів мали місце у 3 (4 %) хворих, серед яких з деструкцією та бактеріовиділенням у 1 (1,3 %); з деструкцією та без бактеріовиділення у 1 (1,3 %); без деструкції та без бактеріовиділення у 1 (1,3 %), міліарна форма. ВДТБ множинних локалізацій був у 9 (12 %) хворих, серед яких без деструкції та з бактеріовиділенням у 5 (6,7 %) хворих; без деструкції та без бактеріовиділення у 4 (5,3 %) хворих.

Згідно клінічної класифікації ТБ хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ було розподілено наступним чином (рис. 3.2).

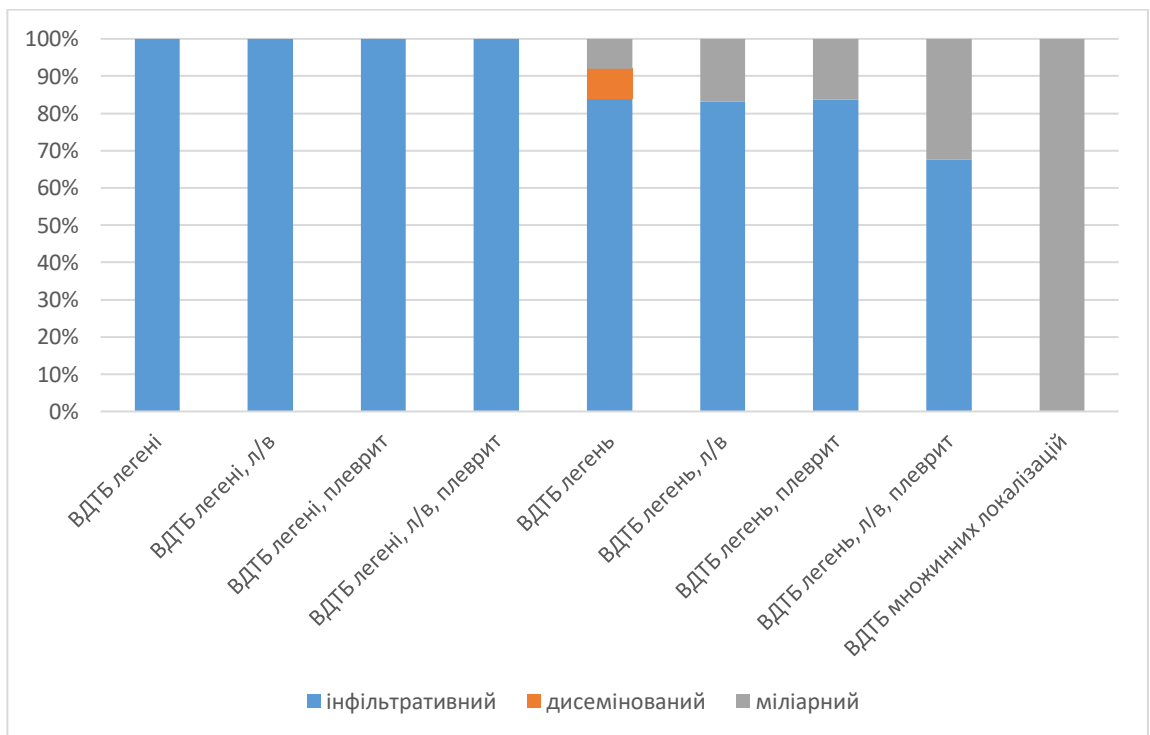


Рис. 3.1.2. Розподіл хворих на ВІЛ/ТБ за клінічною формою

Інфільтративну форму вперше діагностованого ТБ мала переважна кількість хворих - 59 (78,7 %): ВДТБ легені - 13(17,3 %) осіб, ВДТБ легені із збільшенням лімфовузлів - 3 (4 %), ВДТБ легені з плевритом - 4 (5,3 %), ВДТБ

легені із збільшенням л/в та плевритом - 1 (1,3 %), ВДТБ легень - 21 (28 %) особа, ВДТБ легень з л/в - 10 (13,3 %), ВДТБ легень з плевритом - 5 (6,7 %), ВДТБ легень з л/в та плевритом - 2 (2,7 %).

Дисеміновану форму мали 2 (2,7 %) хворих на ВДТБ легень.

Міліарну форму ВДТБ мали 15 (20 %) хворих, а саме 2 (2,7 %) хворих на ВДТБ легень, 2 (2,7 %) на ВДТБ легень з л/в, 1 (1,3 %) хворий на ВДТБ легень з плевритом, 1 (1,3 %) хворий на ВДТБ легень, л/в та плевритом та 9 (12 %) хворих на ВДТБ множинних локалізацій.

Серед хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ зустрічались опортуністичні інфекції, супутня соматична патологія та варіанти її поєднання: рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний холецистит, хронічний панкреатит - 1(1,3 %) особа; рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний гепатит, хронічний холецистит - 2 (2,6 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-кахексія - 3 (4 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія - 30 (40 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний гепатит - 14 (18,7 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості - 6 (8 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, ВІЛ-нефропатія - 2 (2,6 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-нефропатія 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-кахексія, хронічний гепатит, хронічний холецистит - 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, хронічний гепатит - 4 (5,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахексія, хронічний гепатит -

1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, ВІЛ-кахеція, хронічний гепатит - 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, ВІЛ-енцефалопатія - 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний гепатит, ВІЛ-енцефалопатія - 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, хронічний гепатит - 3 (4 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини, дефіцитна анемія різного ступеня важкості, ВІЛ-кахеція, хронічний гепатит, ВІЛ-нефропатія - 1 (1,3 %); рецидивуючий кандидоз слизової оболонки ротової порожнини - 3 (4 %).

Таким чином, з урахуванням форми вперше діагностованого ТБ, а також супутніх опортуністичних інфекцій та соматичної патології до III кл.ст. були віднесені 9 (12 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, до IV кл.ст. 66 (88 %) хворих.



Рис. 3.1.3. Розподіл (%) ВІЛ-інфікованих осіб з ТБ за клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції (ВООЗ, 2016 р.)

АРТ отримували 29 (12 %) ВІЛ-інфікованих осіб з БП та 18 (10,7 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Схеми АРТ на основі 2 препаратів з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) та інгібітору інтегрази (І) отримували 3 (4 %) хворих з ВІЛ/БП, на основі нуклеозидних та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) - 6 (8 %) хворих на ВІЛ/БП. Серед хворих на ВІЛ/ТБ 5 (6,7 %) отримували схеми АРТ на основі 2 препаратів з групи ННІЗТ та І, тільки на основі НІЗТ та ННІЗТ - 3 (4 %) хворих. Найчастіше використовували наступні комбінації антиретровірусних препаратів у ВІЛ-інфікованих осіб: тенофовір / ламівудин / долутегравір, абакавір / ламівудин + долутегравір, тенофовір / емтрицитабін / ефавіренц.

Лікування хворим на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ призначалось згідно з рішенням Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КНП ХОР «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер № 1» згідно з наказом МОЗ України № 102 від 19.01.2023 р. [140].

Для дослідження біомаркерів гострого запалення було відібрано 77 хворих з ураженням легень на тлі ВІЛ-інфекції, рандомізованих випадковим методом та розподілених на дві групи.

І групу склали 44 ВІЛ-інфікованих пацієнта з БП, з яких чоловіків - 26 (59,1 %), жінок - 18 (40,9%), середній вік склав $40 \pm 1,28$ р. Діагноз «ВІЛ-інфекція» хворим був поставлений вперше. АРТ хворі не отримували ніколи.

Рівень CD4 Т-лімфоцитів > 200 клітин/мкл було виявлено у 14 (31,8 %) ВІЛ-інфікованої особи, < 200 клітин/мкл та < 50 клітин/мкл у 17 (38,6 %) і 13 (29,5 %) ВІЛ-інфікованих пацієнта відповідно. Рівень ВН дорівнював 810525,91 РНК коп/мл. Критеріями залучення пацієнтів до І групи були: наявність ВІЛ-позитивного статусу, наявність інтоксикаційного синдрому, наявність синдрому загальних запальних змін, наявність синдрому запальних змін легеневої тканини та добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення пацієнтів з групи ВІЛ/БП: наявність симптомів ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт), гострі та загострення

хронічних захворювань печінки та нирок, загострення цитомегаловірусної та Ебштейна-Барр-інфекції з ураженням легень, раніше перенесений ТБ, відсутність ВІЛ-позитивного статусу, систематичне вживання алкогольних та наркотичних напоїв, вагітність, вік до 18 років, відсутність добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Враховуючи значну поширеність ТБ серед ВІЛ-інфікованих осіб з ураженням нижніх відділів респіраторного тракту та високу смертність, в тому числі і від ко-інфекції ВІЛ/ТБ, ми вирішили дослідити біомаркери диференційної діагностики туберкульозного ураження легень в даної категорії пацієнтів.

До II групи було залучено 33 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ легень), що склало 25 (75,8 %) чоловіків і 8 (24,2 %) жінок, середній вік – $37,6 \pm 1,1$ р. Рівень CD4 Т-лімфоцитів >200 клітин/мкл було виявлено у 5 (15,2%) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, < 200 клітин/мкл та < 50 клітин/мкл у 16 (48,5 %) і 12 (36,4 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ відповідно. Рівень ВН дорівнював $1720607,82$ РНК коп/мл.

Хворі на ВІЛ/ТБ-ко-інфекцію на момент проведення дослідження АРТ не отримували. Критерії залучення пацієнтів до II групи: наявність синдрому запальних змін легеневої тканини, інтоксикаційного синдрому та синдрому загальних запальних змін, специфічних антитіл до ВІЛ методами ІФА, активного туберкульозу легень, добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії вилучення пацієнтів з II групи: гострі та загострення хронічних захворювань печінки та нирок, ураження головного мозку (менінгіт, енцефаліт), пневмоцистна пневмонія, відсутність ВІЛ-позитивного статусу, систематичне вживання алкогольних та наркотичних напоїв, вагітність, вік до 18 років, відсутність добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні..

За віком, статтю, рівнем CD4 Т-лімфоцитів групи були співвідносні.

3.2. Методи визначення антропометричних показників у хворих

Антропометричне дослідження включало вимірювання зросту та маси тіла хворого [140] з подальшим визначенням на підставі цих значень ІМТ та вимірювання товщини жирової складки тіла в чотирьох визначених точках.

Зріст вимірювали за допомогою зростоміру підлогового РП-2000, що призначений для вимірювання зросту у пацієнта в положенні стоячи. Зростомір являє собою металевий каркас, пофарбований порошковою фарбою з майданчиком для ніг пацієнта і рухомим рівнем на вертикальній металевій стійці. Підготовка зростоміру до роботи проводилась відповідно до інструкції. Пацієнту розповідали про хід майбутньої процедури та отримали його згоду. Гігієнічним способом обробляли руки та осушували їх. На майданчик ростоміра клали серветку (під ноги пацієнта). Просили обстежуваного зняти головний убір і взуття. Планку ростоміра піднімали вище передбачуваного зросту обстежуваного. Пацієнт вставляв на майданчик ростоміра так, щоб потилиця, межлопаткова ділянка, сідниці та п'яти торкалися вертикальної стійки. Голова обстежуваного встановлювалась так, щоб мочка вуха і кінчик носа були на одній горизонтальній лінії. Планка ростоміра була опущена на голову пацієнта, не надавлюючи її. По нижньому краю планки на шкалі визначали зріст. По закінченню процедури пацієнту було повідомлено про результати вимірювання. Серветка знімалась з майданчика зростоміра та покладена в ємність, призначену для відходів. Руки оброблялись гігієнічним способом та осушені. У медичну документацію вносився відповідний запис про підсумки виконання процедури.

Вагу пацієнта вимірювали за допомогою вагів з цифровим рідкокристалічним дисплеєм Magio MG-808. Це дуже точні електронні підлогові ваги зі скляною платформою. Використання вагів Magio MG-808 допомагає швидко визначити вагу користувача, маса якого не перевищує 150 кілограмів. Допустима похибка – до 100 грам – дозволяє чітко простежувати найменші зміни у вазі, що особливо важливо під час спостереження за станом

здоров'я дітей, спортсменів і людей, що дотримуються спеціальних дієт. Прилад оснащений цифровим рідкокристалічним дисплеєм, на якому відображається вся необхідна інформація. Світлова індикація забезпечує гарну видимість навіть при слабкому освітленні. Захистити прилад від перевантажень допоможе вбудована система безпеки, яка повідомить про перевищення допустимого навантаження. Для економічного витрачання елементів живлення передбачено автоматичне вимкнення ваг після закінчення зважування. Процедура визначення ваги хворого складалась з наступних етапів. Хворому запропоновано звільнити сечовий міхур і кишечник, зняти верхній одяг і взуття. Дослідник мив руки з милом, висушував рушником. Проводилась перевірка роботи вагів дотиком пальця. На ваги була постелена чиста серветка. Пацієнт ставав на середину основи вагів обличчям до дисплею, на якому впродовж 3-5 секунд відображалась маса тіла хворого з точністю до 100 г. Хворий зходив з основи вагів. Вираховувалась середня маса одягу хворого із загальної маси. Пацієнта повідомляли про масу його тіла. Отриманий результат був занесений до відповідного дослідницького документу. Здійснювалась дезінфекція медичних вагів.

З метою оцінити ступінь відповідності маси тіла хворого та її зросту, й тим самим, непрямо оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною, надмірною (ожирінням) на підставі отриманих під час вимірювання даних зросту та маси тіла для чоловіків і жінок від 20 до 65 років індекс маси тіла розраховували за формулою: зріст в метрах звести до квадрату, потім масу тіла в кілограмах розділити на зріст в метрах, зведених в квадрат, отримане значення буде очікуваним індексом маси тіла (норма для чоловіків 19-25, для жінок 19-24):

$$I = \frac{m}{h^2},$$

де: m — маса тіла в кілограмах, h — зріст в метрах, вимірюється в $\text{кг}/\text{м}^2$.

За значенням індексу маси популяцію поділяють на кілька категорій:

Недостатня маса < 18,5; норма 18,5 - 24,9; надлишкова маса > 25,0; передожиріння (гладкість) 25,0 - 29,9; ожиріння I ступеня 30,0 - 34,9; ожиріння II ступеня 35,0 - 39,9; ожиріння III ступеня > 40,0.

Ступінь жировідкладення (товщину підшкірної жирової клітковини) вимірювали за допомогою пластикового каліперу, що має діапазон вимірів до 70 мм, ціна поділки 2 мм.

Жирова складка, відтягнута трьома пальцями лівої руки, легко затискається тупими кінцями каліперу. Каліпер, утримується правою рукою, накладається на складку зверху вниз за пальцями лівої руки, після чого складка щільно затискається браншамі інструменту. Всі вимірювання проводяться зправа в чотирьох точках за допомогою пластикового циркуля, що складається з пластикової лінійки довжиною 26 см з міліметровими поділками з обох боків. Товщину жирової складки вимірюють : 1) на боковій стінці черевної області на рівні пупка, на 2-3 см праворуч від нього; 2) на задній поверхні плеча складка вимірюється при опущеній руці у верхній третині плеча в області тригладкого м'яза, ближче до її внутрішнього краю, складка береться вертикально; 3) на передній поверхні плеча складка вимірюється у верхній третині внутрішньої поверхні плеча, в області двоголової м'яза, складка береться вертикально; 4) під нижнім кутом лопатки складка вимірюється в косому напрямку (зверху вниз, зсередини назовні). Для отримання більш точного значення проводили два вимірювання кожної складки та оцінювали середню величину. Оцінювали товщину шкірно-жирової складки в см.

3.3. Спеціальні методи дослідження.

Всі спеціальні методи дослідження проводились на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувачка - кандидат фармацевтичних наук Іваненко Т.М.).

Дослідження вмісту γ -IFN у сироватці крові хворих проводилось за допомогою трьохстадійного «сендвіч» - варіанту твердофазного ІФА з

використанням моно- та поліклональних антитіл до γ -IFN людини. Використовувався автоматичний аналізатор Multiscan з доданими діагностичними наборами фірми "Вектор-Бест". Дослідження проводилось відповідно до наданих до тест систем інструкцій. Принцип цього методу полягає у наступному. У лунках планшету при додаванні досліджуваного зразку під час першої інкубації відбувалось зв'язування гамма-інтерферону з моноклональними антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. γ -IFN, що зв'язався, взаємодіє під час другої інкубації з біотинільованими поліклональними антитілами до гамма-інтерферону людини (кон'югат №1). На третій стадії біотин у складі кон'югату №1 взаємодіє із стрептавідином, кон'югованим з пероксидазою хрому (кон'югат №2). Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувалось фарбування розчину у лунках. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації γ -IFN у аналізованих пробах. Після вимірювання оптичної щільності розчину у лунках на підставі каліброваного графіку розраховувалась концентрація гамма-інтерферону у аналізованих зразках. Для реалізації цього методу вносилося до усіх лунок по 100 мкл розчину для розведення зразків. Вносилося у дублях, починаючи з верхніх лунок перших двох стрипів, по 100 мкл калібрувальних зразків 0; 20; 40; 200; 500 та 1000 пг/мл. У наступну пару лунок вносилося по 100 мкл контрольного зразку. До інших лунок вносилося по 100 мкл досліджуваних зразків. Час внесення зразків не був перевищений за 15-20 хв. при використанні усіх лунок планшету. Відрізались липку плівку необхідного розміру. Стрипи заклеювались плівкою та інкубувались при температурі 37 °C протягом 120 хв. у термостатованому шейкері з частотою 700 об/хв. За допомогою промивного пристрою промивались лунки планшету 5 разів розчином 1, чергуючи аспірацію та негайне заповнення лунок. До лунок планшету вносилося по 100 мкл кон'югату № 1. Стрипи закривались плівкою, поміщались до шейкеру. Інкубувались 60 хв. при температурі 37 °C, при 700 об/хв. Після закінчення інкубації промивався планшет 5 разів. До лунок планшету вносилося по 100

мкл кон'югату № 2. Стрипи закривались плівкою, поміщались до шейкеру. Інкубувались 30 хв. при температурі 37 °С, при 700 об/хв. Після закінчення інкубації промиваєся планшет 5 разів. Вносилося до усіх лунок по 100 мкл розчину ТМБ плюс. Планшет витримувався у захищеному від світла місці протягом 25 хв. при температурі 18-25 °С. Вносилося до усіх лунок по 100 мкл стоп-реагенту з тією ж швидкістю і у той самій послідовності, як і розчин тетраметилбензидину. Вимірялась оптична щільність за допомогою спектрофотометра у двохвильовому режимі: основний фільтр - 450 нм, референс-фільтр - у діапазоні 620-655 нм. Допускалося вимірювання тільки з фільтром 450 нм.

Показник **TNF- α** визначався за допомогою «сендвіч» варіанту твердофазного ІФА із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до TNF- α . На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубували у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках TNF- α зв'язувався з іммобілізованими антитілами. TNF- α , що зв'язався, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до TNF- α людини з біотином). На третій стадії кон'югат №1, що зв'язався, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрону). Кількість кон'югату № 2, що зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону - перекису водню та хромогену - тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна концентрації TNF- α , що міститься у зразку. Використовувався автоматичний аналізатор Multiscan з доданими діагностичними наборами «Вектор-Бест». Аналіз проводився згідно зі схемою, що наведена вище.

Визначення показника **IL-6** проводилось методом трьохстадійного «сендвіч»-варіанту твердофазного ІФА з використанням моно- та поліклональних антитіл до IL-6. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубували у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках IL-6 зв'язувався з іммобілізованими антитілами. IL-6, що зв'язався, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до IL-6 людини

з біотином). На третій стадії кон'югат №1, що зв'язався, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрону). Кількість кон'югату №2, що зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону - перекису водню та хромогену - тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна кількості ІЛ-6, що містився у зразку. Використовували діагностичні реагенти «Вектор-Бест».

Вміст **CRP** визначали методом, заснованим на одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного ІФА із застосуванням моноклональних антитіл до CRP. У лунках планшету при додаванні досліджуваного зразку та кон'югату, під час інкубації відбувалось зв'язування CRP із моноклональними антитілами до CRP, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок планшету, та кон'югатом моноклональних антитіл до CRP з пероксидазою хрону. Після видалення надлишку кон'югату, що не зв'язався, під час інкубації з розчином тетраметилбензидину плюс відбувалось фарбування розчину у лунках. Ступінь забарвлення була пропорційна концентрації CRP у аналізованих зразках. Після вимірювання величини оптичної щільності розчину у лунках на підставі каліброваного графіку розраховувалась концентрація CRP у аналізованих зразках. Використовували набір реагентів АТ «Вектор-Бест». Для реалізації цього методу вносили до відповідних лунок у дублях по 10 мкл кожного калібрувального зразку та по 10 мкл контрольного зразку. До інших лунок вносили у дублях по 10 мкл аналізованих зразків сироватки крові, попередньо розведених у 100 разів. Вносили до усіх лунок по 100 мкл кон'югату. Ретельно перемішували протягом 30 сек. на шейкері або за допомогою дозатора (5-6 кругових рухів, під час яких 3-4 рази набирали та спорожнили наконечник), уникаючи утворення піни. Планшет заклеювали плівкою та інкубували у термостаті при температурі 37 ± 1 °C протягом 45 хв. За допомогою промивного пристрою промивали лунки планшета 5 разів промивним розчином. Вносили до усіх лунок по 100 мкл розчину ТМБ плюс та інкубували у захищеному від світла місці протягом 25 хв. при температурі

від 18-25 °С. Вносили до усіх лунок з тією ж швидкістю і у тій самій послідовності, як і розчин тетраметилбензидину, по 100 мкл стоп-реагенту. Виміряли величину оптичної щільності розчинів у лунках стрипів на фотометрі вертикального сканування у двоххвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм та довжині хвилі порівняння у діапазоні 620-655 нм. Допускалось вимірювання при довжині хвилі 450 нм. Вимірювання проводилось через 2-3 хв. після зупинки реакції у один прийом в усіх використаних лунках планшету.

Визначення кількісного параметру **SM** проводилось турбідиметричним методом. Використовували реагенти ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Сутність методу полягала у наступному: при додаванні до сироватки крові розчину хлорної кислоти частина білкових речовин випадала в осад, а сіроглікоїди залишались в розчині, з якого осаджувались фосфорновольфрамовою кислотою. За ступенем помутніння реакційного розчину робили висновки про вміст сіроглікоїдів в сироватці крові людини. Аналіз проводили у відповідності зі схемою, для цього змішували розчини – 0,5 мл сироватки крові, 4,5 мл фізіологічного розчину, 2,5 мл робочого розчину хлорної кислоти, перемішували інтенсивним струшуванням або за допомогою скляної палички, витримували 10хв при кімнатній температурі (від плюс 18 до плюс 25 градусів Цельсія) і центрифугували 15 хв при 2500-4000 об/хв на загальноклінічній центрифугі. Змішували 5мл центрифугату та 1мл фосфорновольфрамової кислоти струшуванням, витримували 15хв при кімнатній температурі (від плюс 18 до плюс 25 градусів Цельсія) і вимірювали оптичну щільність проби проти холостої проби. З розчинів порівняння 1 і 2 готували ряд розведень за таблицею, які відповідають (1-15) одиницям помутніння за Shank та Hoagland (S-H). Стандартні розчини змішували у пробірці, ретельно струшували та відразу фотометрували проти дистильованої води. Вміст SM у дослідній сироватці визначали в одиницях помутніння (S-H), використовуючи дані калібрувального графіка.

3.4. Методи визначення імунологічних показників (CD4 Т-лімфоцитів) у периферійній крові обстежених хворих

Визначення імунологічних показників крові обстежених хворих проводили в клінічній, біохімічній лабораторії КНП ХОР «Обласний клінічний центр профілактики і боротьби зі СНІДом».

Біоматеріал (венозна кров) для дослідження забирали з ліктьової вени кількістю 5 мл у ранковій годині натщесерце.

Визначення відносної кількості імунологічних показників крові (CD4 Тлімфоцитів, клітинт/мкл) хворих проводилось на проточному цитофлюорометрі “BD FACSCoount” (США) з використанням тест-систем “BD FACS Count Reagent Kit” (США). Принципом методу було те, що у проточному цитометрі клітини крові розділяли за їх розміром (обсягом); після цього, додавали мічені барвником моноклональні антитіла, які у подальшому поєднувались з комплементарними їм CD4 рецепторами лімфоцитів/моноцитів та викликали зміну забарвлення робочого розчину, що визначалось флюориметрично. Дослідження проводилось відповідно до наданих інструкцій. До кожної тест-пробірки додавали 25 мкл специфічного кон'югованого антитіла, а до контрольної пробірки – 20 мкл відповідного негативного контролю. У тест-пробірку і контрольну пробірку вносилося 100 мкл зразка. Струшувалось на приладі та інкубувалось. Після інкубації протягом 15-20 хв при кімнатній температурі 18-25°C у захищеному від світла місті проводився лізис еритроцитів. Центрифугувалось протягом 5 хв при 150 g при кімнатній температурі і видалявся супернатант. Отриманий клітинний осад у кількості 3 мл з буфером ресуспендувався. Після центрифугування повторно видалявся супернатант за допомогою аспірації та ресуспендувався осад клітин з використанням буферних розчинів. Для перевірення лінійності фарбування, клітини позитивної лінії (HPBALL) і негативної лінії (DAUDI) змішувались у різних пропорціях так, щоб всі отримані суміші містили одне й теж кінцеве число клітин, а відношення числа позитивних клітин до числа

негативних клітин знаходилося в діапазоні від 0 до 100%. Аліквоти фарбувались відповідно з вищеописаною процедурою і обчислювались параметри лінійної регресії між очікуваними і спостережуваними значеннями.

Вищезазначені показники досліджувались один раз під час перебування хворого в стаціонарі. У процесі виконання роботи у хворих, що брали участь у дослідженні, вранці натщесерце стандартною голкою для виконання внутрішньовенних ін'єкцій забирали 5 мл цільної крові з кубітальної вени в одну стерильну пробірку. Таким чином, загальна кількість біологічного матеріалу (крові) складала не більше 5 мл (разом для усіх зазначених показників). Разом усі дослідження проводились з метою зменшення фізичної та психологічної травматизації пацієнта.

З метою проведення патоморфологічного дослідження легень вивчався аутопсійний матеріал померлих хворих за стандартною методикою. Протягом першої доби після летального наслідку з метою недопущення появи артефактів під час аутопсії був взятий зразок з найбільш показовим вогнищем ураження тканини легені померлого ВІЛ-інфікованого хворого з негоспітальною БП. З спеціально підготованого зразку готували зріз тканин, що був описаний у дослідженні.

3.5. Методи статистичної обробки отриманих даних

Статистичний аналіз отриманих даних проводили традиційними методами варіаційної та кореляційної статистики із використанням персонального комп'ютера з пакетом прикладних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation) та додатковим набором програм статистичного аналізу (Statistica 10.0 for Windows) [141].

Обчислювали середню величину ряду (M), похибку середньої арифметичної величини (m), середнє квадратичне відхилення (σ). Для визначення взаємозв'язків між показниками, що вивчалися був використаний коефіцієнт кореляції (r). Визначення достовірності відмінностей показників,

що мають розподіл, відмінний від нормального (малі вибірки), за допомогою тесту Манна-Уїтні відповідно з використанням модуля непараметричної статистики. Критичний рівень достовірності становив $p < 0,05$.

Визначення відмінності відносних величин частоти в незалежних вибірках за критерієм згоди χ^2 (хі-квадрат) К. Пірсона;

Для визначення взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, був використаний коефіцієнт кореляції (r).

Відмінності при $p \leq 0,05$ вважали статистично значущими [142].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА БП ТА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТБ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

4.1. Клініко-параклінічна характеристика перебігу БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ

Клінічна характеристика обстежених хворих залучала до себе: оцінку скарг на момент дослідження; детальний аналіз анамнестичних даних захворювання, у тому числі факторів (шлях) зараження; фізикальний огляд.

Було обстежено 150 хворих, з них 75 ВІЛ-інфікованих з БП і 75 пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Розподіл ВІЛ-інфікованих хворих з БП за віком і статтю наведено у табл. 4.1.1, дані якої свідчать, що переважна більшість пацієнтів - 58 (77,3 %) належить до вікової групи 18-44 років. За статевою ознакою в наведеній групі переважають чоловіки – 37 (49,3 %) порівняно з жінками - 22 (29,3 %). Вік хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції коливається від 22 до 64 (середній вік років).

Таблиця 4.1.1

Розподіл ВІЛ-інфікованих з БП осіб за віком і статтю, абс. ч. (%)

Стать	Вік, рр.								Усього	
	18–44		45–59		60-74		75-89			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Чоловіки	37	49,3	7	9,3	1	1,3	0	0	45	60
Жінки	22	29,3	7	9,3	1	1,3	0	0	30	40
Разом	59	78,6	14	18,6	2	2,7	0	0	75	100

Із наведених в таблиці 4.1.1 даних видно, що БП на тлі ВІЛ-інфекції найчастіше було діагностовано в групі хворих віком від 18 до 44 років - 59 (78,6 %). Середній вік в даній групі дорівнює $36,4 \pm 0,59$. За статевою ознакою в групі переважають чоловіки (37 - 49,3 %) порівняно з жінками (22 - 29,3 %).

Таблиця 4.1.2

Розподіл хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ за віком і статтю, абс. ч. (%)

Стать	Вік, pp.								Усього	
	18–44		45–59		60–74		75-89			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Чоловіки	35	46,7	17	22,7	1	1,3	0	0	53	70,7
Жінки	19	25,3	3	4	0	0	0	0	22	29,3
Разом	54	72	20	26,7	1	1,3	0	0	75	100

Із даних таблиці 4.1.2 видно, що ТБ при ВІЛ-інфекції найчастіше було діагностовано в групі хворих віком від 18 до 44 років - 54 (72 %). Середній вік в даній групі дорівнює $37,8 \pm 0,92$. За статевою ознакою в групі переважають чоловіки (35 - 46,7 %) порівняно з жінками (19 - 25,3 %).

Таким чином, у пацієнтів обох груп переважала вікова категорія від 18 до 44 років: 59 (78,6 %) ВІЛ-інфікованих осіб з БП та 54 (72 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. За статевою ознакою серед ВІЛ-інфікованих з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважали чоловіки – 45 (60 %) і 53 (70,7 %) відповідно.

Проаналізувавши шляхи інфікування, наявність у минулому періоду вживання наркотичних речовин парентеральним шляхом відмічали 41 (54,7 %) ВІЛ-інфіковані особи з БП та 34 (45,3 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ; 34 (45,3 %) ВІЛ-інфіковані особи з БП та 41 (54,7 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ - мали незахищені статеві стосунки у минулому.

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ достовірно частіше

спостерігався статевий шлях інфікування, тоді як серед ВІЛ-інфікованих осіб з БП достовірно частіше реєструвався парентеральний шлях інфікування порівняно з хворими на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ($p < 0,001$).

З'ясувавши анамнез життя було встановлено, що патологію з боку системи травлення мали 38 (50,7 %) хворих на ВІЛ/БП та 29 (38,7 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Серед хворих на ВІЛ/БП найчастіше реєструвався хронічний вірусний гепатит - 35 (46,7 %), з них у 8 (10,7 %) випадках в поєднанні з хронічним холециститом та панкреатитом, у 3 (4 %) випадках в поєднанні з хронічним холециститом, у 2 (2,7 %) - з хронічним панкреатитом, хронічний холецистит з панкреатитом підтверджений у 2 (2,7 %) пацієнтів; хронічний холецистит – 1 (1,3 %). Переважаючою патологією серед хворих на ВІЛ/ТБ був хронічний вірусний гепатит, який реєструвався у 27 (36 %) хворих, в поєднанні з хронічним холециститом 3 (4 %) хворих, хронічний панкреатит - 1 (1,3 %) хворий. Енцефалопатія змішаного генезу реєструвалась у 10 (13,3 %) хворих на ВІЛ/БП та 2 (2,7 %) на ВІЛ/ТБ. У 7 (9,3 %) хворих на ВІЛ/БП та 4 (5,3 %) на ВІЛ/ТБ була діагностована нефропатія. У 1 (1,3 %) ВІЛ-інфікованої особи з БП в анамнезі траплялась кардіопатія.

Було проаналізовано клінічну картину ураження легень у 150 хворих з ураженням легень на тлі ВІЛ-інфекції, з яких 75 хворих з БП на тлі ВІЛ-інфекції, 75 хворих з вперше діагностованим ТБ легень на тлі ВІЛ-інфекції.

Згідно з анамнестичними даними, що були отримані під час проведення дослідження, хворі обох груп мали відмінності в тривалості захворювання перед госпіталізацією до стаціонару. Хворі на ВІЛ/БП мали терміни захворювання від 2-х до 21 дня, з яких до 10 днів - 42 (56 %) особи, більше 10 днів - 33 (44 %) особи; в групі хворих на ВІЛ/ТБ терміни захворювання склали від 1 до 12 місяців, а саме 1 місяць - 12 (16 %) хворих, > 1 місяця - 63 (84 %) пацієнта.

Всі хворі обох груп, що увійшли до дослідження, мали середній ступінь важкості перебігу ураження легень, що встановлювався за критеріями шкали CRB-65 (на основі рекомендацій BTS 2009 і NICE 2014), рекомендованими

Адаптованою клінічною настановою, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» [139].

У групі хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ спостерігалось поєднання клінічних симптомів, що характерні для легеневої патології і клінічних ознак ВІЛ-інфекції, а саме: генералізована лімфаденопатія, зниження маси тіла, ураження шкіри та слизових оболонок тощо.

Особливості клінічних симптомів у ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ легень) наведено в табл. 4.1.3

Таблиця 4.1.3

Основні клінічні симптоми у хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ легень), (абс, %)

Симптоми	Вид патології			
	ВІЛ/БП (n=75)		ВІЛ/ТБ (n=75)	
	Абс.	%	Абс.	%
Інтоксикаційний синдром				
Загальна слабкість	75	100	75	100
Зниження працездатності	75	100	75	100
Зниження апетиту	73	97,3	36**	48
Нудота	3	4	17***	22,7
Блідість шкіри	55	73,3	55	73,3
Зниження тургору шкіри	1	1,3	2	2,7
Зниження еластичності шкіри	1	1,3	0	0
Сонливість	6	8	7	9,3
Втомлюваність	75	100	75	100
Головний біль	12	16	31***	41,3
Сухість у роті	49	65,3	49	65,3
Зниження ваги	75	100	75	100
Зниження концентрації уваги	1	1,3	5*	6,7
Запаморочення	40	53,3	33	44
Підвищена дратівливість	0	0	10	13,3

Продовж. табл. 4.1.3

Астено-вегетативний синдром				
Загальна слабкість	75	100	75	100
Гіпотонія	53	70,7	50	66,7
Гіпертонія	1	1,3	1	1,3
	22	29,3	29	38,7
Пітливість	7	9,3	34***	45,3
Лімфаденопатія				
Збільшення лімфатичних вузлів	35	46,7	55*	73,3
Синдром загальних запальних змін				
Підвищення температури тіла	71	94,7	74	98,7
Синдром запальних змін легеневої тканини				
Кашель	67	89,3	31**	41,3
Мокротиння	37	49,3	45	60
Задишка	39	52	27*	36
Біль у грудній клітині	19	25,3	4***	5,3
Кровохаркання	3	4	5	6,7
Зниження сатурації крові	13	17,3	10	13,3
Тахіпноє	26	34,7	20	26,7
Скорочення легеневого звуку	64	85,3	51*	68
Хрипи	13	17,3	8	10,7
Крепітація	4	5,3	1	1,3
Ослаблення легеневого звуку	70	93,3	58*	77,3
Гепатолієнальний синдром				
Гепатоспленомегалія	12	16	29**	38,7
Гепатомегалія	57	76	45*	60

Примітка: за наявності достовірних відмінностей від показників: хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Як свідчать дані табл. 4.1.3 ознаки інтоксикаційного синдрому, а саме: загальна слабкість та втомлюваність, зниження працездатності та зниження ваги відмічалось у хворих обох груп. Зниження апетиту переважало у хворих на ВІЛ/БП 73 (97,3 %), тоді як серед хворих на ВІЛ/ТБ цей симптом спостерігався з значно меншою частотою - у 36 (48 %) хворих. Нудота була всього лише у 3 (4 %) хворих на ВІЛ/БП та зустрічалась в 17 (22,7 %) випадках при ВІЛ/ТБ. Головний біль без чіткої локалізації турбував 12 (16 %) хворих на ВІЛ/БП та 31(41,3 %) хворого на ВІЛ/ТБ. Зниження тургору тканин

зустрічалось в 1 (1,3 %) випадку при ВІЛ/БП та в 2 (2,7 %) при ВІЛ/ТБ. Еластичність тканин зменшувалась лише у 1 (1,3 %) хворого на ВІЛ/БП. Сонливість відмічали 6 (8 %) хворих на ВІЛ/БП та 7 (9,3 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Сухість у роті зустрічалась з однаковою частотою в обох групах: 49 хворих на ВІЛ/БП та 49 (65,3 %) на ВІЛ/ТБ. Зниження концентрації уваги фіксувалось у 1 (1,3 %) хворого з ВІЛ/БП та у 5 (6,7 %) на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Підвищена дратівливість фіксувалась лише в групі хворих на ВІЛ/ТБ у 10 (13,3 %) пацієнтів.

Синдром запальних змін легеневої тканини спостерігався у всіх хворих основної групи та групи порівняння. Кашель протягом дня з деяким підсиленням в вечірній час турбував 67 (89,3 %) хворих на ВІЛ/БП та 31 (41,3 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Під час кашлю мокротиння виділялось у 37 (49,3 %) хворих на ВІЛ/БП та у 45 (60 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Відмічалась задишка змішаного характеру у 39 (52 %) хворих на ВІЛ/БП та у 27 (36 %) на ВІЛ/ТБ. Кашель супроводжувався болем у грудній клітині у 19 (25,3 %) пацієнтів з ВІЛ/БП та у 4 (5,3 %) з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Кровохаркання було рідким симптомом та зустрічалось лише у 3 (4 %) пацієнтів на ВІЛ/БП та у 5 (6,7 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Зниження сатурації відзначалось у 13 (17,3 %) хворих основної групи та у 10 (13,3 %) хворих групи порівняння. Тахіпное спостерігалось у 26 (34,7 %) пацієнтів з ВІЛ/БП та 20 (26,7 %) з ВІЛ/ТБ. Скорочення легеневого звуку під час обстеження виявлено у 64 (85,3 %) хворих на ВІЛ/БП та у 51 (68 %) хворого на ВІЛ/ТБ. Хрипи аускультативно в легенях визначались 13 (17,3 %) пацієнтів з ВІЛ/БП та 8 (10,7 %) з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Крепітацію визначили у 4 (5,3 %) хворих на ВІЛ/БП та у 1 (1,3 %) на ВІЛ/ТБ. Ослаблення легеневого звуку відмічалось у 70 (93,3 %) хворих на ВІЛ/БП та у 58 (77,3 %) хворих на ВІЛ/ТБ.

Синдром загальних запальних змін відзначався у 71 (94,7 %) хворих на ВІЛ/БП та у 74 (98,7 %) хворих на ВІЛ/ТБ, при чому підвищення температури тіла до фебрильних значень частіше спостерігалось у хворих на ВІЛ/БП - 70

(93,3 %), а у хворих на ВІЛ/ТБ температура частіше підвищувалась до субфебрильних значень - 65 (86,7 %).

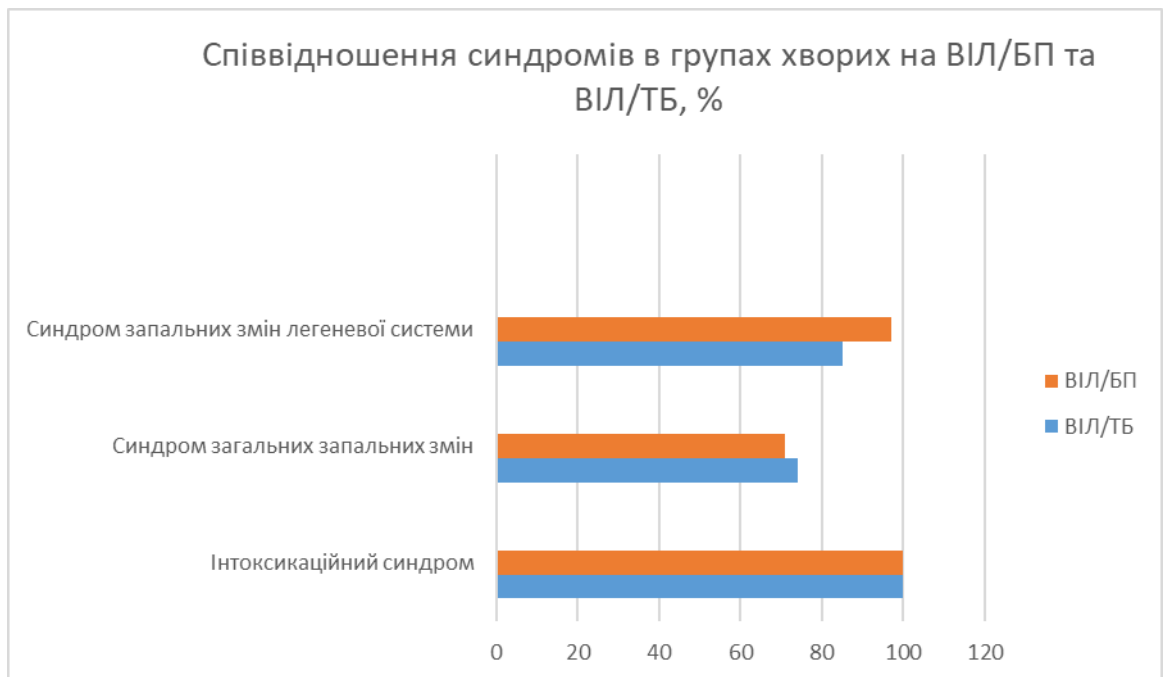


Рис. 4.1.1 Співвідношення основних синдромів в обох групах хворих, %

З даних рис.4.1.1 видно, що в групі хворих на ВІЛ/БП синдром запальних змін є більш вираженим, порівняно з групою ВІЛ/ТБ, однак в групі ВІЛ/ТБ, порівняно в ВІЛ/БП інтоксикаційний синдром був інтенсивнішим за проявами.

Під час перебігу хвороби у хворих обох груп спостерігались такі ознаки астено-вегетативного синдрому, як коливання рівня артеріального тиску: гіпотонія відмічалась у 53 (70,7 %) хворих на ВІЛ/БП та у 50 (66,7 %) хворих з ВІЛ/ТБ; гіпертонія зустрічалась дуже рідко - по одному випадку в кожній групі (1,3 %). Тахікардія реєструвалась у 22 (29,3 %) хворих на ВІЛ/БП та у 29 (38,7 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Пітливість частіше зустрічалась в групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ - 34 (45,3 %), проти 7 (9,3 %) випадків в групі хворих на ВІЛ/БП.

Збільшення лімфатичних вузлів спостерігалось в обох групах: у 35 (46,7 %) хворих на ВІЛ/БП та у 55 (73,3 %) хворих на ВІЛ/ТБ.

У хворих на ВІЛ/БП гепатомегалія зустрічалась частіше, у 57 (76 %) випадках, ніж в групі ВІЛ/ТБ - 45 (60 %) випадків. Гепатоспленомегалія відзначалась частіше в групі хворих на ВІЛ/ТБ - 29 (38,7 %) пацієнтів, тоді як в групі на ВІЛ/БП - 12 (16 %).

Висновки

Таким чином, у пацієнтів обох груп переважала вікова категорія від 18 до 44 років: 37 (49,3 %) ВІЛ-інфікованих осіб з БП та 35 (46,7 %) хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. За статевою ознакою серед ВІЛ-інфікованих з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважали чоловіки - 45 (60 %) і 53 (70,7 %) відповідно. В групі хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ ми можемо простежити наявність різниці у періоді розвитку захворювання. Хворі на ВІЛ/БП мали терміни захворювання від 2-х до 21 дня, з яких до 10 днів - 42 (56 %) особи, більше 10 днів - 33 (44 %) особи; в групі хворих на ВІЛ/ТБ терміни захворювання склали від 1 до 12 місяців, а саме 1 місяць-12 (16 %) хворих, > 1 місяця - 63 (84 %) пацієнта. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ достовірно частіше спостерігався статевий шлях інфікування, тоді як серед ВІЛ-інфікованих осіб з БП достовірно частіше реєструвався парентеральний шлях інфікування, порівняно з хворими на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ($p < 0,001$). Аналізуючи клінічну картину ураження легеневої системи при БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ ми можемо бачити суттєву подібність клінічної картини у групах ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ за практично усіма синдромами, однак синдром запальних змін легеневої системи був більш вираженим в групі хворих на ВІЛ/БП ($p < 0,05$), проти інтоксикаційного синдрому, що незначно переважав в групі хворих на ВІЛ/ТБ ($p < 0,05$).

4.2. Клініко-параклінічна характеристика перебігу БП у ВІЛ-позитивних осіб та ко-інфекції ВІЛ/ТБ в залежності від рівня CD4 Т-лімфоцитів

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з БП при рівні CD4 лімфоцитів > 200 клітин/мкл.

До групи хворих на ВІЛ/БП з рівнем CD4 Т-лімфоцитів > 200 клітин/мкл ввійшли 29 (36,7 %) хворих, віком від 26 до 60 років, середній вік склав $39,1 \pm 0,86$, серед яких 14 (48,3 %) чоловіків та 15 (51,7 %) жінок. Хворі з досліджуваної підгрупи АРТ не отримували. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій, частіше, у вигляді рецидивуючого кандидозу слизової ротової порожнини (100 %), дефіцитної анемії 16 (55,2 %). Середнє значення кількості CD4 Т-лімфоцитів $474,3 \pm 41,9$ клітин/мкл, середній рівень ВН склав 199836,8 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась однобічне ураження легень 17 випадків - 58,6 %. Клінічні симптоми були типовими, виражений інтоксикаційний синдром, синдром запальних змін легеневої системи та синдром загальних запальних змін. При бактеріологічному дослідження мокротиння етіологія пневмонії була підтверджена у 9 випадках (31 %).

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з БП при рівні CD4 Т-лімфоцитів >50 клітин/мкл - < 200 клітин/мкл.

До групи пацієнтів на ВІЛ/БП з рівнем CD4 Т-лімфоцитів > 50 клітин/мкл - < 200 клітин/мкл ввійшли 22 (29,3 %) хворих, віком від 22 до 64 років, середній вік склав $41,18 \pm 2,1$ років, серед яких 14 (63,6 %) чоловіків і 8 (36,4 %) жінок. АРТ хворі не отримували. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, серед яких були рецидивуючий кандидоз слизової ротової порожнини (100 %), у 17 (77,3 %) дефіцитна анемія, прояви синдрому виснаження (100 %), хронічна HCV-інфекція в стадії мінімальної активності у 9 (40,9 %) хворих, у 3 (13,6 %) хронічний холецистит. Середнє значення кількості CD4+ лімфоцитів $108,23 \pm 10,5$ клітин/мкл, середній рівень ВН склав 895693,2 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась двобічне ураження легень 12 випадків – 54,5 %. Збудник з мокротиння був виділений у 6,4 %. Клінічні симптоми були типовими, але

інтенсивнішим за проявами був інтоксикаційний синдром та синдром запальних змін легеневої системи.

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з БП при рівні CD4 Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл

До групи пацієнтів на ВІЛ/БП з рівнем CD4 Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл ввійшли 26 (34,7 %) хворих, віком від 28 до 55 років, середній вік склав $39,5 \pm 1,4$ років, серед яких 19 (73,1 %) чоловіків і 7 (26,9 %) жінок. Хворі на ВІЛ/БП АРТ не отримували. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, серед яких були рецидивуючий кандидоз слизової ротової порожнини (100 %), у 26 (100 %) дефіцитна анемія, прояви синдрому виснаження (100 %), хронічна HCV-інфекція в стадії мінімальної активності у 10 (38,5 %) хворих, у 5 (19,2 %) хронічний холецистит, хронічний панкреатит 5 (19,2 %), енцефалопатія - 5 (19,2 %), кардіоміопатія у 3 (11,5 %), нефропатія - 5 (19,2 %). Середнє значення кількості CD4+ лімфоцитів $22 \pm 3,7$ клітин/мкл, середній рівень ВН склав 1557497,8 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась двобічне ураження легень 12 випадків – 46,2 %, з яких 5 були з ознаками ексудативного плевриту та 2 з симптомами сепсису. Збудник виділений з мокротиння у 3,9 %. Клінічні симптоми були типовими, але вираженою був інтоксикаційний синдром та синдром запальних змін легеневої тканини.

Висновки. Таким чином, по мірі поглиблення імунодефіциту та зростання ВН ВІЛ в крові хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції ми можемо простежити, що при зниженні кількості CD4 Т-лімфоцитів збільшувалась кількість випадків опортуністичних інфекцій у пацієнтів, які в свою чергу поглиблювали імуносупресію та сприяли поширенню бактерійної інфекції в організмі пацієнта, створюючи умови до виникнення генералізованих форм.

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ при рівні CD4 Т-лімфоцитів > 200 клітин/мкл.

До групи хворих на ВІЛ/ТБ з рівнем CD4 Т-лімфоцитів > 200 клітин/мкл ввійшли 19 (25,3 %) хворих, віком від 30 до 60 років, середній вік склав $40,84 \pm 1,98$, серед яких 14 (73,7 %) чоловіків та 5 (26,3 %) жінок. Хворі з досліджуваної підгрупи АРТ не отримували. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій, частіше, у вигляді рецидивуючого кандидозу слизової ротової порожнини (100 %), дефіцитної анемії 16 (84 %). Середнє значення кількості CD4 Т-лімфоцитів $343 \pm 37,6$ клітин/мкл, середній рівень ВН склав 274250 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась рентгенологічне підтвердження інфільтративної форми туберкульозу - 10 (52,6 %), однобічне ураження легень 4 випадків - 21 %, двобічне (26,4 %). Клінічні симптоми були типовими. При бактеріоскопічному дослідженні мокротиння етіологія ураження легень була підтверджена у 10 випадках (52,6 %) виділенням *Mycobacterium tuberculosis*.

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ при рівні CD4 Т-лімфоцитів >50 клітин/мкл - < 200 клітин/мкл.

До групи пацієнтів на ВІЛ/ТБ з рівнем CD4 Т-лімфоцитів >50 клітин/мкл - < 200 клітин/мкл ввійшли 26 (49,3 %) хворих, віком від 30 до 53 років, середній вік склав $40,43 \pm 1,3$ років, серед яких 17 (62,9 %) чоловіків і 10 (36,4 %) жінок. АРТ на момент дослідження не отримував жоден хворий. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, серед яких були рецидивуючий кандидоз слизової ротової порожнини (100 %), у 30 (81 %) дефіцитна анемія, прояви синдрому виснаження (100 %), хронічна HCV-інфекція в стадії мінімальної активності у 19 (51,3 %) хворих, у 5 (13,5 %) хронічний холецистит. Середнє значення кількості CD4 Т-лімфоцитів $99,16 \pm 7$

клітин/мкл, середній рівень ВН склав 1310702 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась двобічне ураження легень 14 випадків - 51,8 %, з них 3 (11,1 %) випадки з плевритами, 13 - одностороннього ураження. Клінічні симптоми були типовими, але інтенсивнішим за проявами був інтоксикаційний синдром. Етіологію ураження легень підтвердили у 50 %.

Клініко-параклінічна характеристика ВІЛ-позитивних осіб з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ при рівні CD4 Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл

До групи пацієнтів на ВІЛ/ТБ з рівнем CD4 Т-лімфоцитів < 50 клітин/мкл ввійшли 20 (26,6 %) хворих, віком від 30 до 60 років, середній вік склав $39,95 \pm 1,7$ років, серед яких 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок. При проведенні дослідження АРТ хворі не отримували. Всі мали прояви опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, серед яких були рецидивуючий кандидоз слизової ротової порожнини (100 %), у 20 (100 %) дефіцитна анемія, прояви синдрому виснаження (100 %), хронічна HCV-інфекція в стадії мінімальної активності у 18 (40 %) хворих, у 5 (19,2 %) хронічний холецистит, хронічний панкреатит 5 (15 %), енцефалопатія - 5 (15 %), кардіоміопатія у 3 (12 %), нефропатія - 5 (15 %). Середнє значення кількості CD4 Т-лімфоцитів $43,7 \pm 14,8$ клітин/мкл, середній рівень ВН склав 1687926,25 РНКкоп/мл. За даними рентгенограми в цій групі хворих частіше зустрічалась випадки рентгенологічно підтвердженого ТБ, дисемінованої та міліарної форм (8; 40 %), із залученням внутрішньогрудних лімфовузлів (7; 35 %) та з ознаками ексудативного плевриту (5; 25 %). Клінічні симптоми були типовими, але значно вираженим був інтоксикаційний синдром. Етіологія захворювання методом бактеріоскопії підтверджувалась рідше (5; 15 %), більше значення мали інструментальні дослідження.

Висновки.

Таким чином, по мірі зменшення рівня CD4 Т-лімфоцитів та зростання рівня ВІЛ ВІЛ в крові хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ми можемо простежити, що зростає спектр опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань у пацієнтів, які в свою чергу поглиблювали імунодефіцит та сприяли поширенню туберкульозної інфекції в організмі пацієнта, створюючи умови до виникнення генералізованих форм.

4.3. Патологоанатомічна характеристика БП, викликаної *Staphylococcus aureus*, на тлі ВІЛ-інфекції

Діагноз: ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія. Негоспітальна двобічна субтотальна пневмонія, з мокроти виділений збудник *Staphylococcus aureus*, 4 клінічна група, ДН II-III ст., НК I-II, важкий перебіг

У гістологічних препаратах відзначався зливний характер ураження легеневої тканини. Ексудат в альвеолах за складом був різноманітним: зустрічалися ділянки фібринозно-гнійного, гнійно-геморагічного ексудату, вогнища нагноєння, некрозу (рис. 4.3.1), а також внутрішньоальвеолярних крововиливів (рис.4.3.2).

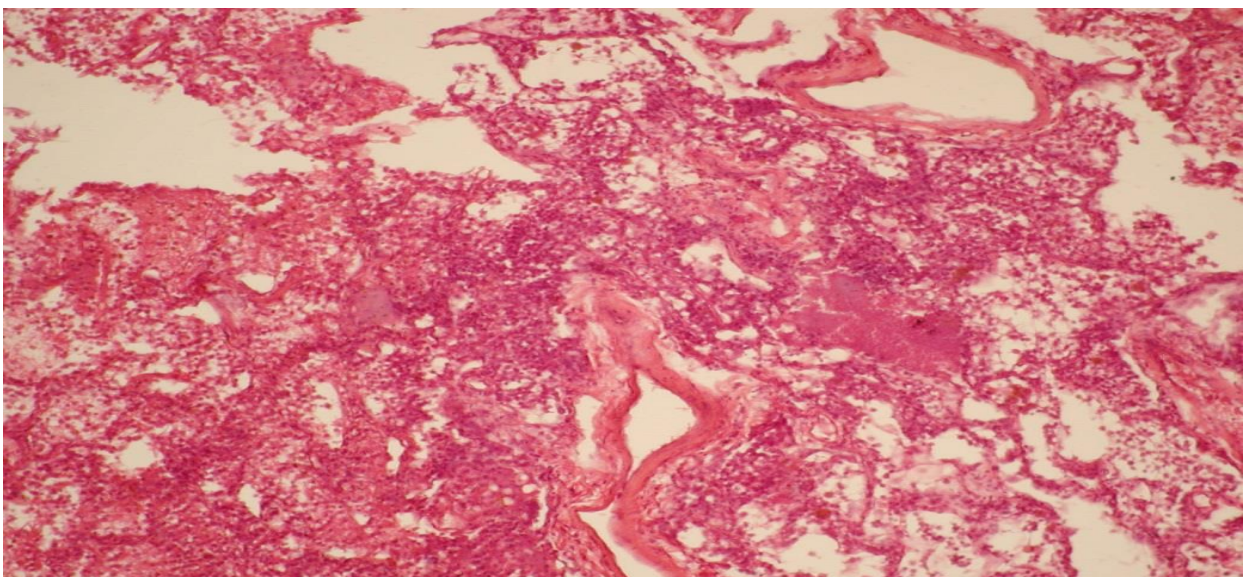


Рис. 4.3.1. Зливний характер ураження легеневої тканини з фібринозно-гнійним ексудатом у просвітах альвеол, осередки нагноєння та некрозу.

Стафілококова бронхопневмонія. Забарвлення гематоксиліном та еозином.
×100

Некроз був наслідком токсичної дії на тканину золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*). При цьому самого збудника було небагато, він розташовувався переважно в цитоплазмі лейкоцитів і макрофагів, що свідчило про процес фагоцитозу (рис. 3). Внаслідок цього візуалізувати стафілокок у гістологічних препаратах було важко.

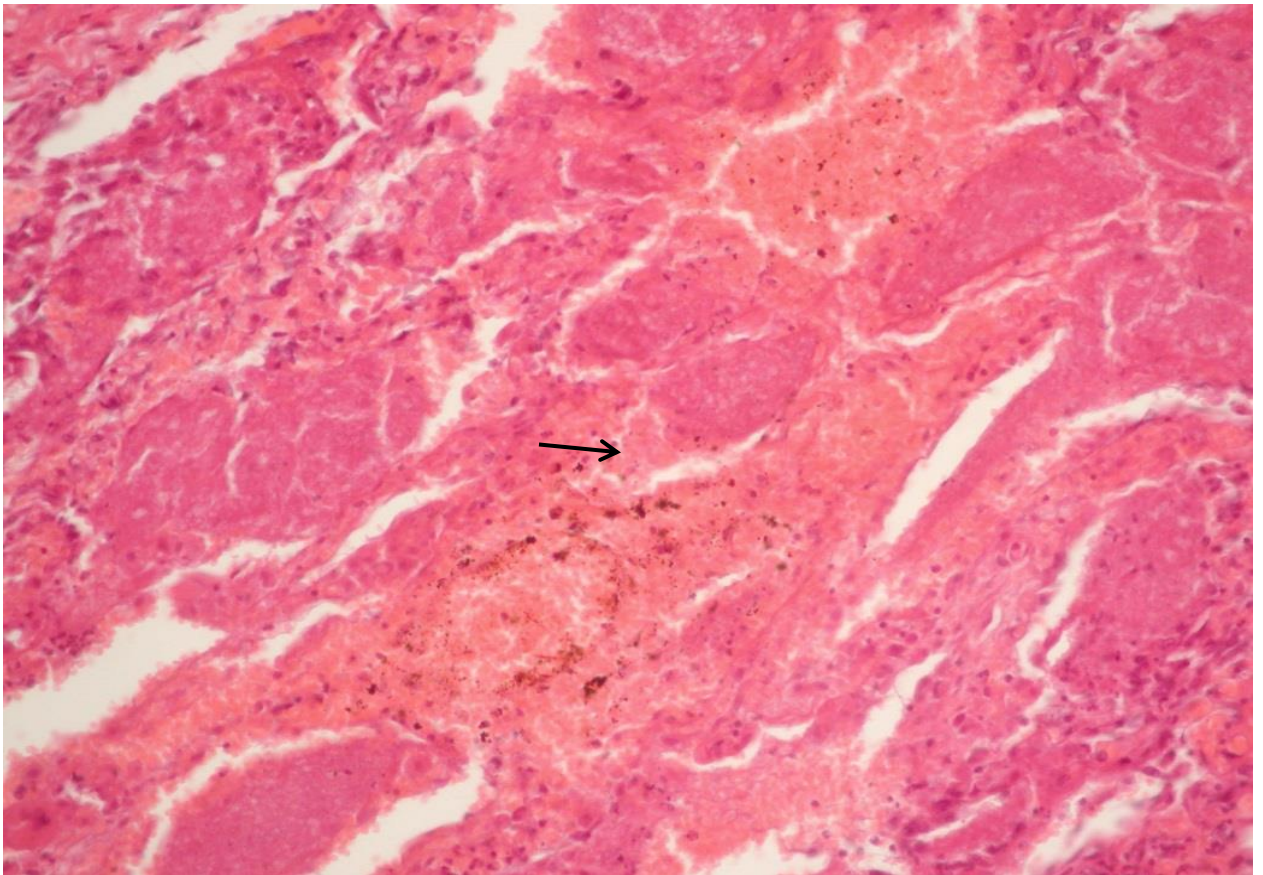


Рис. 4.3.2. Вогнища внутрішньоальвеолярних крововиливів на тлі зливної бронхопневмонії. Стафілококова бронхопневмонія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

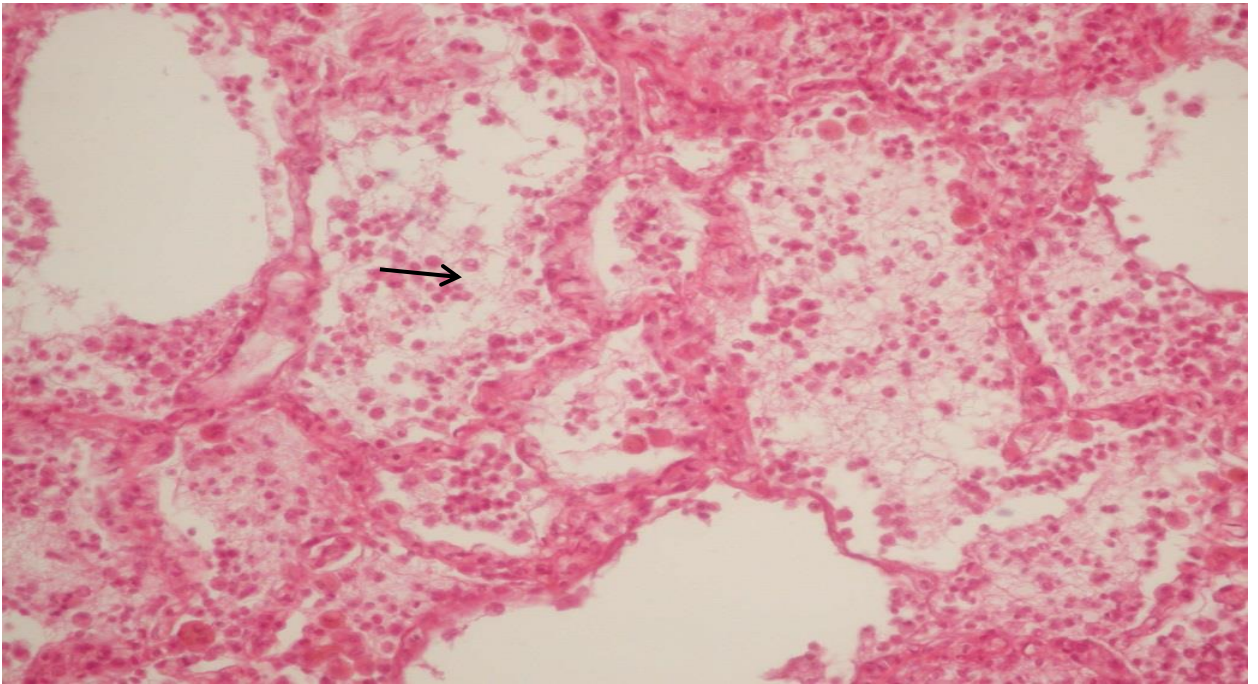


Рис. 4.3.3 В альвеолах фібринозно-гнійний ексудат зі значною домішкою фагоцитуючих макрофагів. Стафілококова бронхопневмонія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

Для стафілокової пневмонії характерні важкі деструктивно-гнійні процеси з формуванням гострих абсцесів (рис. 4.3.4).

Наслідком гемодинамічних та гемореологічних порушень було виражене повнокрів'я судин, поширені стази та тромбоз.

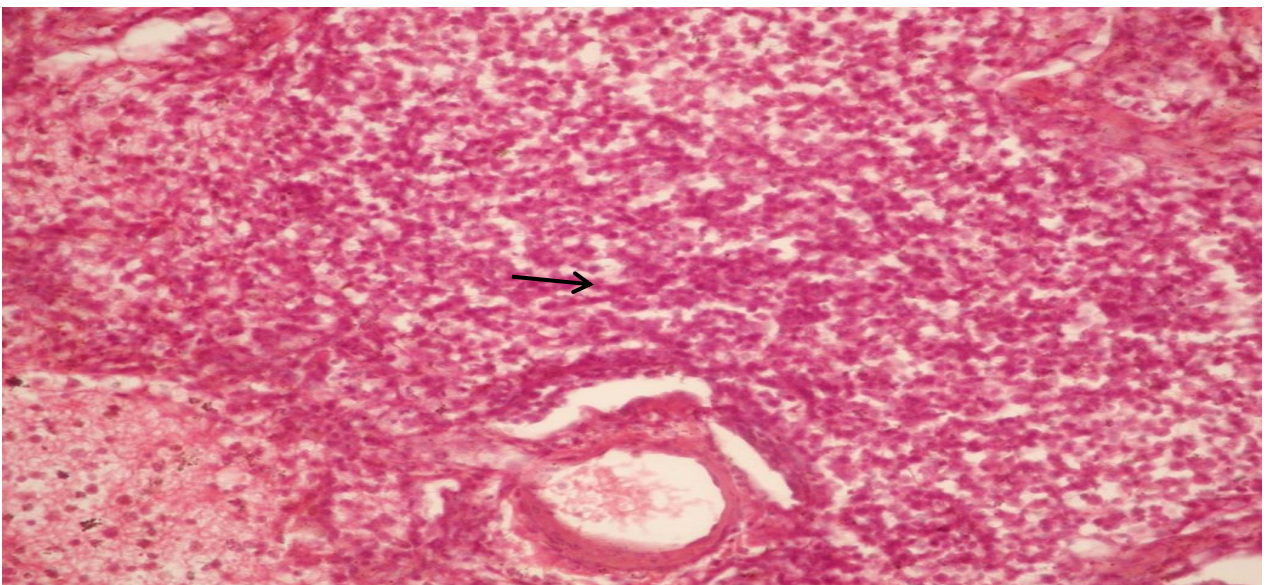


Рис. 4.3.4 Гострий абсцес. Стафілококова бронхопневмонія. Стафілококова бронхопневмонія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×200

У бронхах спостерігалася картина гнійного панбронхіту зі скупченням у їх просвітах фібринозно-гнійного ексудату та десквамованого респіраторного епітелію (рис. 4.3.5).

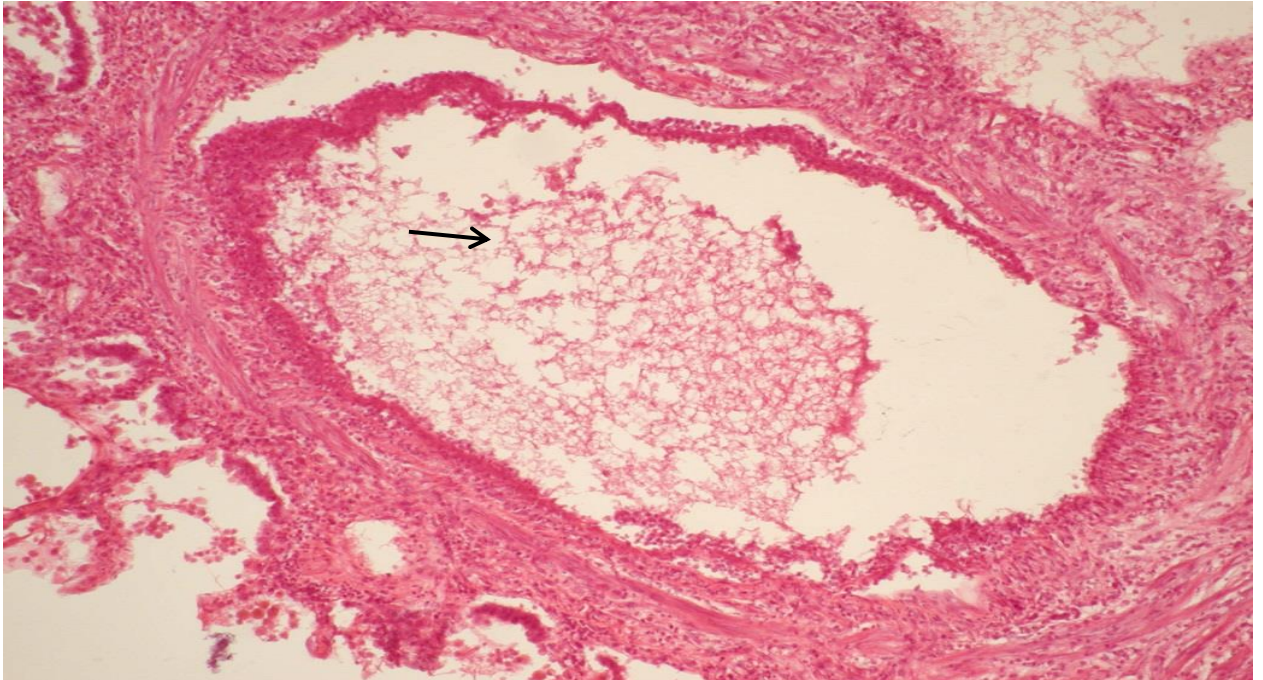


Рис. 4.3.5. Гнійний панбронхіт із скупченням у просвіті бронха фібринозно-гнійного ексудату та десквамованого респіраторного епітелію. Стафілококова бронхопневмонія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Резюме. Таким чином, стафілококова пневмонія мала характер зливної вогнищевої гнійної, фібринозно-гнійної та частково геморагічної у поєднанні з фібринозно-гнійним панбронхітом; так само пневмонія мала схильність до некрозів та абсцедування.

2. Діагноз: ВІЛ-інфекція, 4 клінічна стадія. Негоспітальна двобічна нижньодольова пневмонія, з мокроти виділений збудник *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*, 4 клінічна група, ДН II-III ст., НК I-II, період розпалу, тяжкий перебіг

У гістологічних препаратах легень *Candida* (псевдоміцелій) визначалися у нитчастій формі. Нитки псевдоміцелію тонкі, довгі чи короткі, вигнуті (рис. 4.3.6, рис. 4.3.7). Мікроби-асоціанти (стафілококи) у гістологічних препаратах не виявляли. Запальний компонент мав зливний характер, вражав як легеневу паренхіму, і бронхіальне дерево, судини. Характерним був розвиток вогнищевої пневмонії з альвеолярним ексудатом, що містить нейтрофільні лейкоцити, альвеолярні макрофаги та фібрин.

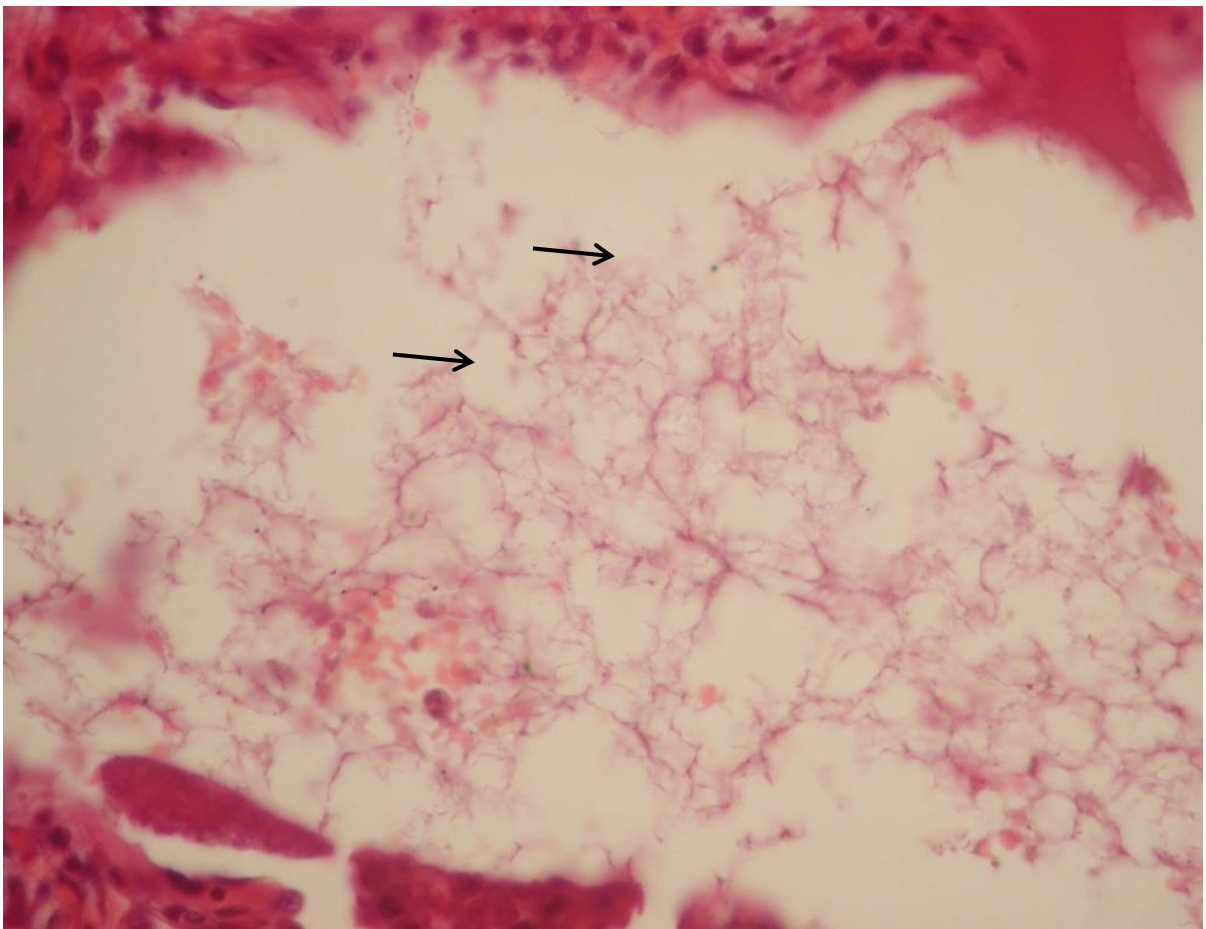


Рис. 4.3.6. *Candida* (псевдоміцелій) у вигляді нитчастої форми в легеневій тканині (стрілка). Поєднана стафілококова та кандидозна інфекція легень. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

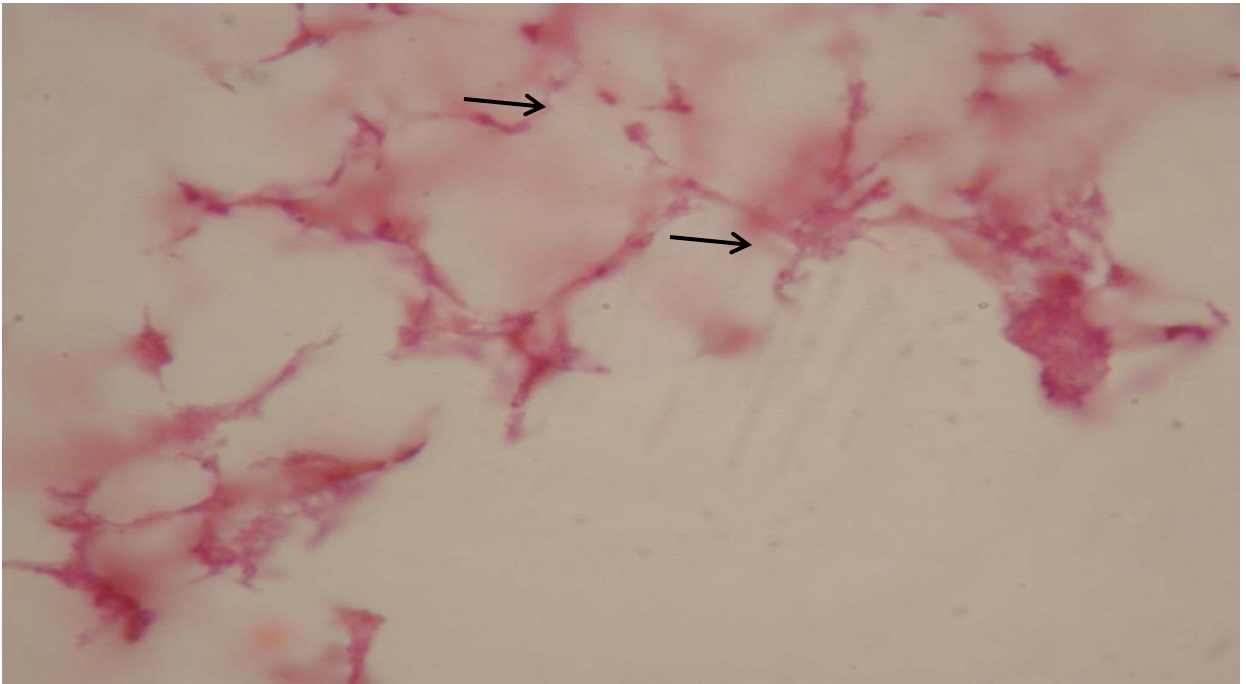


Рис. 4.3.7. *Candida* (псевдоміцелій) у вигляді нитчастої форми в легеневій тканині (стрілки). Поєднана стафілококова та кандидозна інфекція легень. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 1000$

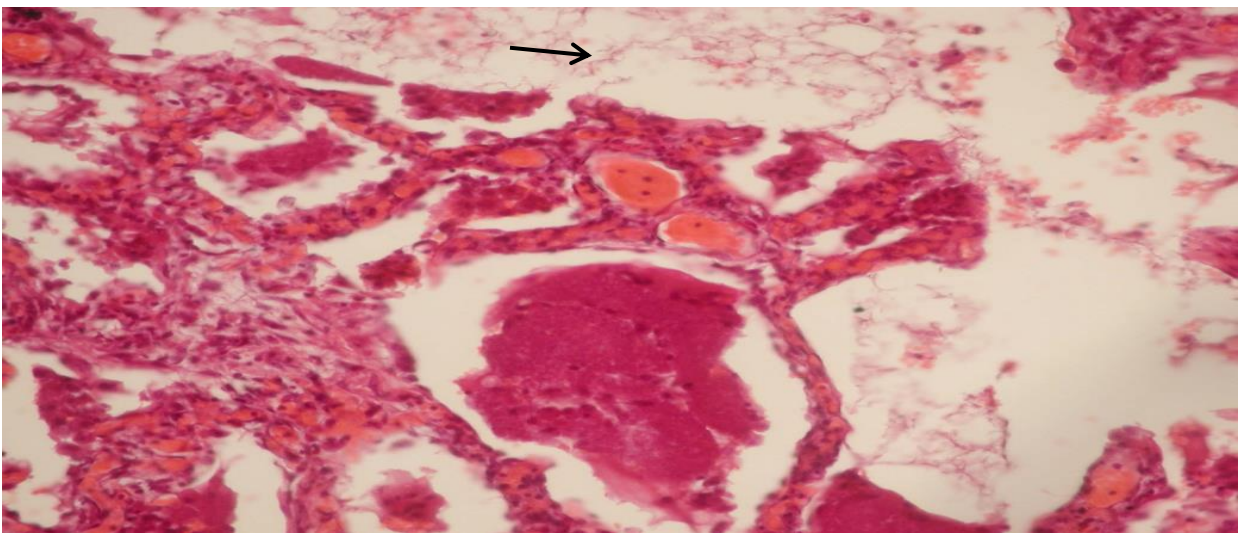


Рис. 4.3.8. Каверна, що містить нитки псевдоміцелію (стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Типовим виявилось формування в легенях осередкових розростань грануляційної тканини, багатой на епітеліоїдні, лімфоїдні, одиничні гігантські

багатоядерні клітини типу Пирогова-Лангханса, що свідчило про прогресування і затяжний характер пневмонії.

У всіх спостереженнях були виражені порушення кровообігу у вигляді повнокров'я судин та набряку, зустрічалися осередки інтраальвеолярних крововиливів, крововиливів у міжальвеолярних перегородках. Для цієї пневмонії були типові поширені тромбоваскуліти та гнійні периваскуліти (рис. 4.3.9).

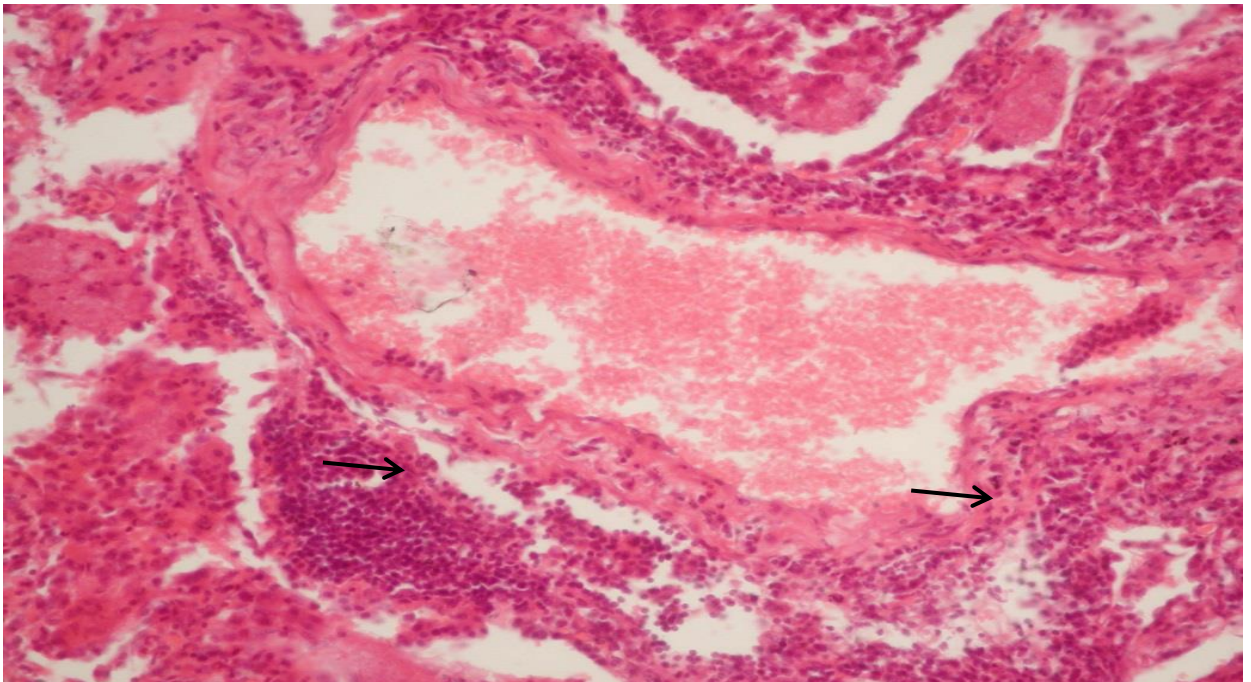


Рис. 4.3.9. Гнійний периваскуліт (стрілки). Поєднана стафілококова та кандидозна інфекція легень. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Характерними для цієї групи були деструктивні зміни з руйнуванням міжальвеолярних перегородок, що призводило до формування каверн, вогнищ нагноєння, поширених гемодинамічних та гемореологічних змін. Схильність до затяжної течії підтверджувалася осередковими розростаннями грануляційної тканини, формуванням ділянок карніфікації.

Резюме.

Пневмонії у всіх групах спостережень характеризувалися зливним характером ураження, схильністю до розпаду та нагноєння. При поєднанні бактерійної інфекції з фунгіозною гнійні та деструктивні зміни мали найбільшу вираженість, одночасно відзначалася тенденція до продуктивного запалення та фіброзування.

4.4. Оцінка даних лабораторного, мікробіологічного та інструментального обстеження у хворих на ВІЛ-інфекцію з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ легень)

При лабораторному обстеженні хворих на ВІЛ/БП та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ були виявлені зміни у клінічному аналізі крові. Анемія була виявлена у 41 (54,7 %) хворого на ВІЛ/БП та у 60 (80 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Тромбоцитопенія зустрічалась приблизно з однаковою частотою, у ВІЛ/БП - в 21 (28 %) випадках, у хворих на ВІЛ/ТБ - у 19 (25,3 %). Лейкопенія була виявлена у 10 (13,3 %) пацієнтів з ВІЛ/БП та у 16 (21,3 %) хворих на ВІЛ/ТБ. Лейкоцитоз спостерігався у 24 (32 %) хворих на ВІЛ/БП та у 10 (13,3 %) - на ВІЛ/ТБ. Підвищення ШОЕ зустрічалось у 64 (85,3 %) пацієнтів основної групи та 74 (98,7 %) хворих групи порівняння.

У табл. 4.2.1 наведено дані щодо показників клінічного аналізу крові в групах хворих.

Таблиця 4.4.1

Показники клінічного аналізу крові в групах хворих, ($M \pm m$)

Показники	Вид патології		Норма
	ВІЛ/БП (n=75)	ВІЛ/ТБ (n=75)	

Продовж. табл. 4.4.1

Еритроцити ($10^{12}/л$)	$3,92 \pm 0,1$	$3,57 \pm 0,01$	Ч:3,9 – 4,7 Ж:3,9 -5,3
НВ (г/л)	$111,07 \pm 3,34$	$104,16 \pm 2,67$	120 - 140
КП	$0,85 \pm 0,01$	$0,86 \pm 0,007$	0,85-1,15
Лейкоцити ($10^9/л$)	$8,51 \pm 0,59$	$5,87 \pm 0,35$	4 - 9
Паличкоядерні гранулоцити (%)	$7,53 \pm 0,95$	$5,33 \pm 0,71$	1 - 4
Сегментоядерні гранулоцити (%)	$66,65 \pm 1,5$	$66,85 \pm 1,19$	52 - 72
Лімфоцити (%)	$18,95 \pm 1,3$	$20,33 \pm 1,06$	19 - 37
Моноцити (%)	$5,56 \pm 0,37$	$6,37 \pm 0,48$	3 - 10
Еозинофіли (%)	$1,23 \pm 0,23$	$1,08 \pm 0,2$	2 - 4
Тромбоцити ($10^9/кл/л$)	$214,03 \pm 10,9$	$200,4 \pm 8,27$	150 - 390
ШОЕ (мм/год)	$44,24 \pm 2,44$	$53,84 \pm 1,75$	2 - 15

$M \pm m$ – середній показник і похибка середньої.

За даними таблиці 4.2.1 можемо бачити, що дефіцитна анемія спостерігалась в групі хворих на ВІЛ/ТБ частіше, тоді як в групі хворих на ВІЛ/БП показник середніх значень еритроцитів у крові був на нижній межі нормальних значень. Середні значення показника гемоглобіну в обох групах визначили присутність анемії легкого ступеня. Середнє значення лейкоцитів коливалось в межах норми у хворих обох груп, але було декілька вище в групі хворих на ВІЛ/БП. Спостерігалось підвищення середніх показників паличкоядерних гранулоцитів в обох групах, але більші значення відмічались в групі хворих на ВІЛ/БП. Середнє значення тромбоцитів було в межах норми у хворих обох груп, але у порівнянні менші значення відмічались в групі хворих на ВІЛ/ТБ. Підвищення показників ШОЕ також спостерігалось в обох групах, але в групі хворих на ВІЛ/ТБ підвищення було суттєвішим.

При клінічному обстеження мокротиння в групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП було виявлено наявність лейкоцитів у 1 (1,3 %) хворого; комбінацію

лейкоцитів та еритроцитів у 15 (20 %) хворих; лейкоцити, альвеолярні та бронхіальні клітини у 15 (20 %) хворих; поєднання лейкоцитів, еритроцитів, альвеолярних та бронхіальних клітин у 43 (57,3 %) хворих; мокротиння було відсутнім у 1 (1,3 %) хворого. Під час обстеження мокротиння в групі хворих на ВІЛ/ТБ лейкоцити виявлені у 5 (6,7 %) пацієнтів; лейкоцити та еритроцити у 33 (44 %) хворих; лейкоцити, альвеолярні та бронхіальні клітини у 16 (21,3 %) хворих; лейкоцити, еритроцити, альвеолярні та бронхіальні клітини були знайдені в мокротинні 20 (26,7 %) хворих; лейкоцити, еритроцити, альвеолярні та бронхіальні клітини та мікобактерія туберкульозу у 1 (1,3 %) хворого.

При мікробіологічному обстеженні мокротиння етіологічне підтвердження БП отримано в 31 (41,3 %) хворих в сукупності з *Candida albicans*. У 31 (41,3 %) хворих на ВІЛ/БП збудник не виділений, у 12 (16 %) хворих знайдена тільки *Candida albicans* з мокротиння. Отримати мокротиння у 1 (1,3 %) хворого на ВІЛ/БП не вдалося. Серед збудників, що зустрічались, була виділена патогенна та умовно-патогенна флора: *Staphylococcus aureus* (25 %), *Pseudomonas aeruginosa* (1,3 %), *Streptococcus pneumoniae* (5,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (1,3 %), *Streptococcus anhaemoliticus* (1,3 %), *Streptococcus pyogenes* (1,3 %), *Staphylococcus epidermalis* (1,3 %), *Proteus mirabilis* (1,3 %), *Acinetobacter baumannii* (1,3 %), *Escherichia coli* (1,3 %).

При мікробіологічному дослідженні мокротиння хворих на ВІЛ/ТБ у 13 (17,3 %) випадках додатково виділена нетипована бактерія в сукупності з *Candida albicans*, в 14 (18,7 %) випадках виділена тільки *Candida albicans*.

Рентгенологічно у 34 (45,3 %) хворих на ВІЛ/БП була виявлена двобічна пневмонія, з них у 1 (1,3 %) хворого з плевритом; у 41 (54,7 %) хворого-однобічна пневмонія, з них у 1 (1,3 %) з плевритом.

Згідно з наказом № 102 від 19.01.2023 р. для етіологічного підтвердження мікобактерії ТБ в зразку мокротиння використовувався бактеріоскопічний, молекулярно-генетичний (X-pert MTB/RIF) та бактеріологічний методи, а також іструментальний - рентгенологічний.

Бактеріоскопічним, молекулярно-генетичним і бактеріологічним методами у 14 (18,7 %) випадках була виявлена мікобактерія ТБ, з яких у 5 (6,7 %) хворих туберкульозне ураження легень було підтверджено та рентгенологічно; бактеріоскопічним, молекулярно-генетичним з рентгенологічним підтвердженням у 4 (5,3 %) хворих; молекулярно-генетичним та бактеріологічним у 11 (14,7 %) випадках, з яких 2 (2,7 %) хворих мали рентгенологічне підтвердження; бактеріоскопічним, бактеріологічним і рентгенологічним у 7 (9,3 %) випадках; бактеріоскопічним та рентгенологічним у 7 (9,3 %); молекулярно-генетичним у 3 (4 %); бактеріологічним 11 (14,7 %), з яких у 4 (5,3 %) випадках було отримано рентгенологічне підтвердження; у 1 (1,3 %) випадку туберкульоз підтверджений тільки рентгенологічно; у 1 (1,3 %) хворого на ко-інфекцію туберкульоз підтверджено за допомогою КТ ОГК; у 17 (22,7 %) випадках діагноз туберкульоз встановлювався на підставі клініко-анамнестичних, епідеміологічних даних і відсутність ефекту від емпіричної протипневмонічної терапії, яка проводилась.



Рис. 4.4.1. Методи діагностики ТБ

Рентгенологічно обстеження хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ виявило у 26 (34,7 %) хворих двобічне ураження легень, з них 3 (4 %) хворих з плевритом та 1 (1,3 %) з емпіємою плеври; у 19 (25,3 %) хворих - однобічне ураження легені, серед яких 5 (6,7 %) хворих з плевритом; 30 (40 %) хворих мали рентгенологічно підтверджений ТБ.

Резюме. За даними показників загальноклінічного аналізу крові в групах хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ спостерігалась анемія, незначний лейкоцитоз, схильність до тромбоцитопенії, показники ШЗЕ були високими у хворих обох груп, але статистично вищими в групі хворих на ВІЛ/ТБ. При обстеженні мокротиння, мікробіологічного підтвердження наявності збудника отримано у 31 (41,3 %) хворого на ВІЛ/БП, в сукупності з *Candida albicans*, серед яких *Staphilococcus aureus* виділено в 25 % випадків. Найбільшу діагностичну цінність у етіологічному підтвердженні туберкульозу мали бактеріоскопічний, молекулярно-генетичний та бактеріологічний методи. При проведенні рентгенологічного обстеження органів грудної клітини в групі хворих на ВІЛ/БП частіше зустрічалось однобічне ураження легень (54,7 %), а в групі хворих на ВІЛ/ТБ - двобічне ураження легеневої тканини (34,7 %).

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ ТА ЗНАЧЕННЯ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ З БП ТА ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТБ

5.1 Оцінка антропометричних даних у хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ

Обґрунтування обстеження. Антропометричне дослідження хворих на ВІЛ/БП та групи хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ було проведене з метою виявлення відмінностей розмірів товщини підшкірно жирового шару та зміни ваги на тлі гострого та хронічного типів запалення, що відповідно до груп були закладені в основі процесу супутнього захворювання в основній групі хворих та в групі порівняння.

Під нашим спостереженням перебувало 77 хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень, з яких до першої групи увійшли 44 хворих на ВІЛ/БП та до другої 33 хворих на ВІЛ/ТБ. До проведення антропометричного дослідження були залучені вперше виявлені ВІЛ-позитивні хворі, які не отримували раніше АРТ і не мали в анамнезі перенесеного туберкульозу, з дотриманням критеріїв включення та виключення до дослідження, що були наведені раніше.

При первинному обстеженні хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням нижніх дихальних шляхів за допомогою каліпера було виявлено, що підшкірно жировий шар у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією у зоні біцепсу, трицепсу, в підлопатковій і навколопупкової ділянці був тоншим, ніж у хворих на ВІЛ-інфекцію з БП. Нормальними величинами при рівномірному розподілі підшкірно жирового шару вважали значення 1,5-2 см. Під час антропометрії було виявлено, що ІМТ в обох групах був в межах допустимих норм, але в групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією був достовірно меншим, ніж при супутній бактерійній пневмонії. Проведений аналіз у групах виявив сильну пряму кореляцію ($p < ,001$). Отримані антропометричні дані, що наведені у таблиці

5.1.1, за всіма показниками між досліджуваними групами достовірно відрізнялися.

На підставі цього було запропоновано застосування розрахунку антропометричного індексу:

$$AI = (B+T+ПЛ+НП) \times IMT,$$

де: AI - антропометричний індекс, B - товщина підшкірно-жирового шару в зоні біцепсу, T - товщина підшкірно-жирового шару в зоні трицепсу, ПЛ - товщина підшкірно-жирового шару у підлопатковій ділянці, НП - товщина підшкірно-жирового шару у навколопупкової ділянці.

Було проведено підрахунок χ^2 для кожного пацієнта (табл. 5.1.1).

Рівень антропометричних даних при ВІЛ-інфекції з БП та при ВІЛ/ТБ

Таблиця 5.1.1

Показник		Група хворих		P	Норма
		ВІЛ-інфекція / БП (n=44)	Ко-інфекція, ВІЛ/ТБ (n=33)		
Індекс маси тіла		21,9±0,5	18,8±0,26	<0,001	≥18,5 та <25
Товщина підшкірно-жирового шару в	Зоні біцепсу, см	1,14±0,008	0,86±0,04	<0,001	
	Зоні трицепсу, см	0,77±0,04	0,55±0,03	<0,001	
	Підлопатковій ділянці, см	1,39±0,07	1,02±0,05	<0,001	
	Навколопупкової ділянці, см	2,17±0,1	1,52±0,08	<0,001	

Враховуючи достовірні зміни χ^2 з боку ВІЛ-інфікованих хворих на БП та ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією ми проаналізували цей показник за Пірсоном, який дав змогу виявити, що значення χ^2 , яке дорівнює або є меншим за 82,91 ($p < 0,001$), свідчить про ураження на туберкульоз легень у ВІЛ-інфікованого, а значення

χ^2 понад 82,91 ($p < 0,001$), - про бактерійну етіологію пневмонії. Коефіцієнт кореляції індексу маси тіла з рівнем CD4 Т-лімфоцитів у групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП мав помірний прямий зв'язок та становив $r=0,37$ ($p < 0,01$), з рівнем вірусного навантаження мав зворотний помірний негативний зв'язок та становив $r = -0,55$ ($p < 0,01$). Тобто при зростанні рівня ВН поглиблювалась імунодепресія та знижувався ІМТ при супутній БП. У групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією між показниками індексу маси тіла, рівнем CD4 Т-лімфоцитів і ВН кореляції не було.

Таблиця 5.1.2

Показники ІМТ в залежності від рівня CD4 Т-лімфоцитів

Показник и	Групи хворих						Контроль на група (n=32)
	I (n=44)			II (n=33)			
	Рівень CD4 Т- лімфоцити						
	>200 кЛТ/мкл (n=14)	≥ 50 - ≤ 200 кЛТ/мкл (n=17)	< 50 кЛТ/м кл (n=13)	>200 кЛТ/м кл (n=5)	≥ 50 - ≤ 200 кЛТ/м кл (n=16)	< 50 кЛТ/мкл (n=12)	
ІМТ	23,45± 0,92	21,66± 0,72	20,55 ± 0,72	18,12 ± 0,1	19,28 ± 0,46	18,43± 0,34	18,5 - 25
CD4 (кЛТ/мкл)	531,43± 57,75	110,94 ± 11,22	24,08 ± 4,59	252± 27,26	101,7 5± 10,19	24± 4,27	410-1590

Як видно з даних таблиці 5.1.2, ІМТ хворих в обох групах має пряму залежність від рівня CD4 Т-лімфоцитів в групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП, тобто при розвитку імунодефіциту ІМТ у хворих на ВІЛ/БП зменшується. В

групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ залежність ІМТ від рівня CD4 Т-лімфоцитів не виявлена.

Висновок. При антропометричному дослідженні було виявлено, що підшкірно жировий шар у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією у зоні біцепсу, трицепсу, в підлопатковій і навколопупкової ділянці був тоншим, ніж у хворих на ВІЛ-інфекцію з БП. ІМТ в обох групах був в межах допустимих норм, але в групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією був достовірно меншим ($p < 0,001$). Значення ІМТ знижувались при зменшенні кількості CD4 Т-лімфоцитів ($r = 0,37$; $p < 0,01$) та підвищенні рівня ВН ($r = -0,55$; $p < 0,01$) у групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП.

Значення $AI \leq 82,91$, свідчить про ураження на ТБ легень у ВІЛ-інфікованого, а значення $AI > 82,91$ – про бактерійну етіологію пневмонії. У групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією між показниками ІМТ, рівнем CD4 Т-лімфоцитів і ВН кореляції не було.

5.2. Вміст IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, SM у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ

Обґрунтування дослідження. Дослідження цитокінів гострого запалення (IL-6, TNF- α , IFN- γ) та білків гострої фази (CRP, SM) в групі ВІЛ-позитивних хворих на БП та вперше діагностований ТБ було проведено з метою виявлення відмінностей значень показників в цих групах хворих та на підставі визначених рівнів створити алгоритм диференційної діагностики ВІЛ/БП та ко-інфекції ВІЛ/ТБ.

Нами було досліджено вміст CRP, SM, IFN- γ , IL-6, TNF- α у сироватці крові 44 хворих на ВІЛ-інфекцію з БП (I група) і 33 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ) (II група) – табл. 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

Вміст IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, SM у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ), ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		
	I (n=44)	II (n=33)	Контрольна група (n=32)
СРБ (мг/л)	9,6±0,19	95,31±2,21	2,29±0,09
СМ (ОП)	9,99±0,45	94,71±4,21	4,05±0,17
ІФН-γ (пг/мл)	75,08±6,01	6,43±0,42	3,71±0,09
ІЛ-6 (пг/мл)	2,98±0,09	47,94±2,95	2,98±0,09
TNF-α (пг/мл)	9,5±0,78	101,77±1,79	5,0±0,51

Примітки: за наявності достовірних відмінностей $p_1 < 0,001$ – порівняно з контролем; $p_2 < 0,001$ з групою ко-інфекція ВІЛ/ТБ; $M \pm m$ – середній показник та похибка середньої.

Вміст CRP у сироватці крові пацієнтів на ВІЛ/БП групи склав $9,6 \pm 0,19$ мг/л та у групи хворих на ВІЛ/ТБ $95,31 \pm 2,21$ мг/л відповідно, що порівняно з контролем ($2,29 \pm 0,09$ мг/л) мало статистично вищі показники ($p_1 < 0,001$), однак значення CRP в групі пацієнтів на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ був вищим ($p_2 < 0,001$) у порівнянні з групою на ВІЛ/БП.

Рівень SM мав схоже з CRP зростання значень показника у пацієнтів основної групи та групи порівняння: в I групі ($9,99 \pm 0,45$ ОП; $p_1 < 0,001$) та у II групі хворих ($94,71 \pm 4,21$ ОП; $p_1 < 0,001$), порівняно з контролем ($4,05 \pm 0,17$ ОП), але статистично високі значення мали хворі у групі на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ($p_2 < 0,001$).

IFN-γ статистично підвищувався у хворих обох груп: в I групі ($75,08 \pm 6,01$ пг/мл) та у II групі хворих ($6,43 \pm 0,42$ пг/мл), порівняно з контролем ($3,71 \pm 0,09$ пг/мл; $p_1 < 0,001$), але рівні досліджуваного показника значно переважали у групі хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції ($p_2 < 0,001$).

Вміст ІЛ-6 показав, що його вміст був статистично вищим у II групі хворих ($47,94 \pm 2,95$ пг/мл; $p_1 < 0,001$), порівняно з хворими I групи ($5,77 \pm 0,32$ пг/мл; $p_1 < 0,001$) та контрольними значеннями ($2,98 \pm 0,09$ пг/мл; ($p_2 < 0,001$).

Значення TNF- α статистично підвищувались в обох досліджуваних групах: у групі хворих на ВІЛ/БП $101,77 \pm 1,79$ пг/мл; $p_1 < 0,001$ та в групі хворих на ВІЛ/ТБ ($9,5 \pm 0,78$ пг/мл; $p_1 < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою, але статистично вищим був у групі хворих на ВІЛ/БП ($p_2 < 0,001$).

Аналіз даних за Пірсоном дав змогу виявити, що у хворих із ВІЛ/БП вміст CRP у сироватці крові, що був $\leq 12,18$ мг/л, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,08$; $p < 0,001$).

Проаналізувавши дані за коефіцієнтом Пірсона було виявлено, що у хворих із ВІЛ/БП вміст SM у сироватці крові, що \leq за 15, 95 ОП, траплявся частіше, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$).

Проведений аналіз отриманих даних за Пірсоном дозволив виявити, що у хворих із ВІЛ/БП вміст IL-6 у сироватці крові, що $\leq 10,03$ пг/мл, трапився частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$).

Проаналізовані за Пірсоном дані дозволили виявити, що у хворих на ВІЛ/БП вміст IFN- γ в сироватці крові, що був $>$ за 11,29 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$).

Аналіз даних за Пірсоном виявив, що у хворих із ВІЛ/БП вміст TNF- α у сироватці крові, що був $>$ за 18, 5 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$).

Висновок. При проведенні дослідження біомаркерів гострого запалення виявлено статистично високі рівні IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, SM у ВІЛ-позитивних хворих з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ (ВДТБ), порівняно з контрольною групою практично здорових осіб ($p_1 < 0,001$).

Проаналізувавши дані за Пірсоном виявити, що у хворих із ВІЛ/БП вміст CRP у сироватці крові, що був $\leq 12,18$ мг/л, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,08$; $p < 0,001$), вміст SM у сироватці крові, що \leq за 15, 95 ОП, зустрічався з більшою частотою, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$), вміст IL-6 у сироватці крові, що $\leq 10,03$ пг/мл, виявлений частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$), вміст IFN- γ в сироватці крові, що був $>$ за 11,29 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$;

$p < 0,001$), вміст TNF- α у сироватці крові, що був $>$ за 18, 5 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$). Отримані дані можуть бути застосовані в якості біомаркерів при проведенні диференційної діагностики БП у ВІЛ-позитивних осіб та ко-інфекції ВІЛ/ТБ (ВДТБ).

В якості прикладу диференційної діагностики біомаркерів гострого запалення наведено виписки із медичних карток стаціонарних хворих:

Випадок 1

Хвора Д., медична картка стаціонарного хворого № 2973, 41 рік. На обліку в ОКЦПБС м.Харкова перебуває з 10.02.2009 р., отримує АРТ з 15.09.2016 р. за схемою TDF/3TC/DTG. Госпіталізована до КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за направлення ОКЦПБС з діагнозом: «В-20, IV кл.ст. Негоспітальна пневмонія? Хронічна HCV-інфекція у стадії мінімальної активності, хронічний холецисто-панкреатит у стадії ремісії. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини», де знаходилась на лікуванні з 04.06.2018 по 06.07.2018 року.

При госпіталізації скарги на нападоподібний непродуктивний кашель, підвищення температури тіла, зниження апетиту, зниження маси тіла до 10 кг, сухість у роті, дифузний головний біль, запаморочення, підвищену втомлюваність, загальну слабкість, знижену працездатність. Захворіла 11 днів тому, лікувалась симптоматично, без ефекту. Вперше антитіла до ВІЛ виявлені у 2002 році. Має в анамнезі хронічну HCV-інфекцію у стадії мінімальної активності, хронічний холецисто-панкреатит у стадії ремісії. На туберкульоз раніше не хворіла. Більше 10 років тому споживала епізодично ін'єкційні наркотичні речовини. При об'єктивному дослідженні: стан середнього ступеня тяжкості за рахунок змішаної інтоксикації. Свідомість не порушена. Шкірні покриви звичайного кольору, тургор та еластичність шкіри збережені, ознак геморагічного синдрому немає. Слизова оболонка ротової порожнини гіперемована, прояви кандидозу слизової оболонки ротової порожнини у

вигляді білого (сироподібного) нальоту. При пальпації відмічаються збільшені до 0,5 см у діаметрі підщелепні та передньошийні лімфатичні вузли, м'якоеластичної консистенції, безболісні, не спаяні між собою та з оточуючою тканиною. Периферійних набряків і задишки немає. При аускультатії тони серця ритмічні та приглушені. ЧСС-96 за хв. Перкуторно скорочення перкуторного звуку в нижніх ділянках з обох боків. ЧДД-21 за хв. Сатурація – 97 %. Язик вологий, обкладений. Живіт м'який, під час пальпації чутливий в мезогастрії. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 2 см, селезінка + 1 см. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення оформлені. Менінгеальних знаків немає.

Лабораторні обстеження:

клінічний аналіз крові – еритроцити – $1,65 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 43 г/л, кольоровий показник – 0,78, тромбоцити – $271 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$, ШЗЛ – 65 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 12 %, сегментоядерні нейтрофіли – 56 %, лімфоцити – 26 %, моноцити – 6 %, еозинофіли – в товстій краплі;

клінічний аналіз мокротиння – знайдені лейкоцити, еритроцити, альвеолярні та бронхіальні клітини;

мікробіологічний аналіз мокротиння – мікрофлора не знайдена;

бактеріоскопія мокротиння – негативний;

Xpert MTB RIF – негативний;

Бактеріологічне дослідження мокротиння на МБТ – негативний;

Рентгенограма ОГК – двобічна пневмонія в нижніх долях, гідроторакс.

Торакальна пункція – вміст не отриманий.

Бронхоскопія – трахея та бронхи без патології.

СРБ – 9,8 мг/л; СМ – 8,98 ОП; ІФН- γ – 93,22 пг/мл; ІЛ-6 – 3,7 пг/мл; TNF- α – 93,34 пг/мл; CD4+ - лімфоцити – 38 кл/мкл (13,23 %).

Отже, на момент обстеження у даної пацієнтки встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція IV кл.ст. Негоспітальна двобічна нижньодольова пневмонія, неуточнена (збудник не виявлений), період розпалу, ДН 0 ст., IV кл.група,

середньотяжкий перебіг. Правобічний плеврит. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини НСV-інфекція у стадії мінімальної активності, хронічний холецисто-панкреатит у стадії ремісії. Вторинна дефіцитна гіпохромна анемія III ступеня тяжкості. Синдром виснаження.

Випадок 2

Хворий З., 40 років, медична картка стаціонарного хворого № 3272. На обліку в ОКЦПБС м.Харкова перебуває з 23.04.2018 р., отримує АРТ з 03.05.2018 р. за схемою TDF/FTC/EFV. Госпіталізований до КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за направлення ОКЦПБС з діагнозом: «В-20, IV кл.ст. Рецидивуюча негоспітальна пневмонія. ДН 1 ст. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини», де знаходився на лікуванні з 22.06.2018 по 29.06.2018 року.

При госпіталізації скарги на нападоподібний непродуктивний кашель, підвищення температури тіла, задишку змішаного характеру, що виникає під час фізичного навантаження, зниження маси тіла більше 10 кг, підвищену втомлюваність, загальну слабкість, знижену працездатність. Захворів 2 місяці тому, лікування отримував амбулаторно у сімейного лікаря, без ефекту. Вперше антитіла да ВІЛ виявлені у березні 2018 року. На туберкульоз раніше не хворів. Захворювань печінки, нирок, органів шлунково-кишкового тракту не має. Більше 10 років тому споживав ін'єкційні наркотичні речовини. Перебував у місцях позбавлення волі. При об'єктивному дослідженні: стан середнього ступеня тяжкості за рахунок змішаної інтоксикації. Свідомість не порушена. Шкірні покриви звичайного кольору, тургор та еластичність шкіри збережені, ознак геморагічного синдрому немає. Слизова оболонка ротової порожнини блідо-рожева, прояви кандидозу слизової оболонки ротової порожнини у вигляді білого (сироподібного) нальоту. При пальпації відмічаються збільшені до 0,5 см у діаметрі всі групи периферійних

лімфатичних вузлів, м'якоеластичної консистенції, безболісні, не спаяні між собою та з оточуючою тканиною. Периферійних набряків немає. При аускультатії тони серця ритмічні та приглушені. ЧСС-92 за хв. А/Т – 110/60 мм рт. ст. Перкуторно скорочення перкуторного звуку в нижній ділянці зліва. ЧДД-22 за хв. Сатурація – 96 %. Язик вологий, обкладений. Живіт м'який, під час пальпації безболісний у всіх відділах. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 2,5 см. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення оформлені. Менінгеальних знаків немає.

Лабораторне обстеження:

клінічний аналіз крові – еритроцити – $3,84 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 115 г/л, кольоровий показник – 0,9, тромбоцити – $225 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити – $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$, ШЗЛ – 26 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 60 %, лімфоцити – 32 %, моноцити – 3 %, еозинофіли – 4 %;

клінічний аналіз мокротиння – знайдені лейкоцити, альвеолярні та бронхіальні клітини;

мікробіологічний аналіз мокротиння – мікрофлора не знайдена;

бактеріоскопія мокротиння – негативний;

Xpert MTB RIF – негативний;

Бактеріологічне дослідження мокротиння на МБТ – позитивний, знайдена мікобактерія туберкульозу;

Рентгенограма ОГК – ділянка гомогенної інфільтрації зліва в верхній долі, в прикореневій зоні – мілко-вогнищеві тіні за ходом посиленого та згущеного легеневого рисунка, лівий корінь малоструктурний – диференціювати між інфільтративний туберкульозом та пневмонією зліва в верхній долі.

СРБ – 80,45 мг/л; СМ – 80,24 ОП; ІФН- γ – 9,48 пг/мл; ІЛ-6 – 34,61 пг/мл; TNF- α – 2,94 пг/мл; CD4+ - лімфоцити – 183 кл/мкл (5,8 %).

Отже, на момент обстеження у даного пацієнта встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція III кл.ст. ВДТБ лівої легені МБТ+ М- МГ- К- Резист 0 ГІСТ 0 Кат1 Ког 2 (2018) ДН 0 ст. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини

Вторинна дефіцитна нормохромна анемія I ступеня тяжкості. Синдром виснаження.

5.3. Характеристика біомаркерів гострого запалення у ВІЛ-інфікованих осіб з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ) залежно від ступеня імуносупресії

Внаслідок існування різниці патогенезу імунних реакцій та клінічного перебігу ВІЛ-інфекції на різних етапах розвитку імуносупресії, наявності протилежних точок зору з цих питань, ми вирішили проаналізувати вміст ІЛ-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, SM у хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ залежно від ступеня імуносупресії.

У зв'язку з малочисельністю пацієнтів, які мали рівень CD4 Т-лімфоцитів > 200 клт/мкл у групі пацієнтів на ВІЛ ТБ, ми не проводили порівняння показників біомаркерів гострого запалення у цих хворих.

У таблиці 5.3.1 представлено вміст CRP, SM, IFN- γ , ІЛ-6, TNF- α у пацієнтів I групи та хворих II групи залежно від рівня CD4 Т-лімфоцитів (ступеня імуносупресії). При порівнянні показників біомаркерів гострого запалення у пацієнтів I та II групи залежно від рівня CD4 Т-лімфоцитів достовірних відмінностей всередині груп не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 5.3.1

Показники біомаркерів гострого запалення у ВІЛ-інфікованих осіб з БП та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ залежно від рівня імуносупресії ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		
	I (n=44)	II (n=33)	Контрольна група
	Рівень CD4+ - лімфоцити		

Продовж. табл. 5.3.1

	>200 кЛТ/МК л (n=14)	≥ 50- ≤ 200 кЛТ/МК л (n=17)	< 50 кЛТ/МК л (n=13)	>200 кЛТ/МК л (n=5)	≥ 50- ≤ 200 кЛТ/МК л (n=16)	< 50 кЛТ/МК л (n=12)	(n=31)
CRP	9,74± 0,38	9,41± 0,26	9,69± 0,4	98,41± 1,88	93,6± 2,97	96,28± 4,66	2,29±0,0 9
SM	9,93± 0,67	10,71± 0,96	9,13± 0,47	90,47± 13,02	90,52± 5,25	102,06 ± 7,64	4,05±0,1 7
IL-6	5,7± 0,54	5,45± 0,43	6,28± 0,74	60,57± 7,95	44,73± 4,13	46,97± 4,65	2,98±0,0 9
IFN-γ	68,92± 6,89	66,47± 7,28	92,99± 15,89	7,6± 1,89	6,01± 0,5	6,5± 0,59	3,71±0,0 9
TNF-α	105± 3,3	103,44 ± 2,56	96,1± 3,27	9,1± 2,4	8,91± 1,08	10,46± 1,33	5,0±0,51
CD4 (кЛТ/МКЛ)	531,43 ± 57,75	110,94 ± 11,22	24,08± 4,59	252± 27,26	101,75 ± 10,19	24± 4,27	410-1590

Примітки: $M \pm m$ – середній показник та похибка середньої. За наявності достовірних відмінностей від показників контролю: – $p < 0,05$.

Як видно з даних таблиці, в I та II групах показники CRP, SM, IFN-γ, IL-6, TNF-α достовірно підвищувались відносно до групи контролю ($p < 0,001$) та не мали статистичної залежності від рівня CD4 +лімфоцитів ($p > 0,05$).

В групі I показники IFN-γ та TNF-α були статистично достовірно значно вищими відносно до II групи та групи контролю, а показники CRP, SM, IL-6 статистично достовірно нижчими, ніж в групі порівняння.

В групі II статистично достовірно переважали за своїми числовими значеннями показники CRP, SM, IL-6, в свою чергу показники IFN-γ та TNF-

α відзначались статистично достовірно значно меншими значеннями, ніж в групі I та групі контролю.

Висновок. При аналізі рівнів IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP, SM у хворих з ВІЛ/БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ залежно від ступеня імуносупресії статистично значимих результатів не отримано. Таким чином, показники, що досліджувались в обох групах не мали залежності від кількості CD4 Т-лімфоцитів.

5.4. Диференційно-діагностичний алгоритм групи хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень

Таким чином, на підставі наявності статистично значущих відмінностей досліджуваних показників в обстежуваних групах та лінійної залежності їх значень в групах хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ запропоновано диференційно-діагностичний алгоритм, що надасть практичну допомогу у ранній діагностиці цих захворювань.

Алгоритм диференційної діагностики хворих на ВІЛ/БП та ВІЛ/ТБ

Таблиця 5.4.1

Назва показника	ВІЛ/БП	ВІЛ/ТБ
CRP	$\leq 12,8$ мг/л	$> 12,8$ мг/л
SM	$\leq 15,95$ ОП	$> 15,95$ ОП
IL-6	$\leq 10,03$ пг/мл	$> 10,03$ пг/мл
IFN- γ	$> 11,29$ пг/мл	$\leq 11,29$ пг/мл
TNF- α	$> 18,5$ пг/мл	$\leq 18,5$ пг/мл
AI	$> 87,91$	$\leq 87,91$

На користь наявності у хворого БП на тлі ВІЛ-інфекції свідчать значення $CRP \leq 12,8$ мг/л, $SM \leq 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 \leq 10,03$ пг/мл, γ -IFN $> 1,29$ пг/мл, TNF- $\alpha > 18,5$ пг/мл.

Про захворювання на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ $CRP > 12,8$ мг/л, $SM > 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 > 10,03$ пг/мл, $\gamma\text{-IFN} \leq 11,29$ пг/мл, $TNF-\alpha \leq 18,5$ пг/мл.

Враховуючи достовірні зміни АІ з боку ВІЛ-інфікованих хворих на БП та ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією та на підставі аналізу за Пірсоном значення $AI \leq 82,91$, свідчить про ураження на ТБ легень у ВІЛ-інфікованого, а значення $AI > 82,91$ – про бактерійну етіологію пневмонії.

За матеріалами розділу були опубліковані наступні наукові праці:

1. Цико О. В., Соломенник Г. О., Меркулова Н. Ф. Значення антропометричних показників у диференційній діагностиці патології легень у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби. 2020;4(102):24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11892>. =
2. Цико. О. В. Інтерлейкін-6 диференційний маркер бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби. 2022;3(109):18-23. DOI:10.11603/1681-2727.2022.3.13473.
3. Цико О. В. Кореляція CRP і TNF- α у ВІЛ-позитивних осіб із захворюваннями легеневої системи. Інфекційні хвороби. 2023;3(113):28-31. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.3.14201.
4. Olena V. Tsyko, Volodymyr M. Kozko, Kateryna V. Yurko, Ganna O. Solomennyk, Olena I. Mohylenets, Nina F. Merkulova. The value of serum seromucoid in the differential diagnosis of bacterial pneumoniae and tuberculosis in HIV-positive patients. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 12(75):3036-3041. DOI: 10.36740/WLek202212124.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Більше 40 років триває боротьба з ВІЛ-інфекцією у світі. Згідно з даними UNAIDS кількість хворих на ВІЛ-інфекцію у світі на початок 2022 року склала 38,4 млн людей, з яких лише 75 % осіб отримували антиретровірусне лікування. Загальна кількість осіб, що не знали свій ВІЛ-статус становить 5,9 млн осіб. Згідно з даними доповіді ООН ВІЛ/СНІД інфікованість ВІЛ зростає щодня на 4000 осіб, переважно молодого віку, особливо серед уразливих груп населення - чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками, працівників секс-бізнесу та їх клієнтів, трансгендерних осіб, людей, які вживають ін'єкційні наркотики [2]. Згідно з даними Європейського центру з контролю і профілактики захворюваності і Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), відбувається зростання кількості нових випадків ВІЛ-інфекції. У 2020 році у 46 з 53 країн було зареєстровано 104 765 нових випадків ВІЛ-інфекції, з яких 81% - на Сході, а саме, в Україні, Казахстані, Молдові та інших країнах минулого СНД [2].

На кінець 2022 року в Україні під медичним спостереженням перебували більше 157 000 ВІЛ-позитивних осіб. Протягом 9 місяців 2023 року кількість людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) на 1 293 людини. Станом на 01.10.2023 року у країні під наглядом вже перебуває більше 158 000 ЛЖВ. Показник поширеності ВІЛ-інфекції становить 387,3 на 100 тис. населення. Станом на 01.10.2023 найвищі показники поширеності та найбільші диспансерні групи спостерігаються у Дніпропетровській - 30 111 осіб (973,5 на 100 тис.) - та Одеській - 26 409 (1128,4 на 100 тис.) областях [4].

У Харківській області станом на 1 жовтня 2022 року на диспансерному обліку перебувало 2776 осіб з ВІЛ-позитивним статусом, з яких 1291 особа у четвертій стадії захворювання [5].

Натепер у світі частими причинами смертності у осіб з ВІЛ-позитивним статусом вважаються туберкульоз, тяжкі бактеріальні інфекції, криптококова інфекція, гістоплазмоз, токсоплазмоз та пневмоцистна пневмонія [6].

Етіологія інфекційних уражень органів дихання у хворих на ВІЛ-інфекцію різноманітна. Так, в структурі етіологічних чинників ураження респіраторної системи часто зустрічається мікобактерія туберкульозу (62,5 %), пневмоцистна пневмонія (7,1 %), атиповий мікобактеріоз (7 %), бактерійні пневмонії (21 %), ураження спричинені цитомегаловірусом (7 %) або грибковими агентами, такими як аспергила, криптокок (до 7 %) [7]. Серед частих бактерійних чинників відмічають пневмокок, золотистий стафілокок та синьогнійну паличку [8].

У 25-60 % ВІЛ-інфікованих осіб уражуються легені. Пневмонія різного генезу є найпоширенішим опортуністичним захворюванням цієї групи хворих. По мірі поглиблення імунодефіциту ризик її розвитку зростає, що значно погіршує довготривалий прогноз. Тому пневмонія, що виникає частіше одного разу в рік, вважається СНІД-індикаторним захворюванням [9].

Особливістю ВІЛ-інфекції в сучасних умовах є швидке зростання кількості тяжко хворих на пізніх стадіях захворювання, коли провідне місце при ураженнях дихального тракту нетуберкульозної етіології відводиться негоспітальним пневмоніям, що викликані різними бактерійними патогенами та вражають ВІЛ-позитивних пацієнтів в 7,8 разів частіше, ніж популяцію в цілому [10].

Щорічно у світі реєструють 8 млн нових випадків туберкульозу і 2 млн смертей від нього. За оцінкою ВООЗ, майже 10% з нововиявлених випадків туберкульозу у світі поєднується з ВІЛ-інфекцією [12].

Захворюваність на туберкульоз у осіб з ВІЛ-інфекцією зростає, і з початку третього тисячоліття туберкульоз займає перше місце в структурі опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб (63,8%) [13].

Діагностика та диференційна діагностика бактерійних уражень нижніх відділів респіраторного тракту у ВІЛ-інфікованих залежать від імунологічного

статусу ВІЛ-інфекції. Особливі труднощі виникають при діагностиці та диференційній діагностиці коінфекції ВІЛ/туберкульоз та бактерійних уражень легеневої тканини на тлі ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфіковані, що страждають на патологію нижніх відділів респіраторного тракту, з моменту звернення і до виявлення природи захворювання вимушені проходити широкий круг діагностичних заходів з метою виключення різнобічної патології, що приводить до погіршення їх стану і, нерідко, до несприятливого результату.

Але, не дивлячись на значні досягнення у вивченні ВІЛ-інфекції, особливості імунітету ВІЛ-позитивних осіб та опортуністичні інфекції призводять до проблем діагностики (лабораторних та рентгенологічних) туберкульозу та бактерійних пневмоній, що знижує якість та зменшує тривалість їх життя. Тому пошук ранніх додаткових маркерів діагностики патології бактерійних уражень легеневої тканини на тлі ВІЛ-інфекції є актуальним напрямом медичної науки та потребує подальшого вивчення.

Ретроспективний аналіз частоти випадків негоспітальної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб, які перебували на лікуванні у відділенні для ВІЛ-інфікованих КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2013-2017 рр., дозволив виявити, що за досліджуваний період зросла частота випадків на негоспітальну пневмонію у ВІЛ-інфікованих осіб з 19 випадків у 2013 р. до 64 - у 2017 р. БП частіше зустрічалась при зменшенні кількості CD-4 Т-лімфоцитів < 50 клітин в 1 мкл. У ролі додаткових чинників ризику виникнення пневмонії виступали наявність в анамнезі хворих вживання наркотичних речовин, зловживання алкоголем і куріння, а також низьке охоплення АРТ цієї групи пацієнтів. Етіологія пневмонії підтверджена в 26,5% випадків. Найчастіше з мокротиння виділено *Staphylococcus aureus* (19,6 %). Виявлення *Candida albicans* та *Pneumocystis jiroveci* в мокротинні зумовлювало тяжчий перебіг хвороби. У 78 (41 %) випадках негоспітальної пневмонії був підтверджений діагноз ТБ легень, з них 65 (34 %) - прижиттєво, в 13 (16,7 %) - гістологічно під час розтину та за культуральним методом

дослідження автопсійного матеріалу. Найбільш інформативними методами підтвердження ТБ у ВІЛ-позитивних осіб стали молекулярно-генетичний (Xpert MTB/RIF) та бактеріологічний 54 %.

Під час проведення наукового дослідження було обстежено 150 ВІЛ-позитивних пацієнтів з ураженням легень, що перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за період з 2018 по 2020 рр., з яких нами було відібрано 77 ВІЛ-позитивних хворих, рандомізованих випадковим методом та були розподілені на дві групи. I групу склали 44 ВІЛ-інфікованих пацієнта з БП, до II групи було залучено 33 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ (ВДТБ). Критерії виключення з дослідження: ВІЛ-негативний статус, наявність ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт), гострі та загострення хронічних захворювань печінки та нирок, загострення цитомегаловірусної та Ебштейна-Барр-інфекції з ураженням легень, систематичне вживання наркотичних та алкогольних речовин, вагітність, вік до 18 років, відсутність інформованої письмової згоди на проведення дослідження, з дослідження антропометричних та біохімічних показників додатково були виключені ВІЛ-позитивні хворі, що мали в анамнезі прийом АРТ або випадок перенесеного туберкульозу. З метою обстеження залучених до дослідження пацієнтів були проведені наступні обстеження: опитування та збір скарг хворих, анамнезу хвороби, життя, епідеміологічного анамнезу; об'єктивний огляд пацієнта; загальний клінічний аналіз крові та сечі; мікробіологічне дослідження мокротиння (бактеріоскопія мокротиння за Цилем-Нільсоном, молекулярно-генетичне дослідження Xpert MTB/RIF, бактеріологічний посів на живильне середовище Левенштейна-Йенсена, бактеріологічний посів на мікрофлору та чутливість); дослідження рівнів показників біомаркерів гострого запалення CRP, γ -IFN, IL-6, TNF- α методом ІФА, рівня показника SM турбідиметричним методом та антропометричне дослідження (визначення показників ІМТ, товщини підшкірно жирового шару у ділянці біцепсу, трицепсу, підлопатковій та навколопупкової зонах). Також до дослідження було залучено 31 практично здорову особу, у яких було

визначено рівні CRP, γ -IFN, IL-6, TNF- α сироватки крові методом ІФА та SM турбідиметричним методом.

У результаті проведеного дослідження визначено: у ВІЛ-позитивних осіб з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ переважала вікова категорія від 18 до 44 років, 78,6 % та 72 % відповідно. За статевою ознакою серед ВІЛ-інфікованих з БП і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ переважали чоловіки - 37 (49,3 %) і 35 (46,7 %). Проаналізувавши шляхи інфікування, наявність у минулому періоду вживання наркотичних речовин парентеральним шляхом відмічали 54,7 % ВІЛ-інфіковані особи з БП та 45,3 % хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ; незахищені статеві стосунки у минулому мали 45,3 % ВІЛ-інфіковані особи з БП та 54,7 % хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Згідно з анамнезом захворювання, хворі обох груп мали відмінності в тривалості захворювання перед госпіталізацією до стаціонару. Хворі на ВІЛ/БП мали терміни захворювання від 2-х до 21 дня, з яких до 10 днів - 42 (56 %) особи, більше 10 днів - 33 (44 %) особи; в групі хворих на ВІЛ/ТБ терміни захворювання склали від 1 до 12 місяців, а саме 1 місяць - 12 (16 %) хворих, > 1 місяця - 63 (84 %) пацієнта.

У групі хворих на БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ спостерігалось поєднання клінічних симптомів, що характерні для легеневої патології з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції. Так, поряд з типовими для ураження легень симптомами, спостерігалися також характерні ознаки ВІЛ-інфекції, а саме: генералізована лімфаденопатія, зниження маси тіла, ураження шкіри та слизових оболонок тощо.

Серед ВІЛ-позитивних осіб з ураженням легень всі хворі були з середньотяжким перебігом захворювання. Середнє значення віку у групи хворих з БП на тлі ВІЛ-інфекції склало $36,4 \pm 0,59$ років, ко-інфекції ВІЛ/ТБ $37,8 \pm 0,92$. Проаналізувавши клінічний перебіг БП у ВІЛ-позитивних осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, встановили подібність клінічних симптомів, але ознаки синдрому запальних змін легеневої системи, а саме кашель (89,3%; $p < 0,01$), біль в грудній клітині при диханні (25,3 %; $p < 0,001$), задишка (52 %;

$p < 0,05$), ослаблення легеневого звуку (64 %; $p < 0,05$), частіше зустрічались у хворих при БП, тоді як такі ознаки інтоксикаційного синдрому, як нудота (22,7 %; $p < 0,001$) та головний біль (31 %; $p < 0,001$) частіше турбували хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. При лабораторному обстеженні хворих з ВІЛ/БП та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ були виявлені зміни у клінічному аналізі крові, анемія частіше виявлялась в групі хворих на ВІЛ/ТБ (80 %; $p < 0,05$) тромбоцитопенія, лейкопенія зустрічалась з однаковою частотою, лейкоцитоз спостерігався частіше (32 %; $p < 0,01$) у хворих на ВІЛ/БП, підвищення ШЗЕ незначно переважало в групі хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ.

Переважаючим етіологічним збудником БП на тлі ВІЛ-інфекції виявився *Staphylococcus aureus* (60,5 %).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів на БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, порівняно із здоровими особами, виявлено статистично значиме підвищення в сироватці крові рівнів CRP, SM, γ -IFN, IL-6 та TNF- α ($p < 0,001$).

ВІЛ-позитивні особи на БП мали статистично вищі значення γ -IFN ($p < 0,001$) та TNF- α ($p < 0,001$), порівняно з групою хворих на ВІЛ/ТБ, в якій статистично вищими були значення CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) та IL-6 ($p < 0,001$).

У ВІЛ-позитивних осіб на БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ під час антропометрії було виявлено, що ІМТ у хворих обох груп був в межах допустимих норм, але в групі на ВІЛ/ТБ-ко-інфекцію був статистично менше, ніж в групі ВІЛ/БП ($p < 0,001$). Товщина підшкірно жирового шару у визначених ділянках відповідала нормальним значенням в групі хворих на ВІЛ/БП, однак в групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ була статистично нижчою від нормальних значень ($p < 0,001$). Згідно з цим був розрахований антропометричний індекс (AI) для кожної з груп, який виявився статистично вищим у першій групі ($p < 0,001$).

Аналіз даних за Пірсоном дав змогу виявити, що у хворих на ВІЛ/БП вміст CRP у сироватці крові, що був $\leq 12,18$ мг/л, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,08$; $p < 0,001$); у пацієнтів на ВІЛ/БП вміст SM у

сироватці крові, що \leq за 15,95 ОП, траплявся частіше, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$); у хворих з групи ВІЛ/БП вміст ІЛ-6 у сироватці крові, що \leq 10,03 пг/мл, трапився частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$); у хворих першої групи вміст ІFN- γ в сироватці крові, що був $>$ за 11,29 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$) та у пацієнтів з групи ВІЛ/БП вміст TNF- α у сироватці крові, що був $>$ за 18,5 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$).

Аналіз показника АІ за Пірсоном дозволив виявити, що значення АІ, яке \leq 82,91, свідчить про ураження на ТБ легень у ВІЛ-інфікованого, а значення АІ $>$ 82,91 – про бактерійну етіологію пневмонії. Значення І МТ мали прямий кореляційний зв'язок з кількістю CD4 Т-лімфоцитів ($r = 0,37$; $p < 0,01$), та зворотній ($r = - 0,55$; $p < 0,01$) з рівнем ВН у групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП. В групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ кореляційні зв'язки з кількістю CD4 Т-лімфоцитів та рівнем ВН не виявлені.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що короткі терміни розвитку хвороби (до трьох тижнів), виражений синдром запальних змін легеневої тканини, значення АІ $>$ 82,91, значення CRP \leq 12,8 мг/л, SM \leq 15,95 одиниць помутніння, ІЛ-6 \leq 10,03 пг/мл, γ -IFN $>$ 11,29 пг/мл, TNF- α $>$ 18,5 пг/мл свідчать про гостре запалення при ВІЛ/БП, в свою чергу тривалий період розвитку хвороби, значення АІ $<$ 82,91, визначені рівні CRP $>$ 12,8 мг/л, SM $>$ 15,95 одиниць помутніння, ІЛ-6 $>$ 10,03 пг/мл, γ -IFN \leq 11,29 пг/мл, TNF- α \leq 18,5 пг/мл відповідатимуть захворюванню на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

На підставі комплексного аналізу клініко-імунологічних даних, рівнів біомаркерів гострого запалення та показників антропометрії розроблено алгоритм диференційної діагностики БП та ТБ у ВІЛ-позитивних осіб.

ВИСНОВКИ

В дисертації запропоновано нове вирішення науково-практичної проблеми, яке полягає в удосконаленні клініко-лабораторної діагностики БП у ВІЛ-позитивних осіб та диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ на підставі вивчення клінічних особливостей БП у хворих на ВІЛ-інфекцію та діагностичного значення біомаркерів гострого запалення.

1. Ретроспективний аналіз частоти випадків негоспітальної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2013-2017 рр., дозволив виявити, що за досліджуваний період зросла частота випадків на негоспітальну пневмонію у ВІЛ-позитивних осіб з 19 випадків у 2013 р. до 64 м - у 2017 р. БП частіше зустрічалась при зменшенні кількості CD-4 Т-лімфоцитів <50 клітин в 1 мкл. У ролі додаткових чинників ризику виникнення пневмонії виступали наявність в анамнезі хворих вживання наркотичних речовин, зловживання алкоголем і куріння, а також низьке охоплення АРТ цієї групи пацієнтів. Етіологія пневмонії підтверджена в 26,5% випадків. Найчастіше з мокротиння був виділений *Staphylococcus aureus* (19,6 %). Виявлення *Candida albicans* та *Pneumocystis jiroveci* в мокротинні зумовлювало тяжчий перебіг хвороби. Збільшилась частота випадків. У 78 (41 %) випадках негоспітальної пневмонії був підтверджений діагноз ТБ легень, з них 65 (34 %) - прижиттєво, в 13 (16,7 %) - гістологічно під час розтину та за культуральним методом дослідження автопсійного матеріалу. Найбільш інформативними методами підтвердження туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб стали молекулярно-генетичний (X-pert МТВ/RIF) та бактеріологічний 54 %. Охоплення досліджуваних хворих АРТ було недостатнім.

2. Проаналізувавши клінічний перебіг БП у ВІЛ-позитивних осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ, встановили подібність клінічних симптомів, але ознаки

синдрому запальних змін легеневої системи, а саме кашель (89,3 %; $p < 0,01$), біль в грудній клітині при диханні (25,3 %; $p < 0,001$), задишка (52 %; $p < 0,05$), ослаблення легеневого звуку (64 %; $p < 0,05$), частіше зустрічались у хворих при БП, тоді як такі ознаки інтоксикаційного синдрому, як нудота (22,7 %; $p < 0,001$) та головний біль (31 %; $p < 0,001$) частіше турбували хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. При лабораторному обстеженні хворих з ВІЛ/БП та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ були виявлені зміни у клінічному аналізі крові, анемія частіше виявлялась в групі хворих на ВІЛ/ТБ (80 %; $p < 0,05$) тромбоцитопенія, лейкопенія зустрічалась з однаковою частотою, лейкоцитоз частіше спостерігався (32 %; $p < 0,01$) хворих на ВІЛ/БП, підвищення ШЗЕ незначно переважало в групі хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Найчастішим етіологічним чинником БП був *Staphylococcus aureus* - у 60,5 %.

3. У ВІЛ-позитивних осіб з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ під час антропометрії було виявлено, що ІМТ у хворих обох груп був в межах допустимих норм, але в групі з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцію був статистично меншим, ніж при супутній БП ($p < 0,001$). Товщина підшкірно жирового шару у визначених ділянках в групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ була статистично нижчою, порівняно з групою пацієнтів на ВІЛ/БП ($p = 0,001$; $p_1 < 0,001$). Аналіз показника за Пірсоном виявив, що значення АІ, яке $\leq 82,91$, свідчить про ураження на ТБ легень у ВІЛ-інфікованого, а значення $АІ > 82,91$ - про бактерійну етіологію пневмонії. Значення ІМТ мали прямий кореляційний зв'язок з кількістю CD4 Т-лімфоцитів ($r = 0,37$; $p < 0,01$), та зворотній ($r = -0,55$; $p < 0,01$) з рівнем ВН у групі хворих на ВІЛ-інфекцію з БП. У групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ кореляційні зв'язки з кількістю CD4 Т-лімфоцитів і рівнем ВН не виявлені.

4. У ВІЛ-позитивних пацієнтів з БП та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ виявлено статистично значиме підвищення в сироватці крові рівнів CRP, SM, γ -IFN, IL-6 та TNF- α ($p < 0,001$) відносно групи контролю. ВІЛ-позитивні особи з БП мали статистично значимо вищі значення γ -IFN ($p < 0,001$) та TNF- α ($p < 0,001$), порівняно з групою хворих на ВІЛ/ТБ, в якій статистично вищими були значення CRP ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$) та IL-6 ($p < 0,001$). Аналіз даних за

Пірсоном дав змогу виявити, що у хворих із ВІЛ/БП вміст CRP у сироватці крові, що був $\leq 12,18$ мг/л, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,08$; $p < 0,001$); у пацієнтів із ВІЛ/БП вміст SM у сироватці крові, що \leq за 15,95 ОП, траплявся частіше, ніж у хворих на ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$); у хворих з групи ВІЛ/БП вміст IL-6 у сироватці крові, що $\leq 10,03$ пг/мл, трапився частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 65,5$; $p < 0,001$); у хворих першої групи вміст IFN- γ в сироватці крові, що був $>$ за 11,29 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих із ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$) та у пацієнтів з групи ВІЛ/БП вміст TNF- α у сироватці крові, що був $>$ за 18,5 пг/мл, траплявся частіше, ніж у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ($\chi^2 = 69,07$; $p < 0,001$).

5. Розроблено алгоритм диференційної діагностики ВІЛ/БП та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. На підставі розрахунку значення $AI > 82,91$, значення $CRP \leq 12,8$ мг/л, $SM \leq 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 \leq 10,03$ пг/мл, γ -IFN $> 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha > 18,5$ пг/мл свідчать про гостре запалення при ВІЛ/БП, значення $AI < 82,91$, визначені рівні $CRP > 12,8$ мг/л, $SM > 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 > 10,03$ пг/мл, γ -IFN $\leq 11,29$ пг/мл, TNF- $\alpha \leq 18,5$ пг/мл відповідатимуть захворюванню на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений та впроваджений в практику алгоритм диференційної діагностики бактерійних уражень легеневої тканини та ко-інфекції ВІЛ/ТБ у ВІЛ-позитивних осіб на підставі комплексу клініко-лабораторних даних.

2. Для проведення диференційної діагностики БП на тлі ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ рекомендовано внести до стандартів обстеження ВІЛ-інфікованих осіб наступні критерії антропометричного обстеження: розрахунок AI, заснований на визначенні ІМТ у хворого та вимірюваннях товщини підшкірно жирового шару у визначених ділянках тіла (біцепс, трицепс, підлопаткова та навколопупкова), $AI \leq 82,91$, свідчить про ураження на ТБ легень у ВІЛ-інфікованого, а значення $AI > 82,91$ - про бактерійну етіологію пневмонії.

3. Для проведення диференційної діагностики БП у ВІЛ-позитивних осіб та ко-інфекції ВІЛ/ТБ рекомендовано внести до стандартів обстеження ВІЛ-інфікованих осіб наступні критерії біохімічного обстеження: про наявність у хворого БП на тлі ВІЛ-інфекції свідчать значення $CRP \leq 12,8$ мг/л, $SM \leq 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 \leq 10,03$ пг/мл, $\gamma\text{-IFN} > 11,29$ пг/мл, $TNF-\alpha > 18,5$ пг/мл; про захворювання на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ $CRP > 12,8$ мг/л, $SM > 15,95$ одиниць помутніння, $IL-6 > 10,03$ пг/мл, $\gamma\text{-IFN} \leq 11,29$ пг/мл, $TNF-\alpha \leq 18,5$ пг/мл.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. United Nations Development Programme. СНІД і війна: як Україна бореться з ВІЛ/СНІДом у 2022 році. [accessed on December 1, 2022]. Available from: <https://www.undp.org/uk/ukraine/news/snid-i-viyna-yak-ukrayina-boretsya-z-vil/snidom-u-2022-rotsi>.
2. Інформаційний бюлетень ВІЛ-інфекція в Україні.2022;53:5-52.
3. United Nations Development Programme. [accessed on December 1, 2022]. Available from: <https://www.undp.org/uk/ukraine/news/snid-i-viyna-yak-ukrayina-boretsya-z-vil/snidom-u-2022-rotsi>.
4. Статистика з ВІЛ/СНІДу. Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». [accessed on 2023]. Available from: www.phc.org.ua.
5. Статистика з ВІЛ/СНІД у Харківській області. [accessed on December 1, 2022]. Available from: <https://susplne.media/329302-protagom-2022-roku-vil-infekciu-viavili-u-184-ziteliv-harkivskoi-oblasti-statistika/1> грудня 2022.
6. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1150–9.
7. Ліскіна І. В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М.. Етіологія інфекційної патології у ВІЛ-інфікованих хворих фтизіопульмонологічного профілю зі стаціонарним лікуванням (за даними високоспеціалізованого медичного закладу). *Український пульмонологічний журнал*. 2019;1(Додаток):32-33
8. López-Palomo C, Martín-Zamorano M, Benítez E, Fernández-Gutiérrez C, Guerrero F, Rodríguez-Iglesias M, Girón-González JA. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. *J Med Virol*. 2014;72(4):517-24. doi: 10.1002/jmv.20045. PMID: 14981752.
9. Rabie H, Goussard P. Tuberculosis and pneumonia in HIV-infected children: an overview. *Pneumonia (Nathan)*.2016;24:8-19. doi: 10.1186/s41479-016-0021-y. PMID: 28702298; PMCID: PMC5471701.

10. Tural Öñür et al. Seda Tural Öñür, Levent Dalar, Sinem İliaz, Arzu Didem Yalçın. Pneumonia in HIV-Infected Patients, *Eurasian J Pulmonol* 2016;18:11-7.
11. Матюха Л.Ф. Оптимізація міжсекторальної співпраці сімейних лікарів та соціальних працівників у процесі надання соціально-медичних послуг групам підвищеного ризику інфікування ВІЛ, туберкульозом, вірусними гепатитами та людям, які живуть з ВІЛ. Методичні рекомендації для лікарів за спеціальністю «Загальна практика - сімейна медицина», соціальних працівників. Київ (40с.);2017; 8-11.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. [Accesses on December 10, 2016]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565394>
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015, 20th ed. World Health Organization. [Accesses on October 27, 2015]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565059>.
14. Світова статистика у реальному часі. [Accesses on October 29, 2023]. Available from: <https://www.worldometers.info/uk/>.
15. Статистика ВІЛ і ТБ в Україні: грудень 2020 року. Центр громадського здоров'я МОЗ України. [Accesses on December 27, 2020]. Available from: <https://phc.org.ua/news/statistika-vil-i-tb-v-ukraini-gruden-2020-roku>.
16. «Науковий підхід до вирішення проблеми ВІЛ-інфекції в Україні». Доповідь Директора ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського НАМН України » професора В.Ф. Марієвського на спільному засіданні Колегії Міністерства охорони здоров'я України, Президії Національної академії медичних наук України, Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу). [Accesses on July 4, 2019]. Available from: <http://amnu.gov.ua/naukovyj-pidhid-do-vyrishennya-problemy-vil-infekcziyi-v-ukrayini/>.
17. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. [Accesses on December 12, 2022]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)

18. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ВІЛ-інфекція в Україні, Інформаційний бюлетень №53, Київ 2022.
19. Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», 2023.
20. Meng S, Tang Q, Xie Z, Wu N, Qin Y, Chen R, Chen X, Chen X, Li Y, Shi M, Ye L, Liang H, Jiang J, Zhou B, Lin J. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Jan;42(1):113-120. doi: 10.1007/s10096-022-04528-y. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36413338; PMCID: PMC9816182.)
21. Чемич О.М., Олефір А.А. Спектр опортуністичних інфекцій залежно від рівня CD4 у ВІЛ-інфікованих. *Актуальна інфектологія*. 2019; 7:5-6.
22. Андрущак М. О. Характеристика опортуністичних інфекцій, що виникають при III–IV стадії у ВІЛ-інфікованих. *Запорізький медичний журнал*. 2017; 19(2):217-220. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.2.95743
23. Alexandrova Y, Costiniuk CT, Jenabian MA. Pulmonary Immune Dysregulation and Viral Persistence During HIV Infection. *Front Immunol*. 2022; 4;12:808722. doi: 10.3389/fimmu.2021.808722. PMID: 35058937; PMCID: PMC8764194.
24. Ліскіна І. В., Мельник О. О., Загаба Л. М., Кузовкова С. Д., Мельник О. Л. Морфологічна діагностика інфекційних уражень серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з патологією органів грудної порожнини. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;3:126-134.
25. Grover SB, Grover H, Antil N, Patra S, Sen MK, Nair D. Imaging Approach to Pulmonary Infections in the Immunocompromised Patient. *Indian J Radiol Imaging*. 2022;27;32(1):81-112. doi: 10.1055/s-0042-1743418. PMID: 35722641; PMCID: PMC9205686.
26. Vatutin MT, Kolesnikov VS, Taratorina AA, Yeshchenko YV, Filiuk AV, Bort DV. Features of pneumonia in HIV-infected patients. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016;6(27):71-76.
27. Kc R, Adhikari S, Bastola A, Devkota L, Bhandari P, Ghimire P, Adhikari B, Rijal KR, Banjara MR, Ghimire P. Opportunistic Respiratory Infections in HIV

- Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019;27;11:357-367. doi: 10.2147/HIV.S229531. PMID: 31920403; PMCID: PMC6939395.
- 28.Белослудцева К.О. Особливості тяжких негоспітальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих хворих. *Клінічна медицина*. 2014;39(2):53-60.
- 29.Marcus JL, Baxter R, Leyden WA, Muthulingam D, Yee A, Horberg MA, Klein DB, Towner WJ, Chao CR, Quesenberry CP Jr, Silverberg MJ. Invasive Pneumococcal Disease Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adults in a Large Integrated Healthcare System. *AIDS Patient Care STDS*. 2016;30(10):463-470. doi: 10.1089/apc.2016.0165. PMID: 27749111; PMCID: PMC6445197.
- 30.Кс R, Adhikari S, Bastola A, Devkota L, Bhandari P, Ghimire P, Adhikari B, Rijal KR, Banjara MR, Ghimire P. Opportunistic Respiratory Infections in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019;27;11:357-367. doi: 10.2147/HIV.S229531. PMID: 31920403; PMCID: PMC6939395.
- 31.Перцева Т. О. Фенотипи пневмоній: сучасний погляд на особливості етіології, діагностики та лікування хворих на негоспітальну пневмонію за наявності факторів ризику. *Навчальний посібник*.2017;104:23-35.
- 32.Van't Hoog A, Viney K, Biermann O, Yang B, Leeftang MM, Langendam MW. Symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative adults and adults with unknown HIV status. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD010890. doi: 10.1002/14651858.CD010890.pub2. PMID: 35320584; PMCID: PMC9109771.
- 33.Joao I, Bujdáková H, Jordao L. Opportunist Coinfections by Nontuberculous Mycobacteria and Fungi in Immunocompromised Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):771. doi: 10.3390/antibiotics9110771. PMID: 33147819; PMCID: PMC7693372.
- 34.Chiang CH, Tang PU, Lee GH, Chiang TH, Chiang CH, Ma KS, Fang CT. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterium Infections versus Tuberculosis

- among Autopsied HIV Patients in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;104(2):628-633. doi: 10.4269/ajtmh.20-0973. PMID: 33241786; PMCID: PMC7866320.
35. Підвербецька О.В. Диференційна діагностика туберкульозу та мікобактеріозу легень у ВІЛ-позитивних осіб. *Буковинський медичний вісник.* 2021; 4:373-374.
36. José RJ, Perisleris JN, Brown JS. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung. *Medicine (Abingdon).* 2020;48(6):366-372. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.03.006. PMID: 32390758; PMCID: PMC7206443.
37. Bongomin F, Ekeng BE, Kibone W, Nsenga L, Olum R, Itam-Eyo A, Kuate MPN, Pebolo FP, Davies AA, Manga M, Ocansey B, Kwizera R, Baluku JB. Invasive Fungal Diseases in Africa: A Critical Literature Review. *J Fungi (Basel).* 2022;8(12):1236. doi: 10.3390/jof8121236. PMID: 36547569; PMCID: PMC9853333.
38. Kumari A, Tripathi AH, Gautam P, Gahtori R, Pande A, Singh Y, Madan T, Upadhyay SK. Adhesins in the virulence of opportunistic fungal pathogens of human. *Mycology.* 2021;12(4):296-324. doi: 10.1080/21501203.2021.1934176. PMID: 34900383; PMCID: PMC8654403.
39. Fang EE, Nyasa RB, Ndi EM, Zofou D, Kwenti TE, Lepezeu EP, Titanji VPK, N Ndip R. Investigating the risk factors for seroprevalence and the correlation between CD4+ T-cell count and humoral antibody responses to *Toxoplasma gondii* infection amongst HIV patients in the Bamenda Health District, Cameroon. *PLoS One.* 2021;16(12):e0256947. doi:10.1371/journal.pone.0256947. PMID: 34855762; PMCID: PMC8638881
40. Kumar M. R. R., Arunagirinathan N., Srivani S., Dhanasezhian A., Vijaykanth N., Manikandan N., Balakrishnan S., Vignesh R., Balakrishnan P., Solomon S., Solomon S.S. Dissemination of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Drug Resistance Genes Associated with Class 1 and Class 2 Integrons Among Gram-Negative Bacteria from HIV Patients in South India. *Microb Drug Resist.* 2017;23(5):602-608. doi: 10.1089/mdr.2016.0034.

41. Twigg HL 3rd, Knox KS, Zhou J, Crothers KA, Nelson DE, Toh E, Day RB, Lin H, Gao X, Dong Q, Mi D, Katz BP, Sodergren E, Weinstock GM. Effect of Advanced HIV Infection on the Respiratory Microbiome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):226-35. doi: 10.1164/rccm.201509-1875OC. PMID: 26835554; PMCID: PMC5003215
42. 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. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27496318; PMCID: PMC5164960.
43. Cribbs SK, Uppal K, Li S, Jones DP, Huang L, Tipton L, Fitch A, Greenblatt RM, Kingsley L, Guidot DM, Ghedin E, Morris A. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection. *Microbiome*. 2016;4:3. doi: 10.1186/s40168-016-0147-4. PMID: 26792212; PMCID: PMC4721204.
44. World Health Organization (WHO) TB and HIV and Other Co-Morbidities. [accessed on 25 June 2020]; Available online: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/en/>.
45. Процюк Р.Г. Туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;3:17-19. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-92>.
46. Walker N. F, Meintjes G. and Wilkinson R. J. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virol*. 2013; 8(1): 57–80. doi: 10.2217/fvl.12.123.
47. Amelio P., Portevin D., Hella J., Reither K., Kamwela L., Lweno O., Tumbo A., Geoffrey L., Ohmiti K., Ding S., Pantaleo G., Daubenberger C. and Perreau M. HIV Infection Functionally Impairs Mycobacterium tuberculosis-Specific CD4 and CD8 T-Cell Responses. *J Virol*. 2019;93(5):e01728-18. doi: 10.1128/JVI.01728-18
48. Seu L., Mobley J. A., and Paul A. CD4+ T cells from HIV-1 patients with impaired Th1 effector responses to Mycobacterium tuberculosis exhibit

- diminished histone and nucleoprotein signatures. *Goepfert Clin Immunol.* 2017; 18:16–23. doi: 10.1016/j.clim.2017.05.018
49. International scientific and practical conference “Today’s problems in medicine, pharmacy and dentistry”: Conference proceedings, December 17-18, 2020. Arad: 276 pages.
50. Peters J. S., PhD, Andrews J. R., MD, Hatherill M., MD, Hermans S., PhD, Martinez L., PhD, Schurr E., PhD, Heijden Y. v. d., MD, Wood R., DS, Rustomjee R., MD, and Kana B. D., PhD. Advances in the science of Mycobacterium tuberculosis transmission in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3): e65–e76. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30477-8.
51. Wang R. J., Moore J., Moisi D., Chang E. G., Byanyima P., Kaswabuli S., Musisi E., Sanyu I., Sessolo A., Lalitha R., Worodria W., Davis J. L., Crothers K., Lin J., Lederman M. M., Hunt P. W., and Huang L. HIV infection is associated with elevated biomarkers of immune activation in Ugandan adults with pneumonia. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0216680. doi: 10.1371/journal.pone.0216680.
52. Deeks S. G. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 141–155. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756].
53. Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WEJJ, Van Zoelen ECG, Hoogsteden HC, Hendriks RW, et al. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1378–85. 10.1183/09031936.00060112
54. Head BM, Mao R, Keynan Y, Rueda ZV. Inflammatory mediators and lung abnormalities in HIV: A systematic review. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226347. doi: 10.1371/journal.pone.0226347. PMID: 31830103; PMCID: PMC6907827
55. Rendon A, Rendon-Ramirez EJ, Rosas-Taraco AG. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(3):1–9.
56. Fitzpatrick ME, Nouraie M, Gingo MR, Camp D, Kessinger CJ, Sincebaugh JB, et al. Novel relationships of markers of monocyte activation and endothelial

- dysfunction with pulmonary dysfunction in HIV-infected persons. *Aids*. 2016;30(9):1327–39. 10.1097/QAD.0000000000001092.
57. Fitzpatrick ME, Singh V, Bertolet M, Lucht L, Kessinger C, Michel J, et al. Relationships of pulmonary function, inflammation, and T-cell activation and senescence in an HIV-infected cohort. *AIDS*. 2014;28(17):2505–15. 10.1097/QAD.0000000000000471.
58. North CM, Muyanja D, Kakuhikire B, Tsai AC, Tracy RP, Hunt PW, et al. Systemic inflammation, immune activation, and impaired lung function among people living with HIV in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]*. 2018;78(5):543–8. Available from: 10.1097/QAI.0000000000001711.
59. Crothers K, Petrache I, Wongtrakool C, Lee PJ, Schnapp LM, Gharib SA. Widespread activation of immunity and pro-inflammatory programs in peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients with impaired lung gas exchange. *Physiol Rep*. 2016;4(8):1–10.
60. Triplette M, Attia EF, Akgün KM, Hoo GWS, Freiberg MS, Butt AA, et al. A low peripheral blood CD4/CD8 ratio is associated with pulmonary emphysema in HIV. *PLoS One*. 2017;12(1):1–15.
61. Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun*. 2008;76(3):935–41. 10.1128/IAI.01218-07.
62. Lambert AA, Kirk GD, Astemborski J, Neptune ER, Mehta SH, Wise RA, et al. A cross sectional analysis of the role of the antimicrobial peptide cathelicidin in lung function impairment within the ALIVE cohort. *PLoS One*. 2014;9(4):e95099 10.1371/journal.pone.0095099.
63. Gingo MR, Morris A. Pathogenesis of HIV and the lung. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(1):42–50. 10.1007/s11904-012-0140-x.
64. Li Y, Nouraie SM, Kessinger C, Weinman R, Huang L, Greenblatt RM, et al. Factors Associated With Progression of Lung Function Abnormalities in HIV-

- Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(4):501–9. 10.1097/QAI.0000000000001840.
65. Gupte AN, Wong ML, Msandiwa R, Barnes GL, Golub J, Chaisson RE, et al. Factors associated with pulmonary impairment in HIV-infected South African adults. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(9):1–15. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618265558>.
66. Jacques M.K., Jayaraman P., Kuchroo V.K., Behar S.M. Defining the contribution of T cell exhaustion to failed immunity during TB. *J. Immunol.* 2016;196:65.17.
67. Lian G., Gnanaprakasam J.R., Wang T., Wu R., Chen X., Liu L., Shen Y., Yang M., Yang J., Chen Y., et al. Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. *eLife.* 2018;7:e36158. doi: 10.7554/eLife.36158.
68. van Woudenberg E., Irvine E.B., Davies L., de Kock M., Hanekom W.A., Day C.L., Fortune S., Alter G. HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB Coinfection. *mSphere.* 2020;5:e00104-20. doi: 10.1128/mSphere.00104-20.
69. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, Aagaard B, Atako NB, Bakowska E, et al. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *Lancet.* 2016;4:980–9.
70. Chand HS, Vazquez-Guillamet R, Royer C, Rudolph K, Mishra N, Singh SP, et al. Cigarette smoke and HIV synergistically affect lung pathology in cynomolgus macaques. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5428–33. 10.1172/JCI121935.
71. <https://www.cdc.gov/pneumonia/index.html>, Last Reviewed: September 30, 2022, Source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases.

72. Адаптована клінічна настанова, уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію, Національна академія медичних наук України, Київ, 2019, «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», 2019.
73. Національний класифікатор України *nacjonalnyj-klasyfikator-nk-025.pdf*, Київ, МОЗ України, 2021.
74. Huson MA, Stolp SM, van der Poll T, Grobusch MP. Community-acquired bacterial bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):79–92.
75. Cilloniz C, Torres A, Manzardo C, et al. Community-acquired pneumococcal pneumonia in virologically suppressed HIV-infected adult patients: a matched case-control study. *Chest.* 2017;152(2):295-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302496>.
76. Регеда М.С., Бойчук Т.С., Бондаренко Ю.І., Регеда М.М. Запалення - типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. Львів. 2013. 148 с.
77. В. І. Кривенко, І. В. Непрядкіна, О. П. Федорова [та ін.]. Основні клінічні синдроми в пульмонології : навчальний посібник для лікарів-інтернів за спец. «Загальна практика-сімейна медицина», «Внутрішні хвороби». Запоріжжя: [ЗДМУ], 2018. 132 с.
78. Модуль 2. Основи діагностики, лікування та профілактики захворювань органів дихання: навч.-метод. посіб. до практ. занять з внутрішньої медицини для студентів 5 курсу мед. ф-ту / уклад. : В. А. Візір [та ін.]. Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. 89 с.
79. Hidron AI, Kempker R, Moanna A, Rimland D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Infect Drug Resist.* 2010;3:73-86. doi: 10.2147/idr.s7641. Epub 2010 Aug 6. PMID: 21694896; PMCID: PMC3108732.
80. Manilal A, Shewangizaw M, Mama M, Gezmu T, Merdekios B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV patients of Arba Minch

- province, Ethiopia: Carriage rates, antibiotic resistance, and biofilm formation. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019 Dec 1;66(4):469-483. doi: 10.1556/030.66.2019.014. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31198058.
81. Huson MA, Kalkman R, Stolp SM, Janssen S, Alabi AS, Byeme JO, et al. The impact of HIV on presentation and outcome of bacterial sepsis and other causes of acute febrile illness in Gabon. *Infection.* 2015;43(4):443–51.
82. Huson MA, Grobusch MP, van der Poll T. The impact of HIV infection on the host response to bacterial sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):95–108.
83. Grover SB, Grover H, Antil N, Patra S, Sen MK, Nair D. Imaging Approach to Pulmonary Infections in the Immunocompromised Patient. *Indian J Radiol Imaging.* 2022 May 27;32(1):81-112. doi: 10.1055/s-0042-1743418. PMID: 35722641; PMCID: PMC9205686.
84. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6089–6099.
85. Tanaka N, Kunihiro Y, Yanagawa N. Infection in immunocompromised hosts: imaging. *J Thorac Imaging.* 2018;33(05):306–321.
86. Nachiappan A C, Rahbar K, Shi X. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics.* 2017;37(01):52–72.
87. Sharma S, Singh P, Sahu K K, Rajwanshi A, Malhotra P, Naseem S. Histoplasmosis in pleural effusion in a 23-year-old man with mixed-phenotype acute leukemia. *Lab Med.* 2017;48(03):249–252.
88. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment [Internet]. Who.int 2020[cited 11 August 2020]. Accessed January 30, 2022 from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> .
89. Head BM, Trajtman A, Rueda ZV, Vélez L, Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia (Nathan).* 2017;9:12. doi: 10.1186/s41479-017-0036-z. PMID: 28856082; PMCID: PMC5571654.

90. Characteristics of hospital admissions for pneumonia in HIV-positive individuals in Winnipeg, Manitoba: a cross-sectional retrospective analysis. *International Journal of STD & AIDS*. 2017;29(2):095646241771765 DOI:10.1177/0956462417717654
91. Head, B.M., Trajtmán, A., Rueda, Z.V. et al. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia*. 2017;9:12. <https://doi.org/10.1186/s41479-017-0036-z>
92. Наказ МОЗ України від 19.01.2023 № 102 "Про затвердження стандартів медичної допомоги «Туберкульоз»".
93. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
94. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*. 2014;69:165–79. 10.1016/j.cyto.2014.05.027.
95. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry* (2016) 21:642–9. 10.1038/mp.2015.67
96. Kozko VM, Yurko KV, Solomennyk GO et al. Діагностичне значення визначення S-реактивного білка у VІL-інфікованих пацієнтів, хворих на KhHS і ко-інфекції VІL/KhHS [Diagnostic value of C-reactive protein determination in HIV-infected patients with CHC and HIV / CHC co-infection]. *Infectious diseases*. 2015; 2:26-30.
97. Klimontov VV, Tyán NV, Fazullina ON. Клінічні і метаболічні фактори, асоційовані з хронічним запаленням низької інтенсивності, у бол'них сахарним діабетом 2 типу [Clinical and metabolic factors associated with chronic low-intensity inflammation in patients with type 2 diabetes]. *Diabetes*. 2016; 19(4):295-302.

98. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):288–94. 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.
99. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res.* 2013;62(7):641–51. 10.1007/s00011-013-0633-0.
100. Krayem I, Bazzi S, Karam M. The combination of CRP isoforms with oxLDL decreases TNF- α and IL-6 release by U937-derived macrophages. *Biomed Rep.* 2017;7:272–6. 10.3892/br.2017. 949
101. Shearer G.M. Cellular immunity in long-term nonprogressors looking beyond. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Human Retrovirol.* 2017;15:40-42.
102. Winkler S. Increased specific T cell cytokine responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Central Africa. *Microbes Infect.* 2015;7(9-10):1161-1169.
103. Колотило Т.Р. Сучасні погляди на імунопатогенез ВІЛ-інфекції та туберкульозу. *Інфекційні хвороби.* 2019;96:58-652. DOI 10.11603/1681-2727.2019.2.10327.
104. Que YA, Virgini V, Lozeron ED, Paratte G, Prod'hom G, Revelly JP, Pagani JL, Charbonney E, Eggimann P. Low C-reactive protein values at admission predict mortality in patients with severe community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* that require intensive care management. *Infection.* 2015;43(2):193-9. doi: 10.1007/s15010-015-0755-0. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25732200; PMCID: PMC7101553.
105. Althaus T, Thaipadungpanit J, Greer RC, Swe MMM, Dittrich S, Peerawaranun P, Smit PW, Wangrangsimakul T, Blacksell S, Winchell JM, Diaz MH, Day NPJ, Smithuis F, Turner P, Lubell Y. Causes of fever in primary care in Southeast Asia and the performance of C-reactive protein in discriminating bacterial from viral pathogens. *Int J Infect Dis.* 2020;96:334-342. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.016. Epub 2020 May 11. PMID: 32437937; PMCID: PMC7211754.)
106. Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, Lee JH, Lee CT. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community

- acquired pneumonia. *Korean J Intern Med.* 2009;24(4):337-42. doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.337. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19949732; PMCID: PMC2784977.
107. Amancio RT, Japiassu AM, Gomes RN, Mesquita EC, Assis EF, Medeiros DM, Grinsztejn B, Bozza PT, Castro-Faria Neto HC, Bozza FA. The innate immune response in HIV/AIDS septic shock patients: a comparative study. *PLoS One.* 2013;8(7):e68730. doi: 10.1371/journal.pone.0068730. PMID: 23874739; PMCID: PMC3708901.
108. Bjerk SM, Baker JV, Emery S, Neuhaus J, Angus B, Gordin FM, Pett SL, Stephan C, Kunisaki KM; INSIGHT SMART Study Group. Biomarkers and bacterial pneumonia risk in patients with treated HIV infection: a case-control study. *PLoS One.* 2013;8(2):e56249. doi: 10.1371/journal.pone.0056249. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23457535; PMCID: PMC3574140.
109. Dillon SM, Lee EJ, Bramante JM, Barker E, Wilson CC. The natural killer cell interferon-gamma response to bacteria is diminished in untreated HIV-1 infection and defects persist despite viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Mar 1;65(3):259-67. doi: 10.1097/01.qai.0000435603.50598.2b. PMID: 24091697; PMCID: PMC3945425.
110. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Kallenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871
111. Lin AW, Lau SK, Woo PC. Screening and treatment of latent tuberculosis infection among HIV-infected patients in resource-rich settings. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):489–500. doi: 10.1586/14787210.2016.1168693.
112. Toossi Z, Funderburg NT, Sirdeshmuk S, Whalen CC, Nanteza MW, Johnson DF, et al. Systemic immune activation and microbial translocation in dual HIV/tuberculosis-infected subjects. *J Infect Dis.* 2013; 207:1841-9. doi: 10.1093/infdis/jit092.
113. Meca AD, Mititelu-Tartău L, Bogdan M, Dijmarescu LA, Pelin AM, Foia LG. Mycobacterium tuberculosis and pulmonary rehabilitation: From novel

- pharmacotherapeutic approaches to management of post-tuberculosis sequelae. *J Pers Med*. 2022;12(4):569. doi: 10.3390/jpm12040569.
114. Meca AD, Turcu-Stiolica A, Bogdan M, Subtirelu MS, Cocoş R, Ungureanu BS, Mahler B, Pisoschi CG. Screening performance of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients: A systematic review with a meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:891201. doi: 10.3389/fimmu.2022.891201. PMID: 36090970; PMCID: PMC9453225.
115. Samuels THA, Wyss R, Ongarello S, Moore DAJ, Schumacher SG, Denkinge CM. Evaluation of the diagnostic performance of laboratory-based c-reactive protein as a triage test for active pulmonary tuberculosis. *PloS One*. 2021;7:e0254002. doi: 10.1371/journal.pone.0254002.
116. Mwebe SZ, Yoon C, Asege L, Nakaye M, Katende J, Andama A, et al.. Impact of hematocrit on point-of-care c-reactive protein-based tuberculosis screening among people living with HIV initiating antiretroviral therapy in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99:115281. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115281.
117. World Health Organization . High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. 2014. [Accessed May 27, 2020]. Available at: http://www.who.int/tb/publications/tpp_report/en/
118. Yoon C, Semitala FC, Atuhumuza E, et al. Point-of-care C-reactive protein-based tuberculosis screening for people living with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1285-92.
119. Bedell RA, van Lettow M, Meaney C, et al. Predictive value of C-reactive protein for tuberculosis, bloodstream infection or death among HIV-infected individuals with chronic, non-specific symptoms and negative sputum smear microscopy. *Trop Med Int Health* 2018; 23:254–62.
120. Shapiro AE, Hong T, Govere S, et al. C-reactive protein as a screening test for HIV-associated pulmonary tuberculosis prior to antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2018; 32:1811-20.

121. Yoon C, Chaisson LH, Patel SM, et al.. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21:1013–9.
122. Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Sturegård E, Jansson M, Björkman P. Plasma levels of neopterin and c-reactive protein (CRP) in tuberculosis (TB) with and without HIV coinfection in relation to CD4 cell count. *PloS One*. 2015);10(12):e0144292. doi: 10.1371/journal.pone.0144292.
123. Drain PK, Mayeza L, Bartman P, Hurtado R, Moodley P, Varghese S, Maartens G, Alvarez GG, Wilson D. Diagnostic accuracy and clinical role of rapid C-reactive protein testing in HIV-infected individuals with presumed tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Jan;18(1):20-6. doi: 10.5588/ijtld.13.0519. PMID: 24505819; PMCID: PMC4004963.
124. Santos VS, Goletti D, Kontogianni K, Adams ER, Molina-Moya B, Dominguez J, et al.. Acute phase proteins and IP-10 as triage tests for the diagnosis of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:169–77. 10.1016/j.cmi.2018.07.017.
125. Saripalli A, Ramapuram J. C-Reactive Protein as a Screening Test for Tuberculosis in People Living with HIV in Southern India: A Cross-Sectional, Observational Study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3566. doi: 10.3390/jcm11133566. PMID: 35806852; PMCID: PMC9267531.
126. Sivro A, McKinnon LR, Yende-Zuma N, Gengiah S, Samsunder N, Abdool Karim SS, Naidoo K. Plasma Cytokine Predictors of Tuberculosis Recurrence in Antiretroviral-Treated Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals from Durban, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):819-826. doi: 10.1093/cid/cix357. PMID: 29017282; PMCID: PMC5848260.
127. Nosik M, Ryzhov K, Rymanova I, Sobkin A, Kravtchenko A, Kuimova U, Pokrovsky V, Zverev V, Svitich O. Dynamics of Plasmatic Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV-Infected Individuals with M. tuberculosis Co-Infection. *Microorganisms*. 2021;9(11):2291. doi: 10.3390/microorganisms9112291. PMID: 34835417; PMCID: PMC8624412.

128. Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat. Rev. Microbiol.*2018;16:80–90. doi: 10.1038/nrmicro.2017.128.
129. Devi P., Khan A., Chattopadhyay P., Mehta P., Sahni S., Sharma S., Pandey R. Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? *Front. Microbiol.* 2021;12:664386. doi: 10.3389/fmicb.2021.664386.
130. 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)*. 2022;12(2):453. doi: 10.3390/diagnostics12020453. PMID: 35204544; PMCID: PMC8871457.
131. Wong K., Nguyen J., Blair L., Banjanin M., Grewal B., Bowman S., Boyd H., Gerstner G., Cho H.J., Panfilov D., et al. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus-Mycobacterium tuberculosis Co-Infection. *J. Clin. Med.*2020;9:3575. doi: 10.3390/jcm9113575.
132. Kaur R., Dhakad M.S., Goal R., Bhalla P., Dewan R. Study of TH1/TH2 cytokine profiles in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital India. *J. Med. Microbiol. Diagn.* 2016;5:214–221. doi: 10.4172/2161-0703.1000214.
133. Nusbaum RJ, et al. Pulmonary Tuberculosis in Humanized Mice Infected with HIV-1. *Scientific reports.*2016;6:21522.
134. Achkar JM, Cortes L, Croteau P, Yanofsky C, Mentinova M, Rajotte I, et al.. Host protein biomarkers identify active tuberculosis in HIV uninfected and co-infected individuals. *EBio Medicine* .2015.2:1160-8. 10.1016/j.ebiom.2015.07.039
135. Nosik M, Belikova MG, Ryzhov K, Avdoshina D, Sobkin A, Zverev V, Svitich O. Unique Profile of Proinflammatory Cytokines in Plasma of Drug-Naïve Individuals with Advanced HIV/TB Co-Infection. *Viruses*. 2023 Jun 6;15(6):1330. doi: 10.3390/v15061330. PMID: 37376629; PMCID: PMC10303992.
136. Olsson O, Björkman P, Jansson M, Balcha TT, Mulleta D, Yeba H, Valfridsson C, Carlsson F, Skogmar S. Plasma Profiles of Inflammatory Markers

- Associated With Active Tuberculosis in Antiretroviral Therapy-Naive Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Jan 31;6(2):ofz015. doi: 10.1093/ofid/ofz015. PMID: 30800697; PMCID: PMC6379652.
137. Наказ МОЗ України № 794 від 05.04.2019 «Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу».
138. Наказ № 182 від 13 квітня 2007 р. «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».
139. Наказ МОЗ України № 2244 від 18.10.2021 р. «Зміни до Стандарту інфекційного контролю для закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз».
140. Загальна гігієна: Посібник для практичних занять /За загальною ред. Даценко І.І. Львів: Світ, 2001. 472 с., іл.
141. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій, О. В. Короткий, О. В. Чалий, К. О. Чалий, Я. В. Цехмістер : Навчальний посібник. К. : Вістка, 2018. 208 с.

ДОДАТОК А1

Директор КНП «Обласна дитяча
клінічна інфекційна лікарня»
Харківської обласної ради
Кухар Д.І.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики бактерійної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб».
2. **Джерело інформації:** ІНТЕРЛЕЙКІН-6 – ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ МАРКЕР БАКТЕРІЙНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ / О. В. ЦИКО // Інфекційні хвороби. – 2022. – № 3(109). – С. 18–23.
3. **Де і коли впроваджено:** КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради.
4. **Дата початку впровадження** листопад 2021
Загальна кількість спостережень 33
5. **Результати застосування** методу за період з листопада 2021 р. по листопад 2022 р.
Позитивні (кількість спостережень) 30
Не визначені 2
Негативні 1
6. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу підвищити ефективність диференційної діагностики бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Юрко Катерина Володимирівна
Цико Олена Володимирівна

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор

П. В. Нартов

ДОДАТОК А2

Директор КНП «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер № 1»

Харківської обласної ради

Л. М. Камішкова



« 01 » Р. А. 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб діагностики бактерійної пневмонії у ВІЛ-позитивних осіб».
2. **Джерело інформації:** ІНТЕРЛЕЙКІН-6 – ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ МАРКЕР БАКТЕРІЙНОЇ ПНЕВМОНИЇ ТА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ / О. В. ЦИКО // Інфекційні хвороби. – 2022. – № 3(109). – С. 18–23.
3. **Де і коли впроваджено:** КНП «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер № 1» Харківської обласної ради
4. **Дата початку впровадження** листопад 2022
Загальна кількість спостережень 15
5. **Результати застосування** методу за період з листопада 2022 р. по травень 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) 12
Не визначені 2
Негативні 1
6. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб дав змогу підвищити ефективність диференційної діагностики бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Харківський національний медичний університет,
61022, м. Харків, пр. Науки, 4,
Юрко Катерина Володимирівна
Цико Олена Володимирівна

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ НАУКОВИХ ПРАЦЬ
ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

- 1.Цико О. В., Козько В. М., Юрченко І. С. Ретроспективний аналіз захворюваності на негоспітальну пневмонію серед ВІЛ-позитивних осіб у Харкові за період 2013-2017 рр. Інфекційні хвороби. 2019;1(95):35-42. DOI 10.11603/1681-2727.2020.4.11892. *(Дисертантом проведено огляд літератури, статистичний аналіз архівних даних, підготовка статті до друку).*
- 2.Цико О. В. Ко-інфекція ВІЛ/ТБ у структурі захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб (за матеріалами медичного архіву Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова за період 2013—2017 рр.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019;2(37):78-84. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2019-2-78>. *(Дисертантом проведено огляд літератури, статистичний аналіз архівних даних, підготовка статті до друку).*
- 3.Цико О. В., Соломенник Г. О., Меркулова Н. Ф. Значення антропометричних показників у диференційній діагностиці патології легень у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби. 2020;4(102):24-29. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11892>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз антропометричних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
- 4.Цико. О. В. Інтерлейкін-6 диференційний маркер бактерійної пневмонії та вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. Інфекційні хвороби.2022;3(109):18-23. DOI:10.11603/1681-2727.2022.3.13473. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

5. Цико О. В. Кореляція CRP і TNF- α у ВІЛ-позитивних осіб із захворюваннями легеневої системи. Інфекційні хвороби. 2023;3(113):28-31. DOI: 10.11603/1681-2727.2023.3.14201. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
6. Olena V. Tsyko, Volodymyr M. Kozko, Kateryna V. Yurko, Ganna O. Solomennyk, Olena I. Mohylenets, Nina F. Merkulova. The value of serum seromucoid in the differential diagnosis of bacterial pneumoniae and tuberculosis in HIV-positive patients. Wiadomości Lekarskie. 2022; 12(75):3036-3041. DOI: 10.36740/WLek202212124. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
7. [Цико О. В.](#) Легеневі ураження у ВІЛ-позитивних осіб (короткий огляд) / О. В. Цико, В. М. Козько // [Актуальна інфектологія](#). - 2018. - Т. 6, № 6. - С. 320-326. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2018_6_6_5 doi: 10.22141/2312-413x.6.6.2018.151480. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку).*
8. Цико О. В., Соломенник Г. О., Меркулова Н. Ф. Значення антропометричних та соматоскопічних показників у диференційній діагностиці легеневої патології на тлі ВІЛ-інфекції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання 2020. Харків. 05-06.11.2020. с.151-152. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
9. Цико О. В. Аналіз захворюваності на легеневу патологію у ВІЛ-позитивних осіб. Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020». Харків. 05-06.11.2020. с. 149-150. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка тез до друку).*

ДОДАТОК В
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю, «Мечниковські читання-2022», 3-4 листопада 2022 р., м. Харків, Україна; (стендова доповідь).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю, «Мечниковські читання-2023», 2-3 листопада 2023 р., м. Харків, Україна; (стендова доповідь).