

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

infecto.recipe.by

2018, том 7, № 3

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины (регистрационное
свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Уредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина),
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

При поддержке общественной организации
«Клиническая инфектология и медицина путешествий»

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Уредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси:
Директор Батушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78,
www.recipe.by,
e-mail: infecto@recipe.by

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания, Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г,
сектор «В», офис 201
Отдел рекламы:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: reklama_id@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ: _____
Цена свободная.
Подписано в печать: 28.09.2018 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

68345 – индекс ГП «Пресса» (Украина)
00084 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва),
ООО «Подписное агентство РКС» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакции в Минске и Киеве.

Подписка в Беларуси:
в каталоге РУП «Белпочта»
индивидуальная – 00084,
ведомственная – 000842

Электронная версия журнала доступна на сайте infecto.recipe.by, в Научной
электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks.

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций
с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев,
e-mail: opodolyuk@ukr.net

Редационный совет:
Андрейчин М.А., академик НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава
Жаворонко С.В., проф., д.м.н., Минск
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев
Майданник В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Широкобов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепр
Яворовский А.П., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев
Виктор С., проф., д.м.н., Сизлт (США)
Волянский А.Ю., д.м.н., Харьков
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Матиевская Н.В., доцент, к.м.н., Гродно
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев
Утепбергенова Г.А., проф., д.м.н., Шымкент
Федорченко С.В., д.м.н., Киев
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев

Рецензируемое издание
Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

International scientific journal
CLINICAL INFECTOLOGY AND PARASITOLOGY

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2018, volume 7, № 3

The journal is registered by the State registering service of Ukraine (register certificate KB No 18717-7517P)
Founding members:
Bogomolets A.A. National Medical University (Ukraine),
UE "Professional Editions" (Belarus)

With the support of the public organization
"Clinical Infectology and Travel Medicine"

The journal is registered by The Ministry of information of the Republic of Belarus
Certificate No 1619 from 19.04.2013 r.

Founding member:
UE "Professional Editions"

Magazine staff in Belarus:

Director Evtushenko L.

Deputy chief editor Drozdov Yu.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Kaulkin S.

220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus.

Phone: (017) 322-16-78, 322-16-77,

www.recipe.by,

e-mail: info@recipe.by

Magazine staff in Ukraine:

LLC "Professional Editions. Ukraine"

04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g,

sector "B"; office 201

Department of marketing:

phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,

e-mail: reklama_id@ukr.net

© "Clinical infectology and parasitology"

When reprinting the of materials reference

to the journal is required.

Frequency of issue: 1 time in a quarter.

Circulation is 800 copies (Belarus).

Circulation is 1500 copies (Ukraine).

Order:

Price free

Sent for the press 28.09.2018.

Printed in printing house

Nesterova L.O. Phone: +3 8068 22 62 444

68345 – SE "Press" (Ukraine);

00084 – LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation);

LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian

Federation); SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas"

(Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm

agency (Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

For information about purchasing please contact any of our company
offices in Minsk or Kyiv.

Subscription in Belarus:

in the Republican unitary enterprise "Belposhta"

individual index – 00084,

departmental index – 000842

The electronic version of the journal is available on infecto.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

Authors are responsible for the accuracy of the facts, quotes,
names and other information, and for disclosure of the indicated
information.

Editors can publish articles in order of discussion
without sharing the author's opinion.

Responsibility for the content of advertising materials and publications
with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Editor in Chief Golubovskaya O.A., prof., MD, Kyiv
Deputy Editor in Chief Shkurba A., prof., MD, Kyiv
Executive secretary Podolyuk O., PhD, Kyiv,
e-mail: opodolyuk@ukr.net

Editorial council:

Andreichin M.A., acad. of NAMS of Ukraine,

prof., MD, Ternopol

Babak O.Y., corresponding member of NAMS of Ukraine,

prof., MD, Kharkov

Bodnya E.I., prof., MD, Kharkov

Dikii B.N., prof., MD, Ivano-Frankovsk

Dubinskaya G.M., prof., MD, Poltava

Glumcher F.S., prof., MD, Kyiv

Gerasun B.A., prof., MD, Lvov

Karpov I.A., prof., MD, Minsk

Kozko V.N., prof., MD, Kharkov

Kluchareva A., prof., MD, Minsk

Kramarev S.A., prof., MD, Kyiv

Maidannik V.G., acad. of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv

Moroz L.V., prof., MD, Vinnitsa

Netyazhenko V.Z., corresponding member of NAMS of Ukraine,

prof., MD, Kyiv

Petrenko V.I., prof., MD, Kyiv

Prishlyak A., prof., MD, Ivano-Frankovsk

Ryabokon' E.V., prof., MD, Zaporozhye

Semenov V.M., prof., MD, Vitebsk

Shirobokov V.P., acad. of NAS of Ukraine, corresponding

member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv

Shostakovich-Koretskaya L.R., prof., MD, Dnipro

Yavorovskii A.P., acad. of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv

Zhavoronok S.V., prof., MD, Minsk

Editorial board:

Antonenko M.Y., associated prof., MD, Kyiv

Cyrkunov V.M., prof., MD, Grodno

Danilov D.E., associated prof., PhD, Minsk

Doroshenko V.A., prof., MD, Kyiv

Duda A.K., prof., MD, Kyiv

Fedorchenko S.V., MD, Kyiv

Kolesnikova I.P., prof., MD, Kyiv

Korchinskiy N.Ch., associated prof., PhD, Kyiv

Krasavtsev E.L., prof., PhD, Gomel

Matsiyevskaya N.V., associated prof., PhD, Grodno

Mitus N.V., associated prof., PhD, Kyiv

Rudenko A.A., prof., MD, Kyiv

Shestakova I.V., associated prof., PhD, Kyiv

Svincickii A.S., prof., MD, Kyiv

Utepbergenova G.A., prof., MD, Shymkent

Voliansky A., MD, Kharkov

Wiktor S., prof., MD, Seattle (USA)

Zinchuk A.N., prof., MD, Lvov

Peer-reviewed publication

The journal is included in the database Ulrich's Periodicals Directory.

The journal is included into a List of scientific publications
of the Republic of Belarus for the publication of the results
of the dissertation research. HCC board decision of 27.06.2013
(protocol № 15/3).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of
academic degrees on the basis of the order of Ministry
of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012
№ 1112 are equated to foreign publications.

Передовые статьи

Лихорадка Западного Нила –
up to date
Голубовская О.А., Шкурба А.В. 298

Оригинальные исследования

Ранние инфекционные
осложнения у пациентов
с множественной миеломой:
эффект пневмококковой вакцинации
*Стома И.О., Карпов И.А.,
Лендина И.Ю., Искров И.А., Усс А.Л.* 303

Лекции и обзоры

Энтеровирусная инфекция
в современный период:
клинические и лабораторные аспекты
*Матиевская Н.В., Жмакин Д.А.,
Совкич А.Л.* 310

Сепсис новорожденных. Часть I
*Ткаченко А.К., Самаль Т.Н.,
Ключарева А.А., Романова О.Н.,
Марочкина Е.М.* 324

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

Клинико-лабораторные
предикторы неудач лечения
пациентов с коинфекцией
ВИЧ / внелегочный туберкулез
*Голубовская О.А., Петренко В.И.,
Климанская Л.А., Подолук О.А.* 338

Критерии раннего
прогнозирования исходов
энцефалитов
у ВИЧ-инфицированных лиц
Гвоздецкая М.Г., Козько В.Н. 352

Взаимосвязь содержания
половых гормонов и липидов
у пациентов с хроническим
гепатитом С
Христенко Н.Е. 361

Распространенность и динамика
заболеваемости различными
формами гепатит В вирусной
инфекции в Республике Беларусь
*Мицура В.М., Волченко А.Н.,
Терешков Д.В., Запольская В.В.* 370

Достижения и проблемы на
пути элиминации гепатита С
в рамках Глобальной стратегии ВОЗ
Голубовская О.А., Пронюк К.Е. 382

Информация ВОЗ 389

Editorials

West Nile Fever – up to date
Golubovskaya O., Shkurba A. 298

Original researches

Early infectious complications
in patients with multiple
myeloma: the effect of
pneumococcal vaccination
*Stoma I., Karpov I., Lendina I.,
Iskrov I., Uss A.* 303

Lectures and Reviews

Enterovirus infections
in modern time: clinical
and laboratory aspects
*Matsiyevskaya N., Zhmakin D.,
Sovkich A.* 310

Neonatal sepsis. Part I
*Tkachenko A., Samal T.,
Klyuchareva A., Romanova O.,
Marochkina E.* 324

Viral hepatitis and HIV-infection

Clinical and laboratory
predictors of treatment
failure in patients with HIV/
extrapulmonary tuberculosis co-infection
*Golubovskaya O., Petrenko V.,
Klimanskaya L., Podolyuk O.* 338

Criteria for early prognosis
of encephalitis outcomes
in HIV-infected individuals
Hvozdetska M., Kozko V. 352

Intercommunication of sex
hormone content and lipid
balance in patients with
chronic hepatitis C
Khrystenko N. 361

The incidence and dynamics
of morbidity from different
forms of hepatitis B virus
infection in the Republic of Belarus
*Mitsura V., Volchenko A.,
Tserashkou D., Zapolskaya V.* 370

Achievements and challenges
of elimination of hepatitis C
in the framework
of WHO Global Strategy
Golubovskaya O., Pronyuk Kh. 382

Information WHO 389

Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию новый номер нашего журнала.

Передовая статья номера посвящена лихорадке Западного Нила, которая на сегодняшний день демонстрирует необычный рост заболеваемости в странах Европы.

В разделе «Лекции и обзоры» представлены работы белорусских авторов, посвященные современным подходам к диагностике и лечению энтеровирусных инфекций и сепсиса новорожденных.

В разделе «Информация ВОЗ» мы вспомним о Всемирном дне борьбы с гепатитом, ежегодно проводимом ВОЗ, поговорим об актуальных проблемах распространенности и современной терапии гемоконтактных гепатитов, диагностики и лечения энцефалитов и внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Там же представлены актуальные данные о заболеваемости корью в Европейском регионе и, в частности, в Украине.

Приятного чтения!

Голубовская О.А.,
главный редактор



Голубовская О.А., Петренко В.И., Климанская Л.А., Подолук О.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O., Petrenko V., Klimanskaya L., Podolyuk O.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ / внелегочный туберкулез

Clinical and laboratory predictors of treatment failure in patients
with HIV/extrapulmonary tuberculosis co-infection

Резюме

Введение. С момента выявления ВИЧ-инфекция приобрела масштабы пандемии и стала глобальной проблемой мирового здравоохранения. В европейском регионе лидерами по этому показателю являются Россия и Украина. Основной оппортунистической инфекцией и основной причиной смерти у ВИЧ-инфицированных является туберкулез, при этом в Украине наблюдается устойчивое повышение заболеваемости коинфекцией ВИЧ/ТБ. На фоне продвинутого иммунодефицита течение ТБ часто приобретает атипичные черты, увеличивается частота внелегочных форм.

Цель исследования: проанализировать эффективность сочетанной антиретровирусной и антимикобактериальной терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ / внелегочный туберкулез (ВЛТБ) и выявить предикторы неудач лечения.

Материалы и методы. Исследования проводились на кафедре инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе Киевского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (КГЦ СПИДа) в течение 2013–2017 гг.

Под наблюдением находились 104 пациента с коинфекцией ВИЧ / внелегочный туберкулез. Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, мониторинг лабораторных показателей проводились в соответствии с действующими протоколами МЗ Украины, рекомендациями ВОЗ по ведению и лечению пациентов с ВИЧ/ТБ. Назначение курса АМБТ и его коррекция проводились фтизиатром.

Эффективность терапии оценивалась по конечному результату комбинированной терапии. Неудачей лечения считались смерть пациента во время лечения ВЛТБ или рецидив за период наблюдения. Эффективным считалось такое лечение ВЛТБ, которое было полностью завершено, а за период наблюдения 2 года не возник рецидив ВЛТБ.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Среди 104 пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована первой или одновременно с ВЛТБ у 89 (85,6%). По локализации туберкулезного процесса пациенты были разделены на 4 группы: ТБ лимфатической системы, органов дыхания без поражения легких, костей и суставов, с множественной локализацией.

Полностью завершили курс АМБТ и не имели рецидива за период наблюдения (успешное лечение) 58 (55,8%) пациентов, рецидив ВЛТБ развился у 17 (16,3%) пациентов, умерло во время АМБТ 29 (27,9%) пациентов.

Установлено, что среди пациентов, получавших АРТ, чаще наблюдалось успешное лечение – у 55 (67,9%) пациентов, чем у тех, кто не получал АРТ, – у 3 (13,0%) ($p < 0,001$). Наиболее низкий уровень успешной терапии наблюдался в группе в ВЛТБ с множественной локализацией – у 5 (21,7%) пациентов. Умершие и имевшие рецидивы через 9 месяцев терапии обладали более низким исходным уровнем CD4-Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами с удачным лечением ($p < 0,05$). На эффективность лечения влияние оказали наличие кахексии, анемии, поражение почек, активная герпес-вирусная инфекция, токсический гепатит, перерывы лечения.

Выводы. Неудачи в лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВЛТБ главным образом связаны со значительным иммунодефицитом, что обуславливает развитие распространенных тяжелых форм туберкулеза, вторичной сопутствующей патологии как соматической, так и оппортунистических заболеваний; отсутствием в лечении АРТ, перерыва специфической терапии как АМБТ, так и АРТ, иммунологической, вирусологической и/или клинической неудачей АРТ. Возникновение парадоксальной реакции на успешную АРТ – синдрома восстановления иммунной системы, может ухудшить прогноз лечения у пациентов с ВИЧ/ВЛТБ, которые имеют выраженный иммунодефицит.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, внелегочный туберкулез, коинфекция, АРТ, АМБТ, эффективность терапии.

Abstract

Importance of problem. Since the time of discovery, HIV-infection became a pandemic disease and is an issue of the global public health. Russia and Ukraine are the leaders by this aspect in the European region. Tuberculosis is the main opportunistic infection and the basic cause of death in HIV-infected patients. Sustained increase of morbidity with HIV/TB co-infection is observed in Ukraine. Secondary to the advanced immunodeficiency, TB course often has atypical features with the increased rate of the extrapulmonary forms.

Objective of work. To analyze the efficacy of combination of antiretroviral and antimycobacterial therapy in the patients with HIV/extrapulmonary tuberculosis (EPTB) co-infection and to identify the predictors of treatment failures.

Materials and methods. The studies have been conducted at the chair of infectious diseases of Bogomolets National Medical University at the site of Kyiv City Center of AIDS Prevention and Control in 2013–2017.

We have followed up 104 patients with HIV/extrapulmonary tuberculosis co-infection. Patients with HIV/tuberculosis co-infection were treated and their laboratory values were monitored according to the acting protocols of the Ministry of Health of Ukraine for management and treatment of patients with HIV/TB. Phthisiologists prescribed anti-TB therapy course and adjusted it.

Treatment efficacy was evaluated by the outcome of the combination therapy. Treatment failure included the death of the patient during the treatment of EPTB or relapse at time of follow up. Treatment of EPTB was considered effective if it was completed without recurrent EPTB during 2-year follow up.

The statistical analysis of the obtained results has been performed using the parametric and non-parametric methods of variation statistics.

Results and their discussion. HIV-infection was diagnosed first or simultaneously with EPTB in 89 (85.6%) of 104 patients. The patients were assigned into 4 groups by the localization of tuberculosis process – TB of lymphatic system, respiratory system without lung involvement, bones and joints and with the multiple localization. Fifty eight (55.8%) patients completed the anti-TB therapy course and had no relapse during the follow up (successful treatment), recurrent EPTB was observed in 17 (16.3%) patients and 29 (27.9%) patients died at time of anti-TB therapy.

The successful treatment was observed more frequently in the patients who received ART – in 55 (67.9%) patients versus those who did not receive ART – in 3 (13.0%) patients ($p < 0.001$).

The lowest level of the successful therapy was observed in EPTB group with the multiple localization – in 5 (21.7%) patients. Died patients had lower baseline value of CD-4-T-lymphocytes, and in the relapse group after 9-month therapy versus patients with the successful treatment ($p < 0.05$). Cachexia, anemia, kidney damage, active herpes virus infection, toxic hepatitis, treatment discontinuations had an effect on the treatment efficacy.

Conclusions. Treatment failure in the patients with HIV/EPTB co-infection is mainly associated with the significant immunodeficiency resulting in the development of the advanced severe tuberculosis forms, secondary co-morbidity of both somatic and opportunistic conditions, treatment without ART, interrupted specific anti-TB therapy and ART, immunologic, virologic and/or clinical failures of ART. The paradoxical reaction to the successful ART – immune reconstitution syndrome may impair the treatment prognosis in the patients with HIV/EPTB who have marked immunodeficiency.

Keywords: HIV-infection, extrapulmonary tuberculosis, co-infection, ART, anti-TB therapy, therapy efficacy.

■ ВВЕДЕНИЕ

За три десятилетия с момента выявления ВИЧ-инфекция приобрела масштабы пандемии и стала глобальной проблемой мирового здравоохранения. С начала эпидемии 35 млн человек умерли от причин, связанных с ВИЧ. По данным информационного бюллетеня UNAIDS, на 01.01.2018 в мире насчитывается ВИЧ-инфицированных 36,9 млн человек, в том числе 1,8 млн новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в 2017 г. Благодаря объединенным усилиям мирового сообщества по противодействию эпидемии ВИЧ, достигнуты определенные успехи: в целом сокращается число новых случаев ВИЧ, уменьшилось количество умерших от СПИДа, увеличивается охват людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), антиретровирусной терапией (АРТ) [1]. Однако в ряде стран, в частности Восточной Европы и Центральной Азии, остаются высокими темпы прироста новых случаев ВИЧ, низкий уровень охвата АРТ [2]. Среди стран европейского региона лидерами по показателям новых случаев ВИЧ являются Россия и Украина. На их долю приходится 73% от всех новых случаев в Европе. Кроме того, сохраняется проблема позднего выявления ВИЧ: по итогам 2016 г. в Европе в 51,5% случаев ВИЧ-инфекция была диагностирована на стадии иммунодефицита [1, 3].

На современном этапе основной оппортунистической инфекцией и основной причиной смерти у ВИЧ-инфицированных людей является туберкулез (ТБ). Официально, по данным ВОЗ, в мире зарегистрировано 6,3 млн новых случаев ТБ, 476 774 из них у людей с ВИЧ, что существенно меньше расчетных оценочных данных: 10,4 млн пациентов с ТБ, среди которых 1,4 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Доля ТБ в структуре смертности среди людей с ВИЧ в 2016 г. составила 40% (374 000 человек) [4].

В Украине ВИЧ-инфекция и ТБ являются важнейшими проблемами в системе здравоохранения. Несмотря на снижение показателей заболеваемости ТБ, наблюдается устойчивое повышение заболеваемости коинфекцией ВИЧ/ТБ: с 12,2 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 13,2 в 2017 г. Кроме того, растет количество случаев мультирезистентного ТБ. Рост заболеваемости связывают с развитием эпидемии ВИЧ в Украине:

заболеваемость и число новых случаев ВИЧ продолжает расти. Так в 2015 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 37,0 на 100 тыс. населения, в 2017 г. – 42,2 на 100 тыс. населения. Растут и показатели заболеваемости и смертности по СПИДу [5, 6]. Основной причиной смерти пациентов со СПИДом в Украине остается ТБ, доля которого составила в 2017 г. 50,0% от умерших пациентов, имевших СПИД [6].

На фоне продвинутого иммунодефицита при ВИЧ-инфекции течение ТБ часто приобретает атипичные черты, увеличивается частота внелегочных форм – связь частоты внелегочного ТБ (ВЛТБ) со степенью иммунодефицита доказана многими исследованиями [7–9].

Коинфекция ВИЧ/ТБ является опасным сочетанием, когда обе болезни характеризуются прогрессирующим агрессивным течением. Без надлежащего лечения все пациенты с коинфекцией умирают. Для эффективного лечения важна своевременная диагностика ВЛТБ, которая значительно затруднена по ряду причин: в клинической картине преобладают неспецифические проявления (интоксикационный синдром, лихорадка, потеря массы тела), практически отсутствуют патогномоничные признаки, традиционные методы диагностики ТБ, такие как флюорография, рентгенография, микроскопия мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), становятся малоинформативными из-за особенностей патоморфологии воспаления. Значительная часть ВЛТБ остается недиагностированной. Так, по данным литературы, при исследовании аутопсий ВИЧ-инфицированных, умерших от ТБ, в 87% выявлены признаки внелегочных поражений, в почти 60% случаев ВЛТБ был обнаружен только при аутопсии [10, 11].

Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ является достаточно сложной задачей. Для эффективной терапии необходимо проводить комплексное лечение в сочетании с антимикобактериальной терапией (АМБТ) и антиретровирусной терапией (АРТ) [12–14]. При этом возникает ряд проблем: большая медикаментозная нагрузка для пациента – не менее 4 препаратов АМБТ, 3 препарата АРТ, совместимость препаратов (рифампицин не желательно сочетать с препаратами АРТ из группы ингибиторов протеаз (ИП)), наличие резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ), нежелательные эффекты терапии (токсическое влияние, аллергические реакции), требующие коррекции схемы лечения. Кроме того, применение большого количества препаратов увеличивает риск нарушения комплаенса в приеме препаратов пациентом, что чревато формированием резистентности и, следовательно, повышает риск неудач лечения.

Также на выбор препаратов для терапии влияют сопутствующая патология и вторичные оппортунистические заболевания. Все вышесказанное обуславливает сложности ведения таких пациентов, достаточно высокую смертность во время лечения и высокие показатели рецидивов ТБ – до 30% пациентов умирают во время лечения ТБ, в дальнейшем более 25% имеют рецидивы [15]. Несмотря на то, что в литературе широко освещаются вопросы лечения коинфекции ВИЧ/ТБ, недостаточно отражены вопросы лечения именно ВЛТБ у ВИЧ-инфицированных и анализ факторов, влияющих на его результат [7–9, 15].

В исследовании мы проанализировали факторы, которые могли повлиять на результат лечения пациентов с ВИЧ/ВЛТБ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать эффективность сочетанной антиретровирусной и антимикобактериальной терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ / внелегочный туберкулез и выявить предикторы неудач лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на кафедре инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе Киевского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (КГЦ СПИДа) в течение 2013–2017 гг.

Под наблюдением находились 104 пациента с коинфекцией ВИЧ / внелегочный туберкулез. Термин «внелегочный туберкулез» касается «любого подтвержденного в результате бактериологического анализа или клинически диагностированного случая туберкулеза с поражением (кроме легких) плевры, лимфоузлов, органов брюшной полости, мочеполового тракта, кожи, костей, суставов, оболочек головного мозга и других» [16, 17].

Критерии включения: пациенты с IV стадией ВИЧ-инфекции и ВЛТБ, подтвержденным лабораторными, и/или рентгенологическими, и/или морфологическими данными при исключении активного туберкулезного процесса в легких. Критерии исключения: пациенты с туберкулезным менингоэнцефалитом, также с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, онкологической патологией на момент начала лечения ВЛТБ. Диагноз ВЛТБ устанавливался Центральной врачебной консультативной комиссией (ЦВКК) на основании проведенного комплексного обследования пациентов. Период наблюдения составил 2 года с момента установления диагноза ВЛТБ.

У всех пациентов ВИЧ-инфекция была подтверждена методами иммуноферментного анализа с последующим подтверждением реакцией иммуноблота (Profi Blot 48), при необходимости – полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в иммунологической лаборатории КГЦ СПИДа.

Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, мониторинг лабораторных показателей проводились в соответствии с действующими протоколами МЗ Украины, рекомендаций ВОЗ по ведению и лечению пациентов с ВИЧ/ТБ [12–14, 16, 18]. Назначение курса АМБТ и его коррекция проводилась фтизиатром.

Согласно вышеназванным рекомендациям, при одновременном выявлении ВИЧ-инфекции и туберкулеза лечение начиналось с АМБТ с последующим присоединением АРТ. Если пациент уже получал АРТ, на фоне которого развился ВЛТБ, АРТ продолжали с присоединением АМБТ с учетом взаимодействия препаратов.

Лечение ВЛТБ начинали со стандартной схемы АМБТ препаратами I ряда:

- интенсивная фаза – 2 месяца (не менее 60 доз) – изониазид (H) + рифампицин (R) + пиразинамид (Z) + этамбутол (E);
- поддерживающая фаза – 4 месяца (120 доз) – изониазид (H) + рифампицин (R).

Коррекция схемы и продолжительности АМБТ проводилась по результатам теста медикаментозной чувствительности (ТМЧ) с учетом клинического эффекта и переносимости препаратов [13, 14]. После

завершения основного курса АМБТ пациентам назначалось поддерживающее лечение изониазидом в течение 6 месяцев.

АРТ была назначена 81 (77,9%), 23 (22,1%) АРТ не проводилась по ряду причин: у 13 (56,5%) пациентов в связи с тяжестью, нестабильностью состояния, обострением сопутствующей соматической патологии, 10 (43,5%) пациентов отказались от АРТ. Схемы АРТ первого ряда включали комбинации из 3 препаратов, принадлежащих к классу ингибиторов обратной транскриптазы: 2 из группы нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ), в качестве которого применялся эфавиренз (EFV) [12, 13]. Большинство пациентов получали ламивудин (ЗТС) в комбинации с тенофовиром (ТДФ) – 49 (60,5%), с зидовудином (АЗТ) – 24 (29,6%), с абакавиром (АВС) – 8 (9,9%). Из группы ННИОТ назначался эфавиренз (EFV). По срокам начала АРТ 20 (24,7%) пациентов уже получали АРТ до выявления у них ВЛТБ, 61 (75,3%) пациент начал АРТ на фоне лечения ВЛТБ.

Эффективность терапии оценивалась по конечному результату комбинированной терапии. Неудачей лечения считались смерть пациента во время лечения ВЛТБ или рецидив за период наблюдения. Эффективным считалось такое лечение ВЛТБ, которое было полностью завершено, а за период наблюдения 2 года не возник рецидив ВЛТБ.

Кроме того, оценивалась эффективность АРТ по наличию иммунологической, вирусологической, клинической неудач, которые определяются по отсутствию клинического улучшения, нарастания CD4-T-лимфоцитов, вирусологического ответа.

Нами проведен анализ различных конституциональных, анамнестических, клинических и лабораторных данных, сопутствующей патологии, частоты перерывов в лечении, их влияния на эффективность терапии коинфекции ВИЧ/ВЛТБ.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Для анализа данных клинических исследований и результатов лечения пациентов использовали параметрические методы. При нормальном распределении вариационного ряда статистическую значимость средних и относительных величин определяли по t-критерию Стьюдента, в других случаях – по критериям Фишера и Хи-квадрат. Если распределение данных не согласовывалось с нормальным, использовался непараметрический U-критерий Уилкоксона – Манна – Уитни. Уровень статистической значимости p принимался $\leq 0,05$. Обработка данных проведена с помощью программы Microsoft Excel 2010 и SPSS 16.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 104 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВЛТБ было 67 (64,4%) мужчин и 37 (35,6%) женщин. Возраст пациентов колебался от 21 до 66 лет, средний возраст составил $36,5 \pm 0,77$ (Me – 35, Mo – 37). ВИЧ-инфекция была диагностирована первой или одновременно с ВЛТБ у 89 (85,6%) пациентов. Употребление инъекционных наркотических веществ в анамнезе имел 61 (58,7%) пациент.

По локализации туберкулезного процесса пациенты были разделены на 4 группы:

- группа А – ТБ лимфатической системы – 51 (49,0%) пациент;
- группа Б – ТБ органов дыхания (плевры и/или бронхов без поражения ткани легких) – 17 (16,3%);
- группа В – ТБ костно-суставной системы – 13 (12,5%);
- группа Г – ТБ с множественной локализацией (поражение нескольких органов и систем: плевры, лимфатической системы, кишечника, мочеполовой системы) – 23 (22,1%) пациента.

Завершили курс АМБТ 75 (72,1%) пациентов, 29 (27,9%) умерли во время АМБТ ($p < 0,001$). Средняя продолжительность курса АМБТ у пациентов, завершивших лечение, составила 8,4 месяца, при этом стандартный курс АМБТ в течение 6 месяцев получали 35 (33,6%) пациентов, а у 39 (37,5%) лечение ВЛТБ по разным причинам было продлено в среднем до 10,6 месяца.

Оценивая результаты лечения, мы получили следующие данные:

- полностью завершили курс АМБТ и не имели рецидива за период наблюдения (успешное лечение) 58 (55,8%) пациентов;
- рецидив ВЛТБ развился у 17 (16,3%) пациентов;
- умерли во время АМБТ 29 (27,9%) пациентов.

Основной причиной смерти у пациентов было развитие полиорганной недостаточности на фоне тяжелого течения ВЛТБ – 21 (72,4%) пациент, 8 (27,6%) умерли от прогрессирования оппортунистических инфекций: CMV-инфекция – 2 пациента, 1 – EBV-инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – 1 пациент, церебральной токсоплазмоз – 1, лимфома Ходжкина – 1, сепсис – 1, печеночная недостаточность – 1. Среди умерших преобладали мужчины – 18 (62,1%), женщин было 11 (37,9%). Мы не выявили достоверных статистических различий по возрасту, количеству потребителей наркотических веществ. Также между группами с разной эффективностью лечения не выявлено достоверных различий в частоте ТБ в анамнезе до развития ВЛТБ.

Одним из важнейших факторов эффективности лечения коинфекции ВИЧ/ВЛТБ считается АРТ. В табл. 1 приведены результаты лечения пациентов с коинфекцией при комплексной терапии АМБТ/АРТ (АРТ+) и без назначения АРТ (АРТ-).

Было установлено, что среди пациентов, получавших АРТ, чаще наблюдалось успешное лечение – у 55 (67,9%) пациентов, чем у тех, кто не получал АРТ, – у 3 (13,0%) ($p < 0,001$). Также у пациентов, не получающих АРТ, чаще наблюдалась смертность – 17 (74,0%) пациентов

Таблица 1
Влияние АРТ на результат лечения пациентов с ВИЧ/ВЛТБ

Результат терапии ВИЧ/ВЛТБ \ Назначение АРТ	Успешное лечение, n=58 (55,8%)	Рецидив, n=17 (16,3%)	Умершие во время лечения ТБ, n=29 (27,9%)
АРТ-, n=23 (22,1%)	3 (13,0%)*	3 (13,0%)	17 (74,0%)*
АРТ+, n=81 (77,9%)	55 (67,9%)	14 (17,3%)	12 (14,8%)

Примечание: * $p < 0,001$.

Таблица 2
Результат терапии ВИЧ/ВЛТБ у пациентов с различной локализацией ТБ

Локализация ВЛТБ	Лимфатическая система (А), n=51 (49,0%)	Органы дыхания (Б), n=17 (16,3%)	Костно-суставная система (В), n=13 (12,5%)	Множественная локализация (Г), n=23 (22,1%)
Удачное лечение, n=58 (55,8%)	34 (66,7%)	11 (64,7%)	8 (61,5%)	5 (21,7%)*
Рецидив, n=17 (16,3%)	6 (11,8%)	2 (11,8%)	4 (30,8%)	5 (21,7%)
Смерть во время лечения ВЛТБ, n=29 (27,9%)	11 (21,5%)	4 (23,5%)	1 (7,7%)	13 (56,5%)*
АРТ-, n=23 (22,1%)	8 (15,7%)	5 (29,4%)	1 (7,7%)	9 (39,1%)*
АРТ+, n=81 (77,9%)	43 (84,3%)	12 (70,6%)	12 (92,3%)	14 (60,9%)*

Примечание:

* $p < 0,05$.

против 12 (14,8%), получавших АРТ ($p < 0,001$). В частоте возникновения рецидивов мы не установили существенной разницы между пациентами с АРТ – 14 (17,3%), и без нее – 3 (13,0%) ($p > 0,05$).

Эффективность лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВЛТБ с различной локализацией туберкулезного процесса приведена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, низкий уровень успешной терапии наблюдался в группе с ВЛТБ с множественной локализацией – у 5 (21,7%) пациентов. В этой же группе мы наблюдали наибольшую летальность – 13 (56,5%), $p < 0,05$. Также 14 (60,0%) пациентов этой группы не получили АРТ, что связано в основном с тяжестью состояния пациентов, ограничивающей возможность начала АРТ.

Рецидив ВЛТБ возник у 4 (30,8% в подгруппе В) пациентов с поражением костно-суставной системы, у 5 пациентов с множественной локализацией (21,7% в подгруппе Г), у 6 пациентов с поражением лимфатических узлов (11,8% в подгруппе А) и у 2 пациентов с поражением органов дыхания (11,8% в подгруппе Б). Хотя прослеживается тенденция наиболее частого возникновения рецидивов у пациентов с ТБ костей и множественной локализации, достоверных статистических различий между частотой рецидивов в подгруппах не было выявлено, $p > 0,05$.

На момент установления диагноза ВЛТБ большинство пациентов имели значительный иммунодефицит: у 84 (80,8%) уровень CD4-Т-лимфоцитов был ниже 200 клеток/мкл ($p < 0,001$), а у 55 (52,9%) – ниже 50 клеток/мкл. Пациенты, которые умерли, имели достоверно более низкий уровень CD4-Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами с удачным лечением: уровень CD4-Т-лимфоцитов был ниже 100 клеток/мкл у 22 (75,9%) пациентов против 25 (43,1%) с удачным лечением ($p < 0,001$). Среди пациентов с рецидивом уровень CD4-Т-лимфоцитов ниже 100 был у 6 (35,3%), что не имело достоверной разницы с группой удачного лечения ($p > 0,05$). Показатели среднего количества CD4-Т-лимфоцитов в группах разной эффективности лечения на момент установления диагноза ВЛТБ и их динамика представлены в табл. 3.

Таблица 3

Средние показатели количества CD4-T-лимфоцитов у пациентов с ВЛТБ

Срок терапии	Умершие пациенты, M±m клеток/мкл	Пациенты с рецидивом, M±m клеток/мкл	Пациенты с успешным лечением, M±m
Установление диагноза	64,8±13,1**	140,6±21,5	146,9±19,2
Через 3 мес. терапии	109,8±22,1*	184,8±25,6	223,4±28,7
Через 6 мес. терапии	79,3±28,4**	202,9±35,4	215±22,4
Через 9 мес.	67,0±41,0**	138,6±28,8*	218,1±25,7
Через 12 мес.	–	234,4±38,4	332,8±31,8

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001.

Обращает на себя внимание, что в группе умерших во время АМБТ (29 человек) достоверно ниже среднее количество CD4-T-лимфоцитов как на момент установления диагноза ВЛТБ (64,8±13 против 146,9±19,2 клеток/мкл, так и при дальнейшем наблюдении (p<0,001). Следует отметить, что пациенты с неудачным лечением умирали преимущественно в интенсивную фазу АМБТ, поэтому через 3 месяца лечения их осталось 9 (31,0%) человек, а через 6 месяцев – только 3 (10,3%).

Интересно, что мы не обнаружили достоверной статистической разницы в средних значениях CD4-T-лимфоцитов на момент начала лечения ВЛТБ между пациентами с рецидивом ВЛТБ и теми, кто имел успешное лечение – 140,6±21,5 против 146,9±19,2 клеток/мкл (p>0,05). Однако при анализе динамики на фоне лечения оказалась достоверная разница CD4-T-лимфоцитов через 9 месяцев терапии – 138,6±28,8 против 218,1±25,7 клеток/мкл (p=0,00456).

Была проанализирована частота сопутствующей патологии у пациентов с различной эффективностью терапии. Данные представлены в табл. 4.

Среди сопутствующей патологии у умерших достоверно чаще наблюдались анемия – 19 (65,5%) против 16 (27,6%), кахексия – 18 (62,1%), поражение почек на фоне лечения (нефропатия, обострение пиелонефрита) – 13 (44,8%), активная герпес-вирусная инфекция – 13 (44,8%),

Таблица 4

Сопутствующая патология у пациентов с ВИЧ/ВЛТБ

Сопутствующая патология	Результат лечения	Умершие во время лечения ТБ, n=29 (27,9%)	Рецидив, n=17 (16,3%)	Успешное лечение, n=58 (55,8%)
Анемия (Hb<100 г/л)		19 (65,5%)*	5 (29,4%)	16 (27,6%)
Кахексия		18 (62,1%)*	4 (23,5%)	11 (19,0%)
Поражение почек		13 (44,8%)*	3 (17,6%)	11 (19,0%)
Хронический вирусный гепатит		14 (82,4%)	15 (88,2%)	37 (63,8%)
Токсический гепатит		13 (44,8%)	13 (76,5%)*	21 (36,2%)
Герпес-вирусные инфекции		13 (44,8%)*	5 (29,4%)	17 (29,3%)
Распространенный кандидоз		5 (17,2%)	3 (17,6%)	8 (13,8%)
Токсоплазмоз		6 (20,7%)	3 (17,6%)	3 (5,2%)

Примечание: * p<0,05.

$p < 0,05$. По частоте вирусных гепатитов, распространенного кандидоза, токсоплазмоза группы не имели статистических различий. У пациентов с рецидивом ВЛТБ достоверно чаще наблюдался токсический гепатит – 13 (76,5%), $p < 0,01$. По частоте других сопутствующих заболеваний различия между группами с рецидивами и удачным лечением не было обнаружено ($p > 0,05$).

В исследовании мы наблюдали у 67 (64,4%) пациентов различные побочные эффекты лечения (гепато-, нефротоксичность, диспепсический синдром, аллергические реакции и другие). В 29 (27,9%) случаях лечение прерывалось по медицинским показаниям с последующим восстановлением терапии. Однако еще 15 (14,4%) пациентов либо прервали лечение самостоятельно, либо принимали лекарства нерегулярно. Перерывом в лечении считали прекращение приема на 7 дней и более, нерегулярным прием считали при наличии периодических пропусков приема или несоблюдении дозы препаратов и схемы лечения. Поддерживающее лечение (изониазид в течение 6 месяцев) назначалось 75 (72,1%) пациентам, которые завершили основной курс АМБТ. Однако регулярный прием был только у 32 (42,7%), 43 (57,3%) прекратили прием изониазида через несколько недель либо вообще не принимали его. В табл. 5 представлено влияние перерывов АМБТ, резистентности возбудителя, поддерживающего лечения по завершении основного курса лечения ТБ на результат АМБТ.

Как видно из табл. 5, резистентность МБТ несколько чаще наблюдалась у пациентов с рецидивом – 5 (29,4%), и у умерших – 6 (20,7%), а у пациентов с успешным лечением только у 10 (17,2%), однако статистически достоверной разницы между частотой резистентности МБТ не было ($p > 0,05$). Большой процент перерывов также наблюдался у пациентов в группах с неудачным лечением ВЛТБ: среди умерших перерывы в АМБТ были у 12 (41,4%), среди пациентов с рецидивами – у 10 (58,8%). Статистически достоверно разница была между частотой перерывов у пациентов с рецидивами (12 (41,4%)) по сравнению с группой успешного лечения – 16 (27,6%), $p < 0,05$.

Также мы получили достоверную статистическую разницу в частоте назначения длительного поддерживающего лечения ТБ после завершения основного курса АМБТ (изониазид течение 6 месяцев), среди пациентов с удачным результатом лечения такой курс принимали 26 (48,3%), а среди пациентов с рецидивом – всего 6 (35,3%) ($p = 0,0403$, $p < 0,05$).

Эффективность АРТ оценивали по наличию иммунологической, вирусологической, клинической неудач [12].

Таблица 5
Эффективность АМБТ: факторы, которые могли оказать влияние на результат лечения

Факторы	Умершие во время лечения ТБ, n=29 (27,9%)	Рецидив, n=17 (16,3%)	Успешное лечение, n=58 (55,8%)
Резистентность МБТ	6 (20,7%)	5 (29,4%)	10 (17,2%)
Перерыв АМБТ	12 (41,4%)	10 (58,8%)*	16 (27,6%)
Поддерживающее лечение ТБ	–	6 (35,3%)*	26 (48,3%)

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 6
Эффективность АРТ: факторы, которые влияли на результат лечения

Факторы	Умершие во время лечения ТБ, n=12 (14,8%)	Рецидив, n=14 (17,3%)	Успешное лечение, n=55 (67,9%)
Перерывы АРТ	2 (16,7%)	5 (35,7%)*	6 (10,9%)
Иммунологическая неудача АРТ	4 (33,3%)*	5 (35,7%)*	5 (9,1%)
Вирусологическая неудача АРТ	3 (25,0%)	7 (50,0%)**, p<0,001	5 (9,1%)
Клиническая неудача АРТ	3 (25,0%)	4 (28,6%)*	3 (5,5%)
СВИС	7 (58,3%)*	2 (14,3%)	10 (18,2%)

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001.

Была проведена оценка частоты возникновения и влияния неудач АРТ, перерывов АРТ и синдрома восстановления иммунного статуса (СВИС) на результат комплексной терапии ВИЧ/ВЛТБ. Данные представлены в табл. 6. Факторы влияния АРТ оценивались у пациентов, получавших АРТ, – 81 пациент (табл. 6).

Как видно из табл. 6, чаще наблюдались перерывы в АРТ в группах с летальным исходом и с рецидивами – 2 (16,7%) и 5 (35,7%) пациентов соответственно, при этом достоверная разница имела место у пациентов с рецидивом по сравнению с группой успешного лечения – 5 (9,1%) пациентов, p<0,05.

Неудачи АРТ наблюдались чаще у пациентов, умерших и имевших рецидив. Однако достоверная разница в частоте всех видов неудач АРТ была в группе пациентов с рецидивами, по сравнению с группой успешного лечения: иммунологическая – 5 (35,7%) против 5 (9,1%), p<0,05, вирусологическая – 7 (50,0%) против 5 (9,1%), p<0,001, клиническая – 4 (28,6%) против 3 (5,5%), p<0,05. У пациентов, умерших во время АМБТ, достоверно чаще имела место иммунологическая неудача – 4 (33,3%) против 5 (9,1%), p<0,05.

СВИС наблюдался у 19 (23,5%) пациентов с ВИЧ/ВЛТБ, получавших АРТ. Достоверная разница обнаружена в частоте СВИС между группами умерших во время АМБТ и пациентов, успешно завершивших лечение, – 7 (58,3%) против 10 (18,2%), p=0,012.

Треть пациентов со СВИС умерли от него, а среди умерших, получавших АРТ, от СВИС умерла половина.

■ ВЫВОДЫ

1. Основными факторами, способствующими возникновению рецидивов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВЛТБ, в нашем исследовании можно считать: перерывы в приеме АМБТ, отсутствие длительного поддерживающего лечения ТБ после завершения основного курса АМБТ, перерывы в приеме АРТ, развитие токсического гепатита, снижение количества CD4-Т-лимфоцитов на фоне АРТ, неудачи АРТ – иммунологическая, вирусологическая, клиническая.
2. Факторы, влияющие на смертность при лечении ВИЧ/ВЛТБ: отсутствие в лечении АРТ, низкий уровень CD4-Т-лимфоцитов – менее 100 клеток/мкл, множественная локализация туберкулезного процесса, наличие анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л,

кахексия, поражение почек, активная герпес-вирусная инфекция, иммунологическая неудача АРТ, развитие СВИС.

3. Применение АРТ в комплексном лечении коинфекции ВИЧ/ВЛТБ достоверно улучшает эффективность терапии таких пациентов.
4. СВИС не являлся фатальным осложнением при ВИЧ/ВЛТБ, однако достоверно чаще наблюдался у пациентов, умерших до завершения АМБТ, что может быть расценено как дополнительный фактор неудачного лечения.
5. На эффективность терапии в нашем исследовании не оказали достоверного влияния такие факторы, как пол, возраст, резистентность возбудителя ТБ, наличие в анамнезе вирусных гепатитов и ТБ, распространенный кандидоз и токсоплазмоз.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. UNAIDS DATA 2017. Available at: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book
2. *Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets*. Available at: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017
3. *HIV / AIDS surveillance in Europe 2017: 2016 data*. European Centre for Disease Prevention and Control WHO Regional Office for Europe. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe2017-2016-data>
4. VOZ (2017) *Doklad o global'noi bor'be s tuberkulezom* [WHO. Report on the global fight against tuberculosis. 2017 year].
5. (2018) *Tuberkulez v Ukraine. Analitiko-statisticheskii spravochnik* [Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical reference book]. Kiev: Tsentri obschestvennogo zdorov'ya MOZ Ukraini, 105 p.
6. *VICH-infektsiya v Ukraine Informatsionnii byulleten' № 49* [HIV Infection in Ukraine. News-bulletin № 49].
7. Nikolaeva A. (2012) Vnelegochnoi tuberkulez u VICH-infitsirovannih [Extrapulmonary tuberculosis in HIV-infected]. *Tuberkulez. Legochnie bolezni. VICH infektsiya*, 3 (10), pp. 75–78.
8. Shivakoti, Sharma, Mamoon, Pham K. (2017) Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*, 45 (1), pp. 11–21. doi: 10.1007 / s15010-016-0960-5.
9. Naing C., Mak J.W., Maung M., Wong S.F., Kassim A.I. (2013) Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*, 191, pp. 27–34.
10. Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. (2015) Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)*, 29 (15), pp. 1987–2002.
11. Feschenko Yu., Kuchugura-Kucherenko L., Aleksadrina T., Cheren'ko S. (2005) *Viyavlenie VICH/SPID-assotsirovannogo tuberkuleza i dispansernoe nablyudenie za bol'nimi: metodicheskie rekomendatsii* [Identification of HIV/AIDS-associated tuberculosis and outpatient monitoring of patients: the guideline]. Kiev, 16 p.
12. MOZ Ukraini (2010) *Klinichnii protokol antiretrovirusnoi terapii u doroslih ta pidlitkiv* [Ministry of Health of Ukraine. Clinical Protocol for Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents]. 125 p.
13. MOZ Ukraini (2014) *Unifikovanii klinichnii protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi «Ko-infektsiya (tuberkul'oz/VIL-infektsiya/SNID)»* [Ministry of Health of Ukraine. The unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Co-infection (tuberculosis/HIV/AIDS)"], 60 p.

14. (2011) *WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Available at: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html
15. Cheren'ko S., Roenko M., Pogrebnyaya M. (2012) Osobennosti techeniya retsidivov tuberkuleza u ВИЧ-infitsirovannykh i posledstviya ih lecheniya [Features of the course of tuberculosis recurrence in HIV-infected people and the consequences of their treatment]. *Tuberkulez, legochnie bolezni, ВИЧ-infektsiya*, 4 (11), pp. 13–19.
16. MOZ Ukraïni (2014) «Tuberkul'oz», *Adaptovana klinichna nastanova, osnovana na dokazah* [Ministry of Health of Ukraine. "Tuberculosis", Adapted clinical setting based on evidence], 363 p.
17. MOZ Ukraïni (2014) *Unifikovaniï klinichnii protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretinnoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi «Tuberkul'oz»* [Ministry of Health of Ukraine. The unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tuberculosis»]. 179 p.
18. (2016) *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV: Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections Mycobacterium Tuberculosis Disease with HIV Coinfection*. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/27/tb-hiv>.

Поступила/Received: 24.09.2018
Контакты/Contacts: infecto@recipe.by