

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА**

ГОЙДИК ВІКТОР СТЕПАНОВИЧ

УДК 616.33-002.44-092.4/9-085.2/3

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ ОКРЕМИХ СОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПІЗНІХ
СТАДІЯХ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
ГОЖЕНКО Анатолій Іванович,
ДП «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту» МОЗ України, директор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Чемич Микола Дмитрович,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією;

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
заслужений діяч науки і техніки України
Андрейчин Михайло Антонович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри інфекційних хвороб з
епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами;

доктор медичних наук, професор
Дубинська Галина Михайлівна,
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна
академія» МОЗ України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Захист дисертації відбудеться « 23 » жовтня 2015 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.05.600.04 у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « 21 » вересня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.05.600.04,
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. ВІЛ-інфекція / СНІД – це інфекційна хвороба людини, що викликана вірусом імунодефіциту людини, яка характеризується тривалим безсимптомним періодом, лімфаденопатією, ураженням імунної та нервової систем, наявністю опортуністичних і СНІД-асоційованих захворювань, пандемічним розповсюдженням та стовідсотковою летальністю при відсутності лікування (Хоффман К. и соавт., 2010). ВІЛ-інфекція є явищем, яке впливає на практично всі сторони життя суспільства, погіршуючи соціально-економічні показники (зниження прогнозованої середньої тривалості життя, зростання безробітності серед осіб молодого та середнього віку, зниження народжуваності за рахунок ВІЛ-інфікованих жінок) тим більше, що основний уражений контингент становлять люди працездатного віку (Андрейчин М. А., 2008; Kilmarx P. H., 2009; Леві Д. Е., 2010). Також не варто відкидати колосальні витрати на подальші дослідження у галузі ВІЛ-інфекції, у тому числі на розробку нових протівірусних препаратів, а також на профілактику та лікування опортуністичних інфекцій, які можуть тривати роками.

У ході багатьох досліджень вивчено особливості етіології, патогенезу та клініки захворювання, однак залишається значна кількість питань, які лежать у площині з'ясування особливостей перебігу різноманітних захворювань на тлі ВІЛ-інфекції (Хасанова Г. Р. и соавт., 2009; Черенько С. О. і співавт., 2009; Мороз Л. В., 2014). Ця проблема тим більш актуальна, що темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в нашій країні, зокрема, у південному регіоні, залишаються стабільно високими (Козько В.Н. і співавт., 2010; Марієвський В.Ф., 2012). Показник поширеності ВІЛ-інфекції за 12 місяців 2013 р. в області у порівнянні з аналогічним періодом 2012 р. продовжує зростати (687,6 на 100 тис. населення і 609,8 відповідно) і більше, ніж два рази перевищує середньоукраїнський (308,4 на 100 тис. населення). У межах області епідеміологічні показники розподіляються дуже нерівномірно: найвищі – в портах і великих залізничних вузлах.

Стан здоров'я ВІЛ-інфікованої людини значною мірою залежить від ступеня порушень імунної системи, одним із основних показників яких є рівень CD4-Т-лімфоцитів (Белозьоров Є.С. і співавт., 2006; Чемич М. Д. і співавт., 2010; Carter S.C. et al., 2010). Так, проведені дослідження показують, що захворювання нирок у ВІЛ-інфікованих зустрічається частіше, ніж у популяції в цілому (Volberding P. A. et al., 2011); частота пневмоній у ВІЛ-позитивних пацієнтів, за даними різних авторів, у 150 – 250 разів перевищує середні показники, зареєстровані у пацієнтів без порушень імунної системи (Bartlett J.G. et al., 2010); менінгіти та менінгоенцефаліти характеризуються атиповою клінічною картиною та перебігом, не в останню чергу зумовленими тим, що хвороба перебігає на тлі активних проявів захворювань інших систем організму (Дубинська Г.М., 2007; Тимченко В. Н., 2009; Москалюк В. Д. і співавт., 2012). Така сукупність захворювань, що проявляються водночас в одного й того самого пацієнта, не може не призвести до появи певних особливостей у перебігу як самого захворювання, так і в прогнозуванні подальшого перебігу хвороби (Хасанова Г.Р. і співавт., 2009, Buchacz K., 2010).

У зв'язку з широким використанням високоактивної антиретровірусної терапії

підвищилась ефективність лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД, але водночас із тим збільшилася кількість проблем, пов'язаних з призначенням терапії на тлі вираженого імунодефіциту, необхідністю враховувати наявну супутню патологію, можливість розвитку ускладнень та побічних реакцій (Приступа Л.Н. і співавт., 2011). Окремо слід звернути увагу на запальний синдром відновлення імунної системи, або, інакше, синдром імунного рикошету (СІР), який характеризується бурхливим розвитком захворювання (опортуністичних інфекцій) на тлі відновлення глибокого імунодефіциту при призначенні антиретровірусної терапії або заміні схеми лікування на більш ефективну (French M.A., 2009; Матієвська Н. В., 2012). Незважаючи на відносно сприятливий перебіг, розвиток СІР значно подовжує терміни лікування хворого, а отже, підвищує ризик інвалідизації, призводить до значних економічних втрат.

Основні дослідження сучасної медицини направлені на визначення тих загальних рис перебігу захворювань на тлі ВІЛ-інфекції та СНІДу, що призводять до порушення в роботі органів і систем, а також вплив на ці процеси призначення ВААРТ (Safrin S. et al., 2007; Andrew R. et al., 2009; Beishuizen S. J. et al., 2009).

Визначення чинників, що впливають на перебіг ВІЛ-інфекції в організмі людини, окрім безпосередньо рівня вірусного навантаження та рівня CD4-Т-лімфоцитів, є актуальною науковою проблемою, а розробка системи оцінювання прогнозу перебігу ВІЛ-інфекції за основними критеріями стану пацієнта, а також диференційованого підходу до хворих із різною вірогідністю розвитку СІР має велике практичне значення для подальшого вдосконалення стратегії та алгоритмів попередження розвитку ускладнень та прогнозування перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України «Розробка методичних підходів по покращенню ефективності медичної допомоги ВІЛ-інфікованим працівникам транспорту» (держреєстрація № 0110U005895). Здобувач є співвиконавцем зазначеної роботи.

Мета дослідження. Підвищення ефективності надання допомоги хворим на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції на підставі вивчення особливостей перебігу поширених захворювань дихальної, центральної нервової систем, печінки і нирок, їх поєднання на тлі ВІЛ-інфекції, прогнозування ризику розвитку летального кінця та запального синдрому відновлення імунної системи.

Завдання дослідження:

- 1 Вивчити епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції /СНІДу в Одеській області.
- 2 Простежити динаміку летальності у стаціонарному відділенні ОЦПБ СНІД, виокремити найбільш значущі захворювання.
- 3 Дослідити особливості структури захворюваності у ВІЛ-інфікованих та її динаміки.
- 4 Встановити клініко-лабораторні особливості пневмоній у ВІЛ-інфікованих.
- 5 Дослідити особливості перебігу захворювань центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих.

- 6 Встановити частоту та ступінь відхилень клініко-лабораторних показників при захворюваннях печінки та нирок, визначити напрямки підвищення ефективності надання допомоги цим хворим.
- 7 Дослідити передумови розвитку та особливості перебігу СІР у ВІЛ-інфікованих, розробити критерії встановлення діагнозу, з'ясувати можливості його прогнозування та попередження.
- 8 На основі результатів досліджень оцінити значущість окремих факторів, що впливають на перебіг захворювання, розробити критерії оцінювання ризику розвитку летального кінця хворих на ВІЛ-інфекцію / СНІД та критерії прогнозування вірогідності розвитку СІР.

Об'єкт дослідження. Особливості перебігу окремих захворювань різних органів і систем на тлі імунодефіциту різного ступеня, спричиненого ВІЛ-інфекцією, передумови розвитку, структура та можливості прогнозування СІР, оцінка ризику розвитку летального кінця.

Предмет дослідження. Клініко-лабораторні, інструментальні, мікробіологічні дані при ураженні дихальної, центральної нервової систем, печінки та нирок при ВІЛ-інфекції.

Методи досліджень. Епідеміологічні, комплексне клініко-лабораторне обстеження, імунологічне, вірусологічне, бактеріологічне, статистичні методи обробки цифрових даних.

Наукова новизна.

Вперше встановлено предиктори, що значимо впливають на розвиток летального кінця у ВІЛ-інфікованих (свідомість, виразність гарячки, частота серцевих скорочень і дихання, артеріальний тиск, втрата маси тіла, вік, кількість діагностованих супровідних захворювань із маніфестною клінікою, рівень гемоглобіну, ступінь печінкової та / або ниркової недостатності), розроблено прогностичну модель оцінювання ризику його розвитку.

Вперше на підставі виявлення найбільш значущих для розвитку СІР факторів (рівень CD4-лімфоцитів і вірусного навантаження, гарячка, наявність опортуністичних інфекцій в анамнезі та туберкульозу) розроблена математична модель оцінювання ризику розвитку цього стану у ВІЛ-інфікованих.

Доповнено дані щодо епідемії ВІЛ-інфекції в Одеській області, особливістю якої є: значна неоднорідність розподілу захворюваності, що пов'язано з густотою населення та типом зайнятості; перевищення поширеності захворювання порівняно із середньоукраїнським рівнем та найвищий приріст у країні; стабілізація смертності від СНІДу і її поступове зниження.

Вперше на основі дослідження структури захворювань ВІЛ-інфікованих, що отримували лікування у стаціонарі ОЦПБ СНІД, простежено динаміку за окремими нозологічними формами у виписаних і хворих із летальним вислідом, встановлено, що найбільш значущими захворюваннями є пневмонії, менінгіти та менінгоенцефаліти, хронічні гепатити та пієлонефрити.

Доповнено наукові поняття про структуру та особливості захворювань бронхолегеневої системи на тлі імунодефіциту завдяки дослідженню етіології, клінічних особливостей пневмоній, достовірності різних візуалізаційних методів

дослідження ОГК та факторів, що впливають на перебіг захворювання (вік, рівень CD4-T-лімфоцитів, поєднання з анемією та дефіцитом маси тіла).

Дістало подальший розвиток дослідження структури захворювань центральної нервової системи, особливостей перебігу менінгітів і менінгоенцефалітів, які характеризуються поліморфністю клінічної картини у поєднанні з порушеннями у роботі серцево-судинної та дихальної систем, високою летальністю, більш низьким, порівняно із виписаними хворими, рівнем CD4-T-лімфоцитів, старшим віком, частішим поєднанням з анемією та дефіцитом маси тіла у хворих із летальним вислідом захворювання.

Доповнено наукові дані про поширеність і клініко-лабораторні характеристики уражень печінки та нирок у ВІЛ-інфікованих. У значної частини хворих спостерігаються відхилення від норми показників ферментів сироватки, азотистого обміну, гіпопротеїнемія та зниження рівня сироваткового заліза. Обґрунтовано введення у схеми терапії гепато- і нефропротекторів задля зменшення вірогідних негативних наслідків у пацієнтів із порушенням функції печінки і нирок при лікуванні гепато- та нефротоксичними препаратами.

Уточнено та доповнено наукові дані про особливості перебігу ЗВІС, запропоновано патогенетично обґрунтовану назву «синдром імунного рикошету».

Науково-практичне значення отриманих результатів. Проведено детальний аналіз захворюваності ВІЛ-інфікованих пацієнтів, з'ясовано, що в її структурі відбулися зміни, які свідчать про виникнення віддалених ефектів широкого впровадження ВААРТ – зменшення частоти дисемінованих форм кандидозу, захворювань дихальної системи, туберкульозу, анемії.

Отримано нові дані про перебіг окремих захворювань на тлі імуносупресії, викликаной ВІЛ-інфекцією / СНІДом в організмі людини, та фактори, що обтяжують перебіг недуги.

Обґрунтовано введення у схеми лікування гепато- та нефропротекторів задля зменшення вірогідних негативних наслідків у ВІЛ-інфікованих із порушенням у роботі печінки і нирок тривалих курсів лікування токсичними препаратами.

Використання запропонованої прогностичної таблиці розвитку СІР дозволяє підвищити ефективність і своєчасність надання медичної допомоги, виділяючи серед хворих осіб із низькою, середньою або високою вірогідністю його виникнення.

Встановлено предиктори та розроблено прогностичну модель оцінювання ризику розвитку летального кінця. Це дозволяє спростити і конкретизувати алгоритми допомоги ВІЛ-інфікованим, розподіляючи їх на групи з високим, середнім та низьким ступенем ризику.

Розроблено рекомендації з профілактики розвитку СІР у пацієнтів із токсоплазмозом головного мозку шляхом подовження терміну інтенсивної фази лікування до двох тижнів від початку ВААРТ (Патент України на корисну модель № 89330 від 10.04.14).

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізована наукова література за темою дисертації. Самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, обґрунтування схем і методичних підходів досліджень, вибір об'єму і методів

дослідження. Дисертант самостійно провів вказані дослідження, оформлення їх у вигляді таблиць і графіків, статистичну обробку, аналіз, узагальнення і інтерпретацію отриманих результатів, сформулював основні положення і висновки дисертації, які виносяться до захисту.

Впровадження в практику результатів дослідження. Основні матеріали і положення роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедр патологічної фізіології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (м. Київ), Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Медичного інституту Сумського державного університету, Луганського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Івано-Франківського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету. Результати наукового пошуку також використовуються в науково-практичній діяльності державної установи «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» та ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеській міській клінічній інфекційній лікарні, Одеському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, міському центрі профілактики та боротьби із ВІЛ-інфекцією/СНІДом (м. Одеса), КУ «Одеський обласний консультативно-медичний центр».

Апробація роботи. Результати досліджень та основні положення роботи доповідались на науково-практичних конференціях: «Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання» (науково-практична конференція з міжнародною участю, Харків, 2010), II міжнародний конгрес «Медицина транспорту – 2010» (Одеса, 2010), «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі» (науково-практична конференція з міжнародною участю, Харків, 2011), «Достиження в нефрології, діалізі і трансплантації почки», (Одеса, 2011), VI конгрес патофізіологів України (Місхор, 2012), VIII читання (Одеса, 2009), IX читання (Одеса, 2010), XI читання (Одеса, 2012), XII читання ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2013).

Публікації. Опубліковано 40 наукових робіт, у тому числі 25 статей в фахових журналах, рекомендованих ДАК України (з них 2 – одноосібні) та 7 – в зарубіжних наукових журналах, 7 тез доповідей на наукових конференціях і з'їздах. Одержано патент України на корисну модель № 89330 від 10.04.14.

Структура та об'єм роботи. Робота викладена на 330 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, який містить 429 джерел (з них 235 кирилицею та 194 – латиницею). Дисертація ілюстрована 47 таблицями, 38 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Було обстежено і проведено лікування 2915 пацієнтів, що перебували у стаціонарному відділенні ОЦПБ СНІДу період із 2006 по 2011 роки, та проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого, з них 2404 – виписаних та 511 – хворих із летальним вислідом. Крім того, у дослідженні було використано дані 175 хворих групи контролю тієї ж вікової групи, в яку входили 105 осіб (група контролю без ВІЛ-інфекції і супутніх хронічних захворювань), із них 35 хворих на пневмонію (підгрупа КІ, 19 чоловіків і 16 жінок, середній вік $(35,3 \pm 2,7)$ року для чоловіків та $(37,5 \pm 1,9)$ року для жінок); 35 хворих на менінгіт / менінгоенцефаліт (КІІ, 17 чоловіків і 18 жінок, середній вік $(36,1 \pm 2,4)$ року для чоловіків та $(37,9 \pm 1,6)$ року для жінок); 35 здорових осіб (КІІІ, 20 чоловіків і 15 жінок, середній вік $(36,8 \pm 3,2)$ року для чоловіків та $(37,3 \pm 2,5)$ року для жінок), що дозволило зіставити результати, отримані у ВІЛ-інфікованих, з перебігом захворювання у осіб без імунодефіциту та з нормою і 70 осіб з ВІЛ-інфекцією, з них 35 без хронічного гепатиту (КІV, 18 чоловіків і 17 жінок, середній вік чоловіків $(37,7 \pm 1,9)$ року, жінок $(37,1 \pm 2,3)$ року) та 35 без хронічного пієлонефриту (К V, 15 чоловіків і 20 жінок, середній вік чоловіків $(37,8 \pm 1,6)$ року, жінок $(38,1 \pm 2,1)$ року). Таким чином дослідження мало дизайн когортного ретроспективного з подвійним контролем.

Обстежено 1826 чоловіків (62,6 %) та 1089 жінок (37,4 %), з них виписаних – 1496 (62,2 %) чоловіків, 908 (37,8 %) – жінок; хворих з летальним вислідом – 330 (64,6 %) чоловіків, 181 (35,4 %) – жінок. Середній вік у групі виписаних пацієнтів складав для чоловіків $(37,1 \pm 2,2)$ року та $(36,7 \pm 2,7)$ року для жінок; у групі хворих з летальним вислідом – $(39,1 \pm 1,7)$ року для чоловіків та $(38,9 \pm 1,4)$ року для жінок. Як видно з рис. 1, поступово зменшується різниця між кількістю чоловіків і жінок, якщо в 2006 р. чоловіків було у 1,97 раза більше, ніж жінок, то у 2011 році різниця зменшилася до 1,20 раза ($p < 0,01$).

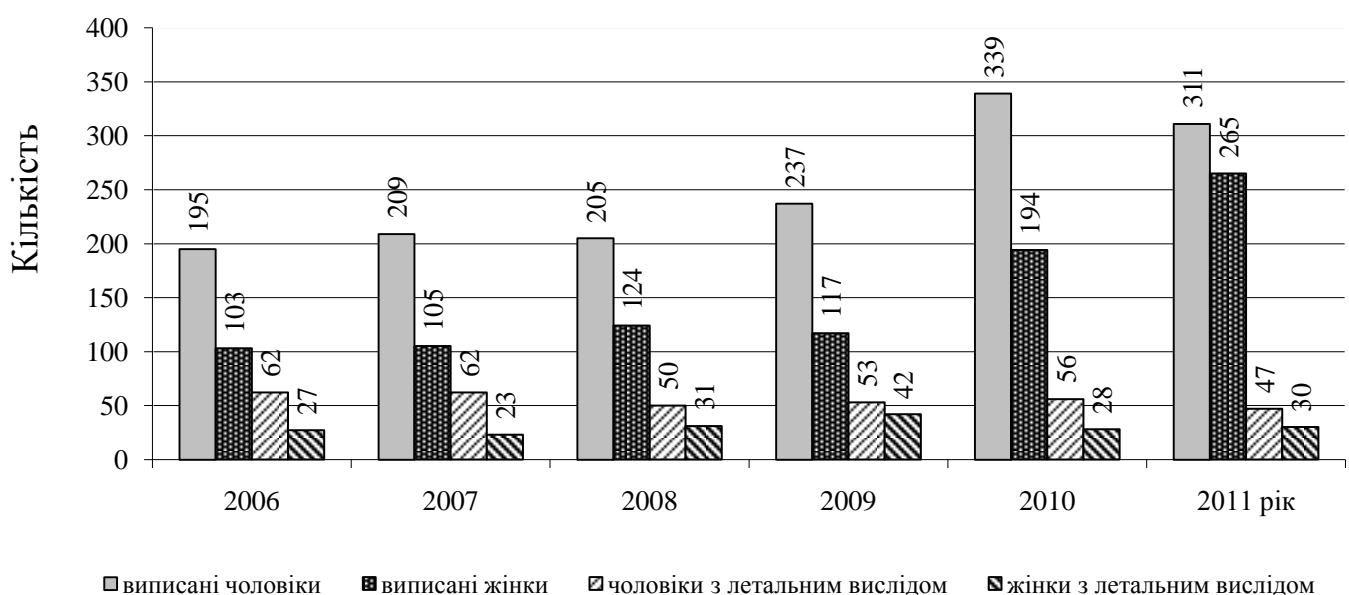


Рис. 1 Співвідношення числа ВІЛ-інфікованих чоловіків і жінок, що отримували стаціонарне лікування в ОЦПБ СНІД

За період дослідження більшість пацієнтів, які отримували стаціонарне лікування і були виписані, 80,8 % чоловіків та 77,2 % жінок, була у віці від 30 до 49 років, тобто це особи найбільш працездатного віку. Серед хворих з летальним вислідом захворювання зберігалася та ж тенденція, але показники зміщувалися в бік збільшення кількості людей старшого віку: 75,8 % серед чоловіків та 73,5 % серед жінок, відповідно. Встановлено, що серед виписаних і хворих із летальним вислідом було переважання шляху інфікування: у чоловіків парентерального (68,4 і 69,4 % відповідно), у жінок – статевого (55,6 і 76,8 % відповідно) ($p < 0,001$).

Середній термін від моменту виявлення ВІЛ-інфекції до розвитку захворювання, у зв'язку з яким пацієнта було ушпиталено, складав ($4,8 \pm 1,1$) року.

Всі виписані пацієнти, які отримували лікування у стаціонарному відділенні ОЦПБ СНІД, знаходилися переважно у 4-ій клінічній стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ (2006 р.) (рис. 2).

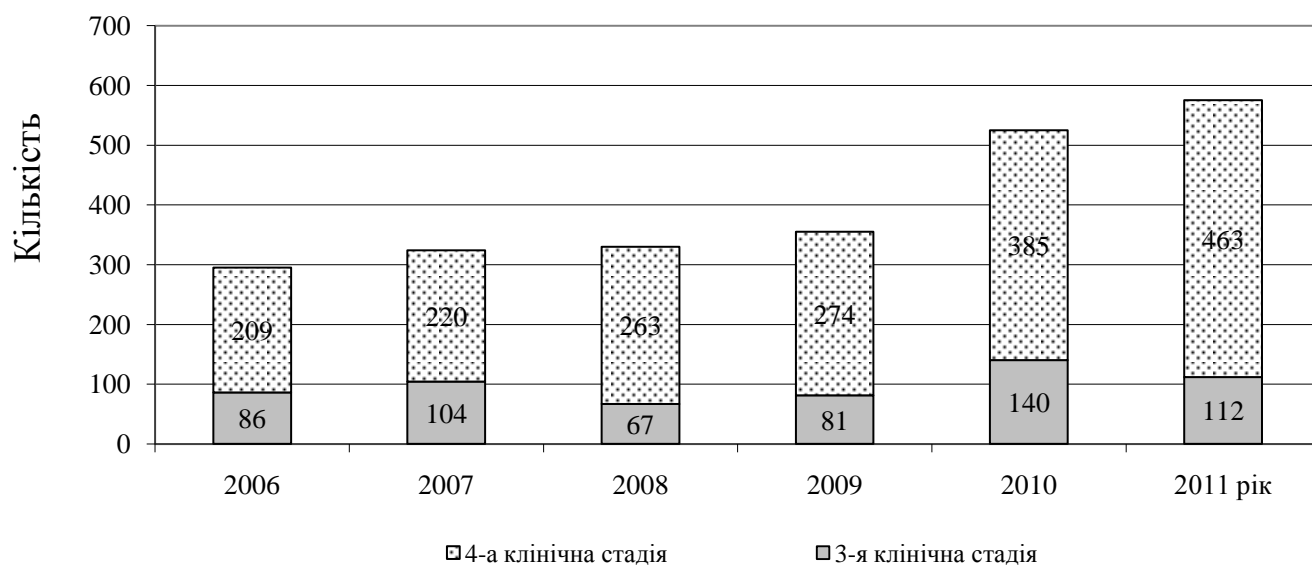


Рис. 2 Розподіл пролікованих ВІЛ-інфікованих за клінічними стадіями

Кількість хворих з 3-юю клінічною стадією становила 590 осіб (24,5 % від загальної кількості виписаних пацієнтів). Осіб з вперше встановленим діагнозом СНІДу (4-а клінічна стадія) з 2006 по 2011 рр. було 1814. Як видно з наведених даних, переважну більшість виписаних склали хворі у 4-ій клінічній стадії ВІЛ-інфекції (75,5 % від загальної кількості виписаних, $p < 0,05$). Серед хворих з летальним вислідом були лише особи в 4-ій клінічній стадії (511; 100,0 % померлих, $p < 0,05$).

З метою вивчення захворювань дихальної системи до дослідження було залучено 1849 пацієнтів, які отримували стаціонарне лікування (2092 випадки захворювань), з них – 1104 особи з встановленим діагнозом пневмонія (враховуючи пневмоцистну пневмонію), 668 чоловіків (60,5 %) та 436 жінок (39,5 %). Аналогічно до групи хворих, у яких проводилося дослідження ураження ЦНС, було залучено пацієнтів із діагностованими захворюваннями ЦНС – 1926 випадків, з них 1402 у виписаних, 524 у хворих з летальним вислідом (всього 1542 особи). Загальна кількість менінгітів і менінгоенцефалітів становила 573 випадки (29,8 % від загальної кількості випадків захворювань ЦНС). Вплив захворювань печінки

вивчався у пацієнтів з діагнозом хронічний гепатит – 2378 осіб (81,6 % від загальної кількості), із них 1537 чоловіків (84,2 % всіх чоловіків, що знаходилися на лікуванні), 841 жінка (77,2 % від загальної кількості жінок). Хворі, яким із 2006 р. по 2011 р. було встановлено діагноз хронічний пієлонефрит, склали групу, в якій досліджувався вплив захворювань нирок – 1875 осіб (64,3 % від загальної кількості пролікованих). З них чоловіків 984 (52,5 %), жінок – 891 (47,5 %).

Були використані наступні методи досліджень: епідеміологічні; комплексне клініко-лабораторне дослідження, що включало збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження, морфологічні і морфометричні методидослідження крові: вивчення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів (гематологічний аналізатор Micros-60), ШОЕ, імуноферментний аналіз; біохімічні методи дослідження сироватки крові (аналізатор автоматичний КФК-2 та біохімічний аналізатор «Hitachi 902»): вивчення рівня білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, амілази, тригліцеридів, холестерину, заліза сироватки, альбуміну, загального білка плазми крові, сечовини, креатиніну; імунологічні: вивчення рівня CD₄-Т-лімфоцитів (проточний цитометр «FacsCalibur»); вірусологічні: вивчення рівня вірусного навантаження РНК ВІЛ. Статистична обробка проводилася методами аналізу таблиць спряженості, дисперсійного, кореляційного, регресійного, дискримінантного та факторного аналізів, для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції програмного пакета MS Excel 2010. Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичних пакетів програми Statistica 10.0.

Результати дослідження.

Епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції в Одеському регіоні. Щороку загалом в Україні та, зокрема, в Одеській області реєструється значна кількість хворих на ВІЛ-інфекцію стадії СНІДу. Так, в Україні у 2010 р. було зареєстровано вперше виявлених випадків СНІДу – 5861, з них в Одеській області 461 випадок, у 2011 р. – 9189 і 942 хворих, у 2012 р. – 10073 і 1168, у 2013 р. – 9362 і 619 відповідно. Це означає, що у ВІЛ-інфікованого пацієнта протягом року діагностовано щонайменше одне СНІД-індикаторне захворювання. Необхідно зробити акцент на максимальній оптимізації допомоги ВІЛ-позитивним пацієнтам з урахуванням сучасних можливостей медицини, адже всього за період з 1987 по 2012 рр. в Україні діагноз СНІДу було встановлено 65735 особам, померло від СНІДу 32012 осіб.

У Одеській області середній рівень поширеності ВІЛ-інфекції у 2013 р. у 2,2 раза перевищує середньоукраїнський (687,6 проти 308,4 на 100 тис. населення) ($p < 0,001$). Особливістю розвитку епідемії саме в Одеській області є значна неоднорідність розподілу захворюваності всередині області. Її поширеність пов'язана з густотою населення та типом зайнятості, вищі, ніж середні, показники визначаються у районах з розвиненою інфраструктурою, великих транспортних вузлах, нижчі – у віддалених та сільськогосподарських районах. Із результатів досліджень випливає, що неспостерігається стабілізації поширення ВІЛ-інфекції в області, продовжується генералізація епідпроцесу (табл. 1).

Динаміка показників ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області

Показник	Рік										
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	6 міс. 2014
Кількість ВІЛ-позитивних на обліку: абс.	5404	7857	8820	9905	10821	11204	12395	13302	14583	16400	18102
Поширеність ВІЛ-інфекції на 100 тис.	224,7	326,7	368,2	414,2	454,0	470,7	521,3	559,6	609,8	687,6	758,9
Захворюваність на ВІЛ-інфекцію: абс.	1447	1349	1470	1704	1555	1568	2143	2080	2300	2751	2688
на 100 тис.	60,0	56,1	61,3	71,2	65,2	65,9	90,0	87,1	96,2	114,8	112,7
Захворюваність на СНІД: абс.	388	442	251	186	179	165	461	942	1168	619	1448
на 100 тис.	16,0	18,4	10,5	7,8	7,5	6,9	19,3	39,4	48,9	25,8	60,7
Смертність від СНІДу: абс.	319	275	144	110	95	136	220	441	315	290	366
на 100 тис.	13,2	11,4	6,0	4,6	4,0	5,7	9,2	18,5	13,2	12,1	15,3

Кількість ВІЛ-позитивних осіб, що знаходяться на обліку в ОЦПБ СНІД, з 2004 по 2013 рр. збільшилась у 3 рази, поширеність ВІЛ-інфекції у регіоні – у 3,1 раза, захворюваність на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. населення) – у 1,9 раза.

Найвищий рівень захворюваності за більшістю основних нозологічних форм серед ВІЛ-інфікованих у стаціонарному відділенні визначався у 2008 та 2009 роках з подальшим поступовим зниженням або стабілізацією на певному рівні, що може бути пов'язано з появою саме в цей період часу значної кількості пацієнтів з тяжкою імуносупресією із загальної популяції (для яких нехарактерна провокативна поведінка), які або не знали про свій ВІЛ-позитивний статус, або не зверталися у спеціалізовані центри до значного погіршення стану.

Таким чином, кількість осіб з ВІЛ-інфекцією невпинно зростає, при цьому збільшуються затрати на лікування, зростає інвалідизація. Хоча смертність від ВІЛ-інфекції / СНІДу в Одеській області стабілізувалась і поступово знижується (з 18,5 на 100 тис. населення у 2011 р. до 12,1 – у 2013 р., $p < 0,05$), та все ж темпи її зниження недостатні. Летальність у стаціонарі ОЦПБ СНІД також знизилася: у 2004 р. з 220 пролікованих хворих померло 92 особи (летальність 42,0 %), у 2005 р. з 299 – 78 (26,7 %), у 2006 р. з 387 – 89 (23,2 %), у 2007 р. з 399 – 85 (20,8 %), у 2008 р. з 410 –

81 (19,7 %), у 2009 р. з 449 – 95 (21,1 %), у 2010 р. з 617 – 84 (13,6 %), у 2011 р. з 653 – 77 (11,8 %), у 2012 р. з 744 – 42 (5,6 %), у 2013 р. з 760 – 35 (4,7 %). Таким чином, протягом 10 років поряд зі збільшенням кількості пролікованих хворих відбулося поступове зниження летальності у 8,9 раза.

Структура захворюваності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що знаходилися на стаціонарному лікуванні. Наступна таблиця ілюструє основні нозологічні форми, що діагностувалися у стаціонарному відділенні. Найчастіше як у виписаних, так і у хворих із летальним вислідом спостерігалось поєднання кількох соматичних та опортуністичних захворювань на тлі вираженої імуносупресії.

У групі пацієнтів, що згодом померли, набагато вище, ніж у виписаних, сумарний рівень захворюваності на бронхіти, пневмонії та ексудативні плеврити. Частка пацієнтів із захворюваннями бронхолегеневої системи серед хворих з летальним вислідом була вища, ніж серед виписаних: у 2006 р. – у 1,6 раза; у 2007 р. – у 1,8; у 2008 р. – у 2,1; у 2009 р. – у 2,8; у 2010 р. – у 4; у 2011 р. – у 10,2; у 2012 р. – у 7,5; у 2013 р. – у 7,6 раза. Це пояснюється зменшенням масової частки хворих із захворюваннями бронхолегеневої системи серед виписаних пацієнтів і, водночас, стало високим рівнем їх серед пацієнтів із летальним вислідом.

Загальна кількість виписаних хворих на різні форми туберкульозу складала 1566 осіб (41,0 % від загальної кількості виписаних), хворих із летальним вислідом – 343 (58,3 %). Як бачимо, частка туберкульозу в обох групах відрізняється не дуже значно, однак у групі хворих, що згодом померли, переважають дисеміновані форми – 14,8 % проти 8,0 % в осіб, що були виписані. Також значно більше у цій групі осіб із туберкульозним ураженням головного мозку – 5,3 % проти 0,9 % ($p < 0,05$).

Менінгіти / менінгоенцефаліти різної етіології займають значне місце серед захворювань ВІЛ-інфікованих із летальним вислідом – 305 (51,9 % від загальної кількості), у той час у виписаних діагностований 281 випадок (7,4 % виписаних) ($p < 0,01$). Як і у виписаних пацієнтів, так і у пацієнтів із летальним вислідом, масова частка хворих із менінгітами / менінгоенцефалітами коливається у межах від 2,7 % у 2006 р. до 14,1 % у 2009 р. і далі до 5,9 % у 2013 р. у виписаних і від 62,9 % у 2006 р. до 44,1 % у 2010 р. і до 74,3 % у 2013 р. у хворих із летальним вислідом, у цій групі частота збільшилася лише за останні 4 роки ($\chi^2 = 18,880$; $p < 0,01$). Кількість випадків діагностованого токсоплазмозу головного мозку знаходиться на одному рівні, як серед виписаних, так і серед хворих із летальним вислідом.

Широке застосування ВААРТ призвело до зниження рівня захворюваності на ВІЛ-асоційовану енцефалопатію. Серед виписаних хворих – з 82,0 % у 2006 р. до 61,5 % у 2011 р. ($\chi^2 = 10,367$; $p < 0,01$), серед хворих із летальним вислідом – з 76,4 % у 2006 р. до 22,9 % у 2013 р. ($\chi^2 = 57,248$; $p < 0,01$).

Також у групі виписаних хворих визначається спад захворюваності на прогресуючу множинну лейкоенцефалопатію (ПМЛ), пік виявлених випадків якої припадає на 2008 р. (9,4 %) з подальшим зниженням у 2013 р. (0,7 %) ($p < 0,05$), однак у групі хворих із летальним вислідом вона продовжує колитися від 3,7 % у 2008 р. до 8,6 % у 2013 р. без тенденції до зниження.

94,4 % хворих із летальним вислідом за період дослідження не отримували або самостійно перервали ВААРТ, у той час, як серед виписаних пацієнтів перші

результати широкого впровадження ВААРТ супроводжуються зниженням частки захворювань, розвиток яких пов'язаний з вираженою імуносупресією, а саме дисемінованих форм кандидозу, захворювань бронхолегеневої системи, туберкульозу різних локалізацій, ПМЛ, ВІЛ-асоційованої енцефалопатії, анемії (табл. 2).

Таблиця 2

Структура окремих нозологічних форм у ВІЛ-інфікованих, що отримували стаціонарне лікування у 2006 – 2013 рр.

Нозологічна форма	Виписані		Хворі з летальним вислідом	
	абс.	%	абс.	%
Всього хворих	3820	100,0	588	100,0
Хронічний гепатит	2970	77,7	561	95,4*
Цироз печінки, асцит + анасарка	244	6,4	202	34,5*
Хронічний пієлонефрит	2384	62,4	498	84,7*
Мікоз гладкої шкіри	148	3,9	0	0
Кандидоз слизової оболонки рота	2318	60,7	0	0
Поширений (дисемінований) кандидоз	1330	34,8	563	95,7*
Анемія	1259	33,0	328	55,8*
Виснаження	661	17,3	388	66,0*
ЗСВІС	40	1,0	16	2,7
Бронхіт	231	6,0	32	5,4
Пневмонія	677	17,7	511	86,9*
Повторні пневмонії	53	1,4	0	0
Пневноцистна пневмонія	26	0,7	14	2,4
Ексудативний плеврит	103	2,7	64	10,9*
Туберкульоз легенів	683	17,9	131	22,3
Дисемінований туберкульоз	305	8,0	87	14,8*
Туберкульоз лімфовузлів	441	11,5	83	14,1
Інші форми позалегенового туберкульозу	104	2,7	14	2,4
ВІЛ-асоційована енцефалопатія	1827	47,8	227	38,6
Менінгіт / менінгоенцефаліт	154	4,0	223	37,9*
Менінгіт/менінгоенцефаліт криптококовий	40	1,0	33	5,6
Менінгіт / менінгоенцефаліт кандидозний	10	0,3	10	1,7
Менінгіт / менінгоенцефаліт туберкульозний	33	0,9	31	5,3
CMV – енцефаліт	44	1,2	8	1,4
Токсоплазмоз головного мозку	155	4,1	37	6,3
ПМЛ	65	1,7	28	4,8

Примітка. * – достовірна різниця показників з виписаними ($p < 0,05$ – $0,001$, використано критерій χ^2)

Також можна виокремити групу захворювань, частка яких знизилася і надалі стабілізувалася на певному рівні. Це менінгіти / менінгоенцефаліти, токсоплазмоз головного мозку, виснаження, периферична полінейропатія, пухлини різної

локалізації. Таким чином, є захворювання, кількість яких досить швидко видозмінилася з початком ери ВААРТ, такі як ВІЛ-асоційована енцефалопатія, дисеміновані мікози, і ті, рівень інцидентності яких залишається високим або знижується недостатньо швидко.

Основними групами хвороб, що значимо впливають на стан здоров'я ВІЛ-інфікованого пацієнта, є хвороби дихальної системи, захворювання центральної нервової системи, при цьому перебіг ускладнюється наявністю хронічного гепатиту та / або захворюванням сечовидільної системи.

Особливості клініко-лабораторних змін у пацієнтів з ураженням бронхолегеневої системи на тлі ВІЛ-інфекції.

Серед ВІЛ-інфікованих значна частина пацієнтів страждає на захворювання дихальної системи, в першу чергу, пневмонії та туберкульоз легенів. Кількість пневмоній у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно нижче серед виписаних пацієнтів (45,0 % від загальної кількості випадків захворювань бронхолегеневої системи серед виписаних пацієнтів), ніж серед хворих із летальним вислідом (69,8 %)($p < 0,001$). Залежності захворювання від статі не виявлено. Хворих із супутньою патологією серцево-судинної системи не було.

Таблиця 3

Показники хворих на пневмонію на момент встановлення діагнозу (n=1104)

Показник		Обстежені							
		ВІЛ-інфіковані						КІ (n=35)	
		Виписані (n=648)		Хворі з летальним вислідом (n=456)		Всього (n=1104)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ЧСС, за 1 хв.	60 – 80	201	31,0	116	25,4	317	28,7	12	34,3
	81– 110	428	66,1	315	69,1	741	67,1	23	65,7
	>111 і < 60	19	2,9*	25	5,5*	46	4,2	0	0
АТ сист., мм.рт. ст.	100 і >	463	71,5*	271	59,4*	734	66,5	33	94,3
	81 – 99	179	27,6*	172	37,7*	351	31,8	2	5,7
	80 і <	6	0,9	13	2,9***	19	1,7	0	0
ЧД, за 1 хв.	до 19	215	33,2*	72	15,8***	287	26,0	2	5,7
	20 – 25	342	52,8*	127	27,9***	469	42,5	30	85,7
	26 і >	91	14,0*	257	56,4***	348	31,5	3	8,6
Темпера- туратіла, °С	до 38,0	237	36,6*	128	28,1*	365	33,1	4	11,4
	38,1 – 40,0	402	62,0*	285	62,5*	687	62,2	29	82,9
	>40,1 або гіпотермія	9	1,4*	43	9,4***	52	4,7	2	5,7
Дефіцит м аси тіла	відсутній або <10 %	562	86,7	195	42,8***	757	68,5	33	94,3
	11 –15 %	54	8,3	204	44,7***	258	23,4	2	5,7
	16 % і >	32	4,9*	57	12,5*	89	8,1	0	0

Примітка. Достовірна різниця показників: * – з контролем, ** – з виписаними ($p < 0,05$ – $0,001$; використано критерій χ^2)

У таблиці 3 показано, що у ВІЛ-інфікованих, хворих на пневмонію, і у групі контролю переважала тахікардія в межах від 81 до 110 уд. за хвилину, найчастіше реєструвався систолічний артеріальний тиск вищий, ніж 100 мм рт.ст., ЧД від 19 до 25 ДЕ. Встановлено, що серед ВІЛ-інфікованих було більше осіб з порушеннями у роботі серцево-судинної системи ($p < 0,05 - 0,001$), хворих із тахіпноє ($p < 0,001$), а також із підвищенням температури тіла до 38°C ($p < 0,001$). Значна гіпертермія та гіпотермія були притаманні перебігу пневмоній у групі хворих із летальним вислідом захворювання ($p < 0,001$), серед них також було найбільше пацієнтів із гіпотонією, значними відхиленнями за частотою дихання та дефіцитом маси тіла ($p < 0,05$).

У групі хворих, що згодом померли, у чоловіків виявлено тенденцію до переважання осіб старшого віку (середній вік виписаних – $(36,7 \pm 1,7)$ року, хворих із летальним вислідом – $(38,2 \pm 1,5)$ року), у жінок вік був достовірно вищий (відповідно $(34,5 \pm 1,4)$ року і $(39,4 \pm 1,6)$ року) ($p < 0,01$). Парентеральний шлях інфікування превалював у чоловіків ($p < 0,01$), статевий – у жінок ($p < 0,05$).

При оцінюванні скарг, симптомів і результатів рентгенологічного дослідження встановлено, що симптоми загальної інтоксикації зустрічалися у всіх хворих. Характерна легенева симптоматика (кашель, біль у грудній клітці) в групі ВІЛ-інфікованих була зареєстрована значно рідше, ніж у групі контролю. Так, скарги на біль у грудній клітці виказували 42 виписаних (6,5 %) і 29 (6,4 %) осіб із групи хворих з летальним вислідом захворювання. Відмінності між групами та з контролем були статистично значущі ($p < 0,001$).

Кашель, який є одним із патогномонічних для пневмонії симптомів, турбував 296 виписаних пацієнтів (45,7 % від загальної кількості виписаних), при цьому лише в 134 випадках із відходженням мокротиння (20,7 % від загальної кількості хворих і 45,3 % від кількості хворих з кашлем). У групі хворих із летальним вислідом скарги на кашель були у 114 (25,0 %) осіб, з них тільки у 44 пацієнтів (9,7 %) – з відходженням мокротиння. Відмінності між групами та контролем за частотою кашлю були статистично значущі ($p < 0,001$).

При проведенні фізикального обстеження відмінності між хворими з летальним вислідом І були статистично значущими лише щодо аускультування хрипів і крепітації, ($p < 0,05$), частота виявлення притуплення перкуторного звуку та ослабленого дихання не мала достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Зміни, характерні для пневмонії, при проведенні рентгенологічного дослідження було зафіксовано лише у 704 хворих (63,8 % всіх хворих із пневмонією). Найнижчий показник достовірності результатів було визначено для флюорографічного обстеження ОГК (чутливість 7,1 %, специфічність 69,6 %, PPV=18,9 %), вищим він виявився для ОР ОГК (чутливість 37,4 %, специфічність 52,9 %, PPV=44,3 %), найбільш достовірні результати отримано при проведенні КТ ОГК (чутливість 82,1 %, специфічність 93,1 %, PPV=92,2 %) ($p < 0,001$) (табл. 4).

Клінічні показники у хворих на пневмонію на момент встановлення діагнозу

Ознака, абс. (%)	Обстежені		
	ВІЛ-інфіковані		КІ (n=35)
	Виписані (n=648)	Хворі з летальним вислідом (n=456)	
Загальна слабкість, втомлюваність	648 (100)	442 (96,9)	34 (97,1)
Біль у грудній клітці	42 (6,5)	29 (6,4)	6 (17,1)
Кашель	296 (45,7)*	114 (25,0)*, **	31 (88,6)
Рентгенологічні ознаки пневмонії у хворих з кашлем	268 (41,4*) (90,5 %* хворих з кашлем)	93 (20,4*) (81,6 %* хворих з кашлем)	31 (88,6) (100 % хворих з кашлем)
Відсутній кашель	352 (54,3)*	342 (75,0)*	4 (11,4)
Рентгенологічні ознаки пневмонії у хворих без скарг на кашель	217 (33,5*) (61,6 %* хворих без кашлю)	126 (27,6*) (36,8 %*, ** хворих без кашлю)	3 (8,6) (75 % хворих без кашлю)
Відсутнє мокротиння	514 (79,3)*	412 (90,4)*, **	8 (22,9)
Відходження мокротиння	134 (20,7)*	44 (9,7)*, **	27 (77,1)
Притуплення перкуторного звуку	463 (71,5)	312 (68,4)	28 (80,0)
Ослаблене, жорстке або бронхіальне дихання	502 (77,5)	344 (75,4)	29 (82,9)
Хрипи та / або крепітація	329 (50,8)	218 (47,8)	21 (60,0)
Збільшення ШОЕ	546 (84,3)*	428 (93,9)**	33 (94,3)

Примітка. Достовірна різниця показників: * – з контролем, ** – з виписаними ($p < 0,05 - 0,001$; використано критерій χ^2)

Таблиця 5

Показники кількості CD₄-Т-лімфоцитів у виписаних та пацієнтів з летальним вислідом, хворих на пневмонію на тлі ВІЛ-інфекції (n=1104)

Рівень CD ₄ , кл/мкл	Виписані (n=648)				Хворі з летальним вислідом (n=456)			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
< 50	73	6,6	32	2,9**	72	6,5	58	5,3***
від 51 до 100	109	9,9	63	5,7**	75	6,8	49	4,4**
від 101 до 200	85	7,7	59	5,3**	83	7,5	41	3,7**
> 201	100	9,1	109	9,9	54	4,9***	11	1,0*****
не визначався	12	1,1	6	0,5	5	0,5	8	0,7
Всього	379	34,4	269	24,3	289	26,2	167	15,1

Примітка: * – відсоток від загальної кількості хворих на пневмонію; достовірна різниця показників: ** – у групі за статтю; *** – з виписаними ($p < 0,05 - 0,001$; використано критерій χ^2)

Було проведено аналіз результатів за статтю пацієнтів та рівнем CD4-Т-лімфоцитів окремо у виписаних і тих, у кого перебіг захворювання закінчився летально. Рівень CD4-Т-лімфоцитів 200 кл/мкл і менше був у 72,4 % від загальної кількості хворих на пневмонію, від 51 до 200 кл/мкл – у 51,1 %. У виписаних рівень CD4-Т-лімфоцитів був вищий, ніж у хворих із летальним вислідом ($p < 0,001$), також була значнішою частка осіб із рівнем CD4-Т-лімфоцитів 200 кл/мкл і більше. Відмінності за статтю у групах, виписаних і померлих, були статистично значущі ($p < 0,001$) (табл. 5).

У 38,1 % виписаних хворих із пневмонією та 56,8 % хворих із летальним вислідом діагностовано анемію ($p < 0,001$). При цьому спостережувані відмінності за частотою анемії та її тяжкістю між тими пацієнтами, що згодом померли, та тими, що були виписані, були статистично значущими ($p < 0,001$) (табл. 6).

Таблиця 6

Показники рівня гемоглобіну у хворих на пневмонію

Рівень Нв, г/л	ВІЛ-інфіковані				К І (n=35)	
	Виписані (n=648)		Хворі з летальним вислідом (n=456)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
120 та >	401	61,9*	197	43,2****	32	91,4
100 - 119	176	27,2*	158	34,6*	2	5,7
80 - 99	61	9,4*	77	16,9****	1	2,9
79 та <	10	1,5	24	5,3****	0	0
Всього з анемією	247	38,1*	259	56,8****	3	8,6

Примітка. Достовірна різниця показників: * – з контролем, ** – з виписаними ($p < 0,05 - 0,001$; використано критерій χ^2)

Слід зазначити, що рівень гемоглобіну у всіх хворих на ВІЛ-інфекцію суттєво відрізнявся від значень, одержаних у контрольній групі ($p < 0,001$ для виписаних та хворих із летальним вислідом), тобто у ВІЛ-інфікованих, хворих на пневмонію, анемія зустрічається частіше, при цьому у хворих із летальним вислідом її частота та ступінь більш виражені.

Кількість розтинів, при яких було встановлено діагноз пневмонії, складала 292 випадки (98,3 % від усіх розтинів або 64,0 % від померлих, яким було встановлено діагноз пневмонії). Усі випадки пневмоній за характером флори, що була ізольована при дослідженні посмертно отриманого з легень матеріалу, мали змішаний (бактерійно-мікозний) характер, у кожному випадку була виділена асоціація не менш, ніж з трьох збудників, переважно умовно-патогенних мікроорганізмів (*S. haemolyticus*, *Candida albicans*, *Micrococcus* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus* spp., *Str. viridans*), найчастіше гемолітичного стафілокока з кандидами та мікрококами, а також гемолітичного стафілокока з мікрококами та ентеробактер аерогенес ($p < 0,01 - 0,001$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виділялися стафілококи, стрептококи, ентерококи та акінетобактерії ($p < 0,001$; використано критерій χ^2).

Особливості клініко-лабораторних змін при ураженні центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих.

Захворювання ЦНС діагностовано у 66,1 % ВІЛ-інфікованих, що отримували

стаціонарне лікування. Протягом 6 років спостережень було зареєстровано 1926 випадків захворювань ЦНС, із них 61,3 % у виписаних чоловіків та 38,7 % у жінок, у хворих з летальним вислідом 97,9 та 97,8 % відповідно. У структурі захворювань на першому місці ВІЛ-асоційована енцефалопатія – 65,5 % (без достовірної різниці між виписаними і хворими з летальним вислідом, $p > 0,05$), на другому – менінгіти та менінгоенцефаліти – 29,8 % (частіше у хворих із летальним вислідом, $p < 0,01$), решту склали ПМЛ – 4,0 % та пухлини ЦНС – 0,7 % (без достовірної різниці між виписаними і хворими з летальним вислідом, $p > 0,05$) (рис. 3).

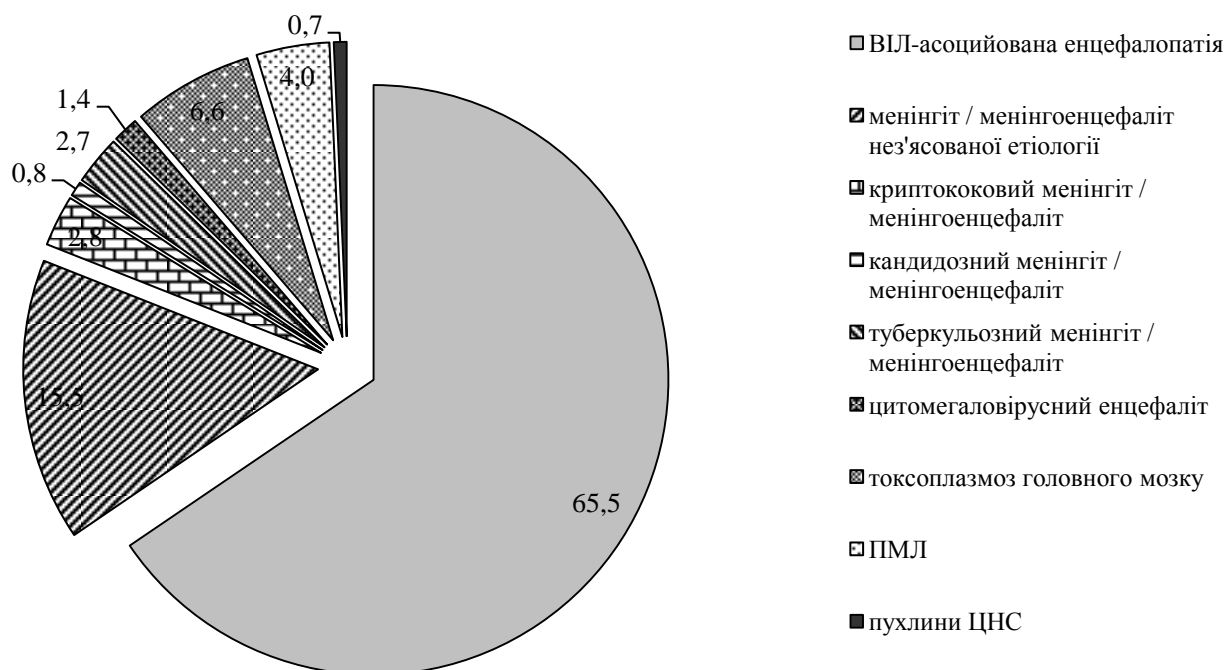


Рис. 3 Структура захворювань у відсотках від загальної кількості ВІЛ-інфікованих хворих з патологією ЦНС (n=1926)

Серед уражень головного мозку з встановленою етіологією у виписаних і пацієнтів, що згодом померли, перше місце посідає токсоплазмове ураження головного мозку (33,2 % і 11,7 % відповідно, $p < 0,001$), у пацієнтів із летальним вислідом частка менінгітів і менінгоенцефалітів із неуточненою етіологією більша, ніж у виписаних ($p < 0,001$).

Усі пацієнти знаходилися в 4-ій (1490 осіб, у тому числі всі хворі з летальним вислідом; 96,6 %) або у 3-ій (52 виписаних хворих; 3,4 %) клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Рівень CD₄-Т-лімфоцитів не перевищував 350 кл/мкл.

Серед виписаних хворих ураження ЦНС було діагностовано у 860 чоловіків (61,3 %) і 542 жінок (38,7 %). У хворих із летальним вислідом захворювання ЦНС виявлялися значно частіше, ніж у попередній групі: у 341 випадках у чоловіків (323 особи, 97,9 % від загальної кількості чоловіків, що в подальшому померли), та у 183 випадках у жінок (177 осіб, 97,8 % від загальної кількості жінок, що в подальшому померли) (у окремих осіб визначалося поєднання двох нозологій) ($p < 0,01$).

Менінгіти / менінгоенцефаліти нез'ясованої етіології у виписаних пацієнтів булизначно рідше – у 104 чол. (4,3 % від загальної кількості виписаних), серед хворих, що згодом померли – у 194 (38,0 % від загальної кількості померлих) ($p < 0,01$). Етіологічним чинником при менінгітах/ менінгоенцефалітах

були: криптококи (29 випадків, або 1,2 % від загальної кількості виписаних та 24, або 4,7 % від загальної кількості хворих із летальним вислідом); кандиди (8, або 0,3 % та 7, або 1,4 % відповідно); мікобактерії туберкульозу (24, або 1,0 % і 28, або 5,5 % відповідно); цитомегаловіруси (24, або 1,0 % і 3, або 0,6 % відповідно), токсоплазми (94, або 3,9 % та 34, або 6,7 % відповідно).

Серед пацієнтів з ураженням ЦНС парентеральний шлях інфікування встановлено у 49,9 % хворих (у виписаних – 35,4 %, достовірно рідше у хворих із летальним вислідом – 14,5 %, $p < 0,05$). Статевий шлях передавання ВІЛ-інфекції зареєстрований у 50,1 % випадків захворювань ЦНС (37,4 % виписаних та 12,7 % хворих із летальним вислідом). Серед чоловіків переважає парентеральний шлях інфікування, серед жінок – статевий ($p < 0,05$).

Було встановлено, що в термін до двох тижнів від виникнення симптомів захворювання до лікаря звернулася 291 особа (15,1 % від загальної кількості випадків захворювань ЦНС, діагностованих у стаціонарному відділенні ОЦПБ СНІД), із них лише 35 (1,8 %) – у перший тиждень, від двох тижнів до 1 міс. – 344 (17,9 %). Решта, 1291 (67,0 %), звернулася у більш пізні терміни: від одного до двох місяців – 765 (39,7 %), від двох до шести місяців захворювання – 200 (10,4 %), понад шість місяців – 96 осіб (5,0 %).

Середній вік чоловіків і жінок групи хворих із летальним вислідом був більшим, ніж виписаних (чоловіки – $(38,2 \pm 1,4)$ року і жінки $(38,8 \pm 1,5)$ року, виписані – відповідно $(35,6 \pm 1,5)$ року і $(33,7 \pm 1,6)$ року, $p < 0,05$). Найбільшу кількість склали хворі у віці від 21 до 39 років – 76,3 % серед виписаних та 70,7 % серед тих, що згодом померли, від 40 до 49 років серед виписаних було 20,2 %, серед хворих із летальним вислідом – 23,1 %, у віці 50 років і старших – 3,5 % та 6,2 % відповідно.

Найбільше число хворих, у яких було діагностовано менінгіти / менінгоенцефаліти, припадає на рівень CD4 нижче 50 кл/мкл, а група пацієнтів з рівнем CD4 до 200 кл/мкл включно складала 498 чоловік, тобто 86,9 % від загального числа проаналізованих випадків. Переважна більшість випадків захворювань, що відносяться до опортуністичних інфекцій, розвинулася при рівні CD4-Т-лімфоцитів, меншому ніж 100 кл/мкл – 237 (41,4 % від загальної кількості хворих із менінгітами і менінгоенцефалітами) ($p < 0,001$). При рівні CD4-Т-лімфоцитів, вищому, ніж 100 кл/мкл, переважна більшість менінгітів та менінгоенцефалітів мала нез'ясовану етіологію.

Анемію було діагностовано у 129 виписаних хворих із менінгітом / менінгоенцефалітом (45,6 % всіх виписаних хворих з менінгітом / менінгоенцефалітом) і 152 з летальним вислідом захворювання (52,4 %). Найбільше хворих із рівнем гемоглобіну 120 г/л і вище було в групі контролю ($\chi^2 = 14,9$; $p < 0,001$ у порівнянні з виписаними, $\chi^2 = 21,0$; $p < 0,001$ – з хворими із летальним вислідом), найбільше хворих з анемією – у групі хворих із летальним вислідом ($p < 0,001$).

Було проведено дослідження основних показників серцево-судинної (ЧСС і систолічного АТ) та дихальної систем (ЧД), наявності лихоманки, дефіциту маси тіла у хворих із менінгітами та менінгоенцефалітами. При аналізуванні клінічних даних було встановлено, що тахікардія частіше спостерігалася у ВІЛ-інфікованих,

ніж у групі контролю, виражена тахікардія або брадикардія переважали у групі хворих, які згодом померли ($p < 0,01$) (табл. 7).

Таблиця 7

Показники хворих із менінгітами/менінгоенцефалітами на момент встановлення діагнозу ($n=573$)

Показник		Обстежені							
		ВІЛ-інфіковані						К ІІ ($n=35$)	
		Виписані ($n=283$)		Хворі з летальним вислідом ($n=290$)		Всього			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ЧСС, за 1 хв.	60 – 80	98	34,6	77	26,6	175	30,6	27	77,1
	81 – 110	176	62,2	192	66,2	368	64,2*	7	20,0
	>111 і < 60	9	3,2	21	7,2***	30	5,2	1	2,9
АТ сист., мм рт. ст.	100 і >	218	77,0	173	59,7***	391	68,2	28	80,0
	81 – 99	61	21,6	108	37,2***	169	29,5	7	20,0
	80 і <	4	1,4*	9	3,1*	13	2,3	0	0
ЧД, за 1 хв.	до 19	114	40,2*	96	33,1***	210	36,6	18	51,4
	20 – 25	164	58,0*	181	62,4*	345	60,2	14	40,0
	26 і >	5	1,8*	13	4,5***	18	3,2	3	8,6
Темпе- ратура, °С	до 38,0	206	72,8*	210	72,4*	418	73,0	21	60,0
	38,1 – 40,0	58	20,5*	49	16,9*	105	18,3	13	37,1
	>40,1 або гіпотермія	19	6,7*	31	10,7***	50	8,7	1	2,9
Дефіцит м аси тіла	відсутній або <10 %	218	77,0	89	30,7***	307	53,6	29	82,9
	11–15 %	44	15,6	153	52,8***	197	34,4	6	17,1
	16 % і >	21	7,4	48	16,5***	69	12,0	-	-

Примітка. Достовірна різниця показників: * – з контролем, ** – з виписаними ($p < 0,05 - 0,001$; використано критерій χ^2)

У більшості хворих, незалежно від групи, систолічний АТ був вище 100 мм рт. ст., гіпотензія найчастіше спостерігалася у групі хворих із летальним вислідом ($p < 0,05$). Відмінності за частотою дихання були статистично незначущими ($p > 0,05$).

Лихоманка від 38 до 40°С найчастіше реєструвалася у групі контролю (37,1 %). Найбільший відсоток хворих зі значними відхиленнями у температурі тіла був у групі пацієнтів із летальним вислідом захворювання, частка хворих із температурою тіла до 38 °С суттєво не відрізнялася у групі виписаних і пацієнтів із летальним вислідом і зустрічалася частіше, ніж у групі контролю ($p < 0,05$), що свідчить про порушення імунореактивності організму. Найбільше хворих із нормальною масою тіла або незначним дефіцитом (менше 10 %) було у групі контролю, хворі з дефіцитом маси тіла від 10 до 15 % та більше найчастіше реєструвалися у групі ВІЛ-інфікованих із летальним вислідом, відрізняючись як від виписаних, так і від групи порівняння ($p < 0,05$).

Клінічні ознаки менінгітів / менінгоенцефалітів у ВІЛ-інфікованих (n=573)

Етіологія		Хворі		Показник							
				Порушення свідомості			Загальноомозкові симптоми	Менінгеальні знаки	Вогнищеві розлади	Зміни на КТ / МРТ	Виявлення збудника у СМР
				відсутнє	оглушення	сопор, кома					
Виписані (n=283)	Неуточнена	абс.	104	92 ^{1,2}	12 ^{1,2}	0 ²	103 ^{1,2,3}	73 ^{1,2,3}	57 ^{1,2}	69 ²	0
		%	36,8	32,5	4,2	0	36,4	25,8	20,1	24,4	0
	Cryptococcus	абс.	29	23 ²	5 ²	1	23 ²	9 ²	16 ²	3 ²	29
		%	10,2	8,1	1,8	0,4 ¹	8,1	3,2	5,7	1,1	10,2
	Candida	абс.	8	3 ²	4 ²	1 ²	7 ²	3 ²	5 ²	2 ²	8
		%	2,8	1,1	1,4	0,4 ¹	2,5	1,1	1,8	0,7	2,8
	M. tuberculosis	абс.	24	16 ²	7 ²	1	22 ²	11 ²	17 ²	12 ²	19
		%	8,5	5,7	2,5	0,4 ¹	7,8	3,9 ¹	6,0	4,2	6,7
	CMV	абс.	24	14 ²	10 ²	0 ²	23 ²	9 ²	21 ²	20 ²	13
		%	8,5	4,9	3,5	0	8,1	3,2	7,4	7,1	4,6
T. gondii	абс.	94	82 ^{1,2}	12 ^{1,2}	0 ²	85 ²	9 ²	87 ¹	92	50	
	%	33,2	29,0	4,2	0	30,0	3,2	30,7	32,5	17,7	
Всього	абс.	283	230	50	3	263	114 ²	203 ²	198 ²	119 ²	
	%	100,0	81,3	17,7	1,1	92,9	40,3	71,7	70,0	42,0	
Померлі (n=290)	Неуточнена	абс.	194	147 _{2,3}	44 _{1,3}	3 _{1,2}	192 _{1,2,3}	125 _{1,2,3}	162 _{1,3}	118 _{1,3}	0
		%	66,9	50,7	15,2	1,0	66,2	43,1	55,9	40,7	0
	Cryptococcus	абс.	24	16 ²	6 ²	2	22 ²	7 ²	13 ²	4 ²	24
		%	8,3	5,5	2,1	0,7	7,6	2,4	4,5	1,4	8,3
	Candida	абс.	7	4 ²	2 ²	1 ²	7 ²	4 ²	3 ²	1 ²	7
		%	2,4	1,4	0,7	0,3	2,4	1,4	1,0	0,3	2,4
	M. tuberculosis	абс.	28	18 ²	8 ²	2	28 ²	18 ²	23 ²	16 ²	24
		%	9,7	6,2	2,8 ¹	0,7	9,7	6,2	7,9	5,5	8,3
	CMV	абс.	3	1 ^{2,3}	1 ^{2,3}	1	3 ^{2,3}	0 ^{2,3}	3 ^{2,3}	2 ^{2,3}	2
		%	1,0	0,3	0,3	0,3	1,0	0	1,0	0,7	0,7
T.gondii	абс.	34	24 ^{1,2,3}	7 ²	3 ¹	33 ^{2,3}	3 ²	32 _{1,2,3}	31 _{1,2,3}	20	
	%	11,7	8,4	2,4	1,0	11,4	1,0	11,0	10,7	6,9	
Всього	абс.	290	210 ³	68	12 ³	285 ³	157 ²	236 ^{2,3}	172 ³	77 ³	
	%	100,0	72,4	23,5	4,1	98,3	54,1	81,4	59,3	26,6	
КП	абс.	35	28	6	1	35	34	14	17	5	
	%	100,0	80,0	17,1	2,9	100,0	97,1	40,0	48,6	14,3	

Примітка. Достовірна різниця показників: ¹ – ознака зустрічалася найчастіше в групі, ² – з контролем, ³ – з виписаними (p<0,05 – 0,001, використано критерій χ^2)

При вивченні клінічних особливостей перебігу окремих нозологічних форм менінгітів / менінгоенцефалітів отримано наступні результати (табл. 8). Для переважної більшості нозологічних форм не встановлено достовірних відмінностей між групами виписаних і хворих із летальним вислідом, натомість, ознаки менінгітів та менінгоенцефалітів у ВІЛ-інфікованих відрізняються від групи контролю ($p < 0,01 - 0,001$). При порівнянні загальної групи виписаних із групою хворих, що померли, встановлено, що у групі з летальним вислідом менше хворих без розладів свідомості, більше – з тяжкими розладами свідомості, із загальномозковими та вогнищевими симптомами, проте у них рідше виявляються зміни на КТ / МРТ ГМ і збудники захворювання (у 42,0 % виписаних та 58,8 % пацієнтів із летальним вислідом, $p < 0,01 - 0,001$). Серед виписаних хворих розлади свідомості визначалися рідко, без достовірної різниці між окремими нозологічними формами ($p > 0,05$), загальномозкові симптоми найчастіше були при неуточненій етіології процесу ($p < 0,05$).

Менінгеальні знаки у виписаних найбільш часто визначалися при невстановленому та туберкульозному, найрідше при кандидозному ураженні ГМ ($p < 0,05$). Вогнищеві розлади були характерними для токсоплазмозного ураження та менінгітів / менінгоенцефалітів невстановленої етіології.

Загальномозкові симптоми у хворих із летальним вислідом найчастіше були у групі хворих із менінгітами / менінгоенцефалітами з невстановленою етіологією, найрідше при цитомегаловірусному ураженні. Менінгеальні та вогнищеві симптоми, характерні для ураження певної ділянки мозкової речовини, найчастіше виявлялися у хворих з невстановленою етіологією ($p < 0,05$). При використанні візуалізаційних методів дослідження у виписаних статистично достовірних відмінностей не виявлено, у хворих із летальним вислідом найбільш ефективними КТ та МРТ ГМ були у випадку неуточненого та токсоплазмозного ураження ГМ, а найменш ефективними – при кандидозній та цитомегаловірусній етіології процесу (PNV=67 % та 21 % відповідно).

Порушення функції печінки та нирок на тлі ВІЛ-інфекції та їх вплив на перебіг захворювання.

Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих порушення в роботі печінки та нирок зустрічаються з високою частотою, що пов'язано із значною поширеністю хронічних гепатитів вірусної та токсичної етіології і хронічних пієлонефритів. Кількість пацієнтів, яким було встановлено діагноз хронічний гепатит, становила 2378 чол. (81,6 % від загальної кількості пацієнтів, що отримували лікування в ОЦПБ СНІД), із них чоловіків – 1537 (84,2 % усіх чоловіків), жінок – 841 (77,2 %). Серед виписаних хворих з 3-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції було 544 особи (28,8 %), з 4-ою клінічною стадією у 2,5 раза більше (1343, 71,2 %) ($p < 0,001$). Усі померлі знаходилися у 4-ій клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

Хронічний гепатит було діагностовано у 1887 виписаних пацієнтів (78,5 %), у 173 виявлено цироз печінки з ознаками субкомпенсації та декомпенсації процесу (7,2 % від загальної кількості виписаних пацієнтів та 9,2 % від загальної кількості виписаних хворих із хронічним гепатитом). Серед хворих із летальним вислідом хронічний гепатит діагностовано у 491 (96,1 %), ознаки цирозу печінки були

виявлені у 195 (38,2 % від загальної кількості померлих і 39,7 % від загальної кількості хворих із летальним вислідом, яким було встановлено діагноз хронічного гепатиту).

Усі діагностовані хронічні гепатити за етіологічним чинником поділялися на дві групи: вірусні (В і С) (1475 осіб, 62,0 %) та токсичні (алкогольні і такі, що розвинулися внаслідок вживання наркотичних речовин) (903 хворих, 38,0 %). Загальна кількість хворих з вірусним гепатитом склала 1133 (47,6 %) у виписаних та 312 (13,1 %) у хворих із летальним вислідом, гепатити, зумовлені токсичним фактором, зустрічалися рідше – 724 (30,4 %) та 179 (7,5 %) відповідно ($p < 0,01$). У чоловіків, як виписаних, так і групи хворих із летальним вислідом, переважає вірусна етіологія гепатитів ($p < 0,05$), у жінок частка хворих, що мали вірусний гепатит, менша, ніж у чоловіків ($p < 0,05$).

Масова частка парентерального шляху інфікування ВІЛ серед хворих на хронічний гепатит складає 61,4 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок осіб чоловічої статі ($p < 0,05$). У чоловіків парентеральним шляхом інфікувалися 69,7 % осіб, статевим 30,3 %, у жінок 46,1 і 53,9 % відповідно. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між парентеральним вживанням наркотичних засобів в анамнезі і розвитком хронічного гепатиту ($r = 0,81$), ризик вищий у пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,05$).

Клінічно симптоми ураження печінки виявлялися з різною частотою та інтенсивністю. Найчастіше виявлявся астеновегетативний синдром (2202 хворих із встановленим діагнозом гепатиту): пацієнти скаржилися на загальну слабкість (92,1%), нездужання (87,3 %), дратівливість (78,3 %), порушення сну (39,8 %). У меншій кількості ВІЛ-інфікованих виявлялися синдроми, характерні для порушення функції печінки: диспепсичний (1986 осіб) – хворі відмічали нудоту, погіршення апетиту (78,8 %), біль у правому підребер'ї (73,0 %), неприємний присмак у роті (56,9 %), гіркоту (46,3 %), метеоризм (41,5 %); холестатичний (891 особа) – пацієнти скаржилися на зміну кольору сечі та / або калу (25,8 %), свербіння шкіри (20,1 %), жовтяницю (7,7 %); геморагічний (1018 осіб) – хворівказували на появу синців (17,4 %), носові кровотечі (10,9 %), гематоми в місцях ін'єкцій (10,1 %), кровоточивість гемороїдальних вузлів (6,3 %) ($p < 0,05$).

Для подальшого дослідження оцінки впливу порушень роботи печінки на перебіг захворювання у ВІЛ-інфікованого, залежно від статі, нами було проведено оцінювання функціонального стану печінки за допомогою визначення основних біохімічних показників сироватки крові хворих із вірусними і токсичними гепатитами, без гепатиту, окремо у виписаних і хворих із летальним вислідом та групі контролю К ІІІ. Визначалися більш значні, по відношенню до контрольної групи, зміни показників АлАТ і АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ, ніж білірубіну, у більшості хворих визначалися дефіцит заліза, гіпопротейнемія та гіпоальбумінемія ($p < 0,05$ – $0,001$), відхилення були виразніші у групі хворих із летальним вислідом ($p < 0,01$ – $0,001$). Статистично значимих відмінностей між показниками хворих із вірусними і токсичними гепатитами не виявлено, що дозволяє застосовувати до обох груп пацієнтів аналогічні засоби патогенетичної терапії. Слід зазначити, що анемію було діагностовано у 32,3 % виписаних із хронічним гепатитом і 53,4 % пацієнтів із

летальним вислідом. Частота і ступінь анемії були більш значними у групі хворих із летальним вислідом ($p < 0,001$).

З діагнозом хронічний пієлонефрит було 1875 ВІЛ-інфікованих (64,3 % від загальної кількості пролікованих пацієнтів), переважали чоловіки (984), жінок – у 1,1 раза менше (891). Кількість хворих із пієлонефритом серед виписаних – 1443 особи (60,0 %), чоловіків було у 1,2 раза більше, ніж жінок (відповідно 772 і 671). У хворих із летальним вислідом діагноз пієлонефрит було встановлено в 432 випадках (84,5 % від загальної кількості померлих), з них чоловіки склали 296 осіб, жінки – 136. Хворих із 3-ою клінічною стадією ВІЛ-інфекції серед виписаних було 481 (33,3 %), з 4-ою клінічною стадією у 2 рази більше – 962 (66,7 %). Всім хворим із летальним вислідом була встановлена 4-а клінічна стадія ВІЛ-інфекції, що у 1,5 раза більше, ніж у виписаних ($p < 0,05$).

З 1040 хворих без супутнього пієлонефриту у 623 були ознаки сечового синдрому (59,9 % від всіх хворих без пієлонефриту), що проявлялося транзиторною протеїнурією, яка може з'являтися без супутньої патології нирок при тривалій інтоксикації, лихоманці тощо. Загальна кількість хворих із сечовим синдромом становила 2498 осіб (85,7 %). Найчастіше ознаками синдрому була протеїнурія – (73,1 % від загальної кількості хворих із пієлонефритом), циліндрурія (59,9 %), лейкоцитурія (55,3 %), еритроцитурія (37,4 %). У 1437 хворих сечовий синдром супроводжувався бактеріурією (76,6 % від загальної кількості хворих із пієлонефритом) ($p < 0,01-0,05$).

Дослідження показників крові та плазми крові пацієнтів, хворих на пієлонефрит, показало, що серед ознак, які супроводжують порушення функції нирок, реєструються анемія, збільшення ШОЕ, підвищення рівнів сечовини та креатиніну. Для порівняння було використано показники групи К Ш. При госпіталізації рівні еритроцитів і гемоглобіну нижчі, ніж у контрольній групі, у всіх ВІЛ-інфікованих із пієлонефритом ($p < 0,05-0,001$), протягом лікування у групі виписаних вони достовірно підвищувалися ($p < 0,01-0,001$), статистично значимих гендерних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). ШОЕ була збільшена у всіх групах ВІЛ-інфікованих, більше у хворих із летальним вислідом, у групі виписаних протягом лікування вона достовірно знижувалася ($p < 0,001$). Показники азотистого обміну поверталися до норми до моменту виписування, хоча при госпіталізації були вищими відносно групи контролю у всіх групах ВІЛ-інфікованих, більш значне відхилення визначалося у хворих, що згодом померли ($p < 0,05$). Частка хворих з анемією була більшою, ніж у групі контролю, як серед виписаних, так і серед хворих із летальним вислідом, проте серед виписаних у 1,7 раза меншою ($p < 0,001$), також у хворих із летальним вислідом достовірно більша частка хворих з анемією тяжкого ступеню ($p < 0,05$).

Нами було проведено порівняння двох груп хворих на пневмонію, у одній з яких гепато- та нефропротектори не застосовувались (група контролю) – 34 пацієнти, а в іншій було використано препарати з гепато- та нефропротекторною дією (адеметіонін, L- аргініну L-глутамат, трис-[N(2,3-диметилфеніл)антранілато] алюміній, морфоліній-метил-триазоліл тіоацетат, комбіновані препарати на основі сировини рослинного походження (канефрон, уролесан)) – 36 пацієнтів. Схеми

лікування в обох групах були співставними, відсутні достовірні відмінності за віком, за початковим відхиленням біохімічних показників від норми, за рівнем CD4-T-лімфоцитів ($p > 0,05$).

При застосуванні гепатопротекторів у лікуванні пневмонії рівень АлАТ в межах норми визначався у 24 осіб, що у 12 разів більше, ніж у групі контролю, АсАТ – у 23 (у 23 рази більше, ніж у групі контролю), підвищення рівнів до 5 разів відбулося у 7 (у 1,4 раза більше) та 8 (у 1,3 раза більше), від 5 до 10 разів у 4 (у 4,5 раза менше, ніж у групі контролю) та 3 (у 6,3 раза менше), більше, ніж у 10 разів – у 1 (у 9 разів менше) та 2 (у 4 рази менше) хворих відповідно. Рівень сечовини залишався в межах норми у 28 хворих, що у 9,3 раза відрізнялося від групи контролю ($p < 0,05$), креатиніну – у 29 (у 7,3 раза більше) ($p < 0,05$), підвищення рівнів до 2 разів відбулося у 5 (у 4,6 раза менше, ніж у першій групі) та 4 (у 6,0 разів менше, ніж у першій групі) відповідно, збільшення обох показників від 2 до 4 разів зафіксовано у 2, більше, ніж у 4 рази – у 1 особи ($p < 0,05$).

Аналогічне дослідження було проведено у групи пацієнтів із криптококовим ураженням головного мозку, яким за протоколом необхідно тривалий час застосовувати препарати, що містять амфотерицин В або флуконазол. У групу було включено 40 осіб із тих, що отримували лікування з приводу криптококового менінгіту / менінгоенцефаліту. З них 18 осіб не отримували гепатопротекторної та нефропротекторної терапії (контрольна група), 22 – отримували лікування основного захворювання згідно протоколу, доповнене гепато- та нефропротекторами. При застосуванні гепатопротекторів АлАТ залишався в межах норми у 12, АсАТ – у 13 осіб, що у 12 та 6,5 раза вище, ніж у групі контролю ($p < 0,05$), підвищення рівнів АлАТ та АсАТ до 5 разів відбулося у 7 (у 2,3 раза більше, ніж у групі контролю) та 8 (у 4 рази більше), від 5 до 10 разів – у 2 (у 5 разів менше) та 1 (у 11 разів менше), рівень АлАТ, що перевищував верхню межу норми більше, ніж у 10 разів – у 1 (у 4 рази менше) ($p < 0,05$). Рівень сечовини залишався в межах норми у 17 осіб ($p < 0,001$), креатиніну – у 18 ($p < 0,001$), підвищення рівнів до 2 разів відбулося у 3 (у 4 рази менше, ніж у першій групі) та 2 (у 6,5 раза менше) відповідно ($p < 0,05$), по 1 (5 %) хворому було зі збільшенням обох показників від 2 до 4 разів та більше 4 разів ($p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що у групі хворих, в схеми лікування яких було введено гепатопротектори і нефропротектори, достовірно менша частка хворих зі значними відхиленнями показників, що дозволяє рекомендувати їх в якості превентивного заходу для пришвидшення процесу лікування та одужання хворих.

Висока частота захворювань, що можуть викликати порушення в роботі печінки та нирок, необхідність застосування препаратів, що мають токсичний вплив, зумовлюють доцільність попереджувальних заходів задля зменшення можливої шкоди, а саме застосування гепатопротекторів і нефропротекторів, що матиме позитивний ефект і дозволить оптимізувати процес лікування хворого.

Ознаки СІР.

Нами проводилося дослідження СІР – стану, який може розвинутиися при призначенні ВААРТ ВІЛ-інфікованим. СІР розвивається як наслідок імунопатологічних процесів, дисбалансу систем «захист-ушкодження», пов'язаних

із запуском каскаду реакцій при стрімкому відновленні імунітету за рахунок збільшення кількості CD4-T-лімфоцитів. Важливими факторами, при яких може розвинутися СІР, є вихідна низька кількість CD4-T-лімфоцитів, особливо менша 50 кл/мкл, на момент призначення ВААРТ, при високому вірусному навантаженні ВІЛ.СІР характеризується збільшенням летальності, необхідністю подовження термінів стаціонарного лікування.

Нами було обстежено 32 ВІЛ-інфікованих з достовірно встановленим СІР, із них 21 особу (65,6 %) було виписано, в 11 випадках (34,4%) захворювання закінчилось летально як наслідок загострення опортуністичних інфекцій при відновленні імунітету. Чоловіків із СІР було 20 (62,5 %), жінок – 12 (37,5 %). Рівень CD4-T-лімфоцитівнижчий, ніж 100 кл/мкл, був у 84,4 % хворих із СІР, середній рівень ($40,1 \pm 1,7$) кл/мкл, у хворих із летальним вислідом нижчий, ніж у групі виписаних ($p < 0,001$ для абсолютного та $p < 0,05$ для відсоткового показника). Середній рівень ВН РНК у виписаних був ($309895,9 \pm 872,0$) коп/мкл, у хворих з летальним вислідом – вищий ($451967,3 \pm 778,9$) коп/мкл ($p < 0,001$). Найчастіше СІР проявлявся маніфестацією туберкульозного процесу (46,9 %) або токсоплазмозу головного мозку (25,0 %). Переважно СІР (56,2 %) розвинувся у термін, менший місяця від початку ВААРТ ($p < 0,01$). Хворі, що згодом померли, були старшого віку, ніж виписані ($p < 0,05$).

Для подальшого дослідження імунних процесів, що розвиваються під час СІР, нами було проведено вивчення та порівняння абсолютного рівня та відсоткового співвідношення лейкоцитів, лімфоцитів і CD4+T-лімфоцитів, ШОЕ безпосередньо перед призначенням ВААРТ і на момент розвитку СІР окремо в групах пацієнтів, що виписалися зі стаціонару з покращенням, та серед хворих із летальним вислідом, також враховувався рівень вірусного навантаження. У виписаних при встановленні СІР не відбулося достовірних змін загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів ($p > 0,05$), проте значно збільшився вміст CD4-T-лімфоцитів як у кількісному (у 2,1 раза), так і у відсотковому значенні (у 1,6 раза) ($p < 0,001$). Також збільшилася ШОЕ порівняно з показниками при госпіталізації ($p < 0,001$).

На момент розвитку СІР у хворих із летальним вислідом вміст CD4-T-лімфоцитів змінився достовірно більше, ніж у виписаних, кількісний – у 3,1 раза, відсотковий – у 2,4 раза ($p < 0,001$), проте середні рівні залишалися нижчими, ніж у групі виписаних ($p < 0,05$ для абсолютного та $p < 0,01$ для відсоткового показника). Спостерігалася тенденція до збільшення середнього рівня лейкоцитів та середнього рівня лімфоцитів. Середній рівень ШОЕ достовірно збільшився порівняно з визначеним на час госпіталізації ($p < 0,01$). Встановлено кореляційний зв'язок між зростанням кількості CD4+T-лімфоцитів і прогнозом захворювання. Позитивний прогноз спостерігався при зростанні кількості CD4-T-лімфоцитів у 1,5 – 2 рази порівняно з вихідним рівнем ($r = 0,78$), в той час як на прикладі групи хворих із летальним вислідом встановлено, що чим більше було початкове відхилення і стрімкіше відновлення, тим гірший прогноз перебігу даного захворювання ($r = 0,81$).

Встановлення діагнозу СІР утруднюється тим, що схожий розвиток та симптоми може мати стан, що розвинувся як результат неефективності ВААРТ (імунологічної, вірусологічної або клінічної). Однак, на нашу думку, можливо

оптимізувати проведення диференціювання між синдромом та неефективністю ВААРТ за рахунок визначення рівня вірусного навантаження РНК ВІЛ не лише на момент призначення ВААРТ та надалі кожні 6 місяців, а й при підозрі на розвиток СІР, при якому буде значне зниження ВН, в той час як при погіршенні стану хворого, пов'язаному з неефективністю призначеної схеми ВААРТ, зниження ВН, у порівнянні з вихідним, не відбудеться, або воно буде незначним ($p > 0,05$).

Прогнозування СІР.

Враховуючи важливість прогнозування розвитку СІР та пошук умов для його запобігання, нам вважається доцільною розробка можливості достатньо доступного способу оцінювання ризику його розвитку, що дозволить спростити алгоритм прийняття рішення щодо умов призначення пацієнту ВААРТ. Як видно з наведених даних, для розвитку СІР найбільш значущими є рівень CD4, гарячка, рівень вірусного навантаження, наявність ОІ в анамнезі та туберкульозу (табл. 9).

Таблиця 9

Предиктори розвитку СІР у хворих із ВІЛ-інфекцією

Показник	B	σ	Статистика Вальда	dF	P
Рівень CD4-Т-лімфоцитів	0,71	0,21	11,6	1	0,001
Вірусне навантаження	1,11	0,45	6,02	1	0,014
ОІ в анамнезі	0,27	0,13	4,23	1	0,040
Туберкульозна інфекція	0,49	0,28	3,04	1	0,081
Гарячка	11,2	1,29	12,3	1	0,001
Константа	-13,3	6,07	4,79	1	0,029

Ми пропонуємо наступні критерії оцінювання вищевказаних параметрів, перед прийняттям рішення про початок ВААРТ. Кожний з зазначених показників оцінюється від 0 до 2 балів. Згідно отриманих після обстеження пацієнта даних, пропонується здійснити оцінку ризику розвитку СІР: 0 – 4 балів – низький рівень; 5 – 7 балів – середній рівень; 8 – 10 балів – високий.

Хворим із низьким ризиком розвитку СІР ВААРТ може бути призначена в амбулаторних умовах за стандартами, обумовленими протоколом МОЗ. Пацієнти з середнім ризиком розвитку СІР також можуть отримати ВААРТ амбулаторно, при проведенні більш частого контролю за перебігом процесу зі сторони лікаря-інфекціоніста, або в умовах закладу, де відбувається лікування туберкульозної інфекції (якщо є така можливість). Хворі з високим ризиком розвитку СІР мають направлятися у стаціонарне відділення центру з профілактики та боротьби зі СНІДом (за наявності) або у спеціалізоване відділення інфекційної лікарні. Однак, якщо у пацієнта наявна поширена форма туберкульозної інфекції з бактеріовиділенням або мультирезистентний туберкульоз, призначення антиретровірусної терапії має відбуватися в умовах спеціалізованого закладу під постійним контролем лікаря-інфекціоніста. Таким чином, застосування запропонованої системи оцінювання ризику розвитку СІР дозволить цілеспрямовано і без додаткових обстежень виокремлювати групу пацієнтів із підвищеним ризиком, які потребують більш пильного спостереження для своєчасної діагностики та лікування проявів (або рецидиву) опортуністичної інфекції (табл. 10).

Оцінювання ризику розвитку СІР хворих із ВІЛ-інфекцією

Показник	Дані перед початком ВААРТ		
	2 бали	1 бал	0 балів
Рівень CD ₄ -Т-лімфоцитів, кл/мкл	50 та менше	від 50 до 149	150 та більше
Рівень ВН, РНК копій / мкл	500000 та більше	від 100000 до 500000	100000 та менше
Наявність в анамнезі ОІ	3 та більше	1 – 2	Відсутня
Туберкульозна інфекція	ВААРТ призначається на тлі щойно розпочатого лікування дисемінованого або мультирезистентного туберкульозу	Захворювання або рецидив туберкульозного процесу	Відсутній або один епізод малої форми туберкульозу
Підвищення температури тіла	Тривале або безперервне підвищення температури тіла до субфебрильних та/або фебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Епізоди підвищення температури тіла до субфебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Відсутнє або наявні поодинокі уточнені епізоди (на тлі ГРВІ тощо)

Нами було обстежено 60 хворих з рівнем CD₄-Т-лімфоцитів 50 кл/мкл і нижче, які до вступу у стаціонар не отримували ВААРТ. Із них у 49 ризик розвитку СІР було оцінено як високий. СІР розвинувся у 41 з них (PPV=83,7 %).

З метою запобігання в подальшому розвитку СІР нами у стаціонарі було розроблено спосіб лікування токсоплазмозу, що полягає у подовженні його термінів до 14 – 21 дня від початку приймання ВААРТ з введенням коротких курсів гормонотерапії, що дозволило знизити летальність даного захворювання у 2,2 раза ($p < 0,01$).

Прогнозування ризику розвитку летального вислід у хворих із ВІЛ-інфекцією.

Перспективним видається дослідження можливостей підвищення ефективності надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам за рахунок проведення прогнозування подальшого перебігу недуги. Серед захворювань, які найчастіше зустрічаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що потребують стаціонарного лікування, значущими є ураження дихальної системи та центральної нервової системи, з них найбільш поширеними є пневмонії, туберкульоз легенів, менінгіти / менінгоенцефаліти, перебіг яких ускладнює порушення роботи печінки через наявність гепатитів (вірусних та / або токсичних) та нирок (пов'язані з пієлонефритом та / або ВІЛ-асоційованою нефропатією).

Для перебігу захворювань різних органів та систем на тлі імуносупресії характерними є невиразна клінічна картина, частіші, ніж у контрольній групі,

порушення у роботі серцево-судинної і дихальної систем, невідповідність у багатьох випадках клінічних симптомів ступеню лабораторних та інструментальних змін. При цьому спостерігається часте поєднання з анемією, підвищення частки хворих старшого віку серед хворих із летальним вислідом, у цій же групі перебіг захворювання частіше супроводжується дефіцитом маси тіла. Ризик розвитку летального висліду збільшується з поглибленням імуносупресії, особливо до 50 кл/мкл і нижче.

При узагальненні даних, отриманих у результаті досліджень ЧСС, систолічного АТ, ЧД, масової частки хворих із лихоманкою та дефіцитом маси тіла у хворих на пневмонію та менінгіти / менінгоенцефаліти, встановлено, що в обох випадках найбільший ступінь відхилень цих показників спостерігався у групах хворих із летальним вислідом ($p < 0,05 - 0,001$), пацієнтів із помірною гіпертермією було більше у групі виписаних хворих ($p < 0,05$), зі значною – у групі хворих із летальним вислідом, у 2,6 раза більше ($p < 0,01$). Хворих із дефіцитом маси тіла різного ступеню у 3,1 раза більше було у групі хворих із летальними вислідом ($p < 0,001$).

Відповідно, чим виразніший ступінь відхилення зазначених показників від норми спостерігався, тим вищою була вірогідність негативного перебігу хвороби. При узагальненні результатів дослідження розподілу хворих за віковими категоріями впливає, що з підвищенням віку старше 40 років для ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає ризик летального висліду ($p < 0,001$).

Ймовірність приналежності конкретного об'єкта до того чи іншого стану, що дозволяє використовувати його для прогнозування розвитку захворювань, оцінювали за допомогою методу логістичної регресії та факторного аналізу.

Суттєвий вплив на прогноз захворювання мають два приховані фактори. До першого належать такі ознаки як втрата маси тіла, наявність печінкової та ниркової недостатності, анемії, ЧД, хронічний гепатит та вік. До другого – зміни свідомості та систолічного АТ. Саме ці предиктори доцільно оцінювати при визначенні тяжкості захворювання та прогнозуванні клінічних вислідів.

Подальший науковий пошук був спрямований на розробку ефективного прогностичного інструменту, який б дозволив в умовах стаціонару визначити ризик летального висліду у ВІЛ-інфікованого хворого. У якості потенційних предикторів ми розглядали як якісні ознаки (наявність певних симптомів, дані анамнезу), так і кількісні (вік, гематологічні, імунологічні, біохімічні показники). Відносний внесок окремих предикторів висловлювали величиною статистики Вальда χ^2 (Wald Chi-Square), а також величиною стандартизованого коефіцієнта регресії (Standardized Estimate).

Так, серед предикторів летального висліду найбільше значення мали пригнічення свідомості, систолічний АТ, ЧД, наявність гарячки, втрати маси тіла, вік, кількість випадків маніфестованих інтеркурентних захворювань та опортуністичних інфекцій, рівень гемоглобіну та наявність печінкової та/або ниркової недостатності (табл. 11).

Предиктори летального вислідухворих із ВІЛ-інфекцією

Показник	B	Σ	Статистика Вальда	dF	P
Свідомість	1,11	0,11	7,55	1	0,033
АТ _{сист.}	0,56	0,09	3,03	1	0,041
ЧД	0,49	0,09	4,56	1	0,048
Гарячка	0,48	0,08	7,92	1	0,041
Втрата маси тіла	0,38	0,08	8,34	1	0,039
Вік	1,15	0,12	4,44	1	0,035
Кількість випадків маніфестних захворювань	1,32	0,15	9,95	1	0,003
Гемоглобін	1,65	0,11	3,39	1	0,044
Печінкова та/або ниркова недостатність	2,21	0,14	8,56	1	0,034
Константа	12,3	1,39	5,38	1	0,039

У подальшому з метою стратифікації ризику та визначення оптимальної бальної оцінки за окремими показниками був проведений покроковий дискримінантний аналіз, який дозволив визначити принципи градації предикторів (табл. 12).

Таблиця 12

Оцінювання ризику розвитку летального вислідухворих із ВІЛ-інфекцією

Ознака або симптом	Ступінь відхилення від норми		
	Без змін – 2 бали	Середній ступінь порушень – 1 бал	Значний ступінь порушень – 0 балів
Свідомість	Не порушена	Оглушення	Сопор, кома
ЧСС, за хв.	60 – 80	81 – 110	>110 та <60
Систолічний АТ, мм рт. ст.	100 і більше	80 – 99	79 і менше
ЧД, за хв.	16 – 18	19 – 25	26 і більше
Підвищення температури тіла, °С	до 38,0	38,1– 40,0 або тривалість понад міс.	40,1 і більше або гіпотермія, або тривалість понад 2 міс.
Втрата маси тіла	відсутня	10 – 15 %	16 % і більше
Вік, років	до 39	від 40 до 49	50 та більше
Кількість захворювань з маніфестною клінікою	1 – 2	3 – 4	5 та більше
Рівень гемоглобіну, г/л	норма або вищий 100	80 – 99	79 і менше
Ступінь печінкової та / або ниркової недостатності	АсАТ і АлАТ – до 5 норм, креатинін і сечовина до 2 норм	АсАТ і АлАТ від 5 до 10 норм, креатинін і сечовина від 2 до 4 норм	АсАТ і АлАТ понад 10 норм, креатинін і сечовина понад 4 норми

Якщо показник відповідає нормі або ступінь його відхилення від норми незначний, він оцінюється у два бали. При середньому ступені відхилення показника від норми він оцінюється у один бал. При значному ступені відхилення показника від норми бали до загальної суми не додаються.

Усі показники, використані для оцінювання ризику розвитку летальності, доступні для визначення в загальномедичній практиці і не потребують вузькоспеціалізованого обладнання. Інтерпретація результатів прогнозування летального висліду проводиться так:

- від 14 до 20 балів – низький ступінь ризику;
- від 8 до 13 балів – середній ступінь ризику;
- від 0 до 7 балів – високий ступінь ризику.

Результати роботи дозволяють рекомендувати використовувати запропонований спосіб оцінювання ризику летального висліду, що дозволить у більш короткий термін, а, отже, більш ефективно, визначитись з подальшою тактикою ведення хворого. Так, із 138 обстежених хворих, стан яких при госпіталізації оцінювався як тяжкий, ризик розвитку летального висліду оцінено як високий у 114 осіб, у 24 – як середній. З цієї групи померло 110 осіб, із них 95 – з високим ризиком розвитку летального висліду (PPV=86,4 %).

Таким чином, основою порушення стану пацієнта, інфікованого ВІЛ, є дисбаланс роботи імунної системи з поступовим погіршенням захисних властивостей організму аж до розвитку опортуністичних захворювань і, за відсутності лікування, до смерті хворого. Тому кінцева мета ведення кожного випадку вперше виявленої ВІЛ-інфекції – контролювати та вчасно попередити, а у разі виявлення захворювання на пізніх стадіях – максимально ефективно і керовано відновити функціонування імунних сил організму, тобто, провівши лікування опортуністичних інфекцій і досягнувши стабілізації стану хворого, призначити йому ВААРТ.

При веденні хворого з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією, який потребує призначення ВААРТ, необхідно досягнути максимальної компенсації порушень у роботі організму в цілому та імунної системи зокрема, важливим моментом є можливість швидко і з високим ступенем вірогідності оцінити ризик розвитку у хворого СІР як фактора, що може погіршити стан пацієнта і, як наслідок, визначити вислід недуги. Показано, що механізм розвитку СІР складний і багатокомпонентний. Імунна відповідь організму має багаторівневу взаємодію, опосередковану низкою регуляторних механізмів. При звичайному перебігу відновлення імунної системи, що не супроводжується цим синдромом, спостерігається поступове відновлення параметрів імунної відповіді до показників, наближених до таких, що є в осіб без імунодефіциту.

Поєднання факторів, серед яких низький рівень CD4-T-лімфоцитів, високий рівень вірусного навантаження РНК ВІЛ та особливості реагування імунної системи організму, відбувається патологічна реакція з боку останньої, що призводить до загострення вже існуючої або розвитку проявів нової опортуністичної інфекції. Таким чином, розвивається СІР, патофізіологічною основою якого є дисбаланс систем «захист – ушкодження». Тобто, при високому вірусному навантаженні, на

нашу думку, відбувається наступне: з депо ВІЛ в організмі, яке є в неактивних та таких, що повільно розмножуються, клітинах імунної системи, після початкового зниження вірусного навантаження при ВААРТ відбувається нове вивільнення вірусу, так як початково рівень CD4-T-лімфоцитів збільшується не за рахунок зростання абсолютної кількості клітин, а завдяки перерозподілу їх з лімфоїдної тканини, де переважно зосереджені активовані CD4+T-лімфоцити пам'яті, що призводить до підвищення рівня РНК ВІЛ та зниження рівня CD4-T-лімфоцитів.

Після цього запускається каскад імунних реакцій, що призводять до розвитку СІР. Його патологічною основою є безконтрольне вивільнення великої кількості медіаторів запалення, розвиток аутодеструктивного запалення на фоні попередньої сенсibiliзації організму та порушення співвідношення систем «антиген – антитіло». Важливе місце в патогенезі СІР належить фактору некрозу пухлин (ФНП- α) та фактору активації тромбоцитів (ФАТ). Вони продукуються системою моноцитів / макрофагів, які є головними посередниками реакцій природного імунітету (рис. 4).

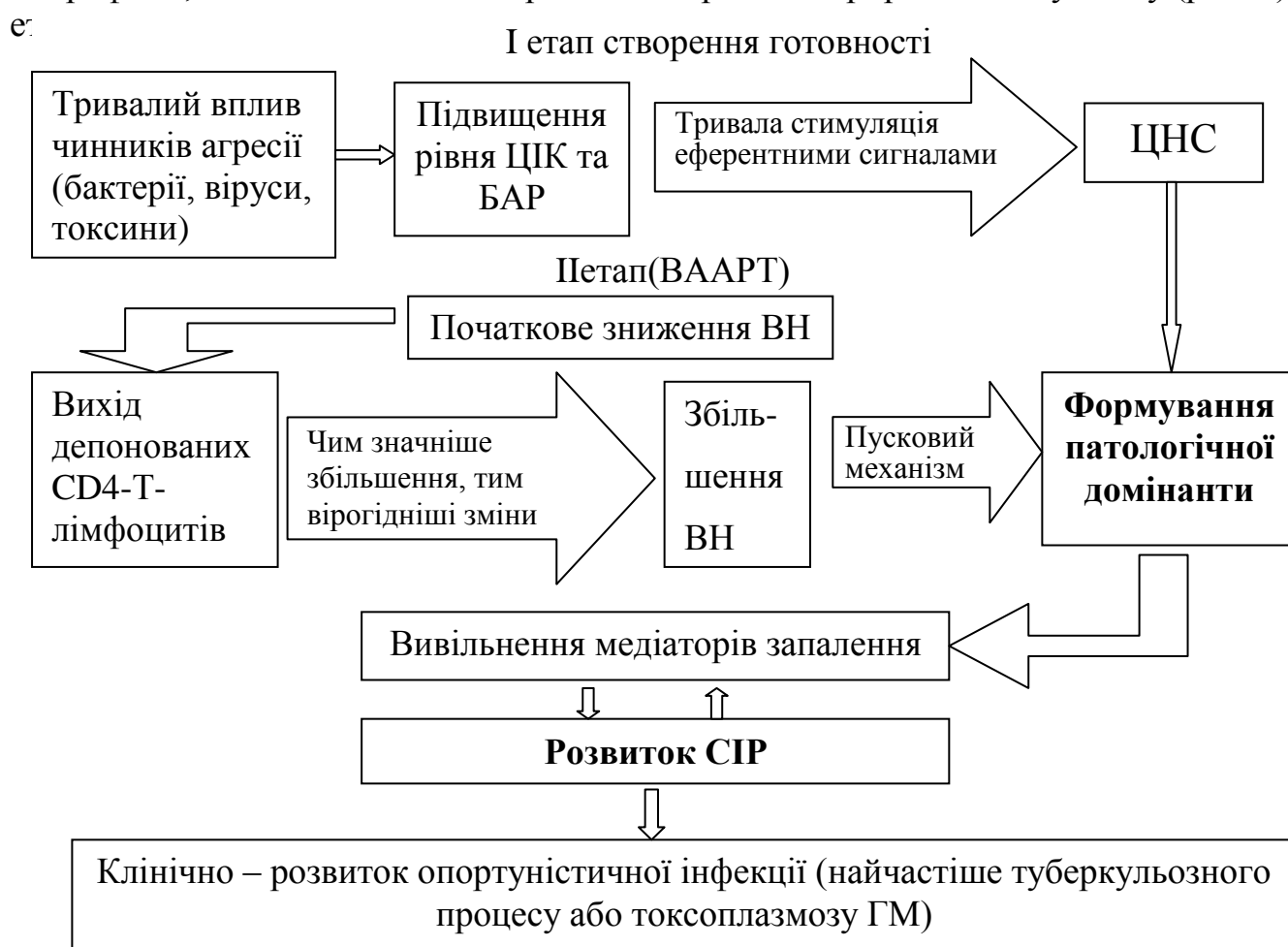


Рис. 4 Етапи розвитку синдрому імунного рикошету у ВІЛ-інфікованих.

Умовно процес розвитку СІР можна розділити на два етапи: перший – створення готовності клітин та гуморальних систем до вивільнення значної кількості біологічно активних речовин, та другий – безпосередньо розвиток неконтрольованих клітинних і гуморальних реакцій, невідповідний чиннику, що спричинив дану реакцію, що клінічно відповідає розвитку або загостренню опортуністичного захворювання і розцінюється як СІР. Тривалий вплив чинників

агресії (бактерій, вірусів та їх токсинів), підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та біологічно активних речовин (БАР), які спостерігаються на тлі імунодефіциту при ВІЛ, викликають потік аферентної імпульсації у ЦНС, яка, в свою чергу, формує еферентні сигнали, що зумовлюють тип реагування на стресовий подразник імунної та ендокринної систем.

Така тривала стимуляція призводить до формування патологічної домінанти і генерування патологічно посиленого збудження. Це призводить до накопичення значної кількості ФНП- α та ФАТ, головних медіаторів вивільнення БАР – кортикотропін-рилізінг-фактора, катехоламінів, адренкортикотропного гормону, вазопресину, кортикостероїдів, інсуліну, реніну, альдостерону тощо. При цьому вихід депонованих CD4-T-лімфоцитів після призначення ВААРТ та тимчасове повторне зростання вірусного навантаження ВІЛ стають тим фактором, який є пусковим механізмом розвитку СІР.

Перспективним напрямком у веденні ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким ступенем імуносупресії нам вважається превентивна терапія, тобто подовження лікування таких поширених і тяжких опортуністичних інфекцій, як токсоплазмоз, туберкульоз, на термін до двох тижнів від початку ВААРТ з застосуванням невеликих доз преднізолону, що дозволить уникнути розвитку значної частини випадків синдрому імунного рикошету, і, таким чином, досягти одразу кількох результатів. У першу чергу, це зменшення токсичної дії препаратів для лікування опортуністичної інфекції на організм хворого завдяки скороченню термінів лікування, адже у випадку розвинення СІР необхідно призначати повторний повний курс лікування. Окрім того, у перспективі застосування даної методики призведе до позитивних економічних наслідків за рахунок зниження вартості лікування, зменшення інвалідизації та смертності, пов'язаної з ВІЛ.

Важливо зазначити, що результатом перебігу захворювань на тлі глибокого імунодефіциту, викликаного ВІЛ-інфекцією, у значній кількості пацієнтів є неповне відновлення функції органів та систем, тобто необхідний тривалий контроль за станом їх здоров'я навіть після ефективного курсу лікування та виписування зі стаціонарного відділення, що дозволить попередити рецидиви та вчасно компенсувати відхилення від нормальних показників на ранньому етапі від їх виникнення.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми, яке полягає у підвищенні ефективності надання допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію на підставі отриманих нових наукових даних про особливості перебігу окремих захворювань дихальної, центральної нервової систем, печінки та нирок та їх поєднання на тлі ВІЛ-інфекції, вивчення основних відмінностей при поглибленні імунодефіциту та дослідження можливостей прогнозування ризику розвитку летального висліду захворювання та ризику розвитку синдрому імунного рикошету.

1 Вивчення ВІЛ-інфекції, її епідеміологічних показників, особливостей захворюваності та перебігу окремих соматичних захворювань на тлі

імуносупресії є актуальною медичною проблемою, позаяк темпи поширення захворювання в Україні залишаються високими. За період з 1987 по червень 2014 року в Україні зареєстровано 255976 ВІЛ-інфікованих, діагноз синдрому набутого імунодефіциту встановлено 71192 особам, померло від недуги 33662 хворих. Поширеність ВІЛ-інфекції зросла з 121,1 на 100 тис. населення у 2004 р. до 319,7 на 100 тис. населення, станом на 01.07.2014 р. Визначення чинників, що впливають на перебіг ВІЛ-інфекції в організмі людини, окрім безпосередньо рівня вірусного навантаження та рівня CD4, є актуальною науковою проблемою, а розробка системи оцінки прогнозу перебігу ВІЛ-інфекції за основними критеріями стану пацієнта, а також диференційованого підходу до хворих із різною вірогідністю розвитку синдрому імуноного рикошету має велике практичне значення для подальшого вдосконалення стратегії та алгоритмів попередження розвитку ускладнень і прогнозування перебігу захворювання.

- 2 Особливістю розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Одеській області є значна неоднорідність територіального розподілу захворюваності, що пов'язано з густиною населення та типом зайнятості (захворюваність вища у промислових та транспортних вузлах, $p < 0,05$), значне (у 2,2 раза) перевищення поширеності захворювання порівняно з середньоукраїнським рівнем (687,6 на 100 тис. населення проти 308,4, $p < 0,001$) та найвищий у країні приріст (12,5 % проти середньоукраїнського 8,8 %). З 2004 по 2013 рр. захворюваність на ВІЛ-інфекцію зросла у 1,9 раза, кількість ВІЛ-позитивних осіб, що знаходяться на обліку в Одеському обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом, – у 3 рази. Смертність від ВІЛ-інфекції / синдрому набутого імунодефіциту в Одеській області після періоду підвищення стабілізувалась і поступово знижується (з 6,0 на 100 тис. населення – у 2006 р. до 18,5 – у 2011 р. та до 12,1 – у 2013 р., $p < 0,05$).
- 3 Летальність у стаціонарному відділенні Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом знизилась з 42,0 % у 2004 р. до 4,7 % у 2013 р. ($p < 0,01$). У хворих з летальним вислідом частіше, ніж у виписаних, зустрічалися менінгіти / менінгоенцефаліти (37,9 %), пневмонії (86,9 %), дисеміновані форми туберкульозу (14,8 %), також перебіг захворювання ускладнювався супутньою патологією: анемією (55,8 %), виснаженням (66,0 %), хронічними гепатитами (95,4 %), у значної частини у поєднанні з циротичними змінами (34,5 %) та хронічними пієлонефритами (84,7 %) ($p < 0,05 - 0,01$).
- 4 Відбувається зменшення різниці гендерному складі ВІЛ-інфікованих, якщо у 2006 р. чоловіків було у 1,97 раза більше, ніж жінок, то у 2011 р. відбулось зменшення до 1,20 раза ($\chi^2 = 7,4$; $p < 0,01$). Найвища частка за більшістю основних нозологічних форм стаціонарному відділенні визначалася у 2008 – 2009 рр. з подальшим поступовим зниженням або стабілізацією. Так, у виписаних хворих відбулося зниження частоти дисемінованих форм кандидозу ($p < 0,001$), анемії ($p < 0,001$), захворювань бронхолегеневої системи ($p < 0,001$), туберкульозу різних локалізацій ($p < 0,05$), прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії ($p < 0,05$). Збільшилася кількість хворих з кандидозом слизової оболонки – у 2,8 раза ($p < 0,001$). Частка виписаних хворих, у яких діагностовано менінгіти / менінгоенцефаліти, токсоплазмоз головного мозку, виснаження, периферичну

полінейропатію, мікоз гладкої шкіри, пухлини різної локалізації, залишається на сталому рівні. Встановлено, що захворюваність на туберкульоз пацієнтів, що отримували лікування у стаціонарі Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом, має прямий сильний кореляційний зв'язок з інцидентністю туберкульозу загальній популяції ($r=0,73$) та у Одеській області ($r=0,61$). Зміни у структурі захворюваності у виписаних слід розцінювати як позитивні наслідки широкого впровадження високоактивної антиретровірусної терапії.

- 5 Серед ВІЛ-інфікованих поширені захворювання бронхолегеневої системи, частка пневмоній від їх загальної кількості сягає 45,0 % серед виписаних пацієнтів та 69,8 % серед хворих із летальним вислідом ($p<0,05$). При перебігу пневмонії у ВІЛ-інфікованих у багатьох випадках відсутні скарги легеневого характеру – кашлю, болю у грудній клітці, при цьому частіше, ніж у групі контролю, визначаються тахікардія або брадикардія, понижений систолічний артеріальний тиск, тахіпноє, дефіцит маси тіла, анемія, відсутність рентгенологічних змін ($p<0,05-0,01$). За характером флори пневмонії мали змішану бактерійно-мікозну етіологію – асоціацію не менше, ніж із трьох збудників із переважанням умовно-патогенної флори.
- 6 Ураження центральної нервової системи спостерігаються у 66,1 % ВІЛ-інфікованих, що перебували на стаціонарному лікуванні. Для них характерні: низький рівень CD4-T-лімфоцитів (найбільше число випадків, 41,4 %, при рівні 100 кл/мкл і нижче); часте поєднання з анемією (45,6 % виписаних і 52,4 % померлих). Виражена тахікардія, брадикардія та гіпотензія переважали у групі хворих із летальним вислідом, також у них найчастіше реєструвалися значні відхилення температури тіла ($p<0,01-0,05$) і було найбільше осіб із дефіцитом маси тіла (69,3 %). У структурі госпіталізованих із патологією центральної нервової системи перше місце належить ВІЛ-асоційованій енцефалопатії (44 % виписаних хворих та 39,9 % хворих із летальним вислідом), далі ідуть менінгіти / менінгоенцефаліти (9,8 та 48,9 % відповідно) та токсоплазмоз головного мозку (3,9 та 6,7 % відповідно).
- 7 Встановлено, що у 81,6 % ВІЛ-інфікованих є хронічні гепатити вірусної та токсичної етіології та у 64,3 % – хронічні пієлонефрити. Гепатити частіше зустрічалися у чоловіків, з переважанням вірусної етіології ($p<0,05$), виявлено пряму сильну кореляцію з парентеральним вживанням наркотичних засобів в анамнезі ($r=0,81$). Найчастішими були прояви астеновегетативного (92,6 %) і диспепсичного (83,5 %) синдромів, удвічі рідше зустрічалися геморагічний (42,8 %) і холестатичний (37,5 %). Відсутність суттєвої різниці у клініко-лабораторних змінах хворих із вірусними і токсичними гепатитами, дозволяє застосовувати аналогічні засоби патогенетичної терапії. У цих пацієнтів, у порівнянні з контролем, визначалося значне підвищення рівнів аланінамінотрансферази (від 4,0 до 4,8 разів, $p<0,001$), аспартатамінотрансферази (від 3,1 до 5,0 разів, $p<0,001$), також були підвищені рівні лактатдегідрогенази ($p<0,01-0,05$), лужної фосфатази ($p<0,001$), гамма-глутамілтранспептидази ($p<0,01-0,001$), загального і прямого білірубіну ($p<0,01-0,001$), у більшості хворих визначалися дефіцит заліза ($p<0,01-$

0,05), гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія ($p < 0,01 - 0,001$). Відхилення були значніші у групі хворих із летальним вислідом ($p < 0,01 - 0,001$), у цій же групі анемія визначалася частіше і була тяжчою ($p < 0,05$). Встановлено, що кращі результати отримані у пацієнтів, у схеми лікування яких було залучено гепатопротектори і нефропротектори (адеметіонін 400 – 800 мг, L- аргініну L- глутамат 1500 мг, трис-[N(2,3-диметилфеніл)антранілато]алюміній, по 1 таб. 3 рази, морфоліній-метил-триазоліл тіоацетат 0,6, комбіновані препарати на основі сировини рослинного походження (канефрон, уролесан)), що дозволяє рекомендувати їх як превентивний захід для підвищення ефективності лікування.

- 8 Доведено, що у хворих із синдромом імунного рикошету перед призначенням високоактивної антиретровірусної терапії рівень CD4-T-лімфоцитів був значно знижений (у 84,4 % осіб) ісклав ($40,1 \pm 1,7$) кл/мкл, а у хворих із летальним вислідом він нижчий, ніж у групі виписаних ($p < 0,001$ для абсолютного та $p < 0,05$ для відсоткового показника). При цьому, середній рівень РНК ВІЛу пацієнтів, що згодом померли, був достовірно вищий, ніж у виписаних (відповідно $451967,3 \pm 778,9$ і $309895,9 \pm 872,0$ коп/мкл, $p < 0,001$). Встановлено кореляційний зв'язок між зростанням кількості CD4-T-лімфоцитів і прогнозом захворювання. Позитивний прогноз спостерігався при зростанні кількості CD4-T-лімфоцитів у 1,5 – 2 рази порівняно з вихідною ($r = 0,78$), чим більше було початкове відхилення і стрімкіше відновлення, тим гірший прогноз перебігу даного захворювання ($r = 0,81$).
- 9 На підставі виявлення найбільш значущих для розвитку синдрому імунного рикошету факторів (рівень CD4-T-лімфоцитів і вірусного навантаження, гарячка, наявність опортуністичних інфекцій в анамнезі та туберкульозу) розроблена математична модель оцінювання ризику розвитку цього стану у ВІЛ-інфікованих. Використання прогностичної таблиці дозволяє підвищити ефективність та своєчасність надання медичної допомоги, виділяючи серед хворих осіб із низькою, середньою або високою вірогідністю розвитку синдрому імунного рикошету.
- 10 Встановлено предиктори (свідомість, виразність гарячки, частота серцевих скорочень і дихання, артеріальний тиск, втрата маси тіла, вік, кількість діагностованих захворювань із маніфестною клінікою, рівень гемоглобіну, ступінь печінкової та / або ниркової недостатності), що значимо впливають на розвиток летального кінця та розроблено прогностичну модель оцінювання ризику його розвитку. Це дозволяє спростити та конкретизувати алгоритми допомоги ВІЛ-інфікованим, розподіляючи їх на групи з високим, середнім і низьким ступенем ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 1 Для прогнозування розвитку синдрому імунного рикошету слід враховувати рівень CD4-T-лімфоцитів та вірусного навантаження, наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій та туберкульозу, виразність гарячки. Кожний з зазначених показників оцінюють від 0 до 2 балів, після цього здійснюють визначення ризику розвитку синдрому імунного рикошету: 0 – 4 балів – низький

рівень; 5 – 7 балів – середній рівень; 8 – 10 балів – високий. Це дозволяє цілеспрямовано і без додаткових обстежень виокремлювати групу пацієнтів з підвищеним ризиком, які потребують більш пильного спостереження для своєчасної діагностики та лікування опортуністичної інфекції.

- 2 З метою прогнозування і попередження летального висліду у ВІЛ-інфікованого, необхідно здійснювати оцінювання наступних показників: пригнічення свідомості, частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск, частота дихання, наявність гарячки, дефіциту маси тіла, віку, рівня гемоглобіну, кількість випадків маніфестованих захворювань та ступінь печінкової та/або ниркової недостатності. Якщо показник відповідає нормі або ступінь його відхилення від норми незначний, він оцінюється у 2 бали; при середньому ступені відхилення від норми – 1 бал; при значному ступені – бали до загальної суми не додаються. Інтерпретація результатів прогнозування летального висліду проводиться наступним чином: 14 – 20 балів – низький ступінь ризику; 8 – 13 балів – середній ступінь ризику; 0 – 7 балів – високий ступінь ризику. Це дозволяє прискорити та обґрунтувати режим надання допомоги ВІЛ-інфікованому пацієнту та попередити летальність.
- 3 Необхідно здійснювати визначення рівня вірусного навантаження при розвитку стану, розцінюваного як синдром імунного рикошету, що є додатковим диференційно-діагностичним критерієм між синдромом та вірусологічною неефективністю високоактивної антиретровірусної терапії.
- 4 Запропоновано продовжувати лікування опортуністичної інфекції щонайменше до двох тижнів від початку високоактивної антиретровірусної терапії з приєднанням коротких курсів гормонотерапії, коригуючої та симптоматичної терапії для запобігання розвитку синдрому імунного рикошету. Спосіб лікування токсоплазмозу, що полягає у продовженні термінів його лікування до 14 – 21 дня від початку приймання високоактивної антиретровірусної терапії з введенням коротких курсів гормонотерапії, дозволяє знизити летальність даного захворювання у 2,2 раза ($p < 0,01$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. Гойдик В.С. Порівняльний аналіз показників захворюваності ВІЛ-позитивних пацієнтів та хворих на СНІД на прикладі стаціонарного відділення ОЦПБ СНІД за 2006 – 2008 роки / В.С. Гойдик, Н.С. Гойдик, А.І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 2 (54). – С. 117 – 121. (здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, статистична обробка, участь у формулюванні висновків).
2. Гуменюк Н. А. Этиология и особенности течения менингитов и менингоэнцефалитов у больных со СПИДом / Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдык, В.С. Гойдык, А. И. Гоженко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – № 1 (49), том 13. – С.44 – 48. (здобувач брав участь у зборі матеріалу, обробці літературних джерел, клінічного матеріалу, формулюванні висновків).

3. Гуменюк Р. В. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції / СНІДу та захворюваності на хронічний пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих в Одеській області / Р.В. Гуменюк, В.С. Гойдык, О.П. Горобець, А.І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 1(19). – С. 110 – 113. (здобувач брав участь у зборі матеріалу, обробці літературних джерел, клінічного матеріалу, епідеміологічних даних, формулюванні висновків).
4. Гойдык В.С. Туберкулез и пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов: анализ заболеваемости / В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, Л.И. Ковтунович, С.К. Сервецкий, А.И. Гоженко // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1 (01). – С. 72 – 77. (здобувач брав участь у зборі та обробці клінічного матеріалу, організації і проведенні досліджень, формулюванні висновків).
5. Гоженко А. И. Заболеваемость моряков и портовиков СПИДом и её влияние на ВИЧ-инфицированность населения причерноморского региона / А.И. Гоженко, В.С. Гойдык, И.А. Стоянова // Вісник морської медицини. – 2010. – №2 – С. 21 – 28. (здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, статистична обробка, участь у формулюванні висновків).
6. Гоженко А. І. Роль порушень гомеостазу у перебігу ВІЛ-інфекції / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдык, Г.П. Горобець, Н.С. Гойдык, О.Б. Квасницька // Інфекційні хвороби. – 2010. – №2 (60). – С. 25 – 29. (здобувач брав участь у організації досліджень, зборі клінічного матеріалу та його статистичній обробці, формулюванні висновків).
7. Шухтин В. В. Заболевания кожи и слизистых оболочек при СПИДе в Одесском регионе / В.В. Шухтин, В.С. Гойдык // Вісник морської медицини. – 2010. – № 3. – С. 51 – 55. (здобувач брав участь у обробці клінічного матеріалу і статистичних даних, підготовці до друку).
8. Гоженко А. И. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика почек у больных СПИДом без и с сопутствующим пиелонефритом / А.И. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдык, Б.А. Насибуллин // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – №2 (32), том ІХ. – С. 9 – 11. (Здобувач брав участь у зборі та статистичній обробці клінічного матеріалу).
9. Гойдык В.С. Клинические особенности заболеваний нервной системы у ВИЧ – позитивных пациентов и больных в стадии СПИДа / В.С. Гойдык, Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдык, А.І. Гоженко // Український неврологічний журнал. – 2010. – №3 (16). – С. 112 - 115. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, узагальненні літературних джерел, організації досліджень, обробці клінічного матеріалу, підготовці статті до друку).
10. Гойдык В.С. Задачи профессиональной реабилитации ВИЧ-инфицированных работников транспорта / В.С. Гойдык, А.И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – №3 (21). – С. 33– 37. (Здобувач брав участь у обробці клінічних та статистичних даних, технічному оформленні роботи).
11. Gozhenko A. I. Renal function in patients with AIDS (Функція нирок у хворих на СНІД) / А.І. Gozhenko, О.П. Gorobets, V.S. Goydyk, A. Nalazek, R. Muszkieta, M.

- Napierala, T. Skaliy, A. Skaliy, W. Zukov // Education, tourism and health for people. – Lviv, Poznan, Warsaw. – 2010. – №10/10. –Р.61–68. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, організації досліджень, підготовці статті до друку).
- 12.Гоженко А. И. Структурные и функциональные изменения почек у больных СПИДом / А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин, О.П. Горобец, В.Н. Михальчук, В.С. Гойдык // Нефрология. – 2010. – том 14. – №4. –С.31–35. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, підготовці статті до друку).
 - 13.Гойдик Н.С. Пневмония у ВІЛ-позитивних пацієнтів і хворих на СНІД на прикладі історій хвороби померлих / Н.С. Гойдик, В.С. Гойдик, А.І. Гоженко // Інфекц. хвороби. – 2010. – № 4. – С. 18 – 21. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, узагальненні літературних джерел, організації досліджень, обробці клінічного матеріалу, підготовці статті до друку).
 - 14.Гойдык Н.С. Роль кашля как опорного диагностического симптома при пневмониях у ВИЧ – позитивных пациентов / Н.С. Гойдык, В.С. Гойдык, А.И. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2011. – №1 (57). – С. 39 – 43. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, узагальненні літературних джерел, обробці клінічного матеріалу, підготовці статті до друку).
 - 15.Гойдик В.С. Аналіз захворюваності ВІЛ-інфікованих пацієнтів / В.С. Гойдик, Н.С.Гойдик, В.В. Шухтін, А.І. Гоженко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ – інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 74 – 79. (Здобувачеві належить ідея, збір клінічних даних, їх статистична обробка).
 - 16.Гоженко А. И. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы – состояние, возникающее в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов / А.И. Гоженко, В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, В.Н. Михальчук // Журнал Національної Академії Медичних Наук. – 2011, том 17. – №3. – С. 227 – 234. (Здобувачеві належить ідея, організація досліджень, статистична обробка клінічного матеріалу, підготовка статті до друку).
 - 17.Гойдык В.С. Токсоплазменный энцефалит у ВИЧ-инфицированных пациентов в неврологической практике / В.С. Гойдык, Н.А. Гуменюк, А.И. Гоженко // Український неврологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 71 – 75. (Здобувач брав участь в узагальненні даних літературних джерел, організації досліджень, підготовці статті до друку).
 - 18.Гойдик В.С. Значення анемії в загальному стані ВІЛ-позитивного хворого / В.С. Гойдик // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – №4 (07). – С. 105 – 109.
 - 19.Гоженко А. И. Хроническая болезнь почек и почечная недостаточность у больных СПИДом / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, В.С. Гойдык, Р.В. Гуменюк // Український журнал нефрології і діалізу. – 2012. – №1 (33). – С. 40 – 44 (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, підготовці статті до друку, надавав консультативну допомогу).
 - 20.Гойдык В.С. Перспективы применения телемедицины в сфере оказания помощи ВИЧ-инфицированным пациентам / В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, С.К.

- Сервецкий // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – №2 (09). – С. 61 – 64. (Здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, надання консультативної допомоги).
21. Гойдык В.С. Случай транзиторной механической желтухи у ВИЧ-инфицированного пациента с туберкулезом лимфоузлов / В. С. Гойдык // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – №3 (10). – С. 96 – 99.
22. Горобец О. П. Особенности ВИЧ-ассоциированной нефропатии в зависимости от степени иммунной недостаточности / О.П. Горобец, А.И. Гоженко, В. С. Гойдык // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч.2. – С. 91 – 92. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, підготовці статті до друку, надавав консультативну допомогу).
23. Гоженко А. И. Особенности изменения гематоэнцефалического барьера ВИЧ-инфицированных больных с разными этиологическими возбудителями менингоэнцефалита / А. И. Гоженко, Н.А. Гуменюк, В.П. Бурлаченко, Б.А. Насибуллин, В.С. Гойдык // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – №4 (50). – С. 29 – 32. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, організації досліджень, підготовці статті до друку).
24. Shukhtin V. V. Morpho-functional characteristics of the skin and mucosa in HIV-infected patients (Морфо-функціональні особливості шкіри і слизових у ВІЛ-інфікованих хворих) / V.V. Shukhtin, A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, B.A. Nasibullin, W. Zukow // Journal of Health Sciences (JoHSs). – 2013. – №3(1). – Р. 61 – 72. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, обробці клінічного матеріалу, надавав консультативну допомогу).
25. Gozhenko A. I. Characteristic of anemia in patients with AIDS (Характеристика анемії у хворих на СНІД) / A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, V.N. Mikhailchuk, V.V. Shukhtin, G.P. Fateh, H. Fateh, W. Zukow // Journal of Health Sciences (JoHSs). – 2013. – № 3(2). – Р. 23 – 34. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, організації досліджень, аналізі отриманих результатів).
26. Goydyk V. S. Changes in cellular composition of saliva of patients with HIV infection (Изменение клеточного состава слюны пациентов при ВИЧ-инфекции) / V.S. Goydyk, N.S. Goydyk, V. V. Shukhtin, A.I. Gozhenko // Journal of Health Sciences (JHealthSci). – 2013. – № 3(4). – Р. 205 – 216. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, обробці клінічного матеріалу, надавав консультативну допомогу).
27. Gumenjuk R. V. Complications and renal dysfunction in ART therapy (Ускладнення та порушення функції нирок при АРТ терапії) / R.V. Gumenjuk, V.S. Goydyk, O.P. Gorobets, V.V. Shukhtin, A.N. Likhoded, A.I. Gozhenko, W. Zukow // Journal of Health Sciences (JoHSs). – 2013. – № 3 (6). – Р. 273 – 282. (Здобувач брав участь в узагальненні літературних джерел, аналізі отриманих результатів, надавав консультативну допомогу).
28. Shukhtin V. V. Skin pathology in HIV-infected patients in Odessa region of Ukraine (Патологія шкіри у ВІЛ-інфікованих хворих в Одеській області України) /

- V.V. Shukhtin, V.S. Goydyk, I.M. Shukhtina, W. Zukow. - Journal of Health Sciences (JofHSs). – 2013. – № 3 (9). – P. 142 – 161. (Здобувач брав участь у зборі матеріалу, організації досліджень, обробці клінічних даних).
29. Шухтін В. В. Саркома Капоші – як дерматологічний прояв термінальної стадії ВІЛ-інфекції / В.В. Шухтін, В.С. Гойдик, С.В. Толстоног, Н.Г. Оренчак // Дерматологія та венерологія. – 2013. – №1 (59). – С. 92 – 96. (Здобувач брав участь в аналізі літературних джерел, організації досліджень, обробці клінічного матеріалу, підготовці статті до друку).
30. Шухтін В. В. Характер морфологічних змін шкіри та слизової оболонки у хворих з ВІЛ / СНІДом / В.В. Шухтін, В.С. Гойдик, Б.А. Насібуллін, А.І. Гоженко // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2013. – № 2 (49). – С.60 –64. (Здобувач брав участь у зборі та обробці клінічного матеріалу, узагальненні даних літературних джерел, організації досліджень, підготовці статті до друку).
31. Гойдик В.С. Зміни у структурі захворюваності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією / СНІДом на тлі поширення високоактивної антиретровірусної терапії / В.С. Гойдик, В.В. Шухтін, Н.С. Гойдик, А.І. Гоженко // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 3 (137). – С. 31 – 35. (Здобувачеві належить ідея, збір і статистична обробка матеріалу, узагальнення даних літературних джерел, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).
32. Гойдик В.С. Можливості прогнозування виникнення запального синдрому відновлення імунної системи на тлі початку високоактивної антиретровірусної терапії / В.С. Гойдик, Н.С. Гойдик, А.І. Гоженко // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4 (74). – С. 22 – 26. (Здобувачеві належить ідея, організація та проведення досліджень, збір і статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, формулювання способу прогнозування виникнення ЗСВІС, розробка табличних критеріїв).

Патент:

1. Патент на корисну модель № 89330 Україна UA МПК (2014.01) А61К31/00, А61К 39/02 (2006.01), А 61Р 37/00 / Спосіб профілактики розвитку запального синдрому відновлення імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з токсоплазмозом головного мозку / В.С. Гойдик, А.І. Гоженко, Н.С. Гойдик. – № и 2013 15075; Заявл. 23.12.13; Опубл. 10.04.14, Бюл. №7. (Здобувачеві належить ідея, виконання методик досліджень, збір і статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку, оформлення заявки).

Тези доповідей:

1. Гойдик Н.С. Особливості етіології та перебігу захворювання на пневмонію у хворих на СНІД / Н.С. Гойдик, В.С. Гойдик, А.І. Гоженко, В.В. Шухтін // Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання: науково-практична конференція з міжнародною участю, 1-2 квітня 2010 р.: матеріали. – Харків, 2010. – С. 103 –

- 104.(Здобувач брав участь у зборі та обробці клінічного матеріалу, узагальненні даних літературних джерел, надавав консультативну допомогу).
2. Гойдык В.С. Роль неспецифических факторов защиты при инфицировании ВИЧ / В.С.Гойдык // IX читання ім. В.В.Підвисоцького: наукова конференція, 27 – 28 травня 2010 р.: матеріали. – Одеса, 2010. – С. 117.
 3. Гоженко А. И.ВИЧ-ассоциированная нефропатия / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, Г.П. Горобец, В.С. Гойдык // Украинский журнал нефрологии и диализа. Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки», 29 сентября – 1 октября 2011 г. – Одесса, 2011. – Приложение №1. – С. 6.(Здобувач брав участь у зборі та обробці клінічного матеріалу, узагальненні даних літературних джерел, надавав консультативну допомогу).
 4. Гойдик В.С. Значення запального синдрому відновлення імунної системи в практиці інфекціоніста / В.С. Гойдик, Н.С. Гойдик, В.В. Шухтін, Р.О. Терещенко, А.І.Гоженко // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і захворювань з парентеральним шляхом передачі: науково-практична конференція з міжнародною участю, 20–21 жовтня 2011 р.: матеріали. – Харків, 2011. – С. 21 – 23.(Здобувач брав участь у зборі та обробці клінічного матеріалу, узагальненні даних літературних джерел, надавав консультативну допомогу).
 5. Гуменюк Н. А. Морфологические изменения гематоэнцефалического барьера у больных менингоэнцефалитом на фоне ВИЧ-инфекции / Н.А. Гуменюк, В.П. Бурлаченко, В. С. Гойдык // XI чтения им. В.В. Подвысоцкого, 24 – 25 мая 2012 р.: бюллетень. – Одесса, 2012. – С. 39–41. (Здобувачеві належить ідея, збір матеріалу, надання консультативної допомоги в узагальненні результатів досліджень).
 6. Гоженко А. И.Гомеостатические функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (материалы VI конгрессу патофизиологов Украины, 3 – 5 жовтня, Місхор, Крим: Тези секційних та стендових доповідей)/ А. И. Гоженко, О. П. Горобец, В.С. Гойдык// Таврический медико-биологический вестник: Український науково-практичний журнал. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 319 – 320.(Здобувачеві належить ідея, підготовка до друку).
 7. Гойдык В.С. Диагностика та лікування опортуністичних інфекцій – важливий елемент надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам / В.С. Гойдик, Н.С. Гойдик, В.В. Шухтін, С.К. Сервецкий // XII чтения им. В.В. Подвысоцкого, 23 – 24 мая 2013 р.: бюллетень. – Одесса, 2013. –С. 29 – 31.(Здобувачеві належить ідея, виконання методик досліджень, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Гойдик В.С. «Особенности клиники, патогенезу та прогнозування перебігу окремих соматичних захворювань на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції».– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клініки, патогенезу та прогнозуванню окремих захворювань на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Проведено обстеження і лікування 2915 пацієнтів та здійснено аналіз медичних карт стаціонарного хворого. У результаті вивчення динаміки захворюваності у період з 2004 по 2013 рр. було виокремлено основні напрямки дослідження у вигляді захворювань дихальної та центральної нервової систем як таких, що мають високу частоту і вагомі наслідки для здоров'я хворого. Також було проведено дослідження супутніх захворювань печінки та нирок як станів, що потребують корекції схем лікування пацієнта. Було встановлено, що показники інцидентності Одеській області вищі, ніж середньоукраїнські та значно перевищують середньообласні у районах з розвинутою інфраструктурою та транспортним сполученням, нижчі – у сільськогосподарських районах. У результаті дослідження було сформовано уявлення про перебіг захворювання на тлі глибокої імуносупресії як про стан, що характеризується частим поєднанням кількох нозологій, у переважній більшості випадків супроводжується порушенням роботи печінки та нирок. Запропоновано залучити до схем лікування гепатопротектори та нефропротектори, що дозволить запобігти або зменшити токсичні ефекти від ВААРТ та препаратів, що застосовуються у лікуванні ВІЛ-позитивних. Описані особливості перебігу та можливості прогнозування розвитку синдрому імунного рикошету. Встановлено кореляційний зв'язок між зростанням кількості CD4+Т-лімфоцитів і прогнозом захворювання, розроблені табличні критерії оцінювання ступеня ризику розвитку СІР. На основі отриманих результатів розроблено критерії оцінювання ризику розвитку летального кінця у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, клініка, імуносупресія, синдром імунного рикошету, прогнозування летального вислідку, оцінювання ступеня ризику розвитку СІР.

АННОТАЦІЯ

Гойдык В.С. «Особенности клиники, патогенеза и прогнозирования течения отдельных соматических заболеваний на поздних стадиях ВИЧ-инфекции».–На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.

Диссертация посвящена изучению особенностей клиники и патогенеза отдельных заболеваний на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Проведено обследование и лечение 2915 пациентов и осуществлен анализ данных медицинских карт стационарного больного, из них мужчин – 62,64 % и женщин – 37,36 %. Среди выписанных и пациентов с летальным исходом также преобладали мужчины (соответственно 62,2 % и 64,6 %). Произошло снижение разницы между количеством мужчин и женщин с 1,97 раза в 2006 г. до 1,20 раза в 2011 г. ($p < 0,01$). Средний возраст выписанных пациентов составлял для мужчин

(37,1 ± 2,2) лет и (36,7 ± 2,7) лет для женщин, пациентов с летальным исходом – (39,1 ± 1,7) лет и (38,9 ± 1,4) лет соответственно. Среди обследованных пациентов преобладал парентеральный путь инфицирования (58,2 %). Средний срок от момента выявления ВИЧ-инфекции до развития заболевания, в связи с которым пациент был госпитализирован, составлял (4,8 ± 1,1) лет. У выписанных пациентов 3-я клиническая стадия ВИЧ-инфекции установлена у 24,5 %, 75,5 % больных были в 4-й клинической стадии. Все умершие больные, 511 человек, находились в 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции. Летальность в стационарном отделении снизилась с 42,0 % в 2004 г. до 4,7 % в 2013 г. ($p < 0,01$). Основные причины смерти пациентов – менингиты / менингоэнцефалиты (290 умерших), пневмонии (456), и нарушение функций организма как следствие сочетания нескольких соматических и оппортунистических заболеваний на фоне выраженной иммуносупрессии.

В результате изучения динамики заболеваемости в период с 2004 по 2013 годы было установлено, что существует ряд нозологических форм, доля которых снизилась за период наблюдения, преимущественно в группе выписанных пациентов, наиболее вероятно, за счет широкого внедрения ВААРТ. Среди них диссеминированные формы кандидоза, заболевания бронхолегочной системы, туберкулёз различных локализаций, ПМЛ, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, анемия. Также можно выделить группу заболеваний, уровень которых первоначально снизился и затем стабилизировался на определенном уровне: менингиты / менингоэнцефалиты, токсоплазмоз головного мозга, истощение, микоз гладкой кожи, периферическая полинейропатия, опухоли различных локализаций. Выделены основные направления исследования заболеваний дыхательной и центральной нервной систем как имеющих высокую частоту и далеко идущие последствия для состояния здоровья больного. Проведено исследование сопутствующих заболеваний печени и почек как состояний, требующих коррекции схемы лечения пациента. Изучены особенности течения заболевания у ВИЧ-инфицированных с синдромом иммунного рикошета (СИР).

Исследовано 2092 случая заболеваний бронхолегочной системы, из них 1104 пациентов с установленным диагнозом пневмония (в т.ч. пневмоцистная пневмония), мужчин – 60,5 % и 39,5 % – женщин. Заболевания ЦНС составили 1926 случаев, из них 1402 – у выписанных пациентов, 524 – у пациентов с летальным исходом. Общее количество менингитов / менингоэнцефалитов составляло 573 случая (29,8 % от общего количества случаев заболеваний ЦНС). Больных с диагнозом хронический гепатит было 2378 чел. (81,6 % от общего количества пациентов), из них 1537 мужчин (84,2 % всех мужчин, находившихся на лечении), 841 женщина (77,2 % от общего количества женщин). Количество больных с диагнозом хронический пиелонефрит составило 1875 человек (64,3 % от общего количества пролеченных пациентов). Из них 52,5 % мужчин и 47,5 % – женщин. Обобщение данных, полученных в результате исследования пациентов с пневмонией и менингитами / менингоэнцефалитами, показало, что наиболее выраженные отклонения от нормы наблюдались в группе больных с летальным исходом, установлено, что с увеличением возраста более 40 лет для ВИЧ-инфицированных повышается риск развития летального исхода.

В результате исследования было сформировано представление о течении заболевания на фоне выраженной иммуносупрессии как о состоянии, которое характеризуется сочетанием нескольких нозологий одновременно, в подавляющем большинстве случаев сопровождается нарушением работы печени и почек. Исследовано и обосновано применение гепатопротекторов и нефропротекторов с целью уменьшения либо предотвращения токсического воздействия длительных курсов препаратов, применяемых у ВИЧ-инфицированных. На основе полученных результатов разработаны критерии оценки риска развития летального исхода у больных с ВИЧ-инфекцией. Описаны особенности течения и возможности прогнозирования развития синдрома иммунного рикошета, установлена корреляция между степенью увеличения количества CD4+Т-лимфоцитов и прогнозом заболевания, разработаны критерии оценки степени риска развития СИР.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, клиника, иммуносупрессия, синдром иммунного рикошета, прогнозирование летального исхода, оценивание степени риска развития синдрома иммунного рикошета.

SUMMARY

Goydyk V.S.: “Features of clinic, pathogenesis and prognosis of certain somatic diseases in the later stages of HIV infection”- On the manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.13 – infectious diseases.–National Pirogov memorial medical university Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2015.

Dissertation is dedicated to the study of the pathogenesis, clinical features and prognosis of specific diseases in the later stages of HIV-infection.

Examined and treated 2915 patients and analyzed data from their medical records. As a result of studying the dynamics of disease in the period from 2004 to 2013 was the basic directions of research in the form of diseases of the respiratory and central nervous systems as having a high frequency and far-reaching consequences for the health status of the patient. Also, a study of associated diseases like liver and kidney conditions that require correction schemes treatment. It was found that the performance of the epidemic process in the Odessa region higher than Ukraine average in the same area are higher in areas with good infrastructure and transport links, lower – in rural areas. A result of research was formed during the presentation of the disease against deep immunosuppression as a condition characterized by frequent combination of several nosology, in most cases accompanied by a disturbance of the liver and kidneys. Proposed to include treatment regimens hepatoprotectors and nefroprotektors that will prevent or reduce the toxic effects of drugs used in the treatment of HIV-infected long courses. Based on the results of the criteria evaluation of the risk of death in patients with HIV infection. Have been described peculiarities and predictability of the immune rebound syndrome (IRS). Established a correlation between the increase in the number of CD4+T lymphocytes and prognosis, evaluation criteria developed spreadsheet risk of IRS.

Keywords: HIV-infection, immunosuppression, immune rebound syndrome, predicting death.

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

АлАТ	-	аланінамінотрансфераза
АсАТ	-	аспартатамінотрансфераза
АТ	-	артеріальний тиск
БАР	-	біологічно активні речовини
ВААРТ	-	високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ	-	вірус імунодефіциту людини
ВІЛ-інфекція	-	захворювання, спричинене ВІЛ
ВН	-	вірусне навантаження
ВООЗ	-	всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТ	-	гамма-глутамілтранспептидаза
ГМ	-	головний мозок
ДЕ	-	дихальна екскурсія
ДП	-	державне підприємство
ІЛ	-	Інтерлейкіни
ІП	-	інгібітори протеази
ІФА	-	імуноферментний аналіз
ЗСВІС	-	запальний синдром відновлення імунної системи
КТ	-	комп'ютерна томографія
ЛДГ	-	лактатдегідрогеназа
ЛФ	-	лужна фосфатаза
МРТ	-	магнітно-резонансна томографія
ОГК	-	органи грудної клітки
ОІ	-	опортуністичні інфекції
ОР	-	оглядова рентгенографія
ОЦПБ СНІД	-	Одеський центр з профілактики та боротьби зі СНІДом
ПМЛ	-	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
РНК	-	рибонуклеїнова кислота
СІР	-	синдром імунного рикошету
СНІД	-	синдром набутого імунодефіциту
ЦНС	-	центральна нервова система
ЧД	-	частота дихання
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
CMV	-	cytomegalovirus
HIV	-	human immunodeficiency virus
PNV	-	predictive negative value
PPV	-	predictive positive value