

КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В АСОЦІАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ І ЛІКУВАННЯ ТАКИХ ХВОРИХ**В.Д. Москалюк, Т.Р. Колотило, В.Д. Сорохан, М.О. Соколенко, І.В. Рудан, І.В. Баланюк**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 1 (89). С. 125-134.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIII.1.89.2019.19

E-mail: vdmoskaliuk@ukr.net, tanuwka2009@bigmir.net

Мета роботи — проаналізувати і пояснити клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом (ВІЛ/ТБ) і на цій основі аргументувати принципи лікування таких хворих. Розвиток активного туберкульозу (ТБ) у ВІЛ-інфікованих супроводжується підвищенням, а під час його лікування, навпаки, — зниженням концентрації вірусної РНК у крові. Вихід вірусу у кров зумовлений активацією лімфоцитів, що її спричинюють мікобактерії туберкульозу (МБТ). Тому клінічні прояви ВІЛ-інфекції і ТБ на ранніх стадіях подібні. У ВІЛ-інфікованих захворювання на ТБ збільшує ступінь імунодефіциту, що призводить до приєднання інших опортуністичних хвороб, а саме: кандидозу стравоходу, криптококового менінгіту, пневмоцистної пневмонії, саркоми Капоші та ін.

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

За даними рентгенографії органів грудної порожнини, туберкульозні зміни у ВІЛ-інфікованих (як і при первинному зараженні) відрізняються частішим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висипань, наявністю переважно інтерстиціальних змін і утворенням плеврального випоту. У той же час у них достовірно рідше уражаються верхні відділи легень, не так часто формуються порожнини розпаду й ателектази. За останні роки різко змінилися підходи до призначення антиретровірусної терапії (АРТ) пацієнтам з ВІЛ/ТБ. Доведено, що призначення АРТ у перші 2–8 тиж. лікування туберкульозу значно підвищує шанси пацієнта на одужання. Нині в Україні АРТ призначають усім хворим на ТБ незалежно від кількості CD4⁺Т-лімфоцитів.

Висновки. Отже, клінічні прояви ВІЛ-інфекції і туберкульозу на ранніх стадіях подібні. Проте з розвитком імунодефіциту змінюється й клінічна картина туберкульозу. У ВІЛ-інфікованих захворювання на туберкульоз збільшує ступінь імунодефіциту, що призводить до приєднання інших опортуністичних хвороб. При рентгенографії органів грудної порожнини, зміни у ВІЛ-інфікованих відрізняються частішим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висипань, наявністю переважно інтерстиціальних змін і утворенням плеврального випоту. Також за останні роки змінилися підходи до призначення антиретровірусної терапії (АРТ) пацієнтам з ВІЛ/ТБ.

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

Наукові огляди

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, клинические, лабораторные и рентгенологические особенности.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 1 (89). С. 125-134.

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В АССОЦИАЦИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ БОЛЬНЫХ

В.Д. Москалюк, Т.Р. Колотыло, В.Д. Сорохан, М.А. Соколенко, И.В. Рудан, И.В. Баланюк

Цель работы — проанализировать и объяснить клинические, лабораторные и рентгенологические особенности ВИЧ-инфекции в ассоциации с туберкулезом (ВИЧ/ТБ) и на этой основе аргументировать принципы лечения таких больных. Развитие активного туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-инфицированных сопровождается повышением, а во время его лечения, наоборот, — снижением концентрации вирусной РНК в крови. Выход вируса в кровь обусловлен активацией лимфоцитов, ее вызывают микобактерии туберкулеза (МБТ). Поэтому клинические проявления ВИЧ-инфекции и ТБ на ранних стадиях сходны. У ВИЧ-инфицированных заболевания ТБ увеличивает степень иммунодефицита, что приводит к присоединению других оппортунистических болезней, а именно: кандидоза пищевода, криптококкового менингита, пневмоцистной пневмонии, саркомы Капоши и др.

С развитием иммунодефицита меняется и клиническая картина туберкулеза. Это связано с тем, что в условиях снижения иммунного ответа не формируется типичная туберкулезная гранулема, МБТ легче распространяются на другие органы и системы. Поэтому у ВИЧ-положительных пациентов появляются первичные, внелегочные и генерализованные формы туберкулеза. По данным рентгенографии органов грудной полости, туберкулезные изменения в ВИЧ-инфицированных (как и при первичном заражении) отличаются более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у них достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не так часто формируются полости распада и ателектазы. За последние годы резко изменились подходы к назначению антиретровирусной терапии (АРТ) пациентам с ВИЧ/ТБ. Доказано, что назначение АРТ в первые 2–8 нед. лечения туберкулеза значительно повышает шансы пациента на выздоровление. Сейчас в Украине АРТ назначают всем больным ТБ независимо от количества CD4 + Т-лимфоцитов.

Выводы. Таким образом, клинические проявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза на ранних стадиях подобные. Однако с развитием иммунодефицита меняется и клиническая картина туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных туберкулез увеличивает степень иммунодефицита, что приводит к присоединению других оппортунистических заболеваний. При рентгенографии органов грудной полости, изменения в ВИЧ-инфицированных отличаются частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. Также за последние годы изменились подходы к назначению антиретровирусной терапии (АРТ) пациентам с ВИЧ/ТБ.

Таким образом, взаимоотношения между ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на клеточном уровне представляются очень сложными и недостаточно изученными. Требуется дополнительных исследований клинико-лабораторные, прежде всего иммунологические, аспекты развития туберкулеза как вторичного заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, clinical, laboratory and radiological features.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 1 (89). P. 125-134.

CLINICAL, LABORATORY AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV INFECTION ASSOCIATED WITH TUBERCULOSIS AND TREATMENT OF SUCH PATIENTS

V.D. Moskaliuk, T.R. Kolotylo, V.D. Sorokhan, M.O. Sokolenko, I.V. Rudan, I.V. Balanyuk

Objective: to analyze and explain the clinical, laboratory and radiological features of HIV infection associated with tuberculosis (HIV/TB) and on this basis to argue the principles of treatment of such patients.

The development of active tuberculosis (TB) in HIV-infected patients is accompanied by an increase, while during its treatment, on the contrary, — a decrease in the concentration of viral RNA in the blood. The release of the virus into the blood is due to the activation of lymphocytes caused by mycobacterium tuberculosis (MBT). Therefore, the clinical manifestations of HIV infection and TB in the early stages are similar. TB increases the degree of immunodeficiency in HIV-positive patients, which leads to the associated opportunistic diseases: esophageal candidiasis, cryptococcal meningitis, pneumocystic pneumonia, Kaposi sarcoma, and etc.

With the development of immunodeficiency, the clinical picture of tuberculosis also changes. This is due to the fact that in the context of lowering the immune response, no typical tuberculosis granuloma is formed, the MBT easier spreads to other organs and systems. Therefore, in HIV-positive patients there are primary, extra-pulmonary and generalized forms of tuberculosis. According to chest X-ray, tuberculous changes in HIV-infected patients (as in primary infections) are characterized by more frequent development of adenopathy of hilus, miliary rash, the presence of predominantly interstitial changes and the formation of pleural effusion. At the same time, they are reliably less likely to affect the upper lung parts, not so often formed destruction cavities and atelectasis. Over the past few years, approaches to the providing of antiretroviral treatment (ART) have changed dramatically in patients with HIV/TB. It has been shown that the use of ART in the first 2–8 weeks of treatment for tuberculosis significantly increases the patient's chances of recovery. Currently, ART is administered to all patients with TB regardless of the number of CD4 + T-lymphocytes.

Conclusions. So, the clinical manifestations of HIV infection and TB in the early stages are similar. However, with the development of immunodeficiency, the clinical picture of tuberculosis also changes. In HIV-infected diseases, TB increases the degree of immunodeficiency, which leads to association of other opportunistic diseases. When radiographing the chest cavity, changes in HIV-infected patients are characterized by frequent development of adenopathy of hilus, miliary rash, the presence of predominantly interstitial changes and the formation of pleural effusion. Also in recent years, approaches to prescribing antiretroviral therapy (ART) for patients with HIV/TB have changed. So, the relationship between HIV infection and tuberculosis at the cellular level appears to be very complex and insufficiently studied. Clinical and laboratory, especially immunological, aspects of the development of tuberculosis as a secondary disease in HIV-infected patients require additional studies.

Вступ. Поєднання двох нозологій — ТБ і ВІЛ-інфекції — має злякисний характер з комбінованим ураженням внутрішніх органів і систем, зокрема з розвитком гострого двобічного дисемінованого ТБ легень і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, міліарного ТБ печінки, нирок, селезінки. Часто

приєднується виразково-некротичний ТБ кишок і ексудативно-некротичні зміни лімфатичних вузлів черевної порожнини.

Причинами негативного прогнозу при поєднанні ТБ і ВІЛ-інфекції є туберкульозна інтоксикація (генералізоване мікобактерійне ураження), легенево-серце-

Наукові огляди

ва декомпенсація, мозкова кома (при ураженні ЦНС), рідше — смертельна легенева, шлункова, кишкова кровотеча.

Поширення ВІЛ-інфекції внесло радикальні зміни в епідемію ТБ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- більшу частину хворих виявляють пасивним шляхом через недостатнє охоплення цього контингенту профілактичною флюорографією органів грудної порожнини, що зумовлено організаційними труднощами, пов'язаними з їхнім соціальним статусом (безробітні) [1].

Отже, ВІЛ-інфекція, асоційована з ТБ легень, діагностується несвоєчасно, вимагає тривалого лікування.

На тлі ВІЛ-інфекції ТБ має тяжкий ступінь, швидко прогресує, розвивається поліорганна недостатність, що призводить до летального висліді.

Мета роботи — проаналізувати і пояснити клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом (ВІЛ/ТБ) і на цій основі аргументувати принципи лікування таких хворих.

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

У пацієнтів із I–II клінічними стадіями ВІЛ (малосимптомні стадії, з мінімальним пригніченням імунітету) перебіг туберкульозу звичайний і не становить особливих труднощів для діагностики.

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

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

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

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

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

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

- ТБ органів дихання проходить за типом первинного: поєднання ураження паренхіми з локалізацією в передніх сегментах легень, залучення в процес лімфатичної системи і серозних оболонок. У клінічній картині домінує інтоксикаційний синдром: тривала гарячка, втрата маси тіла, загальна слабкість, пітливість. Бронхолегенево-плевральний синдром (кашель,

біль у грудній клітці, кровохаркання, задишка) виражений менше. Рідше виявляють МБГ (у 30% випадків), особливо методом мікроскопії. Завдяки лікуванню (особливо у хворих на СНІД), навіть у разі неповноцінної протитуберкульозної терапії, спостерігають швидко позитивну динаміку.

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

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

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

Алгоритм діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів включає:

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

Враховуючи те, що ВІЛ-позитивні пацієнти є «малими» бактеріовиділювачами, найбільш ефективним методом діагностики є молекулярно-генетичні методи. ВООЗ рекомендує використовувати їх без попередньої бактеріоскопії, що прискорює і здешевлює діагностику ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, а також дозволяє виявити стійкість до рифампіцину в першу добу. Матеріалом для діагностики ТБ є як мокрота, так і пунктат або біоптат із лімфовузлів (або інших органів) при підозрі на позалегеновий туберкульоз [3].

Протягом останніх років змінився спектр клінічних форм ТБ із збільшенням частки тяжких, генералізованих процесів з ураженням не лише легень, але й інших органів і систем. У 2011–2012 рр. інфільтративний ТБ становив 56–58% випадків, у 2014 р. — 37%, у 2015 р. — близько 20%.

При поєднанні з ВІЛ-інфекцією перебіг ТБ часто є генералізованим з ураженням не лише легень, але й кишечника, мозкових оболонок, печінки, селезінки, мезентеріальних лімфовузлів, перикарда, ока та ін.

В Україні для характеристики ВІЛ-інфекції використовується клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, рекомендована ВООЗ.

За цією класифікацією, легеновий і позалегеновий ТБ є маркером ІV клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Відтак у термінальній стадії ВІЛ-інфекції перебіг ТБ найтяжчий, оскільки саме в таких пацієнтів зазвичай розвиваються генералізовані форми, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, казеозні пневмонії і дисемінований туберкульоз, інфільтративний частіше реєструється у групі з одночасним зараженням, а вогнищевий і фіброзно-кавернозний — у разі приєднання ВІЛ до ТБ.

У 2015 р. відсоток екстраторакальних локалізацій

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

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

Деякі вчені стверджують, що серед великої кількості досліджуваних осіб (Індійський центр — 310 пацієнтів) немає ніякої відмінності в резистентності до протитуберкульозних препаратів у хворих на ТБ і ВІЛ/ТБ. У цьому випадку мова йде про відмінність у перебігу ВІЛ-асоційованого ТБ у країнах із високою поширеністю ТБ, коли у ВІЛ-інфікованих здебільшого спостерігається пробудження латентної мікобактерійної інфекції, тоді як у Західних країнах ТБ — це опортуністична вторинна інфекція у ВІЛ-позитивних і за CDC відразу є критерієм С — тобто СНІДу.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів позитивні результати дослідження мазків часто бувають при незмінній рентгенографічній картині (збільшення з 31% у ВІЛ-негативних до 89% у ВІЛ-позитивних пацієнтів). Кількість бактеріовиділювачів серед хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції становила 18,2%, що, мабуть, пов'язано зі зменшенням числа випадків ТБ у фазі розпаду на пізніх стадіях [5].

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

Проведене проспективне мультицентрове дослідження в США демонструє, що ризик туберкульозу був значно вищий у ВІЛ-позитивних пацієнтів з реакціями шкірної проби на туберкулін ≥ 5 мм індурації,

Наукові огляди

ніж ті, які мають реакцію <5 мм, а поширеність позитивної шкірної проби на туберкулін ≥ 5 мм корелює зі зменшенням кількості CD4+T-лімфоцитів.

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

Клініко-рентгенологічні прояви ТБ у ВІЛ-інфікованих значною мірою залежать від стану пригнічення імунітету. При цьому кількість CD4+T-лімфоцитів розглядається як маркер імунокомпетентності макроорганізму. У міру зниження їх кількості в крові (до 200 в мкл) разом із легеневиx ураженнями (чи замість них) все частіше починають виявлятися позалегевені локалізації ТБ. Міліарний ТБ і менінгіт переважно розвиваються при кількості CD4+T-лімфоцитів близько 100 в мкл і нижче [7].

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

Порожнини розпаду на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції були тільки в 20% випадків, що пов'язано з різким зниженням ексудативно-проліферативних процесів на тлі тяжкого імунодефіциту і що, у свою чергу, призводить до швидкої дисемінації туберкульозного процесу. Нерідко у ВІЛ-інфікованих хворих замість міліарних висипань на рентгенограмах легень виявлялися дифузні інфільтративні затемнення. Поширеність уражень, схильність до дисемінації з множинними позалегевевиx локалізаціями розглядаються як головні відмітні особливості ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих. Їх виявлення має викликати підозру на імунонекомпетентність навіть при негативних скринінгових дослідженнях на ВІЛ-інфекцію [8].

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією типова структура

змін очікується при кількості CD4+T-лімфоцитів >200 кл./мкл. Атипівні структури мають тенденцію виявлятися при меншій кількості CD4+T-лімфоцитів. Ці структури проявляються у вигляді:

- одновогнищового або багатовогнищового затемнення в будь-якій частці;
- середостінної лімфоаденопатії — часто масивної (вузли мають низьку щільність, іноді з контрастним підвищенням по периферії; кальцинозу немає);
- міліарних вогнищ;
- внутрішньотканинних помутнень;
- плевральних випотів;
- нормальної рентгенограми.

Гістоморфологічні зміни при ВІЛ/ТБ-інфекції також виявляють чітку кореляцію з кількістю CD4+T-лімфоцитів у крові. У міру падіння їх рівня простежуються наступні зміни в зоні ТБ запалення: рідше виявляються, а потім зникають типові туберкульозні гранульоми, у них немає характерних клітин Пирогова-Ланханса. При цьому значно зменшується кількість епітеліоїдних клітин, число макрофагів може збільшуватися, але неповноцінність їх функції виражається в нездатності формувати гранульоми. Так, при I–II клінічних стадіях може розвиватися казеозна пневмонія, на початку якої виникає казеозно-некротичний бронхіоліт, на тлі наростаючої лімфопенії при ураженні периферичних і внутрішньогрудних лімфовузлів, тоді як у разі глибокого імунодефіциту (III–IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції), за даними аутопсії, домінують дисемінований і генералізований ТБ із гнійно-некротичними фокусами в легенях й інших органах і тканинах на тлі імунодефіциту (гіпоплазія або аплазія лімфоцитів), з фібриноїдним набуханням стінок судин і сполучної тканини, з плазматизацією, еозинофілією, набряком тканин і випотом фібрину в периваскулярний простір [9].

У разі вилікованої первинної інфекції спостерігається Ghon комплекс — одне або декілька округлих вогнищ менше, ніж сантиметр у діаметрі субплеврально в нижчих сегментах легені і подібних вогнищ у лімфатичних вузлах. Вогнища можуть бути волокнистими (гістологічно — сироподібними) або кальцифікованими.

У відносно стійкому організмі гістологічний розвиток уражень такий. Гранульоми починаються як клітинні, подібні до саркоїду вузлики. Іноді, цитоплазма епітеліоїдних клітин може містити астрокити. Оскільки гранульоми розширюються і стають зливними, тканина руйнується, і розвивається центральний казеозний некроз. У деяких випадках некроз може бути великий. Рідко виявляються мікобактерії. Ерозія гранульом у дихальні шляхи зумовлює аерогенне поширення казеозного матеріалу. Ерозія в судину може вести до гематогенного міліарного поширення. Оскільки некротична тканина відкашлюється або поширюється ендобронхіально, утворюються порожнини. Ендобронхіальне поширення зумовлює

структуру бронхоцентрального гранулематозу. У результаті загоєння в будь-якій стадії можуть залишатися порожнини, фіброказеоз або фіброкальцифікати, розширення бронхів або бронхостеноз. Гістологічні симптоми активності, які включають гігантські клітини, лімфоїдні клітини, епітеліоїдні клітини, некроз і мікобактерії, зменшуються або зникають [10].

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

Висока смертність хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз зумовлена як тяжкістю туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції, так і несвоєчасним виявленням його генералізованих форм. Однією з причин затримки діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих є атипичний перебіг туберкульозу. Адже така асоціація у 50–70% випадків має позалегенову локалізацію туберкульозу і розвивається частіше тоді, коли рівень CD4+лімфоцитів знижується понад 200 кл./мкл. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції частка дисемінованого туберкульозу і туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів становить 60–70%. На сьогодні 90–95% випадків позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих виявляють лише на розтині. Причому в кожного червертого померлого розтин не проводиться, через що значна кількість випадків асоційованого захворювання не виявляється [11].

Летальність від ТБ і пов'язаних з ним причин у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД украї висока і коливається, за даними зарубіжних авторів, від 22 до 34,1%. В Україні у 2016 р. від активного туберкульозу всього померло 3 727 осіб (8,8 на 100 тис. населення). Причому в 1/3 випадків ТБ був асоційований з ВІЛ-інфекцією. Важливо, що в 93% спостережень була гематогенна дисемінація ТБ із легеневиими і позалегеновиими локалізаціями, тоді як у хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції смерть настала переважно (89%) від ускладнень фіброзно-кавернозного ТБ [12].

За результатами досліджень російських вчених, при аналізі летальності у хворих на ТБ і ВІЛ у Санкт-Петербурзі генералізовані форми туберкульозу встановлені у 39,5% померлих. У 64,7% випадків генералізація ТБ наступила при давності ВІЛ-інфекції більше двох років. Поліорганный ТБ частіше виявлявся серед осіб, в яких ТБ розвинувся на тлі існуючої ВІЛ-інфекції. У половині випадків (52,9%) клінічна картина нагадувала найгостріший туберкульозний сепсис. У структурі генералізованих форм ТБ пере-

важало ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (82,3%), у 70,5% випадків реєстрували ураження легень і нирок, у 47,1% — ураження мезентеріальних лімфовузлів і селезінки. Мозкові оболонки, речовина головного мозку і печінка уражалися в 41,2% випадків. Привертає увагу, що при генералізованих формах домінували ураження лімфатичної системи з лімфогематогенним ураженням органів і систем. Генералізація ТБ відбувалася при рівні CD4+T-лімфоцитів менше 230 кл./мкл [13].

Масивні ущільнення легеневої тканини виявлялися у половини померлих, але розпад відзначався у два рази рідше, ніж у померлих від ТБ без ВІЛ-інфекції. Чітка тенденція до значнішої кількості мікобактерій в уражених органах, що супроводжувалася вираженим ослабленням гістологічних ознак специфічного запалення, розглядається як найбільш характерна особливість морфологічних проявів ТБ при ВІЛ-інфекції [14].

Особливим аспектом лікування хворих на ТБ і ВІЛ-інфекцію є необхідність в одночасному призначенні антиретровірусних препаратів. Як відомо, АРТ істотно зменшує смертність у коінфікованих пацієнтів з кількістю CD4+T-лімфоцитів менше 100 в 1 мкл. Порівнювалися дві групи хворих на ВІЛ-інфекцію, які отримували протитуберкульозну терапію протягом пре-АРТ-ери (до 1996 р.), і хворі в еру АРТ (після 1996 р.) по чотири роки спостережень. Пацієнти, які отримували АРТ, мали ризик смерті 22% проти 43% без АРТ.

Вища ефективність зазначеної комплексної терапії пояснюється нормалізацією імунних реакцій, що супроводжуються підвищенням кількості CD4+T-лімфоцитів у крові і реверсією шкірних туберкулінових реакцій. Проте в результаті цих же зрушень нерідко відзначаються і парадоксальні реакції у вигляді загострення ТБ процесу на тлі лікування. Вони відображають усунення енергії та нормалізацію імунного статусу хворих. На практиці лікарі стикаються з дилемою відстрочення АРТ, щоб уникнути парадоксальних реакцій і побічних ефектів [15].

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

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

Наукові огляди

і підвищує ефективність лікування цих хворих;

- профілактичне лікування ко-тримоксазолом усіх хворих на ВІЛ/ТБ здійснюється незалежно від кількості CD4+T-лімфоцитів.

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

- за необхідності призначення АРТ пацієнтам із вираженим імунodefіцитом;
- при захворюванні на ВІЛ-інфекцію після вилікування ТБ.

Супровід пацієнтів із ВІЛ/ТБ включає постійний моніторинг за станом здоров'я пацієнта, забезпечення контролю під час отримання АМБТ на амбулаторному етапі із забезпеченням соціального супроводу, підготовку до АРТ, прийом АРТ, запобігання та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, періодичне консультування, формування прихильності до лікування, психологічну та соціальну підтримку, направлення для забезпечення послідовності надання допомоги в повному обсязі (за потребою пацієнта) [16].

АРТ необхідно починати усім хворим на ВІЛ/ТБ, незалежно від кількості CD4+T-лімфоцитів якомога раніше (перші 2–8 тиж.). Якщо кількість CD4+T-лімфоцитів <50/мкл, АРТ розпочинають негайно протягом перших двох тиж. після призначення протитуберкульозного лікування. За наявності туберкульозного менінгіту початок АРТ слід відкласти до завершення інтенсивної фази терапії ТБ. На початку АРТ хворим, які отримують протитуберкульозне лікування, перевагу слід надавати ефавірензу, який призначають із двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Лікарі мають зважити ризики, які стосуються токсичності, побічних ефектів, синдрому відновлення функції імунної системи (СВІС), а також медикаментозну взаємодію. У пацієнтів із ТБ, які мають низький рівень CD4+T-лімфоцитів (<100 кл./мкл), АРТ покращує виживання. АРТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим хворим на МР ТБ, які потребують ПТП II ряду, незалежно від кількості CD4+T-лімфоцитів, причому починати цю терапію необхідно якомога раніше після початку протитуберкульозного лікування протягом перших 8 тижнів [17].

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

Після початку АРТ у деяких пацієнтів розвивається загострення симптомів і проявів чи рентгенологічна маніфестація ТБ, що зумовлено запальною реакцією на мікобактеріальну інфекцію через СВІС, що характеризується погіршенням/негативною динамікою існуючих або появою нових симптомів чи проявів хвороби, атиповою рентгенологічною картиною, та виникає після початку АРТ і не є результатом

невдалого лікування чи іншого хворобливого процесу. СВІС визначається як транзиторний синдром, але може тривати декілька місяців. За винятком тяжких випадків (прогресування туберкульозного менінгоенцефаліту і міліарного ТБ) розвитку СВІС, АРТ не слід переривати. Для СВІС характерно:

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

Ведення випадку СВІС:

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

Висновки

1. Клінічні прояви туберкульозу і ВІЛ-інфекції на ранніх стадіях подібні. Проте з розвитком імунodefіциту змінюється й клінічна картина туберкульозу. У ВІЛ-інфікованих захворювання на туберкульоз збільшує ступінь імунodefіциту, що призводить до приєднання інших опортуністичних хвороб.

2. При рентгенографії органів грудної порожнини, зміни у ВІЛ-інфікованих відрізняються частішим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висипань, наявністю переважно інтерстиційних змін і утворенням плеврального випоту.

3. За останні роки змінилися підходи до призначення антиретровірусної терапії (АРТ) пацієнтам з ВІЛ-інфекцією/туберкульозом.

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

Список літератури

1. Тодоріко ЛД. Актуальні питання ко-інфекції ВІЛ/туберкульозу в Україні, зокрема на Буковині. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2011; 9–10 (48–49): 22–25.
2. Otwombe K, Variava E, Holmes C, Chaisson R, and Martinson N. Predictors of delay in the diagnosis and treatment of suspected tuberculosis in HIV co-infected patients in South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 17 (9): 1199–1205.
3. Підвербецька ОВ, Тодоріко ЛД, Бойко АВ. Мікробіологічна та рентгенологічна діагностика ВІЛ-асоційованого туберкульозу легень. Клінічна та експериментальна патологія. 2013; Т. XII,1 (43):128–29.
4. Діагностика туберкульозу та ВІЛ [Інтернет]. Режим доступу: <http://stoptb.in.ua/uk/diagnostika-tuberkulozu-ta-vil>
5. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО. Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення. *Інфекційні хвороби*. 2017;4:10–21.
6. Braun MM, Badi N, Ryder RW. Current of tubercular illness at a HIV-infected patients. *Amer. Rev. Respir. Dis*. 2013;

- 143: 501–04.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків; Наказ МОЗ України № 551 від 10.09.2010 р. (зі змінами; наказ МОЗ України № 766 від 10.09.2010 р.). [Інтернет]. Режим доступу: <https://phc.org.ua/uploads/documents/17d68b/b5fdd660e1cf98ee0b35bd1e43fd482f.pdf>
 8. Нізова НМ, Щербінська АМ, Терлеєва ЯС. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник). Київ, 2016:132. [Інтернет]. Режим доступу: <http://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information>
 9. Subbaraman R, Pai M. A killer combination that must be stopped. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015; 19 (8): 877–78.
 10. Tarasova L, Strel'tsova E. Immunological status of patients with tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015; 5 (1): 85.
 11. Borovitsky V. Multi-drug resistant tuberculosis and HIV-infection. *Russian Pulmonology*. 2013; 2: 109–13.
 12. Borodulin B, Borodulina E, Vdoushkina E, Matkina T. HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death? *Russian Pulmonology*. 2015; 25 (4): 461–64.
 13. Schulz S, Draper H, Naidoo P. A comparative study of tuberculosis patients initiated on ART and receiving different models of TB-HIV care. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 17 (12): 1558–63.
 14. Winter J Adamu A, Gupta R, Stagg H, Delpech V, Abubakar I. Tuberculosis infection and disease in people living with HIV in countries with low tuberculosis incidence. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018; 22 (7): 713–22.
 15. Інформаційні бюлетені ВІЛ/СНІД. — http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/hiv_aids/monitoring/information-bulletins
 16. Устїнов ОВ. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД. *Український медичний часопис*. 2015;5 (22). [Інтернет]. Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/86597/algorithm-dii-likarya-pri-nadanni-medichnoi-dopomogi-xvorim-na-koinfekciyu-tuberkuloz-vil-infekciya-snid>
 17. Кірієнко ІА, Регнер ВП. ВІЛ-асоційований туберкульоз. *Ліки України*. 2013;6:27–33.
- References**
1. Todoriko LD. Aktualni pytannya ko-infektsiyi VIL/tuberkulozu v Ukrayini, zokrema na Bukovyni [Pressing questions of HIV/tuberculosis co-infection in Ukraine particular on Bukovyna]. *Klinichna imunolohiya, alerholohiya, infektolohiya*. 2011; 9–10 (48–49): 22–25 [In Ukrainian].
 2. Otwombe K, Variava E, Holmes C, Chaisson R, Martinson N. Predictors of delay in the diagnosis and treatment of suspected tuberculosis in HIV co-infected patients in South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 17 (9): 1199–1205.
 3. Pidverbetska OV, Todoriko LD, Boyko AV. Mikrobiolohichna ta renthenolohichna diahnozyka VIL-asotsiyovanoho tuberkulozu lehen [Microbiological and roentgenologic diagnostics of HIV-association lung tuberculosis]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2013; T. XII,1 (43):128–29 [In Ukrainian].
 4. Diahnozyka tuberkulozu ta VIL [Tuberculosis and HIV diagnostics] [E-resource]. Retrieved from: <http://stoptb.in.ua/uk/diagnostika-tuberkulozu-ta-vil> [In Ukrainian].
 5. Feshchenko Y I, Lytvynenko N A, Varytska H O, Chobotar O P, Pohrebna M V, Senko Yu O. Perspektyvy pokrashchannya efektyvnosti likuvannya u khvorykh na multyrezystentnyy tuberkulioz: svitovi tendentsiyi ta vitchyznyani dosyahnennya [Prospects of improvement of efficiency of treatment for patients with multiresistant tuberculosis: world tendencies and domestic achievements]. *Infektsiyi khvoroby*. 2017; 4: 10–21 [In Ukrainian].
 6. Braun MM, Badi N, Ryder R, Baende E, Mukadi Y, Nsuumi M. Current of tubercular illness at a HIV-infected patients. *Amer. Rev. Respir. Dis*. 2013; 143: 501–04.
 7. Klinichnyy protokol antyretrovirusnoyi terapiyi VIL-infektsiyi u doroslykh ta pidlitkiv; Nakaz MOZ Ukrayiny № 551 vid 10.09.2010 r. (zi zminamy; nakaz MOZ Ukrayiny № 766 vid 10.09.2010 r.) [Adults and teenagers clinical protocols of antiretroviral therapy of HIV-infection; Order of MH of Ukraine N 551 from 10.09.2010 (with changes; order of MH of Ukraine N 766 from 10.09.2010)] [E-resource]. Retrieved from: <https://phc.org.ua/uploads/documents/17d68b/b5fdd660e1cf98ee0b35bd1e43fd482f.pdf> [In Ukrainian].
 8. Nizova NM, Shcherbinska AM, Terleyeva YaS. Tuberkulioz v Ukrayini (Analitychno-statystychnyy dovidnyk) [Tuberculosis in Ukraine (Analytically-statistical reference book)]. Kyiv, 2016: 132 [E-resource]. Retrieved from: <http://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information>
 9. Subbaraman R, Pai M. A killer combination that must be stopped. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015; 19 (8): 877–78.
 10. Tarasova L, Strel'tsova E. Immunological status of patients with tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015; 5 (1): 85.
 11. Borovitsky V. Multi-drug resistant tuberculosis and HIV-infection. *Russian Pulmonology*. 2013; 2: 109–13.
 12. Borodulin B, Borodulina E, Vdoushkina E, Matkina T. HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death? *Russian Pulmonology*. 2015; 25 (4): 461–64.
 13. Schulz S, Draper H, Naidoo P. A comparative study of tuberculosis patients initiated on ART and receiving different models of TB-HIV care. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; 17 (12): 1558–63.
 14. Winter J, Adamu A, Gupta R, Stagg H, Delpech V, Abubakar I. Tuberculosis infection and disease in people living with HIV in countries with low tuberculosis incidence. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018; 22 (7): 713–22.
 15. Informatsiyi byuleteni VIL/SNID [News-letters of HIV/AIDS]. [E-resource]. Retrieved from: http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/hiv_aids/monitoring/information-bulletins [In Ukrainian].
 16. Ustinov OV. Alhorytm diyi likarya pry nadanni medychnoyi dopomohy khvorym na koinfektsiyu tuberkuloz/VIL-infektsiya/SNID [Algorithm of doctor action at the grant of medicare to the patients with tuberculosis/HIV-infection/AIDS co-infection]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2015; 5 (22). [E-resource]. Retrieved from: <http://www.umj.com.ua/article/86597/algorithm-dii-likarya-pri-nadanni-medichnoi-dopomogi-xvorim-na-koinfekciyu-tuberkuloz-vil-infekciya-snid>
 17. Kiriienko IA, Rehner VP. VIL-asotsiyovanyy tuberkuloz [HIV-associated tuberculosis]. *Liky Ukrayiny*. 2013; 6: 27–33.

Наукові огляди

Відомості про авторів:

Москалюк В. Д. — д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Колотило Т. Р. — асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сорохан В. Д. — канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Соколенко М. О. — канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Рудан І. В. — асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Баланюк І. В. — канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Москалюк В. Д. — д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Колотыло Т. Р. — ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Сорохан В. Д. — канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Соколенко М. А. — канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Рудан И. В. — ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Баланюк И. В. — канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины и инфекционных болезней, ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Moskaliuk V. D. — MD, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Kolotylo T. R. — Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Sorokhan V. D. — Ph.D., Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Sokolenko M. O. — Ph.D., Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Rudan I. V. — Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Balaniuk I. V. — Ph.D., Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.11.2018

Рецензент — проф. Федів О.І.

© В.Д. Москалюк, Т.Р. Колотило, В.Д. Сорохан, М.О. Соколенко, І.В. Рудан, І.В. Баланюк, 2019
