

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Бугасенко Н.С., Сергеева Т.А. *

УДК 616.98:578.828ВІЛ-167.1

ПРОБЛЕМА СНІД-ІНДИКАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ*

Бугасенко Н.С., Сергеева Т.А. *

Міський центр профілактики і боротьби зі СНІД. м. Київ

*ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

В Киеве среди ВИЧ-положительных лиц отмечаются высокие уровни заболеваемости оппортунистическими инфекциями, которые занимают первое место в структуре вторичной СПИД-ассоциированной патологии – в среднем около 90 %. В 2006-2012 гг. среди оппортунистических инфекций наибольший удельный вес приходился на ТБ (71,65 %) , затем бактериальные инфекции (12,07 %) и грибковые поражения (5,08 %). Бактериальные и грибковые инфекции чаще ассоциировались с половым путем передачи ВИЧ, туберкулез – с заражением при инъекционном потреблении наркотиков. У 57,1-59,0 % пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ была терминальная стадия ВИЧ-инфекции, что подтверждалось низким уровнем CD4- лимфоцитов (<200 кл/мл); 61,4 % из них употребляли наркотические препараты инъекционным способом. У более 60 % лиц диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался при наличии выраженного иммунодефицита и тяжелых оппортунистических инфекций, что ограничивало эффективность АРТ. Необходимо совершенствование медицинской помощи и наблюдения за ВИЧ-положительными лицами с акцентом на своевременном выявлении болезни.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, туберкулез.

ВІЛ-інфекція не має власної чітко визначеної клінічної картини і, головним чином, представлена СНІД-асоційованими патологічними станами. Серед них суттєва роль належить оппортуністичними інфекціями (ОІ) – вторинними захворюваннями, що розвиваються в осіб з імунодефіцитами. Частіше етіологічним чинником ОІ є умовно-патогенні збудники, котрі не викликають хвороби в імунокомпетентних осіб, але вони можуть бути викликані і патогенними інфекційними агентами (наприклад, *M. tuberculosis*). У міру поглиблення ураження імунної системи у ВІЛ-позитивних осіб розвиваються захворювання, які включають в себе як ОІ, так і інші хвороби інфекційної та неінфекційної природи, які, в свою чергу, суттєво впливають на тривалість життя та смертність людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ). З-поміж останніх особливе місце займає туберкульоз (ТБ), який на сьогодні розглядають не тільки як ВІЛ/СНІД-асоційовану, ВІЛ/СНІД-індикаторну, але й ВІЛ/СНІД-маркерну інфекцію серед певних контингентів населення [2, 5].

Туберкульоз залишається основною причиною смерті серед ЛЖВ. У глобальному масштабі за розрахунками на 2012 р. на ЛЖВ припадало 13 % (1,1 млн. осіб) з оціненої у 8,7 млн. кількості людей, в яких розвинувся ТБ. З числа 2,8 млн. хворих на ТБ, які пройшли тестування на маркери ВІЛ-інфекції у 2012 р., 20 % виявилися ВІЛ-позитивними [10]. У свою чергу, що ВІЛ-інфекція є найпотужнішим фактором ризику для

ТБ і, більш того, призводить до його «відродження» [16].

У ряді країн (зокрема, в тих, що розвиваються або з перехідною економікою) найпоширенішою ОІ є ТБ, найближчі місця за ним посідають кандидоз ротової порожнини, герпетична інфекція (оперізуєний лишай), криптококоз (криптококовий менінгіт), церебральний токсоплазмоз, цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція та ін. В розвинених країнах світу, завдяки широкому впровадженню антиретровірусної терапії (АРТ) та високоефективної АРТ (ВААРТ), починаючи з середини 90-х років минулого століття, відбулось значне скорочення рівня ОІ серед ВІЛ-позитивних осіб та зміна спектру збудників інфекцій [9]. Цього року *Coelho L.* з колегами, проаналізувавши захворюваність на ОІ ВІЛ-позитивних осіб у різних країнах світу, оцінили, що з 1982 по 2008 р. рівні інцидентності пневмонії, викликані *Pneumocystis carinii*, в середньому зменшились у 2,0–15,6 разу, церебрального токсоплазмозу – у 1,2–8,0 разу; хвороби, пов'язаної з *Mycobacterium avium complex* – у 2,4–25,8 разу [17]. І ці дані є надзвичайно позитивними, оскільки свідчать про можливість контролювання ОІ у ВІЛ-позитивних осіб, водночас вказуючи на постійну проблему своєчасної діагностики ВІЛ-інфекції. Але існують суттєві відмінності щодо тягаря та спектру ОІ між країнами з високим рівнем доходів та з обмеженими ресурсами, і більшість доказових даних щодо зниження рівня інфекцій надходять саме з країн з розвинутою економікою, де ра-

* Цитування при атестації кадрів: Н.С. Бугасенко, Т.А. Сергеева. Проблема СНІД-індикаторних інфекційних хвороб // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 1-2. – С. 34–39

ніше почали широко застосовувати ВААРТ, і ВІЛ-позитивні особи мають вільніший доступ до специфічної діагностики та лікування [12, 14]. Проте, незважаючи на можливість ВААРТ, ОІ залишаються фактором підвищеного ризику хворобливості та смертності осіб з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, і спектр збудників основних ОІ варіює у різних регіонах. Саме з цих міркувань необхідна ідентифікація домінуючих патогенів, відповідних за розвиток ОІ у розрізі окремих регіонів з метою належного лікування, догляду та менеджменту.

Мета дослідження. Оцінити рівні захворюваності на ОІ і визначити провідні СНІД-асоційовані інфекції серед ВІЛ-позитивних осіб у м. Києві; встановити основні фактори, що сприяють розвитку поєднаної патології ВІЛ-інфекція/ТБ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі Міського центру профілактики і боротьби зі СНІД м. Києва (КМЦ СНІДу) за період 2005-2012 рр. В роботі використаний комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів епідеміологічного методу дослідження та методів математичної статистики. Для аналізу поширення СНІД-індикаторних захворювань серед пацієнтів КМЦ СНІДу були використані наступні матеріали офіційної реєстрації МОЗ України: форма звітності №2 – ВІЛ/СНІД, ф. №502-1/о – «Реєстраційна карта ВІЛ-інфікованої особи», ф. №502-2/о – «Повідомлення про зміни в Реєстраційній карті ВІЛ-інфікованої особи», ф. №025/о – «Медична карта амбулаторного хворого», ф. №003/о – «Медична карта стаціонарного хворого». Крім цього використовували оперативні епідеміологічні дані КМЦ СНІДу.

При статистичному опрацюванні результатів роботи користувались уніфікованими функціями програми Microsoft Office Excel. Динаміку захворюваності та багаторічні тенденції визначали методами найменших квадратів. Вираховували відносний відсотковий показник та його середню похибку ($P \pm m_p$), 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Силу та спрямованість зв'язків між явищами оцінювали шляхом обчислення коефіцієнта кореляції ($r \pm m_r$); достовірність різниці визначали за t -критерієм Ст'юдента; результати оцінювали на рівні достовірності не більше ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

В м. Києві, як і в цілому по Україні, в останні роки серед ВІЛ-позитивних осіб відмічаються високі рівні захворюваності на ОІ та інші СНІД-асоційовані хвороби. За період 2005-2012 рр. з-поміж ВІЛ-позитивних осіб, які знаходились під спостереженням у КМЦ СНІДу, в середньому лише 2,59 % (95% ДІ: 1,14 – 4,05) не мали означеної патології, і їх частка зменшувалась у динаміці. Біля 90 % вторинних захворювань (95% ДІ: 88,82 – 90,98) були представлені інфекційними, серед яких, у свою чергу, найбільша питома вага припала на туберкульоз – 71,65 % (95% ДІ: 67,67 – 75,64). Другою за рангом сходинку у переліку інфекційних хвороб пацієнтів КМЦ СНІДу посідали бактеріальні інфекції – у 2006-2012 рр. їх питома вага в середньому дорівнювала 12,07 % (95% ДІ: 8,95 – 15,19), потім грибові ураження – 5,08 % (95% ДІ: 1,94 – 8,23), токсоплазмоз мозку – 4,66 % (95% ДІ: 2,35 – 6,97), пневмоцистна пневмонія – 2,90 % (95% ДІ: 1,38 – 4,42), герпетична інфекція – 1,65 % (95% ДІ: 0,50 – 2,80), CMV-інфекція – 1,22 % (0,67 – 1,65) та інші ОІ – 0,76 % (95% ДІ: -0,52 – 2,04). Серед грибових інфекцій, крім дисеміновано-

го кандидозу, щорічно реєструвалися позалегенева форма криптококової інфекції, яка часто за прогресування ВІЛ-інфекції набувала генералізованого перебігу; зареєстровані випадки аспергиліозу з ураженням легень. Бактеріальні інфекції у ВІЛ-позитивних осіб представлені переважно пневмоніями або сепсисом, основними етіологічними чинниками були пневмококи, стафілококи, стрептококи, рідше – ешерихії.

У динаміці реєстрації інфекцій в цілому не виявлено чіткої тенденції до суттєвої зміни питомої ваги тих чи інших ОІ за весь період спостереження (рис.). Разом з цим, відмітимо, що частка ТБ у загальній структурі СНІД-асоційованих інфекцій достовірно збільшилась з 2005 р. по 2012 р. ($p < 0,01$), проте середній багаторічний темп приросту свідчив про стабільну тенденцію (+0,07 %). Натомість, доля бактеріальних інфекцій зменшилась (темپ зниження -3,87 % – помірна тенденція; $p < 0,05$), але це не стосувалось пневмоцистної пневмонії, котра в більшості випадків діагностується у пацієнтів, в яких ВІЛ-інфекцію виявлено вже на IV клінічній стадії, тобто при пізньому зверненні за медичною допомогою: її питома вага збільшилась (+29,10 % – виражена тенденція), втім, це може бути пов'язано з налагодженням діагностики. Достовірно зменшилась питома вага грибових уражень в загальній структурі ОІ (темپ зниження -23,41 % – тенденція виражена; $p < 0,05$). Щодо інших інфекційних захворювань, то різниця між порівнюваними відносними показниками не сягнула статистично значимого рівня.

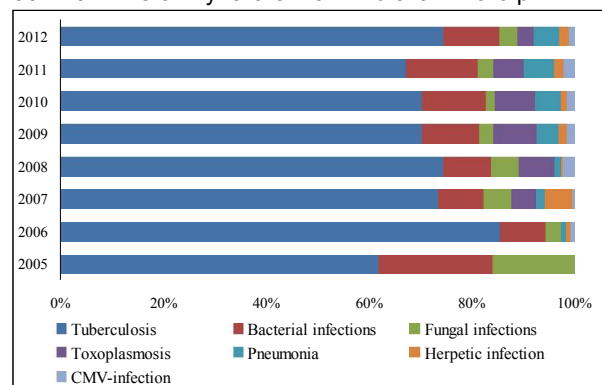


Рис. Структура СНІД-асоційованих інфекцій у ВІЛ-позитивних осіб за весь період спостереження, 2005-2012 рр.

Результатами оперативного епідеміологічного аналізу 2013 р. встановлено, що за винятком ТБ, всі інші ОІ асоціювалися переважно із статевим (частіше при гетеросексуальних контактах) шляхом передачі ВІЛ: бактеріальні інфекції – 47,7 проти 40,5 % випадків інфікування штучним парентеральним шляхом, ЦМВ-інфекція – 75,0 проти 25,0 % ($p < 0,001$), герпетична інфекція – 100 %, кандидоз – 54,5 проти 36,4 %, криптококоз – 66,7 проти 0 %, пневмоцистна пневмонія – 63,6 проти 36,4 % ($p < 0,01$), токсоплазмоз мозку – 75,0 проти 25,0 % ($p < 0,05$). Лише у 2-х випадках ОІ (кандидоз та криптококоз) шлях передачі ВІЛ встановити не вдалось; 5 випадків бактеріальних інфекцій (11,9 %) були пов'язані з передачею збудника від матері до дитини.

Клінічна діагностика ОІ у ВІЛ-позитивних хворих ускладнена, оскільки їх основні прояви (астенічний синдром, лихоманка, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія) часто розцінюються як ознаки прогресування основного захворювання. Широкий діапазон клінічної

маніфестації і часте переважання інапарантних інфекційного процесу визначають специфіку діагностики цієї групи інфекцій, висуваючи на перше місце лабораторні методи і визначення провідних діагностичних критеріїв.

Обговорюючи представлені дані, слід відмітити, що вони значно відрізняються від наведених в літературі матеріалів з розвинених і навіть не дуже розвинених країн світу у бік перевищення рівнів інфікованості збудниками ОІ. Так, в роботі лікарів із США показано, що серед дорослих осіб з вперше виявленими випадками СНІДу 27,4 % пацієнтів мали принаймні одну ОІ і найчастіше пневмоцистну пневмонію – 12,2 % та туберкульоз – 5,3 % [6]. При визначенні провідної опортуністичної патології ВІЛ-позитивних осіб у Непалі 30,4 % припадало на туберкульоз, 14,3 % – на кандидоз, по 3,6 % – на пневмоцистну пневмонію та криптококові інфекції [13]. Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів у Тайвані останнім часом частіше реєструвалися кандидоз, пневмоцистна пневмонія та туберкульоз, і паралельно з розширенням ВААРТ кількість випадків цих інфекцій суттєво зменшувалась [9]. За даними з Польщі, через п'ять років після запровадження ВААРТ знизилася захворюваність на СНІД, а найпоширенішими ОІ серед ВІЛ-позитивних осіб стали грибові інфекції та ТБ [14]. Тобто, на сьогодні ми маємо картину, майже характерну для країн Суб-Сахарської Африки та Південно-Східної Азії у період, що передував широкому впровадженню АРТ.

Наведені вище матеріали свідчать про те, що на сьогодні в Україні в цілому та м. Києві зокрема найсе-

рйознішою СНІД-асоційованою хворобою є ТБ, котрий в ході клінічного розвитку ВІЛ-інфекції виникає раніше, ніж інші ОІ, сприяє більш швидкому розвитку і прогресуванню хвороби, формуванню мультирезистентних форм, високій смертності ВІЛ-позитивних пацієнтів. Останніми роками проблема ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом набула для мешканців м. Києва загрозливого характеру. Однією з основних негативних тенденцій епідемії ВІЛ-інфекції і СНІДу в місті є зростання числа нових випадків захворювання на поєднану патологію ВІЛ-інфекція/ТБ. Так, якщо до 2000 р. зустрічались лише поодинокі випадки поєднаної інфекції, у 2005 р. було офіційно зареєстровано 39 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/ТБ, то в 2012 р. їх кількість збільшилась майже в 10 разів (табл.).

Оцінюючи інтенсивність епідемічного процесу поєднаної патології, необхідно відмітити такий вкрай несприятливий фактор, як швидкий темп зростання кількості випадків ВІЛ-інфекції/ТБ в м. Києві – середній багаторічний темп приросту за 2005-2013 рр. дорівнював +14,1 % (виражена тенденція). При цьому виявлено недостовірний протилежний кореляційний зв'язок у динаміці захворюваності населення міста на активний ТВ із захворюваністю на конфекцію ВІЛ/ТБ ($r = -0,38$), але прямий середньої сили коефіцієнт кореляції із захворюваністю на ВІЛ-інфекцію ($r = +0,63$, $r_s = 0,21$). Це дозволяє констатувати, що у зростанні кількості ВІЛ-позитивних осіб з ТБ в місті найбільший внесок належить саме ВІЛ-інфекції. Згідно з даними літератури, у ЛЖВ активний ТВ розвивається у 6-50 разів частіше, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ [18].

Таблиця
Деякі показники інтенсивності епідемічного процесу ВІЛ-інфекції, туберкульозу та поєднаної інфекції ВІЛ/ТВ у м. Києві (2005-2013 рр.)

Показники \ Роки	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Кількість уперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції (абс. число)	1022	1146	1183	1258	1094	1077	1269	1302	1405
Захворюваність на ВІЛ-інфекцію (на 100 тис. населення)	39,1	42,4	43,4	46,8	40,0	39,4	45,4	46,1	49,0
Кількість уперше виявлених всіх форм активного ТБ (абс. число)	1228	1403	1256	1280	1023	950	1073	1143	1473
Захворюваність на ТБ (на 100 тис. населення)	46,8	52,9	46,9	47,4	37,6	34,6	38,9	41,2	51,8
Кількість уперше зареєстрованих випадків ВІЛ/ТВ (абс. число)*	39	107	179	226	241	230	284	309	302
Захворюваність на ВІЛ/ТВ (на 100 тис. населення)	1,4	4,0	6,6	8,2	8,7	8,2	10,1	11,0	10,5

*за даними форми №2 – ВІЛ/СНІД

Як видно з матеріалів таблиці, у 2012 р. ТБ було діагностовано у 309 хворих на СНІД, що становило 67,7 % від усіх випадків СНІДу в місті, у тому числі: 231 випадок легеневого – (74,8 ± 2,5) % та 78 випадків позалегового ТБ – (25,2 ± 2,5) %. 3-поміж позалегових форм переважав ТБ нервової системи (туберкульозний менінгоенцефаліт) – (9,7 ± 3,4) % і периферичних лімфовузлів – (8,1 ± 3,1) %; у 0,9 % хворих діагностовано ТБ кісток та суглобів. Серед ВІЛ-позитивних осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція/ТБ у (30,0 ± 2,6) % осіб виявлено бактеріовиділення *M. tuberculosis*.

У 2013 р. вперше за період спостереження зафіксовано деяке зменшення рівня захворюваності на ТБ серед ВІЛ-позитивних осіб у столиці попри зростання захворюваності, як на ВІЛ-інфекцію, так і на ТБ в цілому серед населення міста. Як і в попередньому році, пропорція осіб з конфекцією ВІЛ/ТВ серед ВІЛ-позитивних пацієнтів була значною – 63,8 % (по Україні – 51,9 %), але намітилася тенденція до зменшення питомої ваги хворих на ТБ серед пацієнтів з вперше встановленим діагнозом СНІД (річний темп зниження – -5,9%). Порівняно з попереднім роком, серед загального числа хворих, які перебувають під наглядом в

КМЦ СНІДу, дещо збільшилась кількість осіб з легеневидами формами ТБ – (79,8 ± 2,3) % і, відповідно, зменшилась пропорція ВІЛ-позитивних пацієнтів з позалегеновими формами – (20,2 ± 2,3) %. Серед останніх, як і в минулому році, переважав туберкульозний менінгоенцефаліт, ТБ периферичних лімфовузлів, кісток та суглобів. Збільшилось число хворих з бактеріовиділенням *M. tuberculosis* – майже половина осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція/ТБ.

Для порівняння: у Казахстані ТБ займає також перше місце серед ОІ при ВІЛ-інфекції, проте складає лише 16 % від загальної кількості зареєстрованих ВІЛ-позитивних осіб [1].

Вікова структура та гендерні ознаки в групі пацієнтів з конфекцією ВІЛ/ТБ суттєво не відрізнялись від таких у загальній групі ВІЛ-позитивних осіб: у 2012 р. 69,5 % становили чоловіки та 30,4 % жінки. У віковому розподілі найбільша питома вага припадала на пацієнтів віком 25-49 років – 93,8 %; 2,6 % хворих належали до вікової групи 18-24 роки, 3,5 % – 50 років і більше. Тенденції у віковій структурі, та гендерних ознаках пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ у 2013 р. також були подібними до загальної групи ВІЛ-позитивних осіб, але дещо зменшилась питома вага чоловіків (до 64,4 %), в той час як доля жінок збільшилась (33,6 %). Даний факт ми розцінюємо як несприятливу ознаку, яка підтверджує тенденцію до більш активного залучення в епідемічний процес жінок [4]. За віком, як і в попередньому році, більшість припадала на осіб 25-49 років.

За матеріалами 2012 р., у структурі шляхів передачі ВІЛ у пацієнтів з конфекцією ВІЛ/ТБ домінував штучний парентеральний при ін'єкціях наркотичних речовин, який був визначений для 230 осіб, в той час як статевим шляхом інфікувалися 79 пацієнтів – (74,4 ± 2,5) % проти (25,6 ± 2,5) % ($p < 0,01$). У 2013 р. передача ВІЛ у коінфікованих осіб також асоціювалася переважно з «ін'єкційним» шляхом передачі – у 198 проти 131 осіб, які заразились при сексуальних контактах з ВІЛ-позитивними особами – відповідно, (60,0 ± 2,7) % і (39,7 ± 2,7) %. Але різниця, порівняно з 2012 р., дещо зменшилась і не була достовірною, що підтверджує загальну тенденцію до початку перерозподілу домінуючих шляхів інфікування ВІЛ у місті з парентерального на статевий [3]. У 1-ї особи (0,3 %) передача ВІЛ відбулась від матері до дитини.

У 2012 р. у 57,1 % пацієнтів з діагнозом ВІЛ-інфекція/ТБ, в яких визначали рівень CD4-лімфоцитів ($n = 293$), їх кількість була меншою за 200 кл/мл, що є підтвердженням термінальної стадії ВІЛ-інфекції. За результатами досліджень 2013 р., серед таких хворих число осіб з термінальною стадією ВІЛ-інфекції (за критерієм CD4+) збільшилось до 59,0 ± 2,9) %. При цьому, у (16,0 ± 2,1) % кількість клітин CD4+ була у межах 50-100 кл/мл, а у (25,9 ± 2,6) % – < 50 кл/мл. При цьому відомо, що кількість CD4-лімфоцитів є «сурогатним маркером», який відображає ймовірність розвитку інших ОІ.

Найбільша кількість хворих з ВІЛ/ТБ у термінальній стадії ВІЛ-інфекції була представлена СІН – (61,4 ± 2,8) %; (34,8 ± 2,7) % інфікувалися ВІЛ внаслідок гетеросексуальних контактів з ВІЛ-позитивними особами, а решта (3,8 ± 1,1) % – гомосексуальних контактів. А, як відомо, вживання ін'єкційних наркотиків підсилює негативний вплив ВІЛ на імунну систему (також

як і коінфекція вірусами гепатитів В і С, інші поєднані інфекції).

У 2011 р. в КМЦ СНІДу було проведено операційне дослідження з метою визначення місця туберкульозу в структурі летальності серед ЛЖВ на базі аналізу 150 медичних карт померлих протягом року ВІЛ-позитивних осіб. В результаті дослідження встановлено, що значна частка померлих – (75,3 ± 3,5) % – інфікувались ВІЛ внаслідок вживання ін'єкційних наркотиків; (55,3 ± 4,1) % осіб були взяті під медичний нагляд в IV стадії ВІЛ-інфекції, а (23,3 ± 3,5) % мали III стадію хвороби; (19,3 ± 3,2) % пацієнтів прожили менше 1 місяця після взяття на облік; у (68,0 ± 3,8) % осіб ТБ було діагностовано прижиттєво, з них (60,7 ± 4,0) % прожили менше 1 року з моменту взяття на облік; (12,0 ± 2,7) % з числа померлих отримували хіміо-профілактику ТБ ізоназидом. Серед померлих з конфекцією ВІЛ/ТБ у (44,0 ± 4,1) % діагностовано легеневий, (10,0 ± 2,4) % пацієнтів хворіли на міліарний та позалегенову форми ТБ; у (2,0 ± 1,1) % осіб визначений мультирезистентний ТБ, а у (32,0 ± 3,8) % пацієнтів ТБ було діагностовано вперше в житті; (34,7 ± 3,9) % пацієнтів отримували АРТ. Залежно від стадії ВІЛ-інфекції, середня тривалість життя хворих з конфекцією ВІЛ/ТБ від моменту взяття на диспансерний облік в середньому становила: в I стадії – 4,3 роки, в II стадії – 3,1 роки, в III стадії – 2,3 роки, в IV стадії – 5,6 місяців.

За статистичними даними (форма №33-здоров.), кількість хворих на ТБ, померлих від хвороби, зумовленої ВІЛ в м. Києві збільшується, як в абсолютних цифрах, так і у відносних показниках. Починаючи з 2006 р. і по 2013 р. їх число в місті зросло з 67 до 99 – з 2,5 до 3,5 на 100 тис. населення з середнім багаторічним темпом приросту +5,27 % (виражена тенденція), а темп приросту кількості померлих у 2013 р., порівняно з 2012 р., склав +29,6 %. За наявності ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів надзвичайно високі рівні смертності пов'язані з несвоєчасною діагностикою і неадекватним лікуванням ТБ, множинною і широкою лікарською стійкістю *M. tuberculosis*. Відповідно до матеріалів форми №2 (ВІЛ/СНІД), у 2013 р. 14,0 % хворих померли безпосередньо від ТБ, в той час як переважна більшість (76,9 %) – внаслідок конфекції і біля 9,1 % – через причини, не пов'язані з ВІЛ-інфекцією/СНІДом (передозування наркотиків, самогубство, нещасні випадки тощо). За даними фахівців Павлодарського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІД (Республіка Казахстан), ТБ послуговував безпосередньою причиною смерті для 40,2 % коінфікованих осіб, а тривалість життя при поєднаній інфекції становила: до року – 40 %, до 2-х років – 28,8 %, до 3-х років – 11,9 %, до 5-ти років 3,4 %, 6-8 років – 5,1 % [1].

АРТ – важливіший компонент менеджменту ВІЛ/ТВ, що дозволяє зменшити ризик смертності у пацієнтів з коінфекцією на 64-95 % [15]. Крім того, специфічна терапія також відіграє велику роль у попередженні коінфекції, зменшуючи ризик її розвитку в середньому на 67 % [8]. За даними літератури, в теперішній час захворюваність ВІЛ-позитивних осіб на ОІ, у тому числі на ТБ, в основному пов'язана із пізньою діагностикою та/або презентацією АРТ, що розглядають як один з найбільш складних аспектів епідемії ВІЛ-інфекції [7, 11]. Не слід також забувати про відсутність або низьку прихильність до терапії, що призводить до вірусологічних невдач та прогресування за-

хворювання. З відсутністю прихильності до терапії асоціюються такі фактори, як низький рівень освіти, молодий вік, безробітний статус, алкоголізм, вживання наркотичних речовин, тобто, головним чином, соціально-економічні чинники. І, нарешті, суттєвим фактором є множинна стійкість до противірусних препаратів.

Незважаючи на постійне розширення доступу до специфічного лікування в Україні та м. Києві, ОІ залишаються основною причиною летальних наслідків серед ВІЛ-позитивних осіб. Високі рівні захворюваності та смертності у пацієнтів з ОІ мають свої причини: значна кількість ВІЛ-позитивних пацієнтів, не знаючи про свій інфекційний статус, звертаються за медичною допомогою пізно, знаходячись в дуже важкому стані, коли ОІ вже є індикаторами хвороби. На сьогоднішній день в місті у понад 60 % осіб діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється при наявності вираженого імунодефіциту у хворих ОІ. Разом з цим, за даними літератури, пізні виявлення ВІЛ-інфекції (наприклад, приблизно за 6 міс. до діагностування СНІДу) підвищує ризик приєднання ОІ у 3,5 разу, порівняно з особами, яких виявили раніше, і яким була своєчасно розпочата відповідна терапія [6]. За даними аналізу випадків вперше діагностованого ТБ у 2012-2013 рр. встановлено, що ризик його розвитку у хворих на ВІЛ-інфекцію найменший за умови їх медичного нагляду, а пізня діагностика ВІЛ-інфекції в більшості випадків призводить до захворювання на ТБ.

ВІЛ-позитивні пацієнти перебуваючи під наглядом в Центрі СНІДу не завжди отримують АРТ по ряду причин (низька прихильність, психосоціальні фактори та ін.); не всі особи, які отримують АРТ, можуть досягти адекватної вірусологічної і імунологічної відповіді.

Підсумовуючи результати роботи, вважаємо за доцільне навести нещодавні дані міжнародних експертів: серед 41 країни з важким тягарем ВІЛ-інфекції у поєднанні з ТБ у 2004-2012 рр. Україна (поруч із Анголою, Бразилією, Конго, Індонезією, Лесото, Мозамбіком, Сьєра Леоне, Південною Африкою, Суданом, Того, В'єтнамом та деякими іншими) посідала місце в останній третій групі за показником зниження кількості смертей, пов'язаних з ТБ, серед ЛЖВ (менше 25 %). В той же час, за глобальною метою, до 2015 р. необхідно зменшити кількість смертей у ЛЖВ від ТБ не менше, ніж удвічі (< 250000). Але закінчити варто більш оптимістичними даними – у зазначеному переліку пріоритетних країн лише чотири, у тому числі Україна, у 2012 р. досягли охоплення АРТ серед ВІЛ-позитивних осіб, хворих на ТБ, на рівні не менше 50 % [10].

Висновки

1. В м. Києві в останні роки серед ВІЛ-позитивних осіб відмічаються високі рівні захворюваності на ОІ, на долю яких припадає не менше 90 % від всієї СНІД-асоційованої вторинної патології.

2. Туберкульоз посідає перше місце серед ОІ у ВІЛ-позитивних осіб і в 2012-2013 рр. складав понад 65 % серед загальної кількості зареєстрованих хворих з новими випадками ВІЛ-інфекції. Найчастішою формою ТБ у коінфікованих осіб є легенева; з-поміж позалегенових форм переважає туберкульозний менінгоенцефаліт, ТБ периферичних лімфовузлів, кісток та суглобів. Збільшується кількість хворих з бактеріовиділенням *M. tuberculosis*.

3. В структурі інших ОІ провідні місця посідають бактеріальні інфекції (12,07 %) грибкові ураження (5,08 %), токсоплазмоз мозку (4,66 %), пневмоцистна пневмонія (2,90 %) герпетична інфекція (1,65 %), ЦМВ-інфекція (1,22 %).

4. Встановлені протилежні тенденції в динаміці захворюваності на ВІЛ-інфекцію/ТБ та ТБ серед населення міста та односпрямованість розвитку епідемічного процесу поєднаної патології ВІЛ/ТБ та ВІЛ-інфекції.

5. Понад 60 % хворих на ВІЛ-інфекцію/ТБ звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях розвитку інфекційного процесу. У 57,1-59,0 % пацієнтів з діагнозом ВІЛ-інфекція/ТБ кількість CD4-лімфоцитів не перевищує 200 клітин/мл, що є підтвердженням термінальної стадії ВІЛ-інфекції. Найбільша кількість хворих з ВІЛ/ТБ у термінальній стадії ВІЛ-інфекції представлена СН (61,4 %).

6. З метою своєчасної діагностики та лікування ТБ необхідне вдосконалення медичної допомоги та спостереження за ВІЛ-позитивними особами. Наріжним каменем залишається своєчасне виявлення хвороби.

Перспективи подальших досліджень

Необхідна подальша робота щодо вдосконалення системи епідеміологічного нагляду за ОІ у ВІЛ-позитивних осіб на регіональних рівнях з урахуванням комплексу складових, таких як територіальна характеристика епідемічного процесу, імунологічні особливості пацієнтів, вірусне навантаження тощо. Окремого розвитку заслуговують дослідження, спрямовані на визначення епідеміологічної ролі хворих як джерел збудників подвійної інфекції.

Література

1. Алшинбаева Г.У. ВІЧ-інфекція в поєднанні з туберкульозом / Г.У. Алшинбаева, А.Ш. Сергаліна, М.Е. Сорокіна // Актуальные вопросы инфекционной патологии / Под ред. В.М. Семенова. – Материалы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням (Витебск, 5-6 июня 2008 г.). – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 35-36.
2. Беляков Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Н.А.Беляков, А.Г.Рахманова. – Санкт-Петербург. – 2011. – С. 190-286.
3. Бугаєнко Н.С. Еволюція епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в мегаполісі (на прикладі м. Києва) / Н.С. Бугаєнко, Т.А. Сергеева // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2013. – Випуск №37. – С. 267-276.
4. Вивчення поширеності ВІЛ-інфекції серед уразливих груп населення в м. Києві за результатами дозорних епідеміологічних досліджень / Н.С. Бугаєнко, Т.А. Сергеева, О.В. Юрченко, Ю.В. Круглов // Профілактична медицина. – 2012. – №2. – С. 16-23.
5. Спектр и частота оппортунистических заболеваний у больных ВІЧ-инфекцией / Е. Голохвастова, С. Царенко, Н. Литвинова [и др.] // Врач. – 2012. – С. 26-30.
6. AIDS-defining opportunistic illnesses in the HAART era in New York City / Hanna D.B., Gupta L.S., Jones L.E. [et al.] // AIDS Care. – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 264-272.
7. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study / K. Buchacz, R.K. Baker, F.J. Palella [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24 (10). – P. 1549-1559.
8. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources / Lawn S.D., Wood R., De Cock K.M. [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 489-498.
9. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy / Sun H.Y., Chen M.Y., Hsieh S.M. [et al.] // Jpn. J. Infect. – Dis. 2006. – Vol. 59 (5). – P. 311-316.

ENGLISH VERSION: PROBLEM OF AIDS INDICATOR INFECTIOUS DISEASES*

Bugayenko N.S., Sergejeva T.A. *

Kiev City AIDS Prevention Center

[†]Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kiev)

Kiev, Ukraine, is experiencing high incidence of opportunistic diseases that rank first (around 90% on the average) in the structure of secondary AIDS-associated pathologies. In 2006-2012, TB was the most common opportunistic infection (71.65%), followed by bacterial infections (12.07%) and fungal lesions (5.08 %). Bacterial and fungal infections were mostly related to the sexual transmission of HIV, and TB – to the infection through injecting drug use. 57.1-59.0% of patients with HIV/TB co-infection were in the terminal stage of HIV infection with a low CD4 count (< 200 cells/ml); 61.4% of them were injecting drug users. HIV infection in over 60% of patients was diagnosed when they had a manifest immune deficiency and severe opportunistic infections, which was reducing the efficiency of ART. There is a need to improve the system of health care for, and monitoring of HIV positive individuals with a focus on a timely detection of the disease.

Key words: HIV infection, opportunistic infections, tuberculosis (TB).

Introduction

HIV infection does not have a clear clinical picture and is mostly manifested by AIDS-related conditions, such as opportunistic infections (OI), which are secondary diseases developed in patients with immune deficiency. Most frequent etiologic factors of OI include potentially pathogenic infectious agents that do not cause diseases in immune competent individuals, but they can also be caused by pathogenic infectious agents (such as *M. tuberculosis*). On the background of immune system suppression, HIV positive people develop various diseases including both OI and other conditions of infectious and non-infectious etiology, which, in their turn, have a significant impact on the life time and mortality of people living with HIV (PLH). Tuberculosis (TB) is of special importance among these conditions as today it is considered not only as HIV/AIDS related, HIV/AIDS-indicator, but also as HIV/AIDS-marker infection among certain populations [2, 5].

Tuberculosis remains a key cause of mortality among PLH. Globally, according to 2012 estimates, 13% (1.1 million people) of the estimated 8.7 million people living with HIV, had developed TB. Of 2.8 million people living with TB, who were tested for HIV markers in 2012, 20% were HIV positive. [10]. At the same time, HIV infection is the most important risk factor for TB infection and, even more, it leads to TB "revival" [16].

TB is the most common OI in some countries (especially developing ones or countries with transition economies); it is followed by oral candidiasis, Herpes zoster, cryptococcosis (cryptococcal meningitis), cerebral toxoplasmosis, cytomegalovirus (CMV) infection, etc. Significant reduction of the OI incidence among HIV positive people and changes in the spectrum of infectious agents have been observed in the developed countries thanks to the broad introduction of antiretroviral therapy (ART) and highly active antiretroviral therapy (HAART) since mid-1990s [9]. This year Coelho L. et. al, having analyzed the OI incidence among HIV positive people in different countries of the world have estimated that from 1982 to 2008 the levels of *Pneumocystis carinii* incidence have reduced, at an average, by 2.0–15.6 times; of cerebral

toxoplasmosis – by 1.2–8.0 times; of diseases caused by *Mycobacterium avium complex* – by 2.4–25.8 times [17]. These data are extremely encouraging, as they provide evidence that OI can be controlled in HIV positive people, while underscoring the ongoing need in the timely diagnostic of HIV infection. However, there are significant differences in the burden and range of OI between economically developed countries and countries with limited resources, and the majority of evidence about the reduction of infection levels come mostly from the developed countries, which started to introduce HAART earlier and where HIV positive people have better access to specific diagnostics and treatment services [12, 14]. However, in spite of the HAART opportunities, OI still remain the factor of higher risk of morbidity and mortality for people living with HIV/AIDS, and the range of infectious agents of the most common OI varies in different regions. That is why there is need to identify the prevailing pathogens responsible for the development of OI disaggregated by regions in order to ensure appropriate treatment, care and management.

Study Goal. To assess the level of OI incidence and to identify the most common AIDS-related infections among HIV positive people in Kiev; to identify key factors contributing to the development of HIV/TB co-infection.

Study Objective and Methods

The study was conducted on the basis of the Kiev City AIDS Prevention Center (Kiev AIDS Center) for the period of 2005-2012. A comprehensive set of descriptive, estimative and analytical tools of the epidemiological research methods and mathematical statistical methods. To assess the prevalence of AIDS-indicator diseases among the patients of Kiev AIDS Center, the following official reporting materials of the MoH of Ukraine were used: Reporting Form №2 – HIV/AIDS, f. №502-1/o – «Registration Form of HIV infected person», f. №502-2/o – «Notice on changes in the Registration Form of HIV infected person», f. №025/o – «Medical Card of outpatient patient», f. №003/o – «Medical Card of inpatient patient». Also, operational epidemiological data of Kiev AIDS Center were used for the study.

* To cite this English version: Bugayenko N.S., Sergejeva T.A.. Problem of aids indicator infectious diseases // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 1-2. - P. 39 -43.

Unified functions of Microsoft Office Excel were used for statistical processing of the results. The incidence dynamics and long-term trends were defined with the methods of least squares. A relative percentage and its mean bias ($P \pm m_p$), 95% confidence interval (95% CI) were also calculated. The power and direction of causal links were evaluated by the calculation of correlation ratio ($r \pm m_r$); certainty of difference was defined by Student's t -distribution; the results were estimated on a confidence level that did not exceed ($p < 0.05$).

Study Results and Their Discussion

In recent years in Kiev, as well as in Ukraine in general, high incidence of OI and other AIDS-related diseases among HIV positive people have been observed. In 2005-2012 only and average of 2.59% (95% CI: 1.14 – 4.05) of HIV positive people followed up by Kiev AIDS Center did not have these infections and this proportion was gradually declining. Almost 90% of secondary infections (95% CI: 88.82 – 90.98) had infections, mostly TB – 71.65 % (95% CI: 67.67 – 75.64). Bacterial infections were second most frequent infections among Kiev AIDS Center patients – in 2006-2012 their average proportion amounted to 12.07 % (95% CI: 8.95 – 15.19), followed by fungal lesions – 5.08 % (95% CI: 1.94 – 8.23), cerebral toxoplasmosis – 4.66 % (95% CI: 2.35 – 6.97), PCP – 2.90 % (95% CI: 1.38 – 4.42), herpetic infection – 1.65 % (95% CI: 0.50 – 2.80), CMV-infection – 1.22 % (0.67 – 1.65) and other OI – 0.76 % (95% CI: - 0.52 – 2.04). Annually, fungal infections, in addition to disseminated candidiasis, included reported cases of extrapulmonary cryptococcal infection, which, on the background of HIV progression, developed to generalized form; cases of pulmonary aspergilliosis were also reported. Most common bacterial infections in HIV positive people included pneumonia or sepsis with such key etiological factors as pneumococci, staphylococci, streptococci and, less frequently – esherichia.

Study of a general dynamics of infection reporting did not identify any clear trend of a significant change in proportion of various OI for the entire period of observation (Fig.). At the same time, it should be noted that the proportion of TB in the structure of AIDS-related infections had evidentially grown from 2005 to 2012 ($p < 0.01$), although an average long-term rate of growth indicated a stable trend (+0.07 %). At the same time, the proportion of bacterial infections had decreased (the declining rate was -3.87 % – a moderate trend; $p < 0.05$), except pneumocystis pneumonia, which in most cases is diagnosed in patients with HIV infection that was detected on IV stage, that is, among late presenters: its proportion has increased (+29.10 % – an expressed trend), but it can be explained by better diagnostic services. The proportion of fungal infections in the general structure of OI has evidentially decreased (the declining rate -23.41% – an expressed trend; $p < 0.05$). As far as other infections are concerned, the difference between the comparative relative indicators did not achieve any statistically significant level.

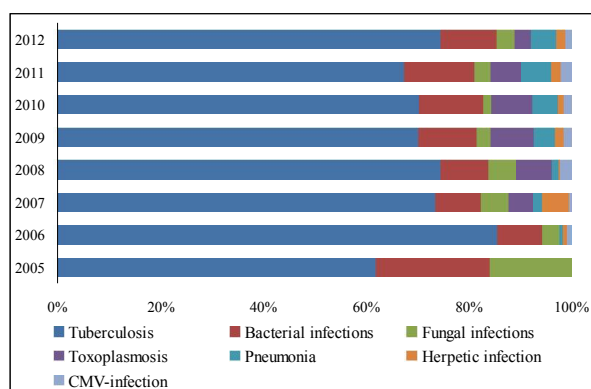


Fig. Structure of AIDS-indicator infectious conditions in HIV positive people over time, 2005-2012

In 2013 the results of operational epidemiological analysis demonstrated that with the exclusion of tuberculosis all other OI was mostly associated with sexual (most frequently heterosexual) HIV transmission route: bacterial infections – 47.7 versus 40.5 % cases of infection through parenteral transmission; CMV infection – 75.0 versus 25.0% ($p < 0.001$), herpetic infection – 100%, candidiasis – 54.5 versus 36.4 %, cryptococcosis – 66.7 versus 0 %, pneumocystis pneumonia – 63.6 versus 36.4 % ($p < 0.01$), cerebral toxoplasmosis – 75.0 versus 25.0% ($p < 0.05$). HIV transmission route was not identified only in 2 OI cases (candidiasis and cryptococcosis); 5 cases of bacterial infections (11.9 %) were related to mother-to-child transmission of the infectious agent.

Clinical diagnostics of OI in HIV positive patients is complicated because their common manifestations (asthenic syndrome, fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegalia) are often considered to be the signs of progression of the underlying condition. A broad range of clinical manifestations and frequent prevalence of inapparent infectious processes define the specific approaches to the diagnostic of this group of infections with the focus on laboratory methods and identification of the key diagnostic criteria.

It should be also noted, that the data presented here differ significantly from materials referred to in the literature published in the developed and less developed countries and exceed the levels of infection with OI infectious levels. For instance, the reports of the US physicians indicate that 27.4% of patients with newly diagnosed AIDS had at least one OI, most frequently pneumocystis pneumonia – 12.2% and TB – 5.3 % [6]. The most common opportunistic infection among HIV positive people in Nepal was TB (30.4%), followed by candidiasis (14.3%) and pneumocystis pneumonia and Cryptococcus infections (3.6% each) [13]. Most frequently reported OI among HIV positive patients in Taiwan included candidiasis, pneumocystis pneumonia and tuberculosis, while the number of these cases began to reduce significantly after the scaling up of HAART [9]. According to the data from Poland, five years after the introduction of HAART the AIDS incidence reduced and the most common OI among HIV positive people were fungal infections and TB [14]. So, today we are facing the situation, which is very similar to that in Sub-Saharan Africa and South East Asia in the period that preceded a broad introduction of ART.

These data confirm that today in Ukraine in general and in Kiev city in particular, tuberculosis is the most severe AIDS-related disease and it occurs in the process of HIV infection progression earlier than other OI, contri-

butes to a faster development and progression of infection, development of multidrug-resistant forms and high mortality rates among HIV positive patients. In recent years the problem of TB in combination with HIV/AIDS has become a real threat to Kiev residents. One of the key negative tendencies of HIV/AIDS epidemic in the city is the growing number of new cases of HIV/TB co-infection. If before 2000 we registered only single cases of this co-infection, then in 2005 we officially registered 39 patients with HIV/TB co-infection and in 2012 their number grew almost tenfold (Table).

While assessing the intensity of epidemic process of this co-infection, one should note such extremely unfavorable

factor as a quick rate of growth of the number of HIV/TB cases in the city of Kiev – an average long-term growth rate was +14.1% (an expressed trend) in 2005-2013. At the same time we observe a doubtful opposite correlation in the dynamics of active TB incidence in the city and HIV/TB incidence ($r = -0.38$), but a direct mean power ratio of correlation with HIV incidence ($r = +0.63$, $m_r = 0.21$). So, we can presume that the growing number of HIV positive people with TB in the city is caused by HIV infection in the first place. According to the literature, an active form of TB develops in a HIV infected person 6-50 times quicker than in people, who are not HIV infected [18].

Table
Some indicators of intensity of epidemic process of HIV infection, tuberculosis and HIV/TB co-infection in the city of Kiev (2005-2013)

Years	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Indicators									
Number of newly detected HIV infections (abs. number)	1022	1146	1183	1258	1094	1077	1269	1302	1405
HIV incidence (per 100,000 population)	39.1	42.4	43.4	46.8	40.0	39.4	45.4	46.1	49.0
Number of newly detected (all forms) of active TB (abs. number)	1228	1403	1256	1280	1023	950	1073	1143	1473
TB incidence (‰)	46.8	52.9	46.9	47.4	37.6	34.6	38.9	41.2	51.8
Number of newly reported HIV/TB cases (abs. number)*	39	107	179	226	241	230	284	309	302
HIV/TB incidence (per 100,000 population)	1.4	4.0	6.6	8.2	8.7	8.2	10.1	11.0	10.5

*based on the data in Form №2 – HIV/AIDS

This table demonstrates that in 2012 TB was diagnosed in 309 people with AIDS, which accounted to 67.7 % of all ADIS cases, including 231 cases of pulmonary TB ($74.8 \pm 2.5\%$) and 78 cases of extrapulmonary TB ($25.2 \pm 2.5\%$). Extrapulmonary TB cases mostly included tuberculosis of nervous system (TB meningoencephalitis) – ($9.7 \pm 3.4\%$) and TB of intermediate glands – ($8.1 \pm 3.1\%$); while 0.9% of patients were diagnosed with osteoarticular tuberculosis. Among HIV positive patients with the newly diagnosed HIV/TB co-infection, ($30.0 \pm 2.6\%$) of patients were shedding *M. Tuberculosis* bacteria.

In 2013, for the first time in the period of observation, some reduction in TB incidence among HIV positive people was observed in the capital city in spite of the growing rates of both HIV and TB incidence among general population of the city. As in the previous year the proportion of people with HIV/TB co-infection among HIV positive people was significant – 63.8 % (in Ukraine – 51.9 %), while the proportion of TB cases among patients with newly diagnosed AIDS had a declining trend (annual reduction rate – -5.9 %). Compared to the previous year, the proportion of people with pulmonary TB in the general group followed up by Kiev AIDS Center has slightly increased ($79.8 \pm 2.3\%$) – and, correspondingly, the proportion of HIV positive patients with extrapulmonary TB had reduced – ($20.2 \pm 2.3\%$). The latter, as in the previous year, were mostly infected with tuberculosis meningoencephalitis, TB of intermediate glands and osteoarticular tuberculosis. The number of *M. tuberculosis* bacteria shedding patients also increased – almost half of people with newly diagnosed HIV/TB co-infection.

Just for comparison: in Kazakhstan, TB also stands first on the list of HIV associated OI, but accounts for only

16% of the total number of officially reported HIV positive people [1].

Age structure and gender distribution in the group of patients with HIV/TB co-infection did not differ significantly in the general group of HIV positive people: in 2012, 69.5% were men and 30.4% - women. In terms of age, the largest proportion was in the age group of 25-49 patients – 93.8 %; 2.6% of patients belonged to the age group 18-24 years and 3.5% – 50 years and older. In 2013 the trends in the age and gender structure of the patients with HIV/TB co-infection were similar to the general group of HIV infected people, but the share of men had slightly decreased (to 64.4%) while the share of women increased (33.6 %). We consider this fact as an unfavorable sign that confirms the trend of more active involvement of women in the epidemic process [4]. In terms of age, most cases were found in the age group of 25-49 years.

According to the materials for 2012, artificial parenteral transmission of HIV through drug injections was prevailing in the structure of HIV transmission routes – 230 people were infected parenterally and 79 people – through sexual transmission – ($74.4 \pm 2.5\%$) versus ($25.6 \pm 2.5\%$) ($p < 0.01$). In 2013, HIV transmission among co-infected individuals was mostly associated with injecting route –198 versus 131 people, who were infected through sexual contacts with HIV positive people, that is, respectively, ($60.0 \pm 2.7\%$) and ($39.7 \pm 2.7\%$). However, this difference has slightly reduced compared to 2012 and was not reliable, which confirms the general trend towards the beginning of redistribution of the prevailing HIV transmission routes in the city from parenteral to sexual transmission [3]. In one case (0.3%) HIV was transmitted from mother to child.

In 2012, CD4 count of 57.1 % living with HIV/TB co-infection ($n = 293$) was less than 200 cells/ml, which is a confirmation of the terminal stage of HIV infection. According to the studies conducted in 2013, the number of people with terminal stage of HIV infection (on the basis of CD4 count) among these patients increased to $59.0 \pm 2.9\%$. At the same time, $16.0 \pm 2.1\%$ of patients had CD4 count within 50-100 cells/ml and $25.9 \pm 2.6\%$ – < 50 cells/ml. Also, it is well known that CD4 count is a 'surrogate marker' that reflects probability of development of other OI.

The largest number of patients with HIV/TB co-infection on the terminal stage of HIV infection was found among IDUs – ($61.4 \pm 2.8\%$); ($34.8 \pm 2.7\%$) were infected through heterosexual contacts with HIV positive people and the rest ($3.8 \pm 1.1\%$) – through homosexual contacts. It is common knowledge that injecting drug use is increasing the negative effect of HIV on the immune system (as well as co-infection with viral hepatitis B and C and other co-infections).

In 2011, Kiev AIDS Center conducted an operational research to identify the place of TB in the mortality structure of PLH on the basis of analysis of 150 medical cards of HIV positive people, who died in the previous year. The research found that a significant proportion of the deceased – ($75.3 \pm 3.5\%$) – were HIV infected through injecting drug use; ($55.3 \pm 4.1\%$) of patients were enrolled in care on the stage IV of HIV infection, and ($23.3 \pm 3.5\%$) had stage III; ($19.3 \pm 3.2\%$) of patients lived less than a month after enrollment; in ($68.0 \pm 3.8\%$) of patients TB was diagnosed intravitam and $60.7 \pm 4.0\%$ lived less than 1 year after enrollment; ($12.0 \pm 2.7\%$) of those who died were receiving isoniazid prophylaxis of TB. Among people, who died with HIV/TB co-infection, ($44.0 \pm 4.1\%$) were diagnosed with pulmonary TB, ($10.0 \pm 2.4\%$) had miliary and extrapulmonary TB; ($2.0 \pm 1.1\%$) had MDR TB and ($32.0 \pm 3.8\%$) were newly diagnosed TB patients; ($34.7 \pm 3.9\%$) of patients were receiving ART. Depending on the stage of HIV infection, an average life time of people with HIV/TB co-infection since the moment of enrollment was 4.3 years on stage I; 3.1 years on stage II; 2.3 years on stage III and 5.6 months on stage IV.

According to the statistical reporting forms (Form №33-healthcare), the number of TB patients who died of HIV related disease in Kiev is growing in both absolute figures and relative indicators. Starting from 2006 and till 2013 their number in the city has grown from 67 to 99 – from 2.5 to 3.5 cases per 100,000 population with an average long term growing rate of $+5.27\%$ (an expressed trend), while the growth of the number deceased in 2013 was $+29.6\%$ compared to 2012. When HIV positive patients have TB, the extremely high mortality rate is related to an untimely diagnostic and inadequate treatment of TB, multi- and extra-drug resistance of *M. tuberculosis*. In 2013, according to the data from Form №2 (HIV/AIDS), 14.0% of patients died directly of TB, while the overwhelming majority (76.9 %) – of co-infection and around 9.1% - of causes that were not related to HIV/AIDS (drug overdose, suicide, accidents, etc.). According to the specialists of Pavlodar Oblast AIDS Prevention Center (Republic of Kazakhstan), TB was a direct cause of death for 40.2% of co-infected people, and the life duration with co-infection was following: up to a year – 40%, up to 2 years – 28.8%, up to 3 years – 11.9%, up to 5 years – 3.4%, 6-8 years – 5.1 % [1].

ART is the most important component of HIV/TB management as it helps to reduce the risk of mortality in patients with co-infection by 64-95 % [15]. Besides, the specific therapy also plays a big role in the prevention of co-infection, reducing the risk of its development by 67% at an average [8]. According to the literature, today OI incidence in HIV

positive people, including TB incidence, is mostly related to late diagnostic or late initiation of ART, and it is considered to be one of the most complicated aspects of HIV epidemic [7, 11]. Also, one should not forget about the lack or poor adherence to the therapy, which leads to virological failures and disease progression. Lack of adherence is associated with such factors as a low educational level, young age, unemployment status, alcohol abuse, and drug use – that is, mostly social and economic factors. And, finally, another important factor is multiple resistance to antiviral medicines.

In spite of an ongoing scaling-up of access to specific treatment in Ukraine and Kiev, opportunistic infections remain the main cause of deaths among HIV positive people. High incidence and mortality among patients with OI have their underlying causes: a significant number of HIV positive patients do not know their status and thus turn to health care services late, in the very severe condition, when OI serve as indicators of their disease. Today over 60% of new HIV diagnoses in the city are made on the background of expressed immune deficiency and severe OI conditions. At the same time, according to the literature, late detection of HIV infection (e.g., approximately 6 months before the AIDS diagnosis) increases the risk of OI overlay by 3.5 times compared to people, who were diagnosed earlier and offered a respective therapy [6]. Data of the analysis of newly diagnosed TB cases in 2012-2013 demonstrate, that risk of TB development in patients with HIV infection is the least if they receive health care services, and late diagnostic of HIV infection leads to TB infection in most cases.

HIV positive patients under follow up at the AIDS Center do not always receive ART due to a number of reasons (low adherence, psychosocial factors, etc.); not all individuals, who receive ART, can achieve an adequate virological and immunological response.

Summing up the results of this work, we believe that it would be expedient to share the recent data of international experts: among 41 countries with a heavy burden of HIV and TB co-infection in 2004-2012, Ukraine (together with Angola, Brazil, Congo, Indonesia, Lesotho, Mozambique, Sierra Leone, South Africa, Sudan, Togo, Viet Nam and some others) was in the last third group of countries with a declining number of TB related deaths among PLH (less than 25%). At the same time, the global goal is to reduce the number of TB related deaths among PLH at least twofold ($< 250,000$) by 2015. But we would like to conclude with the more optimistic data – in 2012 only four countries including Ukraine from the above mentioned list of priority countries managed to achieve ART coverage among HIV positive people living with TB at the level of at least 50% [10].

Conclusions

1. In Kiev, high incidence of OI that account for at least 90% of all AIDS-related secondary infections is observed among HIV positive people in recent years.

2. Tuberculosis is the most common OI in HIV positive people and in 2012-2013 it accounted for over 65% of all newly reported cases of HIV infection. Pulmonary TB is the most frequent form in co-infected individuals; extrapulmonary forms include tuberculosis meningoencephalitis, TB of intermediate glands and osteoarticular TB. The number of patients with *M. tuberculosis* bacteria shedding is growing.

3. Bacterial infections (12.07%) prevail in the structure of other OI, followed by fungal infection (5.08%), cerebral toxoplasmosis (4.66%), pneumocystis pneumonia (2.90%), herpetic infection (1.65%) and CMV-infection (1.22%).

4. Adversative trends are observed in the dynamics of HIV/TB incidence and TB cases among the city popula-

tion, and one-way development of the epidemic process of HIV/TB co-infection and HIV infection.

5. Over 60% of patients with HIV/TB turn to health services on the later stages of infection process development. In 57.1-59.0% of patients with HIV/TB diagnosis the number of CD4 lymphocytes does not exceed 200 cells/ml, which is an evidence of the terminal stage of HIV infection. The majority of patients with HIV/TB in the terminal stage are IDUs (61.4%).

6. To ensure timely diagnostics and treatment of TB there is a need to improve health services to, and monitor HIV positive people. Timely diagnostics remains a corner stone to settle this issue.

Prospects for further studies

Further efforts are needed to improve the system of epidemiological surveillance of OI in HIV positive people on the regional levels, taking into consideration all integral components, such as territorial characteristics of the epidemic process, immunological characteristics of the patients, viral load, etc. Studies that are focused on the determination of the epidemiological contribution of the patients as the sources of dual infection should be specifically developed.

References

1. Alshinbaeva G.U. VICH-infekziya v sochetanii s tuberkulezom / G.U. Alshinbaeva, A.Sh. Sergalinva, M.E. Sorokina // Aktual'nye voprosy infekzionnoy patologii / Pod red. V.M. Semenov. – Materialy Evro-Aziatskogo kongressa po infekzionnym boleznyam (Vitebsk, 5-6 iyunya 2008 g.). – Vitebsk, 2008. – T. 1. – S. 35-36.
2. Belyakov N.A. Virus immunodefizita cheloveka – medizina / N.A.Belyakov, A.G. Rachmanova. – Sankt-Peterburg. – 2011. – S. 190-286.
3. Bugaenko N.S. Evolyuziya epidemichnogo procesu VIL-infekzii v megapolisi (na prikladi m. Kieva) / N.S. Bugaenko, T.A. Sergeeva // Problemi viys'kovoї ochoroni zdorov'ya. – 2013. – Vipusk №37. – S. 267-276.
4. Vivchennya poshirenosti VIL-infekzii sered urazlivich grup naselennya v m. Kievi za rezul'tatami dozornich epidemiologichnich doslidzhen' / N.S. Bugaenko, T.A. Sergeeva, O.V. Yurchenko, Yu.V. Kruglov // Profilaktichna medizina. – 2012. – №2. – S. 16-23.
5. Spektr i chastota oportunisticheskikh zabolevaniy u bo-l'nykh VICH-infekziy / E. Golochvastova, S. Zarenko, N. Litvinova [i dr.] // Vrach. – 2012. – S. 26-30.
6. AIDS-defining opportunistic illnesses in the HAART era in New York City / Hanna D.B., Gupta L.S., Jones L.E. [et al.] // AIDS Care. – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 264-272.
7. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study / K. Buchacz, R.K. Baker, F.J. Palella [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24 (10). – P. 1549-1559.
8. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources / Lawn S.D., Wood R., De Cock K.M. [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 489-498.
9. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy / Sun H.Y., Chen M.Y., Hsieh S.M. [et al.] // Jpn. J. Infect. – Dis. 2006. – Vol. 59 (5). – P. 311-316.
10. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – 2013. – P. 60-68.
11. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection? / I. Perbost, B. Malafronte, C. Pradier [et al.] // HIV Med. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 232-239.
12. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis / C. Seyler, E. Messou, D. Gabillard [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2007. – Vol. 23 (11). – P. 1338-1347.
13. Opportunistic infection among HIV seropositive cases in Manjil Teaching Hospital, Pokhara, Nepal / Dhungel B.A., Dhungel K.U., Easow J.M., Singh Y.I. // Kathmandu University Med. J. – 2008. – Vol. 6, No. 3, Issue 23. – P. 335-339.
14. Opportunistic infections and other AIDS-defining illnesses in Poland in 2000-2002 / R.B. Podlasin, A. Wiercinska-Drapalo, A. Olczak [et al.] // Infection. – 2006. – Vol. 34 (4). – P. 196-200.
15. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil / Golub J.E., Durovni B., King B.S. [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22 (18). – P. 2527-2533.
16. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? / A.D. Harries, R. Zachariah, E.L. Corbett [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9729). – P. 1906-1919.
17. Trends in overall opportunistic illnesses, Pneumocystis carinii pneumonia, cerebral toxoplasmosis and Mycobacterium avium complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review / L. Coelho, V.G. Veloso, B. Grinsztejn, P.M. Luz // Braz. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 196-210.
18. Global tuberculosis control: Surveillance, planning financing [website] / Geneva, WHO, 2006. – Accessed at: www.who.int/tb/publications/global_report/en.

Матеріал надійшов до редакції 11.06.2014 р.