

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

აკაკი აბუთიბე

აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტები, სიკვდილობასთან დაკავშირებული
რისკის ფაქტორები და გადარჩენის მაჩვენებლები აივ/შიდსით ავადმყოფებში
საქართველოში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: თენგიზ ცერცვაძე
ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის
ფაკულტეტის ინფექციურ დაავადებათა და
კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის
პროფესორი

ლალი შარვაძე, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ინფექციურ
დაავადებათა და კლინიკური იმუნოლოგიის
დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი

სარჩევი

შესავალი.....	5
თემის აქტუალობა	6
აივ/შიდსი მსოფლიოში.....	7
აივ/შიდსი საქართველოში	8
ეროვნული საპასუხო ღონისძიებების განხორციელების სტრუქტურა	11
ანტირეტროვირუსული მკურნალობა	13
C ჰეპატიტის მკურნალობა აივ/HCV კოინფექციის მქონე ავადმყოფებში	14
ტუბერკულოზი მსოფლიოში	15
ტუბერკულოზი საქართველოში.....	16
C ჰეპატიტი მსოფლიოში და საქართველოში.....	18
კვლევის მიზანი და ამოცანები.....	22
სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება.....	23
მასალა და მეთოდები.....	24
კვლევის დიზაინი და პოპულაცია	24
აივ/შიდსის ლაბორატორიული კვლევა	25
დეფინიციები.....	26
სტატისტიკური ანალიზი.....	30
შედეგები.....	32
სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები აივ/შიდსით ავადმყოფებში.....	32
სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლების შედარება ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ ავადმყოფებში	39
აივ/შიდსით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ანალიზი.....	44
სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში.....	48
აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ანალიზი.....	50
ტუბერკულოზის დეტერმინანტები აივ/შიდსით ავადმყოფებში	52
ტუბერკულოზის ინციდენტობა პეგილირებული და ინტერფერონითა და რიბავირინით მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში.....	56
განხილვა.....	60
დასკვნები და რეკომენდაციები	67
დანართი: სადისერტაციო ნაშრომის ინგლისურენოვანი რეზიუმე.....	70
გამოყენებული ლიტერატურა	79

გამოყენებული სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1. აივ/შიდსის გავრცელება მსოფლიოში 8

გამოყენებული დიაგრამების ჩამონათვალი

დიაგრამა 1. აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების დინამიკა წლების მიხედვით საქართველოში..... 9

დიაგრამა 2. აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების მაჩვენებელი აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებსა და საქართველოში..... 9

დიაგრამა 3. აივ/შიდსის რეგისტრირებული შემთხვევების განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით..... 10

დიაგრამა 4. საქართველოში აივ/შიდსის ნარკოტიკების ინექციური მოხმარებით და ჰეტეროსექსუალური გზით გადაცემის დინამიკა წლების მიხედვით..... 11

დიაგრამა 5. აივ/შიდსის კლინიკურ სერვისებში ჩართულობის კასკადი საქართველოში 12

დიაგრამა 6. არვ მკურნალობით მოცვა აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში..... 13

დიაგრამა 7. ტუბერკულოზის ავადობა 1000 მოსახლეზე საქართველოში..... 17

დიაგრამა 8. მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი საქართველოში 17

დიაგრამა 9. ართ-ზე მყოფ და ართ არა ნამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში გადარჩენის მაჩვენებლები..... 54

გამოყენებული ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. აივ/შიდსით ავადმყოფების სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ტუბერკულოზის კოინფექციით არსებობის მიხედვით (n=410) 34

ცხრილი 2. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლების ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ ავადმყოფებში (n=410)..... 40

ცხრილი 3. აივ/შიდსით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ბივარიაციული ანალიზი (n=410) 45

ცხრილი 4. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ და არანამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში (n=110) 49

ცხრილი 5. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ბივარიაციული ანალიზი (n=110)..... 51

ცხრილი 6. ტუბერკულოზთან დაკავშირებული დეტერმინანტები აივ/შიდსით ავადმყოფებში საქართველოში, 2008-2009 წწ. 53

ცხრილი 7. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული ფაქტორები შეფასებული კოქსის (Cox) რეგრესიული მოდელის მეშვეობით. (n=110) 55

ცხრილი 8. სიკვდილობა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან ართ-ს დაწყების დროის შუალედის მიხედვით. (n-110)..... 56

ცხრილი 9. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კონფექციით ავადმყოფებში, რომლებსაც ტუბერკულოზი განუვითარდათ C ჰეპატიტის პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში (N=6)..... 58

შესავალი

მსოფლიოში აივ/შიდსის მკურნალობისა და მოვლის დარგში უდიდესი პროგრესის მიუხედავად, ოპორტუნისტული ინფექციები და მათ შორის ტუბერკულოზი კვლავ რჩება აივ/შიდსით ავადმყოფების ავადობის და სიკვდილობის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზად¹⁻⁵. აივ/შიდსით ავადმყოფების თითქმის მესამედს აღენიშნება ლატენტური ან აქტიური ტუბერკულოზი⁶. 2014 წელს მსოფლიოში აივ/შიდსით გარდაცვლილთა მესამედი კონფიცირებული იყო ტუბერკულოზით⁷. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციის პრობლემა განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს დაბალი და საშუალო შემოსავლების ქვეყნებში, სადაც ტუბერკულოზი აივ/შიდსით ავადმყოფების სიკვდილობის ძირითადი მიზეზია⁷⁻⁹.

აივ/შიდსი ტუბერკულოზის განვითარების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკის ფაქტორია¹⁰⁻¹³. ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებში ტუბერკულოზით დაავადების რისკი საკმაოდ მაღალია აივ/შიდსით ავადმყოფებში¹⁴. აღმოსავლეთ ევროპაში სახეზეა ტუბერკულოზის და აივ/შიდსის დამოუკიდებელი ეპიდემიები და ადამიანთა უმეტესობა ტუბერკულოზით ავადდება აივ/შიდსთან დაკავშირებული იმუნოსუპრესიის გარეშე¹⁵. აღმოსავლეთ ევროპაში აივ/შიდსის შემთხვევების პროგრესული მატება და ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობა მოსალოდნელს ხდის რეგიონში აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფების რიცხვის დრამატულ ზრდას მომავალ 5 წელიწადში⁷.

ტუბერკულოზის სხვადასხვა ფორმების გავრცელების შესწავლა აივ/შიდსით ავადმყოფებში მნიშვნელოვანია აივ/შიდსის პროგრამის გაუმჯობესების თვალსაზრისით. აუცილებელია გარღმავდეს ცოდნა ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიის, მისი დეტერმინანტების და აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების შესახებ.

თემის აქტუალობა

კაცობრიობის არსებობის ხანგრძლივ ისტორიას მრავალი პანდემია და ეპიდემია ახსოვს, მათ შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია აივ/შიდსს, რომელმაც აღმოჩენის დღიდან დიდი ყურადღება მიიქცია და მოკლე ხანში გლობალურ პრობლემად იქცა.

მართალია, აივ/შიდსის მკურნალობაში თანამედროვე მიღწევებმა და ეფექტურმა პროფილაქტიკურმა პროგრამებმა განაპირობეს განვითარებულ ქვეყნებში მდგომარეობის სტაბილიზაცია, მაგრამ მთლიანად მსოფლიოში აივ ინფიცირებულთა რიცხვი განუხრელად იზრდება. ამასთან, აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების 95% დაბალი და საშუალო შემოსავლების (განვითარებად) ქვეყნებზე მოდის¹⁶.

შიდსის პრობლემის გლობალურ მნიშვნელობაზე მიუთითებს ის ფაქტიც, რომ აივ/შიდსი ერთადერთი დაავადებაა, რომელსაც 2001 წლიდან პერიოდულად ეძღვნება გაეროს გენერალური ასამბლეის სპეციალური სესია. აგრეთვე აღნიშვნის ღირსია, რომ 2000 წელს გაეროს მიერ დამტკიცებული ათასწლეულის განვითარების 8 მიზნიდან ერთ-ერთი აივ/შიდსს ეძღვნება¹⁷.

შიდსი (შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომი) ნელა პროგრესირებადი ინფექციური დაავადებაა. მას იწვევს ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (აივ). ვირუსი ადამიანის ორგანიზმში შეჭრის შემდეგ აზიანებს ორგანიზმის იმუნურ სისტემას და მწყობრიდან გამოჰყავს იგი, რის შედეგადაც ინფიცირებულ პირს ადვილად უჩნდება სხვადასხვა ინფექციური და/ან სიმსივნური დაავადება.

თანამედროვე კლასიფიკაციით აივ ინფექცია ეწოდება დაავადებას ვირუსით ინფიცირების მომენტიდან სიცოცხლის ბოლომდე, ხოლო ტერმინით შიდსი აღინიშნება აივ ინფექციის ბოლო სტადია, როდესაც ავადმყოფს უვითარდება დაავადების კლინიკური ნიშნები და/ან იმუნური სისტემის მძიმე დაზიანება¹⁸.

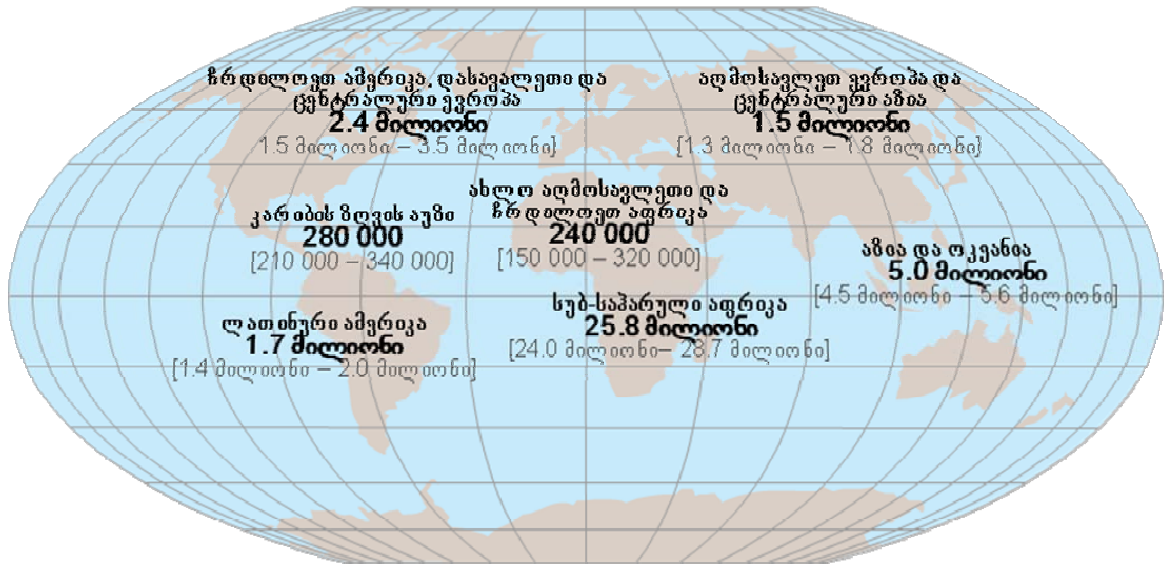
აივ/შიდსი კლინიკურად პირველად აღწერეს ამერიკის შეერთებულ შტატებში 1981 წელს, როდესაც ზედიზედ იქნა დიაგნოსტირებული იშვიათი დაავადებების – პნევმოციტური პნევმონიისა და კაპოშის სარკომის რამდენიმე შემთხვევა. ეს დაავადებები მანამდე მხოლოდ იმუნოკომპრომეტირებულ პირებში იყო აღწერილი. 1982 წელს შიდსი აშშ დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) მიერ ოფიციალურად იქნა რეგისტრირებული როგორც ახალი დაავადება¹⁹.

სადღეისოდ აივ/შიდსის მკურნალობაში უდიდესი პროგრესის მიუხედავად, შიდსი კვლავ რჩება განუკურნებელ დაავადებად, მაგრამ ადრეული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის შემთხვევაში მნიშვნელოვნად იზრდება სიცოცხლის ხანგრძლივობა და უმჯობესდება ცხოვრების ხარისხი^{20, 21}.

აივ/შიდსი მსოფლიოში

გაეროს შიდსის პროგრამის მონაცემებით 2014 წელს მსოფლიოში 36.9 მილიონი აივ/შიდსით ავადმყოფი იყო. ეპიდემიის დაწყებიდან მსოფლიოში გარდაიცვალა დაახლოებით 25 მილიონი აივ/შიდსით ავადმყოფი. ყოველდღიურად აივ-ით ინფიცირდება 6000-მდე ადამიანი^{16, 22}.

სურათი 1. აივ/შიდსის გავრცელება მსოფლიოში



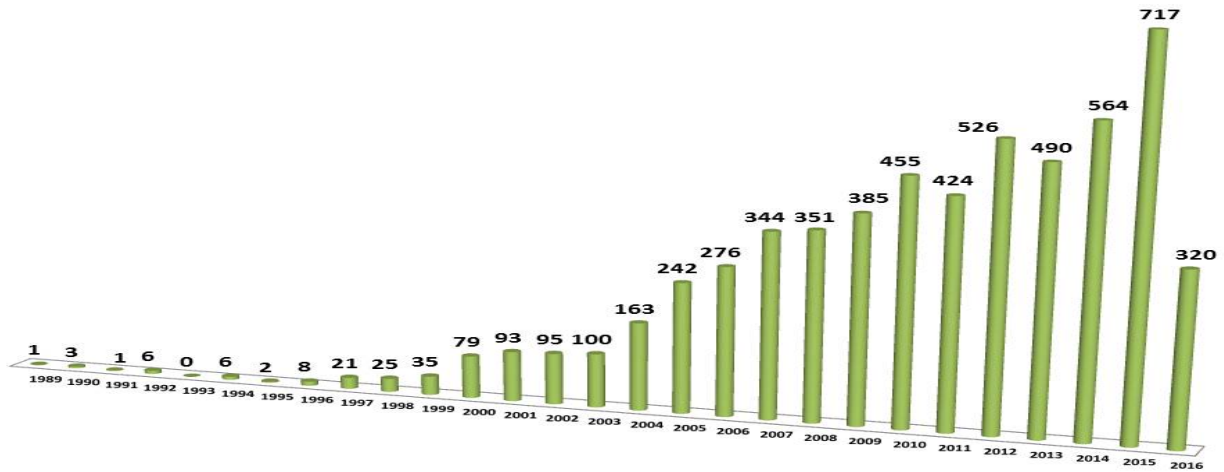
წყარო: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2015

აივ/შიდსი საქართველოში

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმოს) მიხედვით საქართველო მიეკუთვნება აივ/შიდსის დაბალი გავრცელების ქვეყნებს.

2016 წლის 1 ივლისის მონაცემებით საქართველოში რეგისტრირებულია აივ/შიდსის 5732 შემთხვევა, მათგან 4244 მამაკაცი და 1488 ქალია. შიდსი განუვითარდა 3290 ავადმყოფს და 1127 გარდაიცვალა. აივ/შიდსის შემთხვევების სავარაუდო 7000-ს უტოლდება. უკანასკნელი წლების დინამიკა მიუთითებს, რომ ქვეყანაში აღინიშნება აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების ნელი, მაგრამ სტაბილური ზრდა²³.

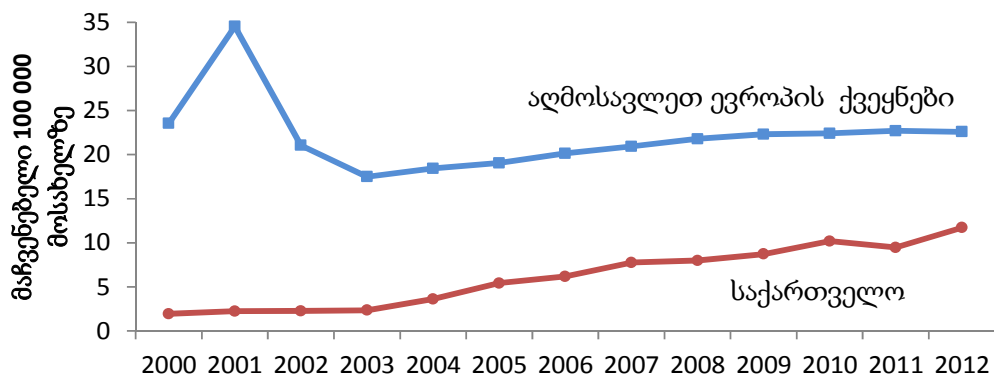
დიაგრამა 1. აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების დინამიკა წლების მიხედვით საქართველოში



ეპიდემიის ზრდის ტენდენციის მიუხედავად საქართველოში აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად ჩამორჩება აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნების ანალოგიურ საშუალო მაჩვენებელს.

წყარო: ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის ცენტრის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრი

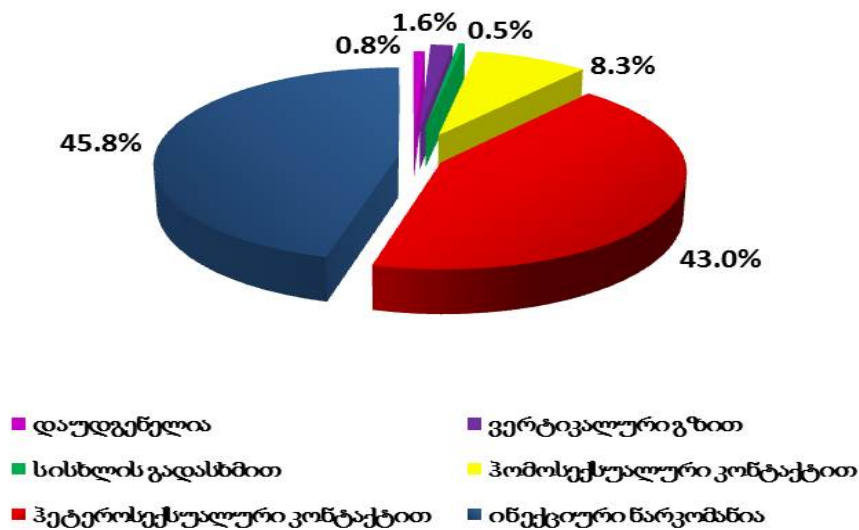
დიაგრამა 2. აივ/შიდსის ახალი შემთხვევების მაჩვენებელი აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებსა და საქართველოში



წყარო: WHO/Europe, European HFA Database, April 2014

საქართველოში აივ ინფექციის გადაცემის გზების მიხედვით პირველ ადგილზეა ნარკოტიკების ინექციური მოხმარება - 45,8%, შემდეგ მოდის ჰეტეროსექსუალური კონტაქტი - 43,0%, ჰომოსექსუალური კონტაქტი - 8,3%, ვერტიკალური გზით (დედიდან ბავშვზე) ინფიცირება - 1,6%, აივ ინფიცირებული სისხლის გადასხმა 0,5%, ხოლო 0,8%-ში დაინფიცირების გზა დაუდგენელია.

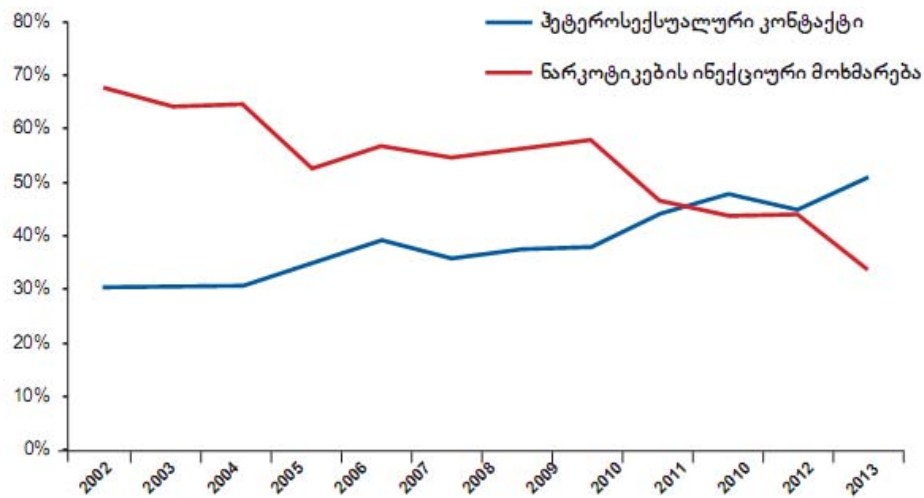
დიაგრამა 3. აივ/შიდსის რეგისტრირებული შემთხვევების განაწილება გადაცემის გზების მიხედვით



წყარო: შიდსის ცენტრი

აივ/შიდსის ახლად გამოვლენილ შემთხვევებში ინფექციის გადაცემის გზების განაწილების ყოველწლიური დინამიკა მიუთითებს ნარკოტიკების ინექციური მოხმარებლების ხვედრითი წილის შემცირებას, სქესობრივი გზით ინფიცირების შემთხვევების მატების ხარჯზე. 2011 წლიდან ჰეტეროსექსუალური გზით გადაცემის შემთხვევები აჭარბებს ნარკოტიკების ინექციური მოხმარებით ინფიცირების შემთხვევების რაოდენობას.

დიაგრამა 4. საქართველოში აივ/შიდსის ნარკოტიკების ინექციური მოხმარებით და ჰეტეროსექსუალური გზით გადაცემის დინამიკა წლების მიხედვით



წყარო: ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის ცენტრის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრი

ეროვნული საპასუხო ღონისძიებების განხორციელების სტრუქტურა

თანამედროვე მსოფლიოში, მათ შორის საქართველოში, შიდსთან ბრძოლის საპასუხო ღონისძიებების განხორციელების მიდგომები განისაზღვრა 2001 წლის გაეროს აივ/შიდსთან ბრძოლის დეკლარაციის მიხედვით.

სადღეისოდ საქართველოში ეროვნული საპასუხო ღონისძიებების განხორციელებას უზრუნველყოფს:

- სახელმწიფო პროგრამები
- გლობალური ფონდის პროექტი
- გაერთიანებული ერების ორგანიზაციის პროექტები
- ბილატერალური თანამშრომლობის პროექტები

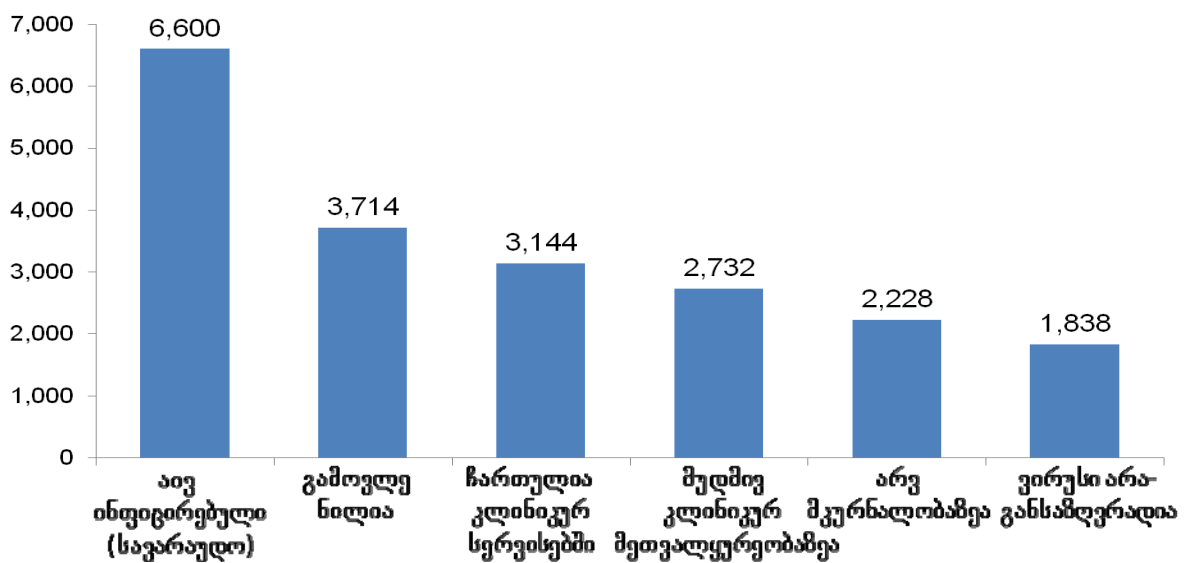
1994 წელს ამოქმედდა აივ/შიდსის პრევენციის სახელმწიფო პროგრამა, რომელიც ითვალისწინებდა მაღალი რისკის ჯგუფების, მათ შორის ნარკოტიკების ინექციური

მომხმარებლების, მამაკაცების, რომლებსაც აქვთ სქესობრივი კონტაქტი მამაკაცებთან, კომერციული სექს მუშაკების და სხვა მაღალი რისკის ჯგუფის პირთა აივ/შიდსზე გამოკვლევას და ეპიდზედამხედველობას.

1995 წლიდან მუშაობს აივ/შიდსის მკურნალობის სახელმწიფო პროგრამა, რომელიც უზრუნველყოფს პაციენტთა ამბულატორიულ და სტაციონარულ მომსახურებას. 1997 წელს შემუშავდა და ამოქმედდა სისხლის და სისხლის პროდუქტების უსაფრთხოების სახელმწიფო პროგრამა, რომელიც ითვალისწინებს ყველა გადასასხმელი სისხლის აივ ინფექციაზე, B და C ჰეპატიტებზე და სიფილისზე შემოწმებას. პროგრამის დანერგვამ სისხლის რეციპიენტებში მინიმუმამდე დაიყვანა სისხლის გადასხმის გზით გადამდები ინფექციების შემთხვევები.

ავტორიტეტული საერთაშორისო ორგანიზაციებისა და ექსპერტების შეფასებით აივ/შიდსის მკურნალობისა და მოვლის საქართველოს მოდელი საუკეთესოა აღმოსავლეთ ევროპაში და ერთ-ერთი საუკეთესო, თუ არა საუკეთესო, დაბალი და საშუალო შემოსავლების ქვეყნებს შორის მსოფლიოს მასშტაბით²⁴.

დიაგრამა 5. აივ/შიდსის კლინიკურ სერვისებში ჩართულობის კასკადი საქართველოში



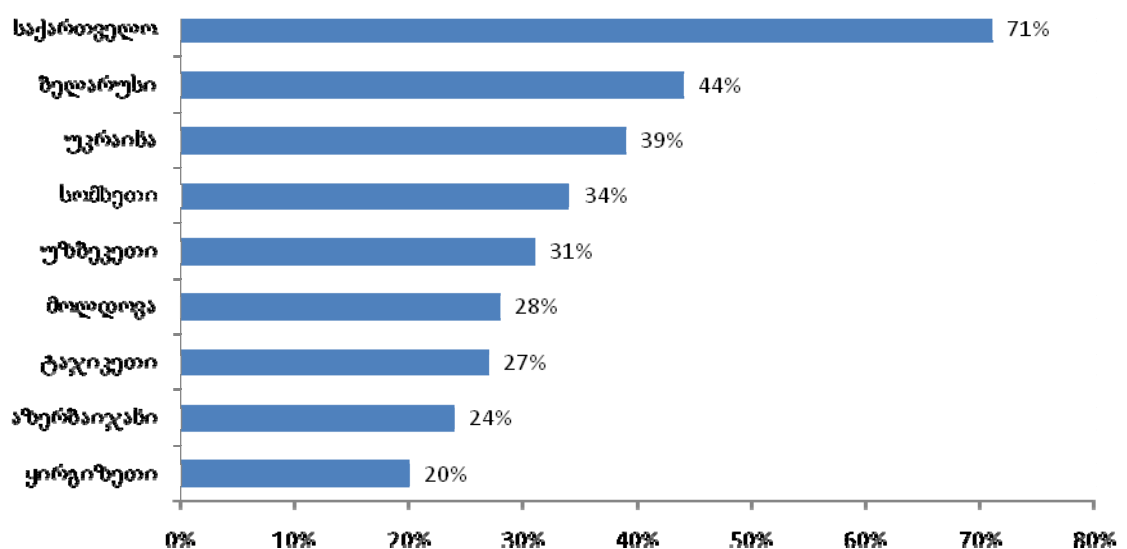
წყარო: ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის ცენტრის და კლინიკური იმუნოლოგიის ცენტრი

ანტირეტროვირუსული მკურნალობა

განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია აივ/შიდსის მკურნალობისა და მოვლის სფეროში მიღწეული წარმატებები. საქართველომ ჯერ კიდევ 1995 წლიდან დაიწყო შიდსის მკურნალობის სახელმწიფო პროგრამის განხორციელება, რომლის ფარგლებში 1997 წლიდან დაინერგა იმ დროისთვის უახლესი სამკომპონენტო მალაქტიური ანტირეტროვირუსული მკურნალობა (ართ).

2004 წლიდან საქართველომ პირველმა და ჯერ-ჯერობით ერთადერთმა აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში უზრუნველყო და შეინარჩუნა ანტირეტროვირუსულ (არვ) მკურნალობაზე უნივერსალური ხელმისაწვდომობა. რაც ასახულია ჯანმოს და გაეროს შიდსის პროგრამის (UNAIDS-ის) ოფიციალურ დოკუმენტებში²⁴.

დიაგრამა 6. არვ მკურნალობით მოცვა აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში



წყარო: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013

ეს უაღრესად მნიშვნელოვანი მიღწევა დადებითად აისახა საქართველოში აივ/შიდსის ეპიდემიის დინამიკაზე: მკვეთრად გაიზარდა აივ/შიდსით ავადმყოფების გადარჩენის

მაჩვენებელი, სიცოცხლის ხანგრძლივობა და ცხოვრების ხარისხი. არც მკურნალობაზე უნივერსალური ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფის შემდეგ 3-ჯერ და მეტჯერ შემცირდა შიდსთან დაკავშირებული სიკვდილობა²⁵.

2013 წელს საქართველო პირველმა აღმოსავლეთ ევროპაში დაიწყო ჯანმო-ს უახლესი სამკურნალო რეკომენდაციების დანერგვა, რომელიც ითვალისწინებს არც მკურნალობის დაწყებას დაავადების ადრეულ სტადიაზე (CD4 ლიმფოციტების რიცხვი <500). ეს ინიციატივა ძალიან მნიშვნელოვანია როგორც აივ/შიდსით ავადმყოფების სიცოცხლის გახანგრძლივების, ისე ახალი ინფექციების პრევენციის კუთხითაც. 2015 წლიდან კი საქართველო უზრუნველყოფს ყველა აივ/შიდსით ავადმყოფის არც მკურნალობას CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის დამოუკიდებლად - „მკურნალობა ყველასთვის“.

C ჰეპატიტის მკურნალობა აივ/HCV კოინფექციის მქონე ავადმყოფებში

პირველად აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში 2011 წლიდან საქართველოში ყველა აივ/HCV კოინფექციის მქონე ავადმყოფებისათვის ხელმისაწვდომია C ჰეპატიტის საწინააღმდეგო უფასო მკურნალობა. ეს იყო ქვეყანაში პირველი შემთხვევა, როდესაც მოსახლეობის კონკრეტულმა სეგმენტმა მიიღო C ჰეპატიტის უფასო მკურნალობა²⁶.

2005 წლიდან გლობალური ფონდის ხელშეწყობით შიდსის სამსახურმა უზრუნველყო დედიდან ბავშვზე აივ/შიდსის გადაცემის პროფილაქტიკის ღონისძიებებზე უნივერსალური ხელმისაწვდომობა. შედეგად მინიმუმადე იქნა დაყვანილი დედიდან ბავშვზე აივ/შიდსის გადაცემის მაჩვენებლები. ეს ღონისძიებები გულისხმობს ყველა ორსული ქალის აივ/შიდსზე გამოკვლევას, აივ ინფიცირებული ორსული ქალების და მათი ახალშობილების პროფილაქტიკური არც მკურნალობას²⁷.

შიდსის სამსახურის და ამ სფეროში მომუშავე სამთავრობო და არასამთავრობო სტრუქტურების ეფექტიანი მუშაობისა და ერთობლივი ძალისხმევის შედეგად,

აღმოსავლეთ ევროპის სხვა ქვეყნებისგან განსხვავებით, საქართველომ შეძლო თავიდან აეცილებინა აივ/შიდსის ფართომასშტაბიანი ეპიდემია, მისგან გამომდინარე დიდი ადამიანური მსხვერპლით და ძალიან სერიოზული ეკონომიკური ზარალით²⁵.

ტუბერკულოზი მსოფლიოში

ტუბერკულოზი ჯერ კიდევ რჩება მსოფლიო ჯანდაცვის სერიოზულ პრობლემად²⁸⁻³⁰. ჯანმოს მონაცემებით მსოფლიოში აქტიური ტუბერკულოზით ყოველწლიურად ავადდება 9 მილიონამდე ადამიანი და იღუპება 2 მილიონზე მეტი. უდიდეს საფრთხეს ქმნის ასევე ტუბერკულოზის არსებული, მაგრამ გამოუვლენელი შემთხვევები, რომლის რიცხვიც 3 მილიონს აღწევს. მხოლოდ 2014 წელს მსოფლიოში გამოვლინდა ტუბერკულოზის 6 მილიონი ახალი შემთხვევა და გარდაიცვალა 1,5 მილიონი ადამიანი (მათ შორის 1.1 მილიონი აივ ნეგატიური და 0,4 მილიონი აივ/შიდსით კონფირმირებული). ახალი შემთხვევების მაჩვენებელი ბოლო ათწლეულის განმავლობაში მცირდება ყოველწლიურად 2%-ით, ხოლო სიკვდილობის მაჩვენებელი 1990 წლიდან შემცირდა 42%-ით⁷.

2015 წლისათვის ათასწლეული განვითარების ერთ-ერთი მიზანი - „ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილობის შემცირება 50%-ით“ მიღწეულ იქნა ჯანმოს ოთხ რეგიონში: ამერიკა, ახლო აღმოსავლეთი, სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზია და ოკეანეთი^{31, 32}.

ტუბერკულოზის წამლისადმი რეზისტენტული ფორმების მაღალი გავრცელება საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის თვალსაზრისით უდიდეს საფრთხეს ქმნის³³ და დღეისათვის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. მულტირეზისტენტობა მნიშვნელოვნად ართულებს ტუბერკულოზის ეპიდემიას, ვინაიდან ასეთ შემთხვევებში საჭიროა უფრო ხანგრძლივი (20-24-თვიანი) მკურნალობის კურსი^{12, 34 35}.

ტუბერკულოზი საქართველოში

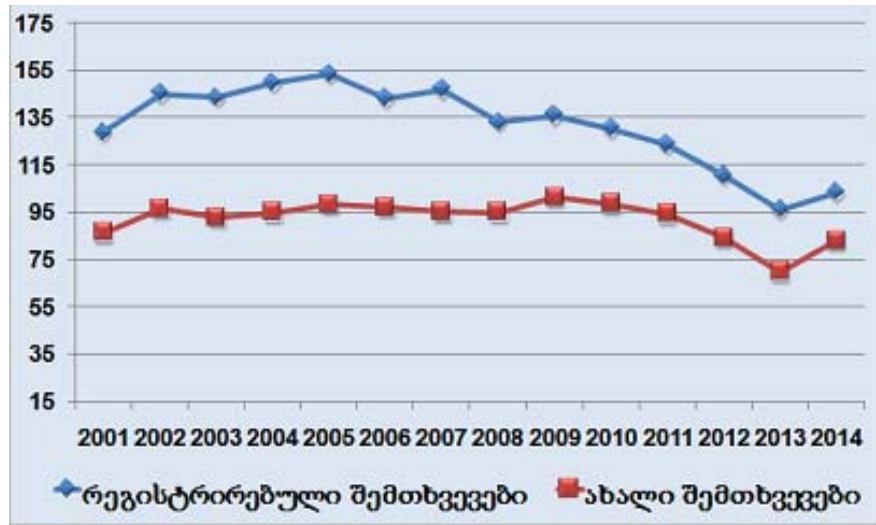
საქართველოში 2014 წელს ყველა ფორმის ტუბერკულოზის ახალი შემთხვევების მაჩვენებელმა 103 შეადგინა 100,000 მოსახლეზე, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება ევროპის რეგიონის და ევროკავშირის ქვეყნების მაჩვენებლებს. ტუბერკულოზის ახალი შემთხვევებისა და რეციდივების 1,4% დაფიქსირებულია სასჯელადასრულების დაწესებულებებში. ყველა ფორმის ტუბერკულოზის ახალი შემთხვევების 76.4% ფილტვის ტუბერკულოზზე მოდიოდა.

სტატისტიკის ეროვნული სამსახურის მონაცემებით, 2014 წელს საქართველოში ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა 100,000 მოსახლეზე 3.0 შეადგინა.

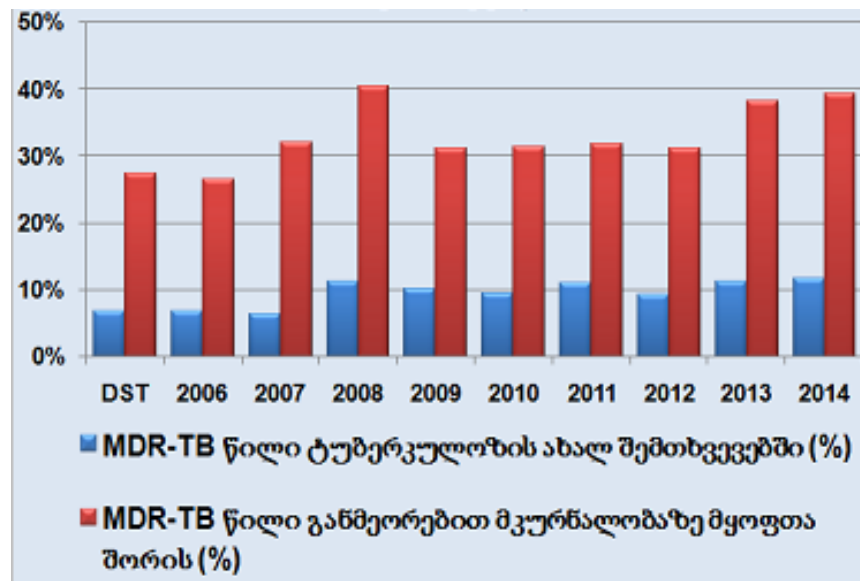
ტუბერკულოზის კონტროლისა და შემთხვევათა მართვის შეფასების პარამეტრს ფილტვის ტუბერკულოზის ახალი ბაქტერიაგამომყოფი ფორმების “წარმატებული მკურნალობის მაჩვენებელი” წარმოადგენს.

საქართველოში 2005 წელს ფილტვის ტუბერკულოზის ახალი ბაქტერიაგამომყოფი ფორმების წარმატებული მკურნალობის მაჩვენებელი მხოლოდ 64.1%-ს შეადგენდა, 2014 წელს მაჩვენებელმა 81%-ს მიაღწია (2013 წლის კოჰორტა). ჯანმოს შეფასებითი გათვლებით, საქართველო მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მხრივ „მაღალი ტვირთის მქონე“ ქვეყნებს მიეკუთვნება. 2014 წელს ფილტვის ტუბერკულოზის ახალი შემთხვევების 11.6%, ხოლო წარსულში ნამკურნალები შემთხვევების 39.2% მულტირეზისტენტულია.

დიაგრამა 7. ტუბერკულოზის ავადობა 1000 მოსახლეზე საქართველოში



დიაგრამა 8. მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი საქართველოში



წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი

მულტირეზისტენტული ფორმით დაავადებულ ავადმყოფთა შორის მაღალია შეწყვეტილი მკურნალობის სიხშირე . ასევე აღინიშნება რეზისტენტობის ზრდის ტენდენცია ახალ შემთხვევათა შორის , რაც საზოგადოებაში მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის გავრცელების მაღალ რისკზე მიუთითებს.

ლეტალობის მაჩვენებელი, როგორც დაავადების გამოსავალი, ბოლო ათი წლის განმავლობაში 3-4 %-ის ფარგლებში მერყეობს და ეს მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად არ იცვლება³¹. ტუბერკულოზი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ოპორტუნისტული ინფექციაა აივ/შიდსით ავადმყოფებში საქართველოში³⁶.

C ჰეპატიტი მსოფლიოში და საქართველოში

ქრონიკული C ჰეპატიტი მსოფლიო ჯანდაცვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა. ჯანმოს მონაცემებით მსოფლიოში დაახლოებით 130-150 მილიონი ადამიანი C ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებული. ეს პლანეტის მოსახლეობის დაახლოებით 3%-ია. დაავადებას წამყვანი ადგილი უჭირავს ავადობის, სიკვდილობის და შრომისუნარობის თვალსაზრისით. ყოვეწლიურად 500 000-მდე ადამიანი იღუპება C ჰეპატიტის ფონზე განვითარებული ღვიძლის ტერმინალური დაავადებებით. HCV ინფექცია ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ყველაზე ხშირი მიზეზია^{37, 38}.

C ჰეპატიტი ასევე მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს აივ/შიდსით ავადმყოფებში. კერძოდ, აივ ინფიცირებული პაციენტების დაახლოებით 49% კოინფიცირებულია C ჰეპატიტით³⁹.

აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში გაცილებით მაღალია ღვიძლთან დაკავშირებული ავადობა და სიკვდილობა, ვიდრე მონოინფექციით ავადმყოფებში. კოინფექციის მქონე პაციენტებში სიკვდილიანობის დაახლოებით 10-15% გამოწვეულია სწორედ ღვიძლის დაავადების შორსწასული შემთხვევებით⁴⁰.

აივ/შიდსით ავადმყოფებში C ჰეპატიტი უფრო სწრაფად პროგრესირებს, ვიდრე მონონუკლეოზით ავადმყოფებში, რადგან აივ ინფექცია აჩქარებს C ჰეპატიტის პროგრესირებას⁴¹. ცნობილია, რომ აივ/შიდსით ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტის ფონზე განვითარებული ღვიძლის ტერმინალური დაავადებების განვითარების ალბათობა 3–5-ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე მონონუკლეოზით ავადმყოფებში. აქედან გამომდინარე, აივ/ შიდსით ავადმყოფებში C ჰეპატიტების მკურნალობას განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება^{40, 42, 43}.

C ჰეპატიტის პრობლემა ჩვენი ქვეყნისთვისაც ძალზედ მნიშვნელოვანია.

საქართველოში 2002 წელს ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევის მიხედვით C ჰეპატიტის პრევალენტობა მოზრდილ მოსახლეობაში 6,7% შეადგენს⁴⁴ და საქართველო, ჯანმოს მონაცემებით, C ჰეპატიტის მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებს მიეკუთვნება. განსაკუთრებით მაღალია C ჰეპატიტის გავრცელება ნარკოტიკების ინექციური გზით მომხმარებლებში.

ქვევითი ზედამხედველობის კვლევების (Behavioral Surveillance Survey – BSS)

მონაცემებით 57-74%-ს შეადგენს (BSS/USAID/GHPP). სხვა რისკ ჯგუფებში მონაცემები შემდეგია – მამაკაცები, რომლებსაც აქვთ სექსი მამაკაცთან – 17,3% (BSS/CIF), ჯანდაცვის მუშაკები–5% (Health Research Union). თავისუფლების აღკვეთის დაწესებულებებში 2004-2008 წელს ჩატარებული ტესტირების შედეგად გამოვლინდა, რომ ტესტირებულ 2031 პაციმარს შორის 52% იყო HCV დადებითი.

C ჰეპატიტის პრობლემურობას ისიც განაპირობებს, რომ ამ დაავადებასთან საბრძოლველად დღეს მედიცინას არ გააჩნია საპროფილაქტიკო საშუალებები, როგორცაა ვაქცინა და/ან სპეციფიკური იმუნოგლობულინი. დაავადებასთან ბრძოლის ერთადერთი საშუალება ანტივირუსული მკურნალობაა, რაც ამავე დროს გარკვეული თვალსაზრისით დაავადების პრევენციაცაა.

ბოლო ორი ათეული წლის მანძილზე C ჰეპატიტის მკურნალობის ერთადერთ ეფექტურ საშუალებად ინტერფერონის და რიბავირინის კომბინაცია ითვლებოდა.

2011 წლიდან C ჰეპატიტის მკურნალობის დარგში დიდი, შეიძლება ითქვას - რევოლუციური ცვლილებები და წარმატებებია მიღწეული. გამოჩნდა ახალი მედიკამენტები, ე.წ. პირდაპირი ანტივირუსული მოქმედების (DAA) მედიკამენტები, რომლებმაც დრამატულად გაზარდეს HCV ინფექციის მკურნალობის ეფექტურობა⁴⁵. ახალი მედიკამენტების შექმნასთან ერთად მრავალფეროვანი გახდა C ჰეპატიტის მკურნალობის რეჟიმები და სქემებიც. ინტერფერონის შემცველი რეჟიმების გვერდით გაჩნდა C ჰეპატიტის სამკურნალო ე.წ. უნტერფერონო (ინტერფერონისგან თავისუფალი) რეჟიმები.

ანტირეტროვირუსული თერაპიის ეპოქაში აივ/შიდსით ავადმყოფებში გაიზარდა ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების გავრცელება. ეს დაავადებები აივ/შიდსით ავადმყოფების სიკვდილობის ერთ-ერთ წამყვან მიზეზს წარმოადგენს^{5, 46-48}. ართ-ს მიუხედავად მონოინფიცირებულ ავადმყოფებთან შედარებით აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში უფრო მაღალია ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების გართულებების (ღვიძლის ციროზი, ჰეპატოცელულური კარცინომა, ღვიძლის უკმარისობა) რისკი⁴⁹.

ქრონიკული C ჰეპატიტის წარმატებული მკურნალობა აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფების სიცოცხლის გახანგრძლივების და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესების საწინააღმდეგოა. თუმცა, C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობა პრობლემატურია, დაკავშირებულია არაერთ სერიოზულ გვერდით მოვლენასთან. აქვე უნდა აღინიშნოს წამალთაშორისი დამოკიდებულება C ჰეპატიტის ანტივირუსულ მედიკამენტებსა და არც საშუალებებს შორის, რაც საბოლოო ჯამში ნეგატიურად აისახება ავადმყოფთა გადარჩენის მაჩვენებლებზე^{50, 51}.

HCV ინფექციის მკურნალობის ძირითადი მიზანია C ჰეპატიტის განკურნების მაღალი მაჩვენებლის მიღწევა, რაც გამოიხატება სისხლში არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ით ანტივირუსული მკურნალობის დასრულებიდან 12-24 კვირის თავზე (მყარი ვირუსული პასუხი). ახალი პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტების

ხელმისაწვდომობამდე HCV ინფექციის მკურნალობის სტანდარტულ მკურნალობას წარმოადგენდა პეგილირებული ინტერფერონის და რიბავირინის კომბინაცია. აღნიშნული კომბინაციით ეფექტურობა მიიღწეოდა ავადმყოფთა 50-55%-ში და დაკავშირებული იყო არაერთ გვერდითი მოვლენასთან^{52, 53}, კერძოდ აივ/შიდსით ავადმყოფებში პეგილირებული ინტერფერონით მკურნალობის პროცესში განვითარებული ჰემატოლოგიური დარღვევები, მათ შორის მძიმე ლეიკოპენია ხშირად აქვეითებს CD4⁺ ლიმფოციტების რაოდენობის⁵⁴⁻⁵⁶.

ასევე არაერთმა კვლევამ დაადასტურა ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში პეგილირებული ინტერფერონით მკურნალობის პროცესში ბაქტერიული ინფექციების მომატებული რისკი⁵⁶⁻⁵⁸.

მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედული იმუნოდეფიციტი დაკავშირებულია სხვადასხვა ინფექციის მაღალ ინციდენტობასთან, C ჰეპატიტით ავადმყოფებში პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში ტუბერკულოზის განვითარების სიხშირე მაღალი არ არის⁵⁹.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებში აივ/შიდსით ავადმყოფებს შორის აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზების შესახებ ინფორმაცია მწირია. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტები, ართ-ს დროს ტუბერკულოზის ინციდენტობა, სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორები და გადარჩენის მაჩვენებლები საქართველოში აქამდე შესწავლილი არ ყოფილა.

ძირითადი ამოცანები

1. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლების შესწავლა აივ/შიდსით ავადმყოფებში საქართველოში
2. აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტების შესწავლა აივ/შიდსით ავადმყოფებში
3. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების განსაზღვრა
4. ტუბერკულოზის ინციდენტობის დადგენა ართ-ზე მყოფ ავადმყოფებში
5. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში ართ-ს დაწყებასა და სიკვდილობას შორის კორელაციის დადგენა
6. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში გადარჩენის მაჩვენებლების შესწავლა.
7. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმის შემდეგ ართ-ს დაწყების ოპტიმალური დროის განსაზღვრა.
8. პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კონფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის შემთხვევების მახასიათებლების და კლინიკური გამოსავლების შესწავლა და ტუბერკულოზის ინციდენტობის დადგენა.

სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

აღნიშნული კვლევა მნიშვნელოვანია საქართველოს მასშტაბით აივ/შიდსით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დეტერმინანტების და კოინფექციით გამოწვეული სიკვდილობის შეფასების თვალსაზრისით.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები, დასკვნები და რეკომენდაციები მოპოვებულია პირველად საქართველოში. კერძოდ პირველად ჩვენს ქვეყანაში შესწავლილ იქნა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები; აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში განისაზღვრა აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტები და შეფასდა სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორები; დადგინდა კორელაცია ართ-ს დაწყებასა და სიკვდილობას შორის; შესწავლილ იქნა გადარჩენის მაჩვენებლები ართ-ზე მყოფ და ართ არა ნამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში და ასევე განისაზღვრა ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმის შემდეგ ართ-ს დაწყების ოპტიმალური დრო. მნიშვნელოვანი იყო პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის შემთხვევების მახასიათებლების და კლინიკური გამოსავლების შესწავლა და ტუბერკულოზის ინციდენტობის დადგენა.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების და დასკვნების საფუძველზე შემუშავდა რეკომენდაციები, რომელთა განხორციელება კიდევ უფრო შეამცირებს აივ/შიდსით ავადმყოფებში ტუბერკულოზით ავადობის და სიკვდილობის მაჩვენებლებს და შესაბამისად პროგრამულ და კლინიკურ გამოსავლებს. აღმოსავლეთ ევროპის რეგიონში აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციის მაღალი ტვირთის გათვალისწინებით ამ რეკომენდაციების განხორციელება მნიშვნელოვანია აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის ეპიდემიებზე ზეგავლენის მოხდენის თვალსაზრისითაც.

მასალა და მეთოდები

კვლევის დიზანი და პოპულაცია

აივ/შიდსით ავადმყოფებში აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტების, სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების და გადარჩენის მაჩვენებლების შესწავლის მიზნით შეირჩა კვლევის რეტროსპექტული კოჰორტული დიზანი. კვლევაში ჩართული იქნა **2008 წლის 1 იანვრიდან 2009 წლის 30 ივნისამდე** ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში (შემდგომში მოხსენიებული იქნება როგორც შიდსის ცენტრი) აღრიცხვაზე მყოფი აივ/შიდსით ავადმყოფები.

კვლევაში ჩასართავად დამუშავდა ყველა იმ პაციენტის ისტორია, რომელსაც 2008 წლის 1 იანვრიდან 2009 წლის 30 ივნისამდე შიდსის ცენტრში დაუდგინდა აივ/შიდსის დიაგნოზი (დადებითი anti-HIVAb დადასტურებული დადებითი იმუნობლოტინგით და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით).

ავადმყოფთა დემოგრაფიული (სქესი, ასაკი, ოჯახური მდგომარეობა, განათლების დონე, დასაქმების სტატუსი, საცხოვრებელი ადგილი), კლინიკური (ოპორტუნისტული ინფექციები, HBV, HCV და HDV კოინფექციები, ღვიძლის ციროზი, შაქრიანი დიაბეტი, ნეფროპათია), ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების (CD4 ლიმფოციტები, აივ ვირუსული დატვირთვა, ჰემოგლობინი) შედეგების შესახებ ინფორმაცია ამოღებულ იქნა ავადმყოფობის ისტორიებიდან. ასევე შეგროვდა მონაცემები პაციენტების მავნე ჩვევების (თამბაქოს, ალკოჰოლის და ნარკოტიკული საშუალებების მოხმარება), წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზის, პათიმრობაში ყოფნის, აივ/შიდსის გადაცემის გზის, ტუბერკულოზის ფორმის (ფილტვის და ფილტვგარეშე), ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის/რეზისტენტობის პროფილის და ართ-ს დაწყების დროის და ართ რეჟიმების შესახებ.

კვლევაში ჩართული აივ/შიდსით ავადმყოფები დავყავით ორ ჯგუფად: ართ-ზე მყოფი ავადმყოფები და არანამკურნალები ავადმყოფები. **დაკვირვების პერიოდი განისაზღვრა 2011 წლის 31 ივნისამდე.**

პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის შემთხვევების მახასიათებლების და კლინიკური გამოსავლების შესწავლის და ტუბერკულოზის ინციდენტობის დადგენის მიზნით კვლევაში ასევე რეტროსპექტულად შესწავლილ იქნა 2011 წლის 1 დეკემბრიდან 2015 წლის 31 მაისის ჩათვლით აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფთა კოჰორტა, რომლებსაც ჩაუტარდათ C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობა პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინის კომბინაციით.

აივ/შიდსის ლაბორატორიული კვლევა

აივ ანტისხეულების განსაზღვრა ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით (მესამე და მეოთხე გენერაციის ELISA). დიაგნოზის დასადასტურებლად გამოიყენებოდა იმუნობლოტინგის (Western Blot Assay) და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (Amplicor HIV-1 Monitor test, version 1.5, Hoffmann-La-Roche, Inc.). მეთოდები. CD4 ლიმფოციტების განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფენოტიპირების მეთოდით აპარატის FACS Calibur flow cytometer (Becton-Dickinson, USA) გამოყენებით. არც მედიკამენტებისადმი აივ მგრძობელობის განსაზღვრისთვის გამოყენებულ იქნა TRUGENE HIV-1 გენოტიპირების მეთოდი (OpenGene DNA Sequencing System (Siemens).

HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა

სისხლში HCV რნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა მაღალმგრძობიარე (რეალური დროის) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის - COBAS® TaqMan HCV Test, v.2 (Roche, ბაზელი, შვეიცარია) გამოყენებით. ამ მეთოდით HCV რნმ-ის რაოდენობის დათვლის ქვედა ზღვარია 25 IU/ მლ, ხოლო დეტექციის ქვედა ზღვარი 8 IU/ მლ.

HCV გენოტიპირება

HCV გენოტიპის დასადგენად სტანდარტულად გამოიყენება C ჰეპატიტის სტრუქტურული გენების ფრაგმენტები Versant HCV Genotype v2.0 LiPA კომპლექტის მეშვეობით. ამ კომპლექტის შემადგენლობაში არსებული პრაიმერები HCV გენოტიპების დასადგენად იყენებს სტრუქტურული გენის რეგიონებს, კერძოდ, 240 ნუკლეოტიდის ზომის 5' არატრანსლირებად (5'UTR) და 270 ნუკლეოტიდის ზომის ბირთვის (Core) უბნებს, რომელთა ამპლიფიკაციის შემდეგ მიღებული ამპლიკონები სპეციალურ ნიტროცელოლოზას სტრიპებს უკავშირდება, რაც განაპირობებს თითოეული გენოტიპისათვის უნიკალურ შესახედაობას სტრიპის სიგრძეზე. გენოტიპების ინტერპრეტაცია ხდება მწარმოებლის ფორმულებზე დაყრდნობით⁶⁰.

HCV რნმ-ის საკვლევი ნიმუშებიდან გამოყოფისათვის გამოიყენება 0.5 მლ სისხლის პლაზმა, რომელიც მუშავდება დნმ -ის და რნმ -ის გამოსაყოფი კომპლექტის High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche, ბაზელი, შვეიცარია) საშუალებით. საკვლევი ნიმუშიდან გამოყოფილი გენეტიკური მასალის (რნმ)-ის ამპლიფიკაციისათვის გამოიყენება თერმოციკლური GeneAmp PCR system 9700-ში (Applied Biosystems, ფოსტერ სიტი, კალიფორნია, აშშ). HCV გენოტიპის და სუბტიპის დეტექციის ეტაპისათვის გამოიყენება ავტომატური სისტემა Auto-Lipa 48 (Innogenetics, ბელგია). აღნიშნული მეთოდი იძლევა C ჰეპატიტის ექვსივე გენოტიპისა და მათი სუბტიპების იდენტიფიცირების საშუალებას.

დეფინიციები

აივ/შიდსის კლინიკური სერვისებში ჩართულობასთან დაკავშირებული დეფინიციები

- აივ ინფიცირებული: აივ ინფიცირებული პირების სავარაუდო რიცხვი
- აივ გამოვლენილი: აივ ინფიცირებული პირი, რომელსაც დაესვა აივ/შიდსის დიაგნოზი არსებული პროტოკოლის მიხედვით (დადებითი აივ ტესტი,

რომელიც დადასტურდა იმუნობლოტინგის ან პოლიმერაზული ჯაჭური რეაქციის მეთოდით)

- კლინიკურ სერვისებში ჩართული: აივ ინფიცირებული პირი, რომელსაც ჰქონდა მინიმუმ 1 დოკუმენტირებული კლინიკური ვიზიტი (CD4+ უჯრედების მაჩვენებლის ან ვირუსული დატვირთვის განსაზღვრა) აივ ინფექცია/შიდსის გამოვლენის შემდგომ
- მუდმივ კლინიკურ მეთვალყურეობაზე: აივ ინფიცირებული პირი, რომელსაც ჰქონდა მინიმუმ 1 დოკუმენტირებული კლინიკური ვიზიტი (CD4+ უჯრედების მაჩვენებლის ან ვირუსული დატვირთვის განსაზღვრა) კვლევის დასრულებამდე 12 თვის ფარგლებში
- ესაჭიროება არც მკურნალობა: აივ ინფიცირებული პირი, რომელსაც აქვს CD4+ უჯრედების მაჩვენებელი <350 უჯრედი/მმ³ ან სახეზეა შიდს-ინდიკატორული დაავადება
- ვირუსული სუპრესია: აივ ინფიცირებული პირის პლაზმაში აივ რნმ-ის კონცენტრაცია <400 ასლი/მლ.

ტუბერკულოზის შემთხვევის განმარტება

- ტუბერკულოზის სავარაუდო შემთხვევა - პაციენტი, რომელსაც აქვს ტუბერკულოზზე სავარაუდო სიმპტომები ან ნიშნები
- ტუბერკულოზის ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული შემთხვევა - პაციენტი, რომლის ბიოლოგიური მასალა დადებითია ნაცხის მიკროსკოპიით, კულტურით ან ჯანმოს მიერ მოწოდებული დიაგნოსტიკის სწრაფი ტესტით (მაგ., როგორცაა Xpert MTB/RIF).
- ტუბერკულოზის კლინიკურად დიაგნოსტირებული შემთხვევა - პაციენტი, რომელსაც ტუბერკულოზი ბაქტერიოლოგიურად არ დაუდასტურდა, მაგრამ კლინიცისტის გადაწყვეტილებით დაესვა აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოზი და დაენიშნა ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის სრული კურსი. ეს განმარტება შეესაბამება შემთხვევებს, რომელთა დიაგნოსტიკა მოხდა ტუბერკულოზზე საექვო რენტგენოლოგიური ან ჰისტოლოგიური და/ან მორფოლოგიური

ცვლილებების საფუძველზე, ასევე - ლაბორატორიულად დაუდასტურებელ ფილტვგარეშე შემთხვევებს. კლინიკურად დიაგნოსტირებული ტუბერკულოზის შემთხვევა, რომელთანაც შემდგომ (ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებამდე ან მის შემდეგ) მოხდება დიაგნოზის ბაქტერიოლოგიური დადასტურება, უნდა რეკლასიფიცირდეს როგორც ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული ტუბერკულოზის შემთხვევა.

კლასიფიკაცია დაავადების ანატომიური ლოკალიზაციის მიხედვით

- ფილტვის ტუბერკულოზი - ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული ან კლინიკურად დიაგნოსტირებული შემთხვევა, რომლის დროსაც სპეციფიკური პათოლოგია მოიცავს ფილტვის პარენქიმას ან ტრაქეობრონქულ ხეს. შემთხვევა, როდესაც ფიქსირდება როგორც ფილტვის, ისე ფილტვგარეშე ტუბერკულოზი, უნდა განისაზღვროს როგორც ფილტვის ტუბერკულოზის შემთხვევა.
- ფილტვგარეშე ტუბერკულოზი - ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული ან კლინიკურად დიაგნოსტირებული შემთხვევა, რომლის დროსაც სპეციფიკური პათოლოგია მოიცავს ნებისმიერ ორგანოს ფილტვის დაუზიანებლად, მაგ., პლევრას, ლიმფურ კვანძებს, მუცლის ღრუს ორგანოებს, გენიტალურ ტრაქტს, კანს, ძვლებსა და სახსრებს, ტვინის გარსებს.

კლასიფიკაცია ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ

რეზისტენტობის მიხედვით

ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ შტამის რეზისტენტობის მიხედვით შემთხვევათა კლასიფიცირება ხდება კლინიკური იზოლატიდან *M. tuberculosis*-ის გამოყოფის და მასზე ჩატარებული მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობის ტესტის (DST) შედეგების საფუძველზე.

- მონორეზისტენტობა - მხოლოდ რომელიმე ერთი I რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტობა;

- პოლირეზისტენტობა - ერთზე მეტი I რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის, მაგრამ არა ერთდროულად იზონიაზიდისა და რიფამპიციინის მიმართ რეზისტენტობა.
- მულტირეზისტენტობა - რეზისტენტობა, სულ მცირე, იზონიაზიდისა და რიფამპიციინის მიმართ.
- ზემდგრადი რეზისტენტობა - ნებისმიერი ფთორქინოლონისა და მეორე რიგის, სულ მცირე, ერთი საინექციო მედიკამენტის (კაპრემოციინის, კანამიციინის ან ამიკაციინის) მიმართ რეზისტენტობა მულტირეზისტენტობასთან ერთად.

ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის გამოსავლები

- განკურნება - ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტს მკურნალობის დაწყებამდე ტუბერკულოზი ბაქტერიოლოგიურად დაუდასტურდა და მკურნალობის ბოლო თვეს და, სულ მცირე, ერთი წინა გამოკვლევით ნაცხი ან კულტურა უარყოფითია.
- დასრულებული მკურნალობა - ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის მკურნალობა დასრულდა უშედეგობის მტკიცებულების გარეშე, მაგრამ მკურნალობის ბოლო თვეს და, სულ მცირე, ერთი წინა გამოკვლევით ნახველის ნაცხის ან კულტურის უარყოფითი შედეგის შესახებ ჩანაწერი არ არსებობს იმ მიზეზით, რომ გამოკვლევა არ ჩატარებულა ან შედეგი ცნობილი არ არის.
- უშედეგო მკურნალობა - ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის ნახველის ნაცხი ან კულტურა დადებითია მკურნალობის მიმდინარეობის მეხუთე თვეს ან მოგვიანებით.
- მოკვდა - ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტი ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებამდე ან მკურნალობის მიმდინარეობისას ნებისმიერი მიზეზით გარდაიცვალა.
- მეთვალყურეობიდან დაკარგვა - ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტს ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობა არ დაუწყია ან მკურნალობა შეწყვიტა ზედიზედ 2 ან მეტი თვით.

- შეუფასებელი - ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტს ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის გამოსავალი მინიჭებული არ აქვს. ეს მოიცავს სხვა ქვეყნის სამკურნალო ერთეულში გადასულ პაციენტებს და შემთხვევებს, როცა მკურნალობის გამოსავალი რეგისტრაციის მოცემული სისტემისთვის უცნობია.
- წარმატებული მკურნალობა - განკურნებისა და დასრულებული მკურნალობის ჯამი

სტატისტიკური ანალიზი

კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილია რაოდენობის (პროცენტი) სახით, ხოლო რაოდენობრივი ცვლადები - მედიანის (კვარტილთაშორისი ინტერვალი) სახით. კატეგორიული ცვლადების შესადარებლად გამოყენებულ იქნა χ^2 ან ფიშერის (Fisher) ზუსტი ტესტი საჭიროებისამებრ⁶¹. რაოდენობრივი ცვლადები შედარდა t-ტესტის გამოყენებით. ყველა P სიდიდე იყო ორმხრივი და მნიშვნელოვნების დონე იყო დაყენებული 0.05-ზე.

ავადმყოფებზე დაკვირვების პერიოდად განისაზღვრა დროის შუალედი ართ-ს დაწყებიდან კვლევის დასრულებამდე, ავადმყოფის სიკვდილამდე, კვლევიდან გამოთიშვამდე ან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარებამდე. თავისუფალი ცვლადები, რომლებიც ბივარიაციულ ანალიზში ($P < 0.2$ სიდიდის დონეზე) სარწმუნოდ კორელირებდნენ გამოსავლებთან (აქტიური ტუბერკულოზი და სიკვდილობა), შეყვანილ იქნა მულტივარიაციული ლოჯისტიკური რეგრესიის ანალიზის მოდელში⁶².

კვლევის მთლიანი კოჰორტის, მათ შორის აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების გადარჩენის მაჩვენებლები შეფასდა კაპლან-მეიერის მეთოდით. დაკვირვების პერიოდში გადარჩენის პერიოდი (თვეები) განისაზღვრა, როგორც დროის შუალედი ავადმყოფის კვლევაში ჩართვის თარიღსა (აივ/შიდსით ავადმყოფების მთლიანი კოჰორტისთვის) ან ტუბერკულოზის დიაგნოზის თარიღსა (აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებისათვის) და კვლევის ერთ-ერთ გამოსავალს შორის: სიკვდილის თარიღი, კვლევიდან გამოთიშვის თარიღი ან კვლევის დასრულების თარიღი.

სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების განსაზღვრისათვის გამოყენებულ იქნა კოქსის (Cox) მულტივარიაციული რეგრესიის მოდელი⁶³. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებულ იქნა პროგრამა SAS 9.2.

შედეგები

სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები აივ/შიდსით ავადმყოფებში

კვლევაში ჩართული იქნა 2008 წლის 1 იანვრიდან 2009 წლის 30 ივნისამდე შიდსის ცენტრში რეგისტრირებული 410 აივ/შიდსით ავადმყოფი. 2008 წლის 1 იანვრიდან 2011 წლის 30 ივნისამდე (კვლევის დასრულების თარიღი) ართ ჩაუტარდა 271 აივ/შიდსით ავადმყოფს. 410 აივ/შიდსით ავადმყოფის ასაკის მედიანა შეადგენდა 40.1 წელს; 289 (70,5%) იყო მამაკაცი; 350 (85,4%) ავადმყოფი იყო საშუალო განათლების მქონე. პირველი კლინიკური ვიზიტის დროს ტუბერკულოზის დიაგნოზი დაისვა **110 (26,8%) ავადმყოფში**, მათ შორის 90 (82%) შემთხვევაში - ფილტვის ტუბერკულოზი, 20 (18%) შემთხვევაში - ფილტვგარეშე ტუბერკულოზი. 4 შემთხვევაში დაფიქსირდა ფილტვის და ფილტვგარეშე ტუბერკულოზი ერთად.

ფილტვის ტუბერკულოზის 90 შემთხვევიდან 70 (64,2%) ავადმყოფში ტუბერკულოზის დიაგნოზი დადასტურდა ნახველის მიკროსკოპული და კულტურალური გამოკვლევით. მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი ნანახი იქნა 11 (10,2%) ავადმყოფში. წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი დაფიქსირდა 49 აივ/შიდსით ავადმყოფში. აივ/შიდსით ავადმყოფების მთლიანი კოჰორტის დაკვირვების პერიოდის მედიანამ შეადგინა 26,5 თვე.

ართ რეჟიმების განაწილება იყო შემდეგი: 2 ნუკლეოზიდის შებრუნებითი [რევერს] ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორი (ნრტი) + არა-ნუკლეოზიდის შებრუნებითი [რევერს] ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორი (ანრტი) 259 (95,2%) შემთხვევაში და 2 ნრტი + პროტეაზას ინჰიბიტორი (პი) - 13 (4,8%) შემთხვევაში. **CD4 ლიმფოციტების მედიანა** (კვარტილთაშორისი ინტერვალი) შეადგენდა **219,5 უჯრედი/მმ³** (95.5-445.0 უჯრედი/მმ³), ხოლო პლაზმაში აივ კონცენტრაციის (აივ ვირუსული დატვირთვა) მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი) - 105459.5 ასლი/მმ³ (22100-384000 ასლი/მმ³).

აღსანიშნავია, რომ ავადმყოფთა 48,3%-ს აივ/შიდსის დიაგნოზის დასმის მომენტში უკვე აღენიშნებოდათ შორსწასული აივ ინფექცია (CD4 ლიმფოციტების საშუალო მაჩვენებელი 200 უჯრედი/მმ³-ზე ნაკლები).

პირველ კლინიკურ ვიზიტსა და ართ-ს დაწყებას შორის დროის მედიანა ართ-ზე მყოფ 271 აივ/შიდსით ავადმყოფში შეადგენდა 1 თვეს (კვარტილთაშორისი ინტერვალი: 0,4-9,6 თვე). იმ ავადმყოფებში, რომელთა CD4 ლიმფოციტების საშუალო მაჩვენებელი იყო 200 უჯრედი/მმ³-ზე ნაკლები, ართ დაინიშნა უფრო მალე, ვიდრე მაღალი CD4 ლიმფოციტების მქონე ავადმყოფებში (1.7 თვე და 10.9 თვე, $P < 0.0001$).

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებს CD4 ლიმფოციტების მედიანა ტუბერკულოზის არმქონე ავადმყოფებთან შედარებით ჰქონდათ გაცილებით უფრო დაბალი (88 უჯრედი/მმ³ vs. 295 უჯრედი/მმ³, $P < 0.0001$). უფრო მეტიც, აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ღრმა იმუნოსუპრესია (CD4 ლიმფოციტების მაჩვენებელი 50-ზე ნაკლები) ტუბერკულოზის არმქონე ავადმყოფებთან შედარებით (33.4% vs. 12.7%, $P < 0.0001$).

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში უფრო ხშირი იყო C ჰეპატიტის კოინფექცია, ღვიძლის ციროზი და ოპორტუნისტული დაავადებები ($P = 0.0011$, 0.0055 და 0.0105 შესაბამისად). ასევე კოინფიცირებული ავადმყოფები გამოირჩეოდნენ წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზის მაღალი სიხშირით (30% vs. 5,3%, $P < 0.0001$).

აივ/შიდსით ავადმყოფების სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ტუბერკულოზის კოინფექციით არსებობის მიხედვით მოცემულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1. აივ/შიდსით ავადმყოფების სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ტუბერკულოზის კონფექციით არსებობის მიხედვით (n=410)

რისკ ფაქტორი	ტუბერკულოზი დადებითი (n=110)	ტუბერკულოზი უარყოფითი (n=300)	სულ (n=410)	P სიდიდე
რაოდენობრივი ცვლადი				
ასაკი (წლები)				
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	42.1 [37.3-48.1]	39.1[33.1-45.1]	40.1[35.0-46.1]	0.0007
CD4 უჯრედების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას				
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	88 [47-200]	295[146-502]	219.5 [95.5-445.0]	<0.0001
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი ვიზიტისას				
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	310227 [47159-738000]	86142 [16200-290000]	105459.5 [22100-384000]	0.0002
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი ვიზიტისას				
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	111 [91-127]	125 [108-140]	122 [102-138]	<0.0001
დაკვირვების პერიოდი				
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	22.5 [3.4-30.9]	27.6 [17.7-34.0]	26.5 [11.6-33.1]	<0.0001
კატეგორიული ცვლადები რაოდენობა (%)				
ასაკი				
>40 წ.	35 (31.8)	158 (52.7)	193 (47.1)	0.0002
<=40 წ.	75 (68.2)	142 (47.3)	217 (52.9)	
CD4 უჯრედების რაოდენობა პირველი კლინიკური ვიზიტისას				
<50 უჯრედი/მმ ³	37 (33.4)	38 (12.7)	75 (18.3)	<0.0001

რისკ ფაქტორი	ტუბერკულოზი დადებითი (n=110)	ტუბერკულოზი უარყოფითი (n=300)	სულ (n=410)	P სიდიდე
50-199 უჯრედი/მმ ³	47 (42.7)	76 (25.3)	123 (30.0)	
200-350 უჯრედი/მმ ³	16 (14.5)	66 (22.0)	82 (20.0)	
>350 უჯრედი/მმ ³	10 (9.1)	120 (40.0)	130 (31.7)	
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი კლინიკური ვიზიტისას				
>= 100,000 ასლი/მლ	68 (71.6)	130 (45.9)	198 (52.4)	<0.0001
<100,000 ასლი/მლ	27 (28.4)	153 (54.1)	180 (47.6)	
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი კლინიკური ვიზიტისას				
<120 გ/ლ	61 (61.6)	114 (40.0)	175 (45.6)	0.0002
>=120 გ/ლ	38 (38.4)	171 (60.0)	209 (54.4)	
სქესი				
მამაკაცი	90 (81.8)	199 (66.3)	289 (70.5)	0.0023
ქალი	20 (18.2)	101 (33.7)	121 (29.5)	
ოჯახური მდგომარეობა				
დაოჯახებული	76 (69.1)	220 (73.3)	296 (72.2)	0.3962
დასაოჯახებელი	34 (30.9)	80 (26.7)	114 (27.8)	
განათლება				
არასრული საშუალო განათლება	45 (40.9)	98 (32.7)	143 (34.9)	0.1212
საშუალო და უმაღლესი განათლება	65 (59.1)	202 (67.3)	267 (65.1)	
დასაქმების სტატუსი				
უმუშევარი	103 (93.6)	278 (92.7)	381 (92.9)	0.7347

რისკ ფაქტორი	ტუბერკულოზი დადებითი (n=110)	ტუბერკულოზი უარყოფითი (n=300)	სულ (n=410)	P სიდიდე
დასაქმებული	7 (6.4)	22 (7.3)	29 (7.1)	
საცხოვრებელი ადგილი				
არაურბანული	67 (60.9)	150 (50.0)	217 (52.9)	0.0502
ურბანული	43 (39.1)	150 (50.0)	192 (47.1)	
თამბაქოს მოხმარება				
კი	74 (67.3)	168 (56.0)	168 (40.9)	0.04
არა	36 (32.7)	132 (44.0)	242 (59.1)	
ალკოჰოლის მოხმარება				
კი	69 (62.7)	145 (48.3)	214 (52.2)	0.0098
არა	41 (37.3)	155 (51.7)	196 (47.8)	
ნარკოტიკების აქტიური მოხმარება				
კი	18 (16.4)	20 (6.7)	38 (9.3)	0.0027
არა	92 (83.6)	280 (93.3)	372 (90.7)	
მეთადონის მოხმარება				
კი	0 (0)	4 (1.3)	4 (0.9)	0.2242
არა	110 (100)	296 (98.7)	406 (99.1)	
შაქრიანი დიაბეტი				
კი	1 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.5)	0.459
არა	109 (99.1)	299 (99.7)	408 (99.5)	
HBV ინფექცია				
კი	72 (65.5)	213 (71.0)	285 (69.5)	0.2804
არა	38 (34.5)	87 (29.0)	125 (30.5)	

რისკ ფაქტორი	ტუბერკულოზი დადებითი (n=110)	ტუბერკულოზი უარყოფითი (n=300)	სულ (n=410)	P სიდიდე
HCV ინფექცია				
კი	71 (64.5)	139 (46.3)	210 (51.2)	0.0011
არა	39 (35.5)	161 (53.7)	200 (48.8)	
ღვიძლის ციროზი				
კი	15 (13.6)	12 (4.0)	27 (6.6)	0.0005
არა	95 (86.4)	288 (96.0)	383 (93.4)	
ნეფროპათია				
კი	0 (0)	3 (1.0)	3 (0.7)	0.2931
არა	110 (100)	297 (99.0)	407 (99.3)	
პატიმრობაში ყოფნა				
კი	17 (15.4)	30 (10.0)	47 (11.5)	0.125
არა	93 (84.6)	270 (90)	363 (88.5)	
აივ/შიდსის გადაცემის გზა				
<i>ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარება</i>	72 (65.5)	139 (46.3)	211 (51.5)	0.0006
<i>სხვა</i>	38 (34.5)	161 (53.7)	199 (48.5)	
გადატანილი ტუბერკულოზი				
კი	33 (30.0)	16 (5.3)	49 (11.9)	<0.0001
არა	77 (70.0)	284 (94.7)	361 (88.1)	
ოპორტუნისტული ინფექციები პირველი კლინიკური ვიზიტისას				
კი	37 (33.6)	64 (21.3)	101 (24.6)	0.0105
არა	73 (66.4)	236 (78.7)	309 (75.4)	

რისკ ფაქტორი	ტუბერკულოზი დადებითი (n=110)	ტუბერკულოზი უარყოფითი (n=300)	სულ (n=410)	P სიდიდე
ართ				
კი	93 (84.5)	178 (59.3)	271 (66.1)	<0.0001
არა	17 (15.5)	122 (40.7)	139 (33.9)	
ართ რეჟიმი				
2 ნრტი+ ანრტი	91 (97.8)	168 (93.8)	259 (95.2)	0.1437
2 ნრტი+ კი	2 (2.2)	11 (6.2)	13 (4.8)	
ტუბერკულოზის ფორმა პირველი კლინიკური ვიზიტისას				
ფილტვგარეშე	23 (21.1)	0(0)	23 (21.1)	
ფილტვის	87 (78.9)	0(0)	87 (78.9)	
ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობა				
მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი	11 (10.2)	0(0)	11 (10.2)	
სენსიტიური ტუბერკულოზი	97 (89.8)	0(0)	97 (89.8)	
სიკვდილი				
კი	40 (36.4)	30 (10.0)	340 (82.9)	<0.0001
არა	70 (63.6)	270 (90.0)	70 (17.1)	

მთლიანი დაკვირვების პერიოდში (776,6 პაციენტი/წელიწადზე) ტუბერკულოზი განუვითარდა ართ-ზე მყოფ 4 ავადმყოფს. **ტუბერკულოზის ინციდენტობის მაჩვენებელმა შეადგინა 5.15/1000 პაციენტი/წელიწადზე (95% CI:1.64-12.42)**. ოთხივე შემთხვევა იყო ფილტვის ტუბერკულოზი, მათ შორის მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი ნანახი იქნა ორ შემთხვევაში. ართ-ს დაწყებიდან ტუბერკულოზის განვითარებამდე საშუალო პერიოდმა შეადგინა 17 თვე (კვარტილთაშორისი ინტერვალი: 7.6 – 19.9 თვე). ოთხივე ავადმყოფს ტუბერკულოზი განუვითარდა ართ-ს დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ.

სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლების შედარება ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ ავადმყოფებში

კვლევაში აღწერეთ და შევადარეთ სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ (n=271) და არანამკურნალებ ავადმყოფებში (n=139). **იხილეთ ცხრილი 2**. ართ-ზე მყოფი ავადმყოფების ასაკი იყო უფრო მაღალი (P=0.0098). ართ უფრო ხშირად ინიშნებოდა იმ ავადმყოფებში, რომლებსაც CD4 ლიმფოციტების მაჩვენებელი ჰქონდათ 350 უჯრედი/მმ³ -ზე ნაკლები (P<0.0001). არანამკურნალებ ავადმყოფებთან შედარებით ართ-ზე მყოფი ავადმყოფები გამოირჩეოდნენ ნარკოტიკების აქტიური მომხმარებლის და B და C ჰეპატიტების მაღალი გავრცელებით (P=0.0793, P=0.0338 და P=0.0003). აგრეთვე, ართ-ზე მყოფ ავადმყოფებში ჭარბობდა წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი და ოპორტუნისიტული ინფექციები (p=0.0057 და P=0.0006). პირველი ვიზიტის დროს ტუბერკულოზი უფრო მეტად გხვდებოდა ართ ჯგუფში (P<0.0001).

ცხრილი 2. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ ავადმყოფებში (n=410)

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=271)	ართ (-) (n=139)	P სიდიდე
რაოდენობრივი ცვლადი			
ასაკი (წლები)			
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	41.1[36.1-47.1]	38.9 [32.0-44.1]	0.0098
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	158 [74-288]	463 [300-590]	<0.0001
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	154500 [47159-537000]	35400 [9755-176487]	0.0043
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
მედიანა (კვარტილთაშორისი ინტერვალი)	121.5 [102-136]	122 [104-139.5]	0.7815
კატეგორიული ცვლადი	რაოდენობა (%)		
ასაკი			
>40 წ.	157 (57.9)	60 (43.1)	0.0046
<=40 წ.	114 (42.1)	79 (56.8)	
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
<50 უჯრედი/მმ ³	58 (21.4)	17 (12.2)	<0.0001
50-199 უჯრედი/მმ ³	111 (40.9)	12 (8.6)	
200-350 უჯრედი/მმ ³	58 (21.4)	24 (17.3)	
>350 უჯრედი/მმ ³	44 (16.2)	86 (61.9)	

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=271)	ართ (-) (n=139)	P სიდიდე
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
>= 100,000 ასლი/მლ	99 (40.1)	81 (63.8)	<0.0001
<100,000 ასლი/მლ	145 (59.4)	46 (36.2)	
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი კლინიკური ვიზიტისას			
<120 გ/ლ	120 (46.8)	55 (42.9)	0.4693
>=120 გ/ლ	136 (53.1)	73 (57.1)	
სქესი			
მამაკაცი	204 (75.3)	85 (61.1)	0.003
ქალი	67 (24.7)	54 (38.9)	
ოჯახური მდგომარეობა			
დაოჯახებული	194 (71.6)	102 (73.4)	0.701
დასაოჯახებელი	77 (28.4)	37 (26.6)	
განათლება			
არასრული საშუალო განათლება	94 (34.7)	49 (35.2)	0.9095
საშუალო და უმაღლესი განათლება	177 (65.3)	90 (64.8)	
დასაქმება			
უმუშევარი	251 (92.6)	130 (93.5)	0.7353
დასაქმებული	20 (7.4)	9 (6.5)	
საცხოვრებელი ადგილი			
არაურბანული	146 (53.9)	71 (51.1)	0.5919
ურბანული	125 (46.1)	68 (48.9)	
თამბაქოს მოხმარება			
კი	164 (60.5)	78 (56.1)	0.391
არა	107 (39.5)	61 (43.9)	
ალკოჰოლის მოხმარება			

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=271)	ართ (-) (n=139)	P სიდიდე
კო	146 (53.9)	68 (48.9)	0.3418
არა	125 (46.1)	71 (51.1)	
ნარკოტიკების აქტიური მოხმარება			
კო	30 (11.1)	8 (5.7)	0.0793
არა	241 (88.9)	131 (94.2)	
მეთადონის მოხმარება			
კო	2 (0.7)	2 (1.4)	0.4948
არა	269 (99.3)	137 (98.6)	
შაქრიანი დიაბეტი			
კო	2 (0.7)	0 (0)	0.3105
არა	269 (99.3)	139 (100.0)	
HBV ინფექცია			
კო	92 (33.9)	33 (23.7)	0.0338
არა	179 (66.1)	106 (76.3)	
HCV ინფექცია			
კო	156 (57.6)	54 (38.8)	0.0003
არა	115 (42.4)	85 (61.1)	
ღვიძლის ციროზი			
კო	19 (7.0)	8 (5.7)	0.6279
არა	252 (92.9)	131 (94.2)	
ნეფროპათია			
კო	0 (0)	3 (2.1)	0.0153
არა	271 (100.0)	136 (97.8)	
პატიმრობაში ყოფნა			
კო	36 (13.3)	11 (7.9)	0.1066
არა	235 (86.7)	128 (92.1)	
აივ/შიდსის გადაცემის გზა			
ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარება	153 (56.5)	58 (41.7)	0.0048

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=271)	ართ (-) (n=139)	P სიდიდე
<i>სხვა</i>	118 (43.5)	81 (58.3)	
წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი			
<i>კი</i>	41 (15.1)	8 (5.8)	0.0057
<i>არა</i>	230 (84.9)	131 (94.2)	
ტუბერკულოზი პირველი ვიზიტისას			
<i>კი</i>	93 (34.3)	17 (12.2)	<0.0001
<i>არა</i>	178 (65.7)	122 (87.8)	
ოპორტუნისტული ინფექციები პირველი ვიზიტისას			
<i>კი</i>	81 (29.9)	20 (14.4)	0.0006
<i>არა</i>	190 (70.1)	119 (85.6)	
ტუბერკულოზის ფორმა პირველი ვიზიტისას (n=110)			
<i>ფილტვგარე</i>	19 (19.6)	4 (23.5)	0.7087
<i>ფილტვის</i>	78 (80.4)	13 (76.5)	
ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობა			
<i>მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი</i>	11 (11.3)	2 (12.5)	0.8933
<i>სენსიტიური ტუბერკულოზი</i>	86 (88.7)	14 (87.5)	
სიკვდილი			
<i>კი</i>	43 (15.9)	27 (19.4)	0.3654
<i>არა</i>	228 (84.1)	112 (80.6)	

აივ/შიდსით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ანალიზი

სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ბივარიაციულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სიკვდილობა უფრო მაღალი იყო არა ართ ნამკურნალებ აივ/შიდსით ავადმყოფებში ართ-ზე მყოფ ავადმყოფებთან შედარებით, თუმცა ეს გასხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR=1.28, 95% CI=0.75-2.17, p=0.3654). სიკვდილობა უფრო მაღალი იყო მამაკაცებში ქალებთან შედარებით (OR=2.56, 95% CI=1.29-5.08, P=0.0055) და ასევე 40 წელზე მეტი ასაკის მქონე ავადმყოფებში (OR=2.21, 95% CI=1.28-3.82, p=0.0046).

სიკვდილობის მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებოდნენ დაბალი CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის (<50 უჯრედი/მმ³ და 50-200 უჯრედი/მმ³) და დაბალი ჰემოგლობინის მაჩვენებლის მქონე ავადმყოფები (OR=13.34, 95% CI= 5.71-31.1, p<0.0001, OR=3.14, 95% CI= 1.33-7.39, p=0.0088 და OR=3.69, 95% CI=1.89-6.85, p<0.0001 შესაბამისად).

სიკვდილობის მაღალ რისკს ასევე განაპირობებდა მაღალი აივ ვირუსული დატვირთვა (OR=3.34, 95% CI=1.76- 6.36, p=0.0002 შესაბამისად).

სიკვდილობა ასევე კორელირებდა ინტრავენური ნარკოტიკების აქტიურ მოხმარებასთან, C ჰეპატიტის კოინფექციასთან და ღვიძლის ციროზთან (OR=2.49, 95% CI=1.19-5.23, p=0.0127; OR=1.65, 95% CI=0.97-2.79, p=0.0609 და OR=6.29, CI=2.91-14.08, p<0.0001 შესაბამისად). სიკვდილობა ასევე მაღალი იყო ინტრავენური ნარკოტიკების გზით დაინფიცირებულ აივ/შიდსით ავადმყოფებში (OR=2.19, 95% CI=1.27-3.77, P=0.0045).

პირველი კლინიკური ვიზიტისას ტუბერკულოზის და ოპორტუნისტული ინფექციების არსებობა კორელირებდა სიკვდილობის მომატებულ რისკთან (OR=5.14, 95% CI=2.99-8.83, P<0.0001 და OR=7.74, CI=4.43-13.53, P<0.0001). პარადოქსული დამოკიდებულება აღინიშნა მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის არსებობასა და სიკვდილობას შორის, კერძოდ მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით ავადმყოფებს სიკვდილობის უფრო დაბალი რისკი აღმოაჩნდათ სენსიტიური ტუბერკულოზით ავადმყოფებთან

შედარებით (OR=0.31, 95% CI=0.06-1.47, P=0.1247). წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზის მქონე ავადმყოფები გადარჩენის უფრო მაღალი მაჩვენებლით გამოირჩეოდნენ, თუმცა ეს კორელაცია არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR=0.65, CI=0.26-1.59, p=0.339. *იხილეთ ცხრილი 3.*

ცხრილი 3. აივ/შიდსით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ბივარიაციული ანალიზი (n=410)

რისკ-ფაქტორი	OR*	95% CI*	P სიდიდე
რაოდენობრივი ცვლადი			
ასაკი (წლები)			
საშუალო	1.04	1.01, 1.07	0.0053
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას			
საშუალო	0.99	0.99, 0.996	<0.0001
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი ვიზიტისას			
საშუალო	1	1.0, 1.0	0.1416
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი ვიზიტისას			
საშუალო	0.96	0.94, 0.97	<0.0001
კატეგორიული ცვლადი			
ასაკი			
>40 წ.	2.21	1.28, 3.82	0.0046
<=40 წ.	ref		
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას			
<50 უჯრედი/მმ ³	13.34	5.7, 31.1	<0.0001
50-199 უჯრედი/მმ ³	3.14	1.33, 7.39	0.0088
200-350 უჯრედი/მმ ³	1.2	0.40, 3.60	0.7401
>350 უჯრედი/მმ ³	ref.		
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი ვიზიტისას			
>= 100,000 ასლი/მლ	3.34	1.76, 6.36	0.0002
<100,000 ასლი/მლ	ref		
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი ვიზიტისას			
<120 გ/ლ	3.69	1.89, 6.85	<0.0001
>=120 გ/ლ	ref		

რისკ-ფაქტორი	OR*	95% CI*	P სიდიდე
სქესი			
მამაკაცი	2.56	1.29, 5.08	0.0055
ქალი	ref.		
ოჯახური მდგომარეობა			
დაოჯახებული	1.39	0.77, 2.33	0.3008
დასაოჯახებელი	ref.		
განათლება			
არასრული საშუალო განათლება	0.89	0.52, 1.55	0.6969
საშუალო და უმაღლესი განათლება	ref.		
დასაქმების სტატუსი			
უმუშევარი	2.93	0.68, 12.62	0.1313
დასაქმებული	ref.		
საცხოვრებელი ადგილი			
არაურბანული	1.03	0.59, 1.68	0.9898
ურბანული	ref.		
თამბაქოს მოხმარება			
კი	1.18	0.70, 1.98	0.5366
არა	ref.		
ალკოჰოლის მოხმარება			
კი	1.11	0.66, 1.85	0.7009
არა	ref.		
ინტრავენური ნარკოტიკების აქტიური მოხმარება			
კი	2.49	1.19, 5.23	0.0127
არა	ref.		
მეთადონის მოხმარება			
კი	1.63	0.17, 15.88	0.6724
არა	ref.		
შაქრიანი დიაბეტი			
კი	0.96	0.05, 20.22	0.5206
არა	ref.		
HBV ინფექცია			
კი	0.69	0.38, 1.24	0.2164
არა	ref.		
HCV ინფექცია			
კი	1.65	0.97, 2.79	0.0609
არა	ref.		
ღვიძლის ციროზი			
კი	6.29	2.91, 14.08	<0.0001
არა	ref.		
ნეფროპათია			

რისკ-ფაქტორი	OR*	95% CI*	P სიდიდე
<i>კი</i>	9.97	0.89, 111.51	0.0221
<i>არა</i>	ref		
პატიმრობაში ყოფნა			
<i>კი</i>	1.36	0.64, 2.89	0.4163
<i>არა</i>	ref		
აივშიდსის გადაცემის გზა			
<i>ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარება</i>	2.19	1.27, 3.77	0.0045
<i>სხვა</i>	ref.		
გადატანილი ტუბერკულოზი			
<i>კი</i>	0.65	0.26, 1.59	0.339
<i>არა</i>	ref		
ტუბერკულოზი პირველი ვიზიტისას			
<i>კი</i>	5.14	2.99, 8.83	<0.0001
<i>არა</i>	ref		
ოპორტუნისტული ინფექციები პირველი ვიზიტისას			
<i>კი</i>	7.74	4.43, 13.53	<0.0001
<i>არა</i>	ref		
ართ			
<i>კი</i>	ref		
<i>არა</i>	1.28	0.75, 2.17	0.3654
ართ რეჟიმი (n=271)			
<i>2 ნრტი+ ანრტი</i>			
<i>2 ნრტი+ კი</i>			
ტუბერკულოზის ფორმა პირველი ვიზიტისას (n=110)			
<i>ფილტვგარე</i>	0.77	0.29, 2.06	0.6023
<i>ფილტვის</i>	ref.		
ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობა			
<i>მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი</i>	0.31	0.06, 1.47	0.1247
<i>მედიკამენტების მიმართ სენსიტიური ტუბერკულოზი</i>	ref		
<p><i>შენიშვნა:</i> OR: შანსების თანაფარდობა 95% CI: სარწმუნოობის ინტერვალი</p>			

**სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული
მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ და არა ართ ნამკურნალებ აივ/შიდსის და
ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში**

როგორც აღვნიშნეთ, კვლევაში ჩართული აივ/შიდსით ავადმყოფების 26.8% (110 ავადმყოფი) კოინფიცირებული იყო ტუბერკულოზით. წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი დაფიქსირდა 22 (30%) ავადმყოფში. ტუბერკულოზის მკურნალობის პერიოდში ართ ჩაუტარდა 93 აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფს. ავადმყოფებზე დაკვირვების პერიოდის მედიანა შეადგენდა 22.5 თვეს.

იხილეთ ცხრილი 4.

დროის მედიანა ავადმყოფის პირველ კლინიკურ ვიზიტსა და ართ-ს დაწყებას შორის შეადგენდა 1.5 თვეს (კვარტილთაშორისი ინტერვალი 0.6 – 5.3 თვე). აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებს, რომელთაც CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა ჰქონდათ 200 უჯრედი/მმ³ -ზე დაბალი, ართ დაენიშნათ გაცილებით მოკლე დროში (2.9 თვე vs 10.4 თვე, $P<0.0001$). აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების თითქმის 77%-ს პირველი კლინიკური ვიზიტის დროს შორსწასული აივ/შიდსი აღენიშნებოდათ.

ართ-ზე მყოფ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში **სიკვდილობამ შეადგინა 28%, ხოლო არანამკურნალებ ავადმყოფებში - 82% ($P<0.0001$).** ტუბერკულოზის დიაგნოზის დადასტურებიდან სიკვდილამდე დროის მედიანამ შეადგინა 3.6 თვე (კვარტილთაშორისი ინტერვალი: 1.3 – 5.8 თვე).

CD4 ლიმფოციტების საშუალო რაოდენობა უფრო დაბალი იყო ართ მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში, არანამკურნალებ ავადმყოფებთან შედარებით (134.4 უჯრედი/მმ³ და 297.1 უჯრედი/მმ³, $P=0.0029$). ასევე ართ ჯგუფში მყოფი ავადმყოფები გამოირჩეოდნენ ანემიით ($P=0.0127$) და B და C ჰეპატიტებით კოინფექციის მაღალი სიხშირით ($P=0.0325$ and $P=0.0292$).

ცხრილი 4. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები ართ-ზე მყოფ და არანამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში (n=110)

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=93)	ართ (-) (n=17)	P სიდიდე
ასაკი, >40 წ.	47 (50.5)	7 (41.2)	0.4798
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას, უჯრედი/მმ ³ საშუალო (მედიანა) [კვარტილთაშორისი ინტერვალი]	134 (88) [47-190]	297 (141) [18-343]	0.0029
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას, უჯრედი/მმ ³			
<50	30 (32.3)	7 (41.2)	0.2848
50-199	43 (46.2)	4 (23.5)	
200-350	13 (13.9)	3 (17.6)	
>350	7 (7.6)	3 (17.7)	
აივ ვირუსული დატვირთვა >= 100,000 უჯრედი/მმ ³	59 (71.8)	9 (64.3)	0.5146
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი ვიზიტისას, <120 გ/ლ	56 (49.5)	14 (82.3)	0.0127
მამაკაცი/სქესი	78 (83.9)	12 (70.6)	0.1937
უმუშევრობა	87 (93.5)	16 (94.1)	0.9299
თამბაქოს მოხმარება	64 (68.8)	10 (58.8)	0.4194
ალკოჰოლის მოხმარება	58 (62.4)	11 (64.7)	0.8544
ინტრავენური ნარკოტიკების აქტიური მოხმარება	15 (16.1)	3 (17.6)	0.8769
HBV ინფექცია	36 (38.7)	2 (11.8)	0.0325
HCV ინფექცია	64 (68.8)	7 (41.2)	0.029
ღვიძლის ციროზი	13 (13.9)	2 (11.8)	0.8077

რისკის ფაქტორი	ართ (+) (n=93)	ართ (-) (n=17)	P სიდიდე
პატიმრობაში ყოფნა	17 (18.3)	0 (0)	0.0563*
ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარება, აივ/შიდსის და გადაცემის გზა	62 (66.7)	10 (58.8)	0.5336
წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი	28 (30.1)	5 (29.4)	0.9543
ოპორტუნისტული ინფექციები პირველი ვიზიტისას	31 (33.3)	6 (35.3)	0.8755
ფილტვის ტუბერკულოზი, ტუბერკულოზის ფორმა პირველი ვიზიტისას	19 (20.7)	4 (23.5)	0.7903
მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი/ ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობა	9 (9.8)	2 (12.5)	0.7413
სიკვდილი	26 (27.9)	14 (82.3)	<0.0001

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ანალიზი

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობის რისკ-ფაქტორების ბივარიაციულმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ სიკვდილობა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო იმ ავადმყოფებში, რომლებიც არ იმყოფებოდნენ ართ-ზე ($P < 0.0001$); სიკვდილობის მომატებული რისკი კორელირებდა CD4 ლიმფოციტების დაბალ რაოდენობასთან ($P < 0.0434$), ანემიის არსებობასთან ($P < 0.003$), ინტრავენური ნარკოტიკების აქტიურ მოხმარებასთან ($P < 0.1905$), ღვიძლის ციროზთან ($P < 0.009$), წარსულში გადატანილ ტუბერკულოზთან ($P < 0.0026$) და ოპორტუნისტული ინფექციების არსებობასთან ($P < 0.0016$). *იხილეთ ცხრილი 5*

ცხრილი 5. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორების ბივარიაციული ანალიზი (n=110)

რისკის ფაქტორი	სიკვდილი (+) (n=40)	სიკვდილი (-) (n=70)	P სიდიდე
ასაკი, >=40 წ.	18 (45.0)	36 (51.4)	0.5184
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი კლინიკური ვიზიტისას, უჯრედი/მმ ³			
<50	20 (50.0)	17 (24.3)	0.0434
50-199	14 (35.0)	33 (47.1)	
200-350	3 (7.5)	13 (17.6)	
>350	3 (7.5)	7 (10.0)	
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი კლინიკური ვიზიტისას >= 100,000 უჯრედი/მმ ³	25 (78.1)	43 (68.2)	0.3159
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი კლინიკური ვიზიტისას , <120 გ/ლ	31 (77.5)	29 (41.4)	0.0003
მამაკაცი/სქესი	34 (85.0)	56 (80.0)	0.515
უმუშევრობა	40 (100.0)	63 (90.0)	0.5814
არაურბანული, საცხოვრებელი ადგილი	23 (57.5)	44 (62.8)	0.4555
თამბაქოს მოხმარება	24 (60.0)	50 (71.4)	0.2212
ალკოჰოლის მოხმარება	25 (62.5)	44 (62.9)	0.9704
ინტრავენური ნარკოტიკების აქტიური მოხმარება	9 (22.5)	9 (12.9)	0.1905
HBV ინფექცია	10 (25.0)	28 (40.0)	0.1131
HCV ინფექცია	26 (65.0)	45 (64.3)	0.9402
ღვიძლის ციროზი	10 (25.0)	5 (7.1)	0.009
პათიმრობაში ყოფნა	7 (17.5)	10 (14.3)	0.6552
ინტრავენური ნარკოტიკების მოხმარება, აივ/შიდსის და გადაცემის გზა	29 (72.5)	43 (61.4)	0.2423
წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი	5 (12.5)	28 (40.0)	0.0026

რისკის ფაქტორი	სიკვდილი (+) (n=40)	სიკვდილი (-) (n=70)	P სიდიდე
ოპორტუნისტული ინფექციები პირველი ვიზიტისას	21 (52.5)	16 (22.9)	0.0016
ართ (-)	14 (35.0)	3 (4.3)	<0.0001
ართ რეჟიმი (n=93)			
2 ნრტი+ ანრტი	26 (100.0)	65 (97.0)	0.3754
2 ნრტი+ პი	0 (0)	2 (3.0)	
ფილტვის ტუბერკულოზი, ტუბერკულოზის ფორმა პირველი ვიზიტისას	32 (82.1)	54 (77.1)	0.549
მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი/ ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მგრძობელობა	2 (5.3)	9 (12.9)	0.2276

ტუბერკულოზის დეტერმინანტები აივ/შიდსით ავადმყოფებში

ავადმყოფის პირველი ვიზიტისას CD4 ლიმფოციტების დაბალი რაოდენობა ტუბერკულოზის მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს წარმოადგენდა. კერძოდ, 350 უჯრედი/მმ³ და მეტი CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის მქონე ავადმყოფებთან შედარებით, 50 უჯრედი/მმ³-ზე ნაკლები CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის კატეგორიაში ტუბერკულოზის რისკი 6-ჯერ მაღალი იყო (AOR)=5.68 [CI:2.24-14.38], 50-200 უჯრედი/მმ³ ნაკლები CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის კატეგორიაში 4-ჯერ მაღალი (AOR=4.41 [CI:1.97-9.88]), ხოლო 200-350 უჯრედი/მმ³ CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის კატეგორიაში - თითქმის 3-ჯერ მაღალი (AOR=2.96 [CI:1.19-7.29]). ტუბერკულოზის რისკ-ფაქტორებს ასევე წარმოადგენდა ჰემოგლობინის მაჩვენებელი 120 გ/ლ-ზე ნაკლები (AOR=2.28, [CI:1.29-4.05]), ღვიძლის ციროზი (AOR=3.58 [CI:1.39-9.17]) და წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი (AOR=7.1 [CI:3.3-14.3]). *იხილეთ ცხრილი 6.*

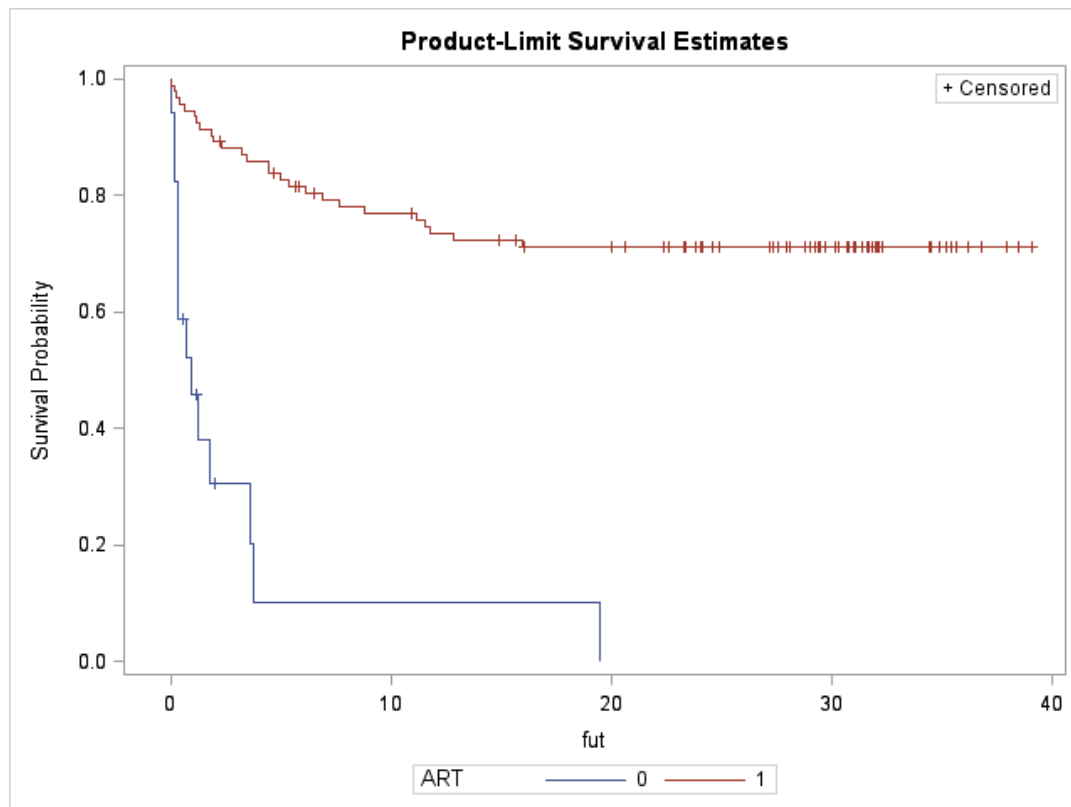
ცხრილი 6. ტუბერკულოზთან დაკავშირებული დეტერმინანტები აივ/შიდსით
ავადმყოფებში საქართველოში, 2008-2009 წწ.

დეტერმინანტები	AOR (95% CI)
CD4 ლიმფოციტები პირველ ვიზიტზე, უჯრედი/მმ ³	
<50	5.68 (2.24-14.38)*
50-199	4.41 (1.97-9.88)*
200-350	2.96 (1.19-7.29)*
>350	1
აივ ვირუსული დატვირთვა პირველი კლინიკური ვიზიტისას >= 100,000 ასლი/მლ	1.82 (1.00-3.29)*
ჰემოგლობინი პირველ ვიზიტზე <120 გ/ლ	2.28 (1.29-4.05)*
ღვიძლის ციროზი	3.58 (1.39-9.17)*
წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი	7.1 (3.4-14.3)*
შენიშვნა: CI = სარწმუნოების ინტერვალი; AOR = შესწორებული შანსების თანაფარდობა.	

ართ მკურნალობაზე მყოფი და არანამკურნალები აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების გადარჩენის მაჩვენებლები შედარდა კაპლან-მაიერის მეთოდით. იხილეთ **დიაგრამა 9**. ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან გადარჩენის მაჩვენებლები დაკვირვების პირველ, მეორე და მესამე წელიწადს შეადგენდა 77%-ს, 75%-ს და 75%-ს ართ-ზე მყოფ ავადმყოფებში და 15%-ს, 0%-ს და 0%-ს არანამკურნალებ ავადმყოფებში. ეს განსხვავება იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (Long-rank test, $P < 0.0001$).

დიაგრამა 9. ართ-ზე მყოფ და ართ არა ნამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში გადარჩენის მაჩვენებლები

ლაუნჯი



დაკვირვების პერიოდი

- ართ მკურნალობაზე ავადმყოფები
- არა ართ ნამკურნალები ავადმყოფები

შენიშვნა: ართ: ანტირეტროვირუსული თერაპია; დაკვირვების დრო მოცემულია თვეებში.

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული ფაქტორები შეფასებულ იქნა კოქსის (Cox) რეგრესიული მოდელის მეშვეობით.

მულტივარიაციულ რეგრესიულ მოდელში შეყვანილ იქნა ყველა ის თავისუფალი ცვლადი, რომლებიც სარწმუნოდ კორელირებდა ართ-სთან და სიკვდილობასთან ბივარიაციული ანალიზში. მულტივარიაციული ანალიზის მიხედვით იმ ავადმყოფებს,

რომლებიც არ იმყოფებოდნენ ართ-ზე თითქმის რვაჯერ მაღალი სიკვდილობის რისკი აღმოაჩნდათ, ართ-ზე მყოფ ავადმყოფებთან შედარებით (HR=7.7, [CI:3.4-17.7]). *იხილეთ ცხრილი 7.*

ცხრილი 7. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული ფაქტორები შეფასებული კოქსის (Cox) რეგრესიული მოდელის მეშვეობით. (n=110)

რისკ-ფაქტორი	შესწორებული HR (95% CI)
ართ (-)	7.71 (3.36-17.68)*
ასაკი, წლებში (რაოდენობრივი ცვლადი)	0.98 (0.94-1.02)
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი ვიზიტისას, უჯრედი/მმ ³	
<50	0.93 (0.23-3.72)
50-199	0.71 (0.18-2.78)
200-350	0.26 (0.04-1.54)
>350	1
ჰემოგლობინის მაჩვენებელი პირველი ვიზიტისას, <111 გ/ლ	2.61 (0.98-6.91)
მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი, ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტებისადმი მგრძობელობა	0.45 (0.10-2.00)

კოჰორტაზე დაკვირვების პერიოდის (22,5 თვე) მანძილზე აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებს, რომლებსაც ართ დაენიშნა ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან 2 თვეზე მეტი დროის შუალედში, სიკვდილობის 2.6 ჯერ მეტი რისკი ჰქონდათ იმ ავადმყოფებთან შედარებით, რომლებსაც ართ დაეწყო ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან 2 თვეზე ნაკლებ დროის შუალედში (HR: 2.64 [CI: 1.03, 6.75] P=0.0425). ართ-ს დაწყების უფრო მაღალი სარგებელი გამოვლინდა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში,

რომლებმაც ართ დაიწყეს ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან 6 თვეზე ნაკლებ პერიოდში, იმ ჯგუფთან შედარებით, რომელსაც ართ დაენიშნა ტუბერკულოზის დიაგნოზის დადასტურებიდან 6 თვეზე მეტი დროის შუალედში.

ცხრილი 8. სიკვდილობა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან ართ-ს დაწყების დროის შუალედის მიხედვით.

(n-110)

დროის შუალედი ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან ართ-ს დაწყებამდე	სიკვდილობის მაჩვენებელი	HR	95% CI	P სიდიდე
>2 თვე vs <2 თვე	34.8% (16/46) vs 15% (6/40)	2.64	1.03, 6.75	0.0425
>4 თვე vs <4 თვე	32.2% (19/59) vs 11.1% (3/27)	3.25	0.96, 10.99	0.0578
>6 თვე vs <6 თვე	32.3% (21/65) vs 4.8 (1/21)	7.93	1.07, 58.97	0.0431

ტუბერკულოზის ინციდენტობა პეგილირებული და ინტერფერონითა და რიბავირინით მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში

კვლევაში ჩართული იქნა ასევე 2011 წლის 1 დეკემბრიდან 2015 წლის 31 მაისამდე საქართველოში აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით 420 ავადმყოფი, რომლებსაც ჩაუტარდათ C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობა პეგილირებული და ინტერფერონითა და რიბავირინით. მათგან ტუბერკულოზი განვითარდა 6 პაციენტში. აღსანიშნავია, რომ ექვსივე პაციენტი იმყოფებოდა ართ-ზე და ქრონიკული C ჰეპატიტის მკურნალობის დაწყებისას აღნიშნული ავადმყოფების აივ რნმ-ის რაოდენობა სისხლში იყო <34 ასლი/მლ და CD4 უჯრედების აბსოლუტური

რიცხვი $>350/\text{მმ}^3$. ქრონიკული C ჰეპატიტის მკურნალობის დაწყებისას 420-ვე პაციენტში გამოირიცხა ოპორტუნისტული ინფექციების არსებობა.

ტუბერკულოზით გართულების მქონე 6 ავადმყოფიდან 3 ავადმყოფს ქრონიკული C ჰეპატიტის მკურნალობის დაწყებამდე რამოდენიმე წლით ადრე ჰქონდა გაკეთებული ტუბერკულოზის კანის ტესტი და შესაბამისად ჩატარებული იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობის სრული კურსი, 2 ავადმყოფში არ იყო ჩატარებული ტუბერკულოზის კანის ტესტი, ხოლო 1 ავადმყოფს ანამნეზში აღენიშნებოდა აქტიური ტუბერკულოზის ეპიზოდი და შესაბამისად ჩატარებული ჰქონდა ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის კურსი, რომელიც დასრულდა C ჰეპატიტის მკურნალობის დაწყებამდე 1 წლით ადრე.

ექვსივე ავადმყოფში ტუბერკულოზის დიაგნოზი დაისვა C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის პერიოდში. შესაბამისად, ყველა ავადმყოფს შეუწყდა ქრონიკული C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობა. ტუბერკულოზის ინსიდენტობამ შეადგინდა 1.4 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI=0.58-2.97).

ინციდენტური ტუბერკულოზის შემთხვევებიდან 4 ავადმყოფს ტუბერკულოზი განუვითარდა C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან 12 კვირის ფარგლებში, ხოლო დანარჩენ 2 ავადმყოფს - მკურნალობის დაწყებიდან 24 კვირის შემდეგ. ტუბერკულოზის განვითარებისთანავე ყველა ავადმყოფში შეწყდა პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით ანტივირუსული მკურნალობა. მყარი ვირუსული პასუხი ვერ იქნა მიღწეული იმ ორ ავადმყოფში, რომლებსაც ტუბერკულოზი განუვითარდა ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებიდან 24 კვირის შემდეგ. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში, რომლებსაც ტუბერკულოზი განუვითარდათ C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში მოცემულია ცხრილში 9:

ცხრილი 9. სოციო-დემოგრაფიული, კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლები აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში, რომლებსაც ტუბერკულოზი განუვითარდათ C ჰეპატიტის პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში (N=6).

ცვლადი	ავადმყოფი					
	1	2	3	4	5	6
სქესი	მამაკაცი	მამაკაცი	ქალი	მამაკაცი	მამაკაცი	მამაკაცი
ასაკი, წ.	38	41	37	30	40	39
აივ გადაცემის გზა	ნარკოტიკის ინექციური მოხმარება	ნარკოტიკის ინექციური მოხმარება	ჰეტეროსექსუალური	ნარკოტიკის ინექციური მოხმარება	ნარკოტიკის ინექციური მოხმარება	ნარკოტიკის ინექციური მოხმარება
აივ/შიდსის სტადია C ჰეპატიტის მკურნალობის დაწყებამდე	II	I	II	II	I	II
აივ რნმ პირველი კლინიკური ვიზიტისას, ასლი/მლ.	<34	<34	<34	<34	<34	<34
CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა პირველი კლინიკური ვიზიტისას უჯრედი/მმ ³	431	513	356	457	516	497
არვ კომბინაცია	TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/RTG	TDF/FTC/LPV/RTV	TDF/FTC/EFV	ABC/3TC/EFV	TDF/FTC/EFV
C ჰეპატიტის ანტივირუსული	პეგ. ინტერფერონ	პეგ. ინტერფერონი/	პეგ. ინტერფერონი/	პეგ. ინტერფერონი/	პეგ. ინტერფერონი/	პეგ. ინტერფერონი/

<i>კომბინაცია</i>	ი/რიბავირინი	რიბავირინი	რიბავირინი	რიბავირინი	რიბავირინი	რიბავირინი
<i>HCV გენოტიპი</i>	3a	1b	2a/2c	1b	1b	3a
<i>წარსულში გადატანილი ტუბერკულოზი</i>	უცნობია	უცნობია	უცნობია	უცნობია	2009 წ.	უცნობია
<i>ტუბერკულოზის კანის ტესტი წარსულში</i>	დადებითი	დადებითი	უცნობია	დადებითი	არ ჩატარებია	არ ჩატარებია
<i>ლატენტური ტუბერკულოზი</i>	იზონიაზიდით თ 6 თვიანი მკურნალობა	იზონიაზიდით 6 თვიანი მკურნალობა	არა	იზონიაზიდით 6 თვიანი მკურნალობა	არა	არა
<i>HCV მკურნალობის ხანგრძლივობა ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმისას</i>	8	27	4	25	7	10
<i>ტუბერკულოზის ლოკალიზაცია</i>	ფილტვის	ფილტვის	ფილტვის	ფილტვის	ლიმფური კვანძების	ფილტვის
<i>მიკრობიოლოგიური დიაგნოზი</i>	დადებითი ტესტი GeneXpert-ზე	ნაცხ-დადებითი და კულტურა-დადებითი	ნაცხ-დადებითი და კულტურა-დადებითი	დადებითი ტესტი GeneXpert-ზე	ნაცხ-დადებითი და კულტურა-დადებითი	კულტურა-დადებითი
<i>მყარი ვირუსული პასუხი</i>	არ ჩატარებულა	არა	არ ჩატარებულა	არა	არ ჩატარებულა	არ ჩატარებულა

შენიშვნა: HCV- C ჰეპატიტის ვირუსი; TDF-ტენოფოვირი; FTC- ემტრიციტაბინი; EFV- ეფავირენზი; RTG- რალტეგრავირი; LPV- ლოპინავირი; RTV-რიტონავირი; ABC- აბაკავირი; 3TC-ლამივუდინი

განხილვა

ჩვენს მიერ პირველად საქართველოში შესწავლილ იქნა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობასთან დაკავშირებული რისკის ფაქტორები, აქტიური ტუბერკულოზის დეტერმინანტები და გადარჩენის მაჩვენებლები. დადგინდა კონფიცირებულ ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან ართ-ს დაწყების ოპტიმალური დრო. კვლევამ ასევე საშუალება მოგვცა შეგვესწავლა პეგილირებული ინტერფერონით და რიბავირინით C ჰეპატიტის მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კონფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის შემთხვევების მახასიათებლები, კლინიკური გამოსავლები და C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში შეგვეფასებინა ტუბერკულოზის ინციდენტობა.

საკვლევი პოპულაციის თითქმის მესამედს პირველი კლინიკური ვიზიტისას აღნიშნებოდა აქტიური ტუბერკულოზი და/ან სხვა ოპორტუნისტული ინფექციები. განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია, რომ აივ/შიდსის დიაგნოზის დასმის მომენტში აივ/შიდსით ავადმყოფების თითქმის ნახევარს უკვე გამოხატული ჰქონდა შორსწასული აივ ინფექცია. ქვეყანაში ტუბერკულოზის მაღალი ტვირთის გათვალისწინებით, საკვლევ პოპულაციაში ტუბერკულოზით კონფექციის მაღალი სიხშირე ლოგიკური იყო³⁶.

კვლევის შედეგებმა ცხადყო, რომ **CD4 ლიმფოციტების დაბალი მაჩვენებელი და მაღალი აივ ვირუსული დატვირთვა ტუბერკულოზის განვითარების მნიშვნელოვან კლინიკური მარკერებს წარმოადგენდა.** ეს შედეგები ეთანხმება სამხრეთ აფრიკაში ჩატარებულ შრომას^{64, 65}, რომელშიც ნაჩვენებია იყო, რომ მაღალი CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის მქონე აივ/შიდსით ავადმყოფებს ტუბერკულოზი ნაკლებად ემართებოდათ.

საშუალოზე დაბალი განათლების დონის, არაურბანულ რეგიონებში მცხოვრებ და შესაბამისად დაბალი სოციო-ეკონომიკური მდგომარეობის მქონე აივ/შიდსით ავადმყოფებში მაღალი იყო აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი. კანადაში ჩატარებულმა კვლევამ იმიგრანტებს შორის აჩვენა, რომ დაბალი სოციო-ეკონომიკური სტატუსი ტუბერკულოზის განვითარების დამოუკიდებელ რისკის ფაქტორს წარმოადგენდა⁶⁶.

ჩვენი კვლევის მიხედვით ქალებთან შედარებით მამაკაცები ტუბერკულოზის განვითარების უფრო მაღალი რისკით გამოირჩეოდნენ, რაც დასტურდება სხვა კვლევებითაც⁶⁷. აღნიშნული კორელაცია შეიძლება განპირობებული იყოს ქალებთან შედარებით მამაკაცებში მავნე ჩვევების (თამბაქოს, ალკოჰოლის და ნარკოტიკების მოხმარება) მაღალი სიხშირით და ასევე ზოგიერთი გენეტიკური ფაქტორით^{68, 69}.

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში მაღალი იყო C ჰეპატიტის და ღვიძლის ციროზის გავრცელება. 2008 წელს საქართველოში ჩატარებულმა კვლევამ დაადასტურა აივ/შიდსით ავადმყოფებში C ჰეპატიტის მაღალი გავრცელება³⁹.

კვლევის შედეგმა აჩვენა ართ-ზე მყოფ აივ/შიდსით ავადმყოფებში მაღალი სიკვდილობა, რომელიც დაფიქსირდა ართ-ს დაწყებიდან პირველ ოთხ თვეში. ეს აისხნება იმით, რომ ავადმყოფთა უმრავლესობას (68%) აივ/შიდსის დიაგნოზის დასმის მომენტში უკვე იმუნოდეფიციტი (CD4 ლიმფოციტების რიცხვი <350 უჯრედი/მმ³) ჰქონდათ, რაც მიუთითებს საქართველოში აივ/შიდსის გვიანი გამოვლენის მაღალ სიხშირეზე. ართ-ს პირველ თვეებში აივ/შიდსით ავადმყოფების მაღალი სიკვდილობა საჭიროს ხდის აივ/შიდსის ადრეული გამოვლენის აუცილებლობასა და დროული ართ-ს დაწყებაზე.

საქართველოში მოქმედი აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის ეროვნული პროგრამები სრულად იზიარებენ ჯანმო-ს უახლეს რეკომენდაციებს. 2006 წლიდან დანერგულია

აღნიშნული პროგრამების წარმატებული კოლაბორაციული აქტივობები, რაც უზრუნველყოფს აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებისთვის ანტირეტროვირუსული და ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტებით უნივერსალურ ხელმისაწვდომობას⁷⁰.

ამ პროგრამების წარმატებული განხორციელების მიუხედავად, საჭიროა იმ მექანიზმების გაძლიერება, რომლებიც უზრუნველყოფენ ტუბერკულოზის და აივ/შიდსის დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და მოვლის სერვისების ინტეგრირებულ მიწოდებას, რაც უზრუნველყოფს აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის ადრეულ გამოვლენას და შესაბამისად ავადობის და სიკვდილობის შემცირებას⁷¹.

შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებში ჩატარებულმა არაერთმა ობსერვაციულმა კვლევამ დაადასტურა აივ/შიდსით ავადმყოფებში სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებლები⁷². კერძოდ, აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში ტუბერკულოზით გამოწვეული ლეტალობის მაჩვენებელი 16-35%-მდე მერყეობდა, მაშინ როდესაც აივ ნეგატიურ პირებში ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 0-4% იყო^{73, 74}.

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმის მომენტში CD4 ლიმფოციტების დაბალი რიცხვი სიკვდილობის მნიშვნელოვან პრედიქტორს წარმოადგენდა⁷⁵. ართ-ს დანიშვნა კი განაპირობებდა სიკვდილობის დრამატულ (95%-მდე) შემცირებას^{76,77,78, 79}.

ამის მიუხედავად ჯერ-ჯერობით მსოფლიოში აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის ერთდროული მკურნალობის გამოსავლების შესახებ მონაცემები მწირია^{80,81,82}.

წარმოდგენილი კვლევით პირველად საქართველოში დადასტურდა **ართ-ზე მყოფ აივ/შიდსით ავადმყოფებში გადარჩენის მაჩვენებლების გაუმჯობესება**. კერძოდ, მიღებული იქნა სიკვდილობის თვალსაზრისით სარწმუნო განსხვავება არა ართ ნამკურნალებ ავადმყოფებსა და ართ-ზე მყოფ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის

კოინფექციით ავადმყოფებს შორის. არა ართ ნამკურნალები კოინფიცირებული ავადმყოფების უმრავლესობა კვდებოდა ტუბერკულოზის მკურნალობის პერიოდში. აქედან გამომდინარე ართ-ს დროული დაწყება უმნიშვნელოვანესი პირობაა აღნიშნულ პოპულაციაში გადარჩენის მაჩვენებლების გაუმჯობესების თვალსაზრისით.

მულტივარიაციული რეგრესიის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ართ-ზე მყოფ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებთან შედარებით არანამკურნალებ ავადმყოფებს სიკვდილობის რვაჯერ მაღალი რისკი ჰქონდათ. CD4 ლიმფოციტების რიცხვის პროგრესულ კლებასთან ერთად სიკვდილობის მაჩვენებელი კიდევ უფრო იზრდებოდა .

ტუბერკულოზის მკურნალობას აივ/შიდსით ავადმყოფებში პრიორიტეტული მნიშვნელობა ენიჭება. აქტიური ტუბერკულოზის მქონე აივ/შიდსით ავადმყოფებში ართ-ს დაწყების ოპტიმალური დრო მკაფიოდ განსაზღვრული არ არის. ერთდროულად ართ და ანტიტუბერკულოზური მკურნალობა საკმაოდ პრობლემატურია მედიკამენტების ტოქსიურობის, მედიკამენტთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების და იმუნური რეკონსტიტუციის სინდრომის (ირს) შესაძლო განვითარების გამო.

გამოქვეყნებულმა შრომებმა დაადასტურეს, რომ ართ-ს ადრეული დაწყება ღრმა იმუნოდეფიციტის მქონე აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციის მქონე ავადმყოფებში მნიშვნელოვნად ამცირებდა სიკვდილობას^{20, 83}.

არა ართ ნამკურნალებ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში ართ-ს ადრეული დაწყების შედეგად ირს-ის განვითარების საშიშროების გათვალისწინებით, თავდაპირველად მრავალი ექსპერტი რეკომენდაციას უწევდა ართ-ს დაწყებისგან თავის შეკავებას ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის დაწყებიდან 2 თვის განმავლობაში. უახლესმა რანდომიზებულმა კვლევებმა: „SAPIT“, „CAMELIA“ და „STRIDE“ კი ცხადყვეს, რომ ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის დაწყებიდან ართ-ს

დაუყოვნებლივ დაწყება საგრძნობლად ამცირებდა სიკვდილობას, განსაკუთრებით იმ აივ/შიდსით ავადმყოფებში, რომლებსაც შორსწასული/ღრმა იმუნოდეფიციტი აღენიშნებოდათ^{84,85}.

ზემოთაღნიშნული კვლევების შედეგები იძლევა საკმარის საფუძველს, რათა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში ართ დაწყებულ იქნას დაუყოვნებლივ ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის პროცესში.

ანტირეტრივირუსული მკურნალობის ჯანმო-ს უახლესი გაიდლაინების მიხედვით, ართ რეკომენდებულია ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის დაწყებიდან 2-8 კვირის განმავლობაში⁸⁶.

ჩვენი კვლევის შედეგები ცხადყოფს, რომ აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში ართ დაწყებულ უნდა იქნას აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმოდან 2 თვის პერიოდში. აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებში, რომლებსაც ართ დაენიშნა ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმოდან 2 თვის შემდეგ, ლეტალობის მაჩვენებელი იყო ძალიან მაღალი (34%, 16/46). სიკვდილობის მაჩვენებლები სარწმუნოდ განსხვავდებოდა იმ ავადმყოფებში, რომლებსაც ართ დაენიშნათ ტუბერკულოზის დიაგნოზის დადასტურებიდან 6 თვემდე და 6 თვის შემდეგ. შესაბამისად, დაუყოვნებელი ართ შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების გადარჩენის მაჩვენებლების გაუმჯობესების უმნიშვნელოვანეს პრედიქტორად.

კვლევის შედეგად ასევე პირველად საქართველოში შეფასდა ტუბერკულოზის ინციდენტობა აივ/შიდსის და ქრონიკული C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში, რომლებსაც უტარდებოდათ C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობა პეგილირებული ინტერფერონის და რიბავირინის კომბინაციით. შედეგებმა ცხადყო, რომ ტუბერკულოზის განვითარება აუარესებს ზემოთაღნიშნული პოპულაციაში C ჰეპატიტით ავადმყოფთა მკურნალობის გამოსავლებს.

ჩვენს კვლევაში C ჰეპატიტის ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ავადმყოფებში ტუბერკულოზის ინციდენტობამ შეადგინა 1.4 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში (95% CI=0.58-2.97), რაც აღემატება ესპანეთში ჩატარებული მსგავსი კვლევის - პეგილირებული ინტერფერონის და რიბავირინის კომბინაციით HCV ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ/შიდსის და C ჰეპატიტით ავადმყოფებში ტუბერკულოზის ინციდენტობის მაჩვენებელს (0.7 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში [95% CI=0.19-1.78] ⁵⁵.

ტუბერკულოზის ასეთი მაღალი ინციდენტობა HCV ანტივირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ავადმყოფებში შეიძლება აიხსნას საქართველოში ტუბერკულოზის მაღალი გავრცელებით და ასევე ტუბერკულოზის განვითარების მომატებული რისკით იმუნოკომპრომიტირებულ პირებში. უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევის შედეგად მიღებული ტუბერკულოზის ინციდენტობა აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში ჩამოუვარდებოდა ესპანეთის 10 ჰოსპიტალში ჩატარებული მულტიცენტრული კვლევის შედეგად მიღებულ ტუბერკულოზის ინციდენტობის მაჩვენებელს (4.7 შემთხვევა 100 პაციენტზე წელიწადში [95% CI= 3.94–5.59]) ართ-ზე არ მყოფ ავადმყოფებში⁸⁷.

ჩვენ დავადგინეთ, რომ ტუბერკულოზის ექვსი ინციდენტური შემთხვევიდან სამ ავადმყოფს C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებამდე დადგენილი ჰქონდათ ლატენტური ტუბერკულოზის დიაგნოზი (ტუბერკულინის კანის ტესტით) და შესაბამისად ჩატარებული ჰქონდათ იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობა. თუმცა, აღნიშნული პროფილაქტიკური მკურნალობის ჩატარება ვერ იძლევა ტუბერკულოზის განვითარების თავიდან აცილების სრულ გარანტიას C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის პროცესში, რაც დადასტურებულია სხვადასხვა კვლევით⁵⁵.

ლატენტური ტუბერკულოზის ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა ჯანმოს ე.წ. „Three I’s“ პროგრამის - იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობა, აქტიური

ტუბერკულოზის ინტენსიური გამოვლენა და ტუბერკულოზის კონტროლი ძირითადი კომპონენტია და წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვან სტრატეგიას აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების გამოსავლების გაუმჯობესების თვალსაზრისით ⁸⁸⁻⁹⁰.

ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებში ლატენტური ტუბერკულოზის მკურნალობის ხანგრძლივი სარგებელის თაობაზე ლიტერატურის სიმწირის გათვალისწინებით ოპტიმალური სტრატეგიების შემუშავების მიზნით საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება.

როგორც ჩვენი კვლევის შედეგებმა ცხადყო, სამ ავადმყოფს, რომლებსაც ტუბერკულოზი განუვითარდა C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობისას, ჩატარებული ჰქონდა იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობა რამოდენიმე წლით ადრე. შესაბამისად აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფებში C ჰეპატიტის ინტერფერონის შემცველი რეჟიმებით ანტივირუსული მკურნალობის დანიშვნის დროს იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობის დაწყება მიზანშეწონილია ტუბერკულოზის რეაქტივაციის რისკის თავიდან აცილების თვალსაზრისით. ეს ყოველივე ხელს შეუწყობს აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კოინფექციით ავადმყოფების წარმატებულ ანტივირუსულ მკურნალობას და შესაბამისად მოგვცემს მკურნალობის სახარბიელო გამოსავლებს.

დასკვნები და რეკომენდაციები

წარმოდგენილი შრომის სპეციფიური დასკვნები შემდეგია:

- აივ/შიდსით ავადმყოფების დიდ ნაწილს პირველი კლინიკური ვიზიტისას აღენიშნებოდა აქტიური ტუბერკულოზი და/ან სხვა ოპორტუნისტული ინფექციები.
- აივ/შიდსის დიაგნოზის დასმის მომენტში აივ/შიდსით ავადმყოფების თითქმის ნახევარს უკვე გამოხატული ჰქონდა შორსწასული აივ ინფექცია, რაც მიუთითებს ქვეყანაში აივ/შიდსის გვიან გამოვლენაზე. აივ/შიდსის მოგვიანებით სტადიაზე დიაგნოსტირება კი ხელს უწყობს აივ/შიდსის შემდგომ გავრცელებას და ამცირებს წარმატებული მკურნალობის შანსებს.
- აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში მაღალი იყო C ჰეპატიტის და ღვიძლის ციროზის პრევალენტობა, რაც თავის მხრივ სიკვდილობის ერთ-ერთ ძირითად პრედიქტორს წარმოადგენდა.
- აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობის მნიშვნელოვან დეტერმინანტს პირველი კლინიკური ვიზიტისას დაბალი CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა წარმოადგენდა.
- ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან ადრეული (დაუყოვნებელი) ართ-ს დაწყება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფების გადარჩენის მაჩვენებლებს.
- ტუბერკულოზის განვითარება ართულებს აივ/შიდსის და C ჰეპატიტის კონფექციით ავადმყოფებში C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის გამოსავლებს.

მიღებული შედეგების საფუძველზე შემუშავდა პრაქტიკული ღონისძიებები, რომლებიც უზრუნველყოფს საქართველოში აივ/შიდსით ავადმყოფების კლინიკური გამოსავლების გაუმჯობესებას.

აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში სიკვდილობის შემცირების მისაღწევად:

1. საჭიროა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის ინტეგრირებული სერვისების მიწოდების მექანიზმების გაძლიერება. კერძოდ, ტუბერკულოზის შემთხვევების ინტენსიური მოძიება აივ/შიდსით ავადმყოფებში და ანტიტუბერკულოზური და არც თერაპიის დაწყების უზრუნველყოფა.
2. ართ-ს უნივერსალური ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით, განსაკუთრებული ყურადღება უნდა დაეთმოს ინფექციის ადრეულ გამოვლენას და ადრეულ მკურნალობას. ადრეული გამოვლენის გაუმჯობესება შესაძლებელია შემდეგი გზებით: მაღალი რისკის ქცევის მქონე ჯგუფებში აივ კონსულტირებისა და ტესტირების გაუმჯობესება თემზე დაფუძნებული სერვისების მეშვეობით; ქვეყნის მასშტაბით სამედიცინო დაწესებულებებში პროვაიდერის მიერ ინიცირებული აივ ტესტირების გაფართოება და სხვ.
3. ბიომარკერისა და ქცევაზე ზედამხედველობის კვლევების მეშვეობით უნდა მოხდეს მაღალი რისკის ქცევის მქონე ჯგუფებზე რეგულარული მონიტორინგი და საყურადღებო ტენდენციების შესწავლა.
4. აივ/შიდსის შემთხვევების დროული გამოვლენა ტუბერკულოზით ავადმყოფებში:
 - აივ/შიდსზე კონსულტირებისა და ტესტირების გაუმჯობესება
 - აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კონფექციით ავადმყოფებში ართ მიწოდების უზრუნველყოფა

5. არვ თერაპია უნდა დაენიშნოს ყველა აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით, მათ შორის მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით ავადმყოფს მიუხედავად იმუნური სტატუსისა (CD4 ლიმფოციტების მაჩვენებლის მიუხედავად)
6. ართ დაწყებულ უნდა იქნას ტუბერკულოზის დიაგნოზის დასმიდან რაც შეიძლება მალე - არაუგვიანეს 8 კვირის ფარგლებში.
7. ღრმა იმუნოსუპრესიის მქონე (CD4-ის მაჩვენებელი <50 მმ3) აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფებს ართ უნდა დაეწყოთ დაუყოვნებლივ ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 2 კვირის განმავლობაში.
8. აუცილებელია აივ/შიდსის და ტუბერკულოზის კოინფექციით ავადმყოფების რუტინული სკრინინგი HCV ინფექციაზე და C ჰეპატიტის არსებობის შემთხვევაში მაღალეფექტური ანტივირუსული მკურნალობის დროული დაწყება. ეს უკანასკნელი თავიდან აგვაცილებს ღვიძლის ტერმინალური დაავადებებით ავადობას და მათგან გამოწვეულ სიკვდილობას.
9. ლატენტური ტუბერკულოზის გამორიცხვა და იზონიაზიდით პროფილაქტიკური მკურნალობის დანიშვნა აივ/შიდსით ავადმყოფებში გამართებული სტრატეგიაა C ჰეპატიტის ანტივირუსული მკურნალობის დაწყების წინ, რათა გაუმჯობესდეს აღნიშნული მკურნალობის გამოსავლები.

დანართი:

სადისერტაციო ნაშრომის ინგლისურენოვანი რეზიუმე

Determinants of Active Tuberculosis, Risk Factors of Mortality and Survival among HIV-infected Patients in the Country of Georgia

Tuberculosis (TB) continues to cause significant morbidity and mortality among HIV-infected patients and pose an obstacle to further progress in combating HIV. There were an estimated 1.2 million HIV positive new TB cases globally in 2014. At least one-third of the 37 million HIV-infected individuals worldwide are infected with latent TB infection (LTBI). Globally HIV-infected patients are 26 times more likely to develop active TB disease than those without HIV. The challenge of HIV/TB co-infection is particularly pronounced in low and middle-income countries where TB is the leading cause of death among HIV-infected individuals.

Antiretroviral treatment (ART) has revolutionized the care of HIV-infected patients and led to significant reductions in HIV-associated morbidity and mortality. The determinants of active TB among HIV patients are not well clarified in resource-limited countries.

In the era of effective antiretroviral therapy (ART), chronic liver diseases has become more prevalent among HIV-infected persons and is the second most common cause of death in HIV-infected patients. Despite the use of ART, patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus (HCV) have higher rates of chronic liver disease complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver failure) compared with patients with HCV mono-infection.

Treatment of hepatitis C is necessary for ensuring higher life expectancy among HIV/HCV co-infected patients. However antiviral treatment for chronic HCV infection with Pegylated interferon (PEG-IFN) and Ribavirin (RBV) is associated with a variety of side effects.

Despite a relatively low prevalence rate, the HIV/AIDS epidemic remains a significant public health concern in Georgia. Since the detection of the first case of HIV in 1989, the rate of new HIV diagnoses in the country has been increasing steadily. Georgia also belongs to high TB burden countries. TB is one of the most common opportunistic infection in HIV-infected patients in Georgia.

Hepatitis C is also a very serious health problem in Georgia. Population-based survey conducted in the capital city of Tbilisi found high – 6.7% prevalence of HCV infection in adult general population. Georgia has developed strong human and technical capacity for providing high quality diagnostic and treatment services for hepatitis C. Since 2011, for the first time in Eastern Europe, all HIV/HCV co-infected patients in Georgia have access to free antiviral treatment for hepatitis C. This is the first instance in the country when specific population group receives free hepatitis C treatment in accordance with international standards.

It is important to improve our understanding of the epidemiology of TB, the risk factors for developing TB after ART, and risk factors of mortality among HIV/TB co-infected patients. This can help to improve screening strategies to HIV-infected patients, both before and shortly after ART.

Factors associated with the occurrence of TB in patients receiving ART, survival rate and risk factors of mortality among HIV/TB co-infected patients with and without ART and incidence of TB in HIV/HCV coinfecting patients receiving hepatitis C treatment have never been described in Georgia.

The specific aims of the study were:

1. To describe baseline socio-demographic and clinical characteristics of HIV-infected patients in the country of Georgia
2. To study determinants of active TB among HIV-infected patients
3. To determine TB incidence rate among HIV-infected individuals receiving ART.
4. To determine the association of socio-demographic and clinical characteristics with mortality among HIV-infected and HIV/TB co-infected patients.
5. To estimate the independent association between ART use and mortality among HIV-infected and HIV/TB co-infected patients.
6. To estimate the independent association between ART use and time to death among HIV-infected and HIV/TB co-infected patients.
7. To define optimal timing of ART initiation among HIV-infected patients after TB diagnosis

8. To describe the characteristics and clinical outcomes of incident TB cases in HIV/HCV coinfecting patients receiving hepatitis C treatment with PEG-IFN and RBV and calculate incidence rate of TB in this cohort.

Methods

Study Population

The study population comprised a retrospective cohort of HIV-infected individuals entering clinical care between 01/2008-06/2009 at the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research center (IDACIRC), in Tbilisi, Georgia, which is the country's referral institution for HIV/AIDS diagnosis, treatment, and care. The medical records of patients were abstracted if the initial facility visit occurred between January 1, 2008 and June 1, 2009 and HIV was diagnosed and confirmed during that period. HIV Western Blot or evidence of HIV viremia (by polymerase chain reaction) were accepted as confirming the HIV diagnosis.

Data abstraction

Variables abstracted included patient demographic characteristics (gender, marital status, education, employment, and usual place of residence), behaviors (tobacco, alcohol and drug use), historical information about TB, imprisonment, routes of HIV acquisition, opportunistic infections at baseline and follow-up visit, other co-morbidities (HBV, HCV and HDV infections, liver cirrhosis, diabetes mellitus, and nephropathy), laboratory variables (baseline CD4 count, plasma HIV-1 viral load and hemoglobin), site of TB, results of acid-fast bacilli (AFB) smear and culture results, susceptibility of *M. tuberculosis* to anti-TB drugs and ART regimen prescribed and date of initiation of treatment.

Patients were categorized into ART+ group (received ART) and ART- group (did not receive ART) and were followed until death or June 2011.

We also retrospectively studied a cohort of HIV/HCV co-infected patients receiving combination therapy with PEG-IFN and RBV from December 2011 until May 2015

Statistical Analysis:

To compare categorical variables the chi-square or Fisher's exact test were used. Two-sample t-test was used for comparison of continuous variables. These tests were 2-sided. The P values <0.05 was considered statistically significant.

The incidence density rate (IDR) of TB was defined as the number of HIV-infected patients with incident active TB per 1000 patient-years of at-risk follow-up. The at-risk period began at the time of ART initiation and continued to the date of study termination, patient's death, loss of follow-up or the date of the first episode of active TB.

The survival of HIV-infected patients as well as patients with HIV/TB co-infection was determined by the method of Kaplan-Meier, considering survival time in months. To evaluate the independent effect of ART upon patient mortality, logistic regression models were used. To estimate the independent association between ART and time to death, Cox proportional hazard models were utilized. The results of the final model were expressed in terms of Odds Ratio (OR) or Hazard Ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI). Analysis was performed with SAS version 9.3 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

A total of 410 newly diagnosed HIV-infected patients enrolled at the IDACIRC during the 18-month study period. Of this cohort, 110 (27%) patients were initially diagnosed with active TB and subsequently diagnosed with HIV, including pulmonary TB in 90 (21.9%), extrapulmonary in 20 (1.9%), and both pulmonary and extrapulmonary in 4 (1.0%). The median age was 40.1 years and 289 (70.5%) were male. The median CD4 cell count was 219.5 cells/mm³ and 198 (48%) patients had baseline CD4 count < 200. Forty-nine HIV-infected patients had a previous history of TB. The median follow-up time was 26.5 months.

HIV/TB Co-infection

MDR-TB was diagnosed in 11 (10.2%). The median baseline CD4 count was significantly lower in HIV/TB co-infected patients compared with HIV-infected patients without TB (88 cells/mm³ vs. 295 cells/mm³, $P < 0.0001$). Moreover, significantly more HIV/TB patients had severe immunosuppression (CD4 < 50 cells/mm³) compared to those without TB (33.4% vs. 12.7%, $P < 0.0001$). After adjustment for potential confounders, low CD4+ cell count at the time of registration was strongly associated with presence of TB. Patients with less than 50 CD4+ cells/mm³ were almost 6 times more likely (AOR)=5.68 [CI:2.24-14.38] and those with 50–200 CD4+ cells/mm³ more than four times more likely (AOR)=4.41 [CI:1.97-9.88] and those with 200–350 CD4+ cells/mm³ almost 3 times (AOR)=2.96 [CI:1.19-7.29] more likely to have TB than those with more than 350 CD4+ cells/mm³.

Baseline hemoglobin level less than 120 g/L (AOR=2.28, [CI:1.29-4.05]), liver cirrhosis (AOR=3.58 [CI:1.39-9.17]), and previous history of TB (AOR=7.1 [CI:3.3-14.3]) were independently associated with the occurrence of active TB.

HIV/TB Outcomes

Ninety three HIV/TB co-infected patients received ART during TB treatment and 17 did not. The median follow-up time for HIV/TB co-infected patients was 22.5 months.

The overall mortality among HIV/TB co-infected patients was 27.9% in patients, who received ART and 82.3% in patients, who did not receive ART (P<0.0001).

Bivariate analysis of factors associated with the risk of death showed that mortality was significantly associated with not receiving ART (P<0.0001), low baseline CD4 count (P=0.0434), low baseline hemoglobin level (P=0.003), illicit drug use (P= 0.1905), liver cirrhosis (P=0.009), a previous history of TB (P= 0.0026) and baseline opportunistic infections (P= 0.0016).

Survival rates at 1, 2 and 3 years after TB diagnosis were approximately 77%, 75% and 75% in ART+ group, compared to 15%, 0% and 0% in ART- group and this difference was highly significant (long-rank test, p<0.0001). We found that when controlling those factors (confounders) significantly associated with both ART and death in bivariate analysis, “not receiving ART” was associated with a higher probability of death (Hazard ratio (HR)= 7.7 [CI:3.4-17.7]); That is, patients who did not receive ART were about eight times as likely to die compared with patients who were treated. We found no other covariates to be independently associated with time to mortality in final multivariable Cox proportional model.

At a median follow-up duration of 22.5 months, patients who initiated ART after 2 months of TB diagnosis were 2.6 times as likely to die compared to those who initiated ART within 2 months after TB diagnosis (HR: 2.6 [CI:1.03-6.75] P= 0.0425). Stronger effect of ART was found in patients who started ART after 6 months of TB diagnosis compared with those who initiated ART within 6 months after TB diagnosis (HR: 7.93, CI=1.07-58.97, P=0.0431).

Our study also enrolled HIV/HCV co-infected patients receiving antiviral treatment with PEG-IFN and RBV for chronic HCV infection in Georgia from December 2011 to May, 2015. A total of 420 HIV/HCV co-infected patients received HCV therapy with PEG-IFN and RBV during study period.

Six of 420 patients developed TB while receiving PEG IFN + RBV therapy. These patients were on ART.

Baseline HIV RNA load was <34 copies/ml and CD4+ cell counts >350 cells/mm³. No opportunistic infections were observed in all cases. Three of 6 patients had a previous positive tuberculin skin test (TST) result and had completed isoniazid preventive therapy (IPT) several years before TB diagnosis. In 2 patients TST was not performed. Only one patient had experienced a previous episode of TB and had completed the anti-TB therapy 1 year before hepatitis C treatment. In all patients TB was diagnosed during the PEG IFN + RBV therapy. Hepatitis C treatment was immediately stopped in all patients. The incidence rate of TB was 1.4 cases per 100 person-years (95% CI=0.58-2.97).

Discussion

In our cohort about a third of patients had active TB and other opportunistic infections at initial presentation and half of the entire cohort had immunosuppression. The results showed that a low CD4 lymphocyte count and high HIV viral load are important clinical markers of TB which is consistent with many other studies. Hepatitis C infection and liver cirrhosis were more prevalent among HIV/TB co-infected patients compared to those without TB.

In this cohort, 27.9% of the patients on ART died, most of the deaths occurred within the first 4 months. This could be explained by the fact that most of the patients (68.3%) had advanced immunosuppression (baseline CD4 count <350 cells/mm³) and late HIV diagnosis. The high mortality rate in the first months indicates the need for early diagnosis of HIV, which is fundamental to the earlier initiation of ART.

We observed the marked difference of survival rate in HIV/TB co-infected patients who received and did not receive ART, with the majority of HIV/TB co-infected patients not receiving ART, dying during initial phase of TB treatment. Therefore early initiation of ART is very important to improve survival in this population.

Multivariable analysis showed that HIV/TB co-infected patients who did not receive ART had approximately eight times the risk of death compared to those received ART. Mortality rates increased as CD4 count declined in our study, however it has not reached statistical significance.

The concurrent treatment of HIV and active TB is challenging including the duration and optimal timing of ART initiation after TB therapy. Previous studies showed early initiation of ART in severely immunosuppressed HIV-infected patients with TB is associated with decreased mortality. Dean GL. and colleagues documented clear benefits in prescribing ART to patients newly diagnosed with TB.

The findings of multiple retrospective studies and of the “SAPIT”, “CAMELIA”, and “STRIDE” trials provide compelling evidence that ART initiation should not be delayed pending completion of TB treatment for HIV/TB co-infected patients. According to the most recent WHO guidelines for ART in adolescents and adults initiation of HAART is recommended between 2 and 8 weeks subsequent to the initiation of TB therapy for co-infected individuals with severe immunosuppression.

Our results demonstrate that ART should be initiated within 2 months after TB diagnosis. The early lethality in HIV/TB co-infected patients who received ART after 2 months of TB diagnosis was high (34.8%, 16/46). Also there was a statistically significant difference of mortality between the patients who initiated ART before and after 6 months of TB diagnosis. Accordingly, improvement of survival rate would be achieved by early initiation of ART within the first 6 months of TB diagnosis.

The present study is also the first cohort study to date in Georgia, evaluating TB incidence and describing characteristics of TB among HIV/HCV coinfecting patients receiving Pegylated interferon and Ribavirin combination therapy. After analyzing data on HIV/HCV coinfecting patients receiving HCV antiviral treatment, we can conclude that TB may complicate treatment with Pegylated interferon and Ribavirin.

In our study incidence of TB during antiviral therapy for hepatitis C was 1.4 cases per 100 person-years (95% CI=0.58-2.97). Our incidence was higher to the incidence of TB (0.7 cases per 100 person-years [95% CI=0.19-1.78]) in a cohort of HIV/HCV coinfecting patients receiving IFN-based hepatitis C treatment at three outpatient HIV/AIDS clinics in Madrid, Spain.

The observed high incidence of TB during HCV treatment with Pegylated IFN and Ribavirin reflects the high prevalence of TB in Georgia and the increased risk of disease in immunocompromised patients.

Although our incidence of TB was lower than TB incidence in HIV-infected patients not receiving ART (4.7 cases per 100 person-years; [95% CI= 3.94–5.59]) reported in Multicentre, hospital-based cohort study of patients presenting to 10 Spanish hospitals.

Because of the limitations due to a small sample size, we were restricted to examine association between risk factors and incidence of TB during antiviral treatment for chronic hepatitis C. We found that three of six patients who developed TB during Pegylated IFN and Ribavirin treatment had LTBI test result with the Tuberculins Skin Test (TST) and had completed Isoniazid preventive treatment (IPT).

LTBI diagnosis and treatment is a key component of the WHO Three I's Program - Isoniazid preventive treatment (IPT), intensified case finding (ICF) for active TB, and TB Infection Control (IC), which represents as one of the major public health strategies to decrease the impact of TB on HIV-infected patients.

Due to scarcity of data on the long-term benefits of LTBI treatment in settings with high TB prevalence, further studies are required to determine optimal strategies. As mentioned above 3 patients in our study had completed IPT several years before TB diagnosis. Therefore considering IPT among HIV/HCV coinfecting patients soon after exposure to Pegylated IFN-based treatment can be considered as a reasonable strategy to avoid complication of hepatitis C treatment due to TB reactivation.

Our study is subject to limitations. First, recall bias might have affected the accuracy of information related to unhealthy behaviors such as cigarette smoking, alcohol consumption or illicit drug use. Second, considering the nature of retrospective study, the patients' clinical condition may be underestimated and social-economic status was not routinely recorded. Although we adjusted for demographic, clinical and laboratory variables, the association between ART use and survival after TB diagnosis could be confounded by other factors, including patterns of tuberculin skin test which were not included in our analysis. A third limitation is the low sample size.

Conclusion

HIV-infected individuals should have TB disease accurately diagnosed or ruled-out quickly, allowing appropriate treatment to start earlier. The comprehensive approach for early diagnosis and specific treatment of HIV-infected is a matter of great urgency helping people to live longer. ART should be initiated as soon as possible (within the first 8 weeks) after starting anti-TB therapy. It is crucial to expand use of ART to improving the survival of HIV-infected TB patients, regular screening for TB among HIV-infected patients and universal screening for TB among at-risk HIV population.

Considering IPT among HIV/HCV coinfecting patients soon after exposure to IFN-based treatment can be considered as a reasonable strategy to avoid complication of hepatitis C treatment due to TB reactivation. Our study emphasizes the necessity of screening for latent TB prior to the initiation of chronic hepatitis C treatment with PEG IFN and RBV.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* Apr 2011;24(2):351-376.
2. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* Jul 2009;4(4):325-333.
3. Bekker LG, Wood R. The changing natural history of tuberculosis and HIV coinfection in an urban area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis.* May 15 2010;50 Suppl 3:S208-214.
4. Tsiouris SJ, Gandhi NR, El-Sadr WM, Friedland G. Tuberculosis and HIV-needed: a new paradigm for the control and management of linked epidemics. *MedGenMed.* 2007;9(3):62.
5. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS.* Dec 2 2005;19(18):2109-2116.
6. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, *et al.* Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect.* May 2004;10(5):388-398.
7. World Health Organization. TB/HIV Facts 2011.
8. Migliori GB, Centis R. Problems to control TB in eastern Europe and consequences in low incidence countries. *Monaldi Arch Chest Dis.* Oct-Dec 2002;57(5-6):285-290.
9. Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Geneva: UNAIDS/WHO. 2009.
10. Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect.* Dec 2003;18(4):263-271.
11. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2000;4(2):97-107.
12. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, *et al.* HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 1 2010;181(1):80-86.
13. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* Mar 2009;9(3):173-184.
14. Wilkinson D, Moore DA. HIV-related tuberculosis in South Africa--clinical features and outcome. *S Afr Med J.* Jan 1996;86(1):64-67.

15. Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, *et al.* Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jun 2006;42(2):229-237.
16. UNAIDS. The Gap Report. Geneva: UNAIDS; 2014.
17. The Millennium Development Goals Report . United Nations. . 2015.
18. ცერცვაძე თ ნკ, ბუწაშვილი მ, გოჩიტაშვილი ნ. შიდასი. თბილისი. 1999.
19. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* May 20 1983;220(4599):868-871.
20. Page KR, Manabe YC, Adalokun A, *et al.* Timing of therapy for latent tuberculosis infection among immigrants presenting to a U.S. public health clinic: a retrospective study. *BMC Public Health.* 2008;8:158.
21. Vella S SB, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. . The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS.* 2012;26:1231-41. .
22. World Health Organization. Global update on the health sector response to HIV, 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. .
23. Chikovani I GK, Ranade S, Wertlieb M, Rukhadze N, Gotsadze G. . Prevalence of HIV among injection drug users in Georgia. . *J Int AIDS Soc.* 2011;14:9.
24. Global AIDS Response Progress Report. GEORGIA Country Progress Report. 2014.
25. Chkhartishvili N, Sharvadze L, Chokoshvili O, *et al.* Mortality and causes of death among HIV-infected individuals in the country of Georgia: 1989-2012. *AIDS Res Hum Retroviruses.* Jun 2014;30(6):560-566.
26. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, *et al.* Launch of a Nationwide Hepatitis C Elimination Program--Georgia, April 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Jul 24 2015;64(28):753-757.
27. Tsertsvadze T, Kakabadze T, Shermadini K, *et al.* Prevention of mother-to-child transmission of HIV: the Georgian experience. *Cent Eur J Public Health.* Sep 2008;16(3):128-133.
28. Deribew A, Tesfaye M, Hailmichael Y, *et al.* Tuberculosis and HIV co-infection: its impact on quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:105.
29. Dara M, Acosta CD. Tuberculosis prevention and control in prisons: do we know enough? *Int J Tuberc Lung Dis.* Jul 2014;18(7):758-759.
30. Garfein RS, Laniado-Laborin R, Rodwell TC, *et al.* Latent tuberculosis among persons at risk for infection with HIV, Tijuana, Mexico. *Emerg Infect Dis.* May 2010;16(5):757-763.

31. Chkhartishvili N, Rukhadze N, Svanidze M, *et al.* Evaluation of multiple measures of antiretroviral adherence in the Eastern European country of Georgia. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18885.
32. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, *et al.* An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med.* Feb 25 2010;362(8):707-716.
33. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect.* Jul 2006;53(1):5-11.
34. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, *et al.* Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis.* Jun 1993;74(3):191-194.
35. Swaminathan S, Nagendran G. HIV and tuberculosis in India. *J Biosci.* Nov 2008;33(4):527-537.
36. Gabunia P, Salakaia A, Kiria N, Kandelaki G, Tsertsvadze T. TB/HIV co infection in Georgia. *Georgian Med News.* Dec 2008(165):7-10.
37. WHO hepatitis C fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
38. Tsertsvadze T, Sharvadze L, Chkhartishvili N, *et al.* The natural history of recent hepatitis C virus infection among blood donors and injection drug users in the country of Georgia. *Virol J.* 2016;13:22.
39. Badridze N, Chkhartishvili N, Abutidze A, Gatsereia L, Sharvadze L. Prevalence of hepatitis B and C among HIV positive patients in Georgia and its associated risk factors. *Georgian Med News.* Dec 2008(165):54-60.
40. Update to Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD 2015. .
41. Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs.* 2010;70(2):147-165.
42. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015.
43. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* Jul 28 2014;20(28):9270-9280.
44. Stvilia K, Tsertsvadze T, Sharvadze L, *et al.* Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of T'bilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health.* Mar 2006;83(2):289-298.
45. Hill A, Cooke G. Medicine. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost? *Science.* Jul 11 2014;345(6193):141-142.

46. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. Jun 15 2002;359(9323):2059-2064.
47. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, *et al*. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. Dec 15 2005;41(12):1772-1782.
48. Bica I MB, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to endstage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. 2001. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7. .
49. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, *et al*. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. Aug 14-28 2006;166(15):1632-1641.
50. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, *et al*. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. Nov 30 1989;321(22):1501-1506.
51. Karchava M, Sharvadze L, Chkhartishvili N, *et al*. IL28B favorable genotype and ultrarapid viral response as the earliest treatment predictors of a sustained viral response in a Georgian cohort infected with the hepatitis C genotype 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Jul 2012;24(7):817-823.
52. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. Mar 21 2015;385(9973):1124-1135.
53. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, *et al*. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. Oct 2009;41(10):1100-1104.
54. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, *et al*. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. Jul 29 2004;351(5):438-450.
55. Perez-Elias MJ, Garcia-San Miguel L, Gonzalez Garcia J, *et al*. Tuberculosis complicating hepatitis C treatment in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2009;48(8):e82-85.
56. Laguno M MJ, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Loncá M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon a-2b plus ribavirin compared with interferon a-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004. *AIDS*. 2004;18:F27-36. .
57. Vento S DP, Cruciani M, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Rapid decline of CD4+ cells after IFN a treatment in HIV-1 infection. . *Lancet* 1993;341:958-9.

58. Yu ML DC, Lee LP, Hsieh MY, Hou NJ, Huang JF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. . Outcome of chronic hepatitis C patients who required early termination of pegylated interferon-a plus ribavirin combination therapy. . *Antivir Ther* 2006;11:1015-9.
59. Shang-Yi Lin T-CC, Po-Liang Lu, Chun-Yu Lin, Wei-Ru Lin, Yi-Hsin Yang, Yen-Hsu Chen. . Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:705 DOI 10.1186/s12879-014-0705-y. .
60. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther.* 2005;10(1):1-11.
61. A. A. An introduction to categorical data analysis. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience; 2007. .
62. Fewell Z, Davey Smith G, Sterne JA. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study. *Am J Epidemiol.* Sep 15 2007;166(6):646-655.
63. Hosmer DW LS, May S. . Applied survival analysis : regression modeling of time-to-event data. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience. . 2008.
64. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* Aug 24 2009;23(13):1717-1725.
65. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis.* Sep 2006;10(9):946-953.
66. Wobeser WL, Yuan L, Naus M, *et al.* Expanding the epidemiologic profile: risk factors for active tuberculosis in people immigrating to Ontario. *CMAJ.* Oct 3 2000;163(7):823-828.
67. DeSilva MB, Merry SP, Fischer PR, Rohrer JE, Isichei CO, Cha SS. Youth, unemployment, and male gender predict mortality in AIDS patients started on HAART in Nigeria. *AIDS Care.* Jan 2009;21(1):70-77.
68. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* Mar 2004;35(1):219-227.
69. Baral S, Logie CH, Grosso A, Wirtz AL, Beyrer C. Modified social ecological model: a tool to guide the assessment of the risks and risk contexts of HIV epidemics. *BMC Public Health.* 2013;13:482.

70. Tsertsvadze T, Chkhartishvili N, Sharvadze L, *et al.* Outcomes of Universal Access to Antiretroviral Therapy (ART) in Georgia. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:621078.
71. Bloss E, Chan PC, Cheng NW, Wang KF, Yang SL, Cegielski P. Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* Apr 2012;16(4):462-467.
72. Liu Y, Weinberg MS, Ortega LS, Painter JA, Maloney SA. Overseas screening for tuberculosis in U.S.-bound immigrants and refugees. *N Engl J Med.* Jun 4 2009;360(23):2406-2415.
73. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS.* Jan 26 2001;15(2):143-152.
74. Khan K, Rea E, McDermaid C, *et al.* Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007. *Emerg Infect Dis.* Mar 2011;17(3):357-365.
75. Mitruka K, Winston CA, Navin TR. Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion, United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* Aug 2012;16(8):1075-1082.
76. Hogg RS, Heath KV, Yip B, *et al.* Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA.* Feb 11 1998;279(6):450-454.
77. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis.* Mar 2001;5(3):225-232.
78. Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med.* Dec 2009;30(4):685-699, viii.
79. Palella FJ J, Baker RK, Moorman AC, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr 2006.* 2006;43:27-34. .
80. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* Nov 1 2004;190(9):1670-1676.
81. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1 2001;164(1):7-12.
82. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, *et al.* Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 2000;162(3 Pt 1):865-872.

83. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 4 2002;16(1):75-83.
84. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, *et al.* Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1482-1491.
85. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, *et al.* Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1492-1501.
86. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. World Health Organization. 2010.
87. Moreno S JI, Iribarren JA, Perez-Elías MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, Gomez-Sirvent JL, Lopez-Aldeguer J, Gutierrez F, Blanco JR, Vidal F, Leal M, Rodríguez Arenas MA, Del Amo J. . Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1393-400.
88. Chkhartishvili N, Kempker RR, Dvali N, *et al.* Poor agreement between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test among HIV-infected individuals in the country of Georgia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:513.
89. Goswami ND, Gadkowski LB, Piedrahita C, *et al.* Predictors of latent tuberculosis treatment initiation and completion at a U.S. public health clinic: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2012;12:468.
90. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 1 2011;56(3):230-238.