

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК 616.71-007.234-053.6-04-07

АКБАРОВ ХАМИДИЛЛО ЖУМАКУЗИЕВИЧ

**ОРГАНИЗАЦИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ОПОРТУНИСТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА У
ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

5А 510107 «Фтизиатрия»

Диссертация на соискание степени магистра

Научный руководитель: к.м.н., доцент

Р.А.Хакимова

Андижан - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация.....	3
Введение.....	11
ГЛАВА I	
Обзор литературы	12
1.1. Эпидемиология, факторы риска, особенности патогенеза и классификация ВИЧ- инфекции у детей.....	12
1.2. У ВИЧ-инфицированных детей намного чаще развивается активная форма туберкулеза.....	35
1.3 ВИЧ инфекция в сочетании с оппортунистическими инфекциями.....	51
ГЛАВА II	
Объекты и материалы исследования, характеристика использованных методов	70
2.1. Материал, объём и методы исследования	70
2.2. Методы и объём исследования	71
ГЛАВА III	
Особенности течения туберкулеза у вич- инфицированных детей.....	84
ГЛАВА IV	
Спектр оппортунистической инфекции у вич- инфицированных детей и инновационные методы в дифференциальной диагностике туберкулеза.....	89
Выводы.....	92
Практические рекомендации.....	93
Указатель литературы	94

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

Факультет: Педиатрия

Кафедра: Онкологии, радиологии и фтизиатрии

Учебный год: 2012-2015

Студент магистратуры : Акбаров Х.Ж.

Научный руководитель: к.м.н., доцент Р.А. Хакимова

Специальность: Фтизиатрия

АННОТАЦИЯ МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ.

Актуальность проблемы. В истории медицины еще не было инфекции, которая бы одновременно охватила пять континентов и имела постоянную тенденцию к росту. По расчетам, в мире сегодня насчитывается 33 миллиона взрослых и детей, зараженных ВИЧ и больных СПИДом, около 5,6 млн. человек инфицированы туберкулезом и ВИЧ. ВИЧ-инфекция является самым мощным биологическим фактором, повышающим (более чем в 10 раз) восприимчивость к заражению туберкулезом, увеличивающим реактивацию дремлющих микобактерий туберкулеза (МБТ). Риск развития туберкулеза в течение жизни у ВИЧ-отрицательных людей составляет 5-10%, у ВИЧ-положительных – 50%. Каждый день, в каждую минуту, на земле один ребенок моложе 15 лет умирает из-за СПИДа. Каждые 15 секунд умирает один ВИЧ-инфицированный молодой человек в возрасте от 15 до 24 лет. Это значит, что ежедневно умирают более 5000 молодых людей. Каждый год более 600,000 детей в возрасте до 15 лет заражаются ВИЧ-инфекцией. По данным ВОЗ около 70% ВИЧ инфицированных болеют туберкулезом, а 32% из их числа погибают от

туберкулеза (Карел Стибло, 1990). ВИЧ-инфекция не только способствует дальнейшему распространению туберкулеза среди населения, но осложняет диагностику, клиническое течение и терапию туберкулезного процесса.

Для того, чтобы достичь определенного прогресса в борьбе с туберкулезом необходимо усилить мероприятия направленные одновременно против обеих инфекций.

Цель исследования:

обеспечить раннее выявление оппортунистической инфекции у ВИЧ инфицированных детей, предупредить необоснованные переводы в противотуберкулезные стационары и суперинфекцию, лиц со сниженным иммунитетом, а также необоснованную трату противотуберкулезных препаратов.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных, страдающих туберкулезом
2. Изучить лабораторные методы исследования для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей
3. Изучить лабораторные методы дифференциальной диагностики оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных
4. Разработать алгоритм диагностики оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных, страдающих туберкулезом.
5. Разработать мероприятия по предупреждению перевода ВИЧ-инфицированных детей с оппортунистическими инфекциями в противотуберкулезный диспансер.

Объект исследования:

Обследовано 102 ВИЧ инфицированных детей, направленных в областной противотуберкулезный диспансер для дифференциальной диагностики туберкулеза. У всех детей в анамнезе неоднократные лечения

по поводу неспецифической пневмонии и получивших в течении последнего месяца терапию антибиотиками широкого спектра действия, без рентгенологических положительных изменений.

Методы исследования Данным больным после традиционных методов исследования: 3 кратного исследования мокроты на БК, проведен ИФА(иммуноферментный анализ) исследование проводилось «АТ-ТУБ-БЕСТ-стрип» (производитель – ЗАО «Вектор-Бест», аналогичные стрипы для определения цитомегаловируса, вирус простого герпеса, кандиды и аспергиллами антигенами и иммуноглобулинами. Посевы на питательные среды Левенштейна Йенсена и метод GeneXpert. Статистическая обработка полученных результатов.

Научная новизна: обеспечить раннее выявление оппортунистической инфекции у ВИЧ инфицированных детей, предупредить необоснованные переводы в противотуберкулезные стационары и суперинфекцию, лиц со сниженным иммунитетом.

Внедрение результатов исследования в практику: исключение туберкулеза у ВИЧ- инфицированных детей предупредит суперинфекцию микобактериями туберкулеза, а также необоснованную трату противотуберкулезных препаратов.

Структура и объем диссертации. Введение, литературного обзора, материала и методов исследования, собственных исследований (всего 4 главы). В работе доказана возможность применения ИФА со специфическими цитомегаловируса, вирус простого герпеса, кандидозными и аспергиллезными антигенами и иммуноглобулинами у ВИЧ- инфицированных детей от туберкулеза легких.

Внедрение результатов исследования в практику

ИФА диагностика специфических антител и иммуноглобулинов туберкулеза и оппортунистических инфекций, а у детей выделяющих мокроту проведение ускоренного метода определения ДНК и лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам

позволит исключить туберкулез и установить возбудителя, вызвавшего изменения в легких у ВИЧ-инфицированных детей, что позволит предупредить суперинфекцию и необоснованную трату противотуберкулезных препаратов. На основании проведенного исследования создан алгоритм диагностики туберкулеза и оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей. Результаты исследования изложены в журнальных статьях, тезисах, рационализаторском предложении. Результаты исследования доложены:

На конференции молодых ученых в 2014 году в Ташкенте

На конференции молодых ученых АГМИ, на обществе фтизиатров Андижанской области.

Научный руководитель: д.м.н., доцент

Р.А.Хакимова

Студент магистратуры:

Х.Ж. Акбаров

THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

MINISTRY OF HIGH AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION

MINISTRY OF HEALTH CARE

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MASTERS THESIS

in the capacity of typescript

UDK: 616.71-007.234-053.6-04-07

AKBAROV HAMIDILLO JUMAKUZIEVICH

**THEME: “DEVELOPMENT OF PREMATURE DETERMINING OF
PULMONARY TUBERCULOSIS OPPORTUNISTIC INFECTIONS AT
CHILDREN WITH HIV”**

5A 510107 “Phthisiology ”

Scientific adviser:

c.m.s., docent:

R. A. Hakimova

Andijan

MASTER DISSERTATION ANNOTATION

The actuality of the theme:

In the world there have never been infections which simultaneously involve 5 continents and has constant tendency to spread. Nowadays, about 33 million adults and children are impaired with HIV and ill with AIDS; about 5.6 million people are infected with both tuberculosis and HIV. HIV – infection is the strongest biological factor increasing (more than 10 times) susceptibility to the infection with tuberculosis and rising reactivation of “drowsy” tuberculosis mycobacteria (TMB). The risk of tuberculosis development at HIV-negative people is 5010% during life, at HIV-positive – 50%. Every day in the world, in every minute a child younger than 15 years old dies because of AIDS. Every 15 seconds one young infected with HIV man dies at the age from 15 till 24 years old. This mean daily more than 5000 young people die. Every year more than 600000 children at the age till 15 years old are infected with HIV-infection. According to the data of WOPH about 70% of HIV infected people are ill with tuberculosis, and 32 % of them die because of tuberculosis (Carl Stiblo, 1990). HIV-infection does not only promote further spread of tuberculosis among population, but complicate the diagnostics, clinical course and therapy of tuberculosis process.

To achieve certain progress in the struggle against tuberculosis is necessary to strengthen the procedures directed against both infections at the same time.

The aim of the research:

To provide the early revelation of opportunistic infection at HIV infected children, to warn baseless transfers into anti tuberculosis hospitals and superinfection, people with low immunity, and groundless waste of anti tuberculosis medicines as well.

The tasks of the research:

1. To determine the frequency of opportunistic infection at HIV infected patients suffering from tuberculosis.

2. To study the laboratory methods of examination for diagnostics and differential diagnostics of tuberculosis at HIV infected patients.
3. To study the laboratory methods of differential diagnostics of opportunistic infection at HIV infected patients.
4. To work out the algorithm of diagnostics of opportunistic infection at HIV infected patients suffering from tuberculosis.
5. To develop the procedures on warning the transfer of HIV infected children with opportunistic infection into anti tuberculosis hospital.

The object of the research.

102 HIV infected children directed into provincial anti tuberculosis hospital for differential diagnostics of tuberculosis have been examined. In anamnesis all children had repeated treatment against nonspecific pneumonia and got antibiotic therapy of wide spectrum of influence for the last month without any roentgenological positive changes.

The methods of the research.

After traditional methods of researches: 3 multiple researches of phlegm on BC, IFA (immune ferment analysis) research on “AT-TUB-BEST-strip” (producer – ZAO “Vector-Best”), analogical strips for determining cytomegalovirus, virus of simple herpes, candida and aspergillus antigens and immune globulins.

Seeding on nutrient medium of LevenshtaneYensen and the method of GeneXpert. The method of statistic processing of the received results.

Scientific novelty.

It is achieved providing the early revelation of opportunistic infection at HIV infected children, to warn baseless transfers into anti tuberculosis hospitals and superinfection, people with low immunity.

Introduction of the research results into practice.

Exclusion of tuberculosis at HIV – infected children prevents the superinfection with mycobacteria of tuberculosis, and baseless waste of anti tuberculosis medicines as well.

There is proved the possibility of using IFA with specific cytomegalovirus, virus of simple herpes, candida and aspergillus antigens and immune globulins at HIV-infected children against pulmonary tuberculosis.

The structure and volume of the dissertation.

Introduction, literary survey, materials and methods of the research, own research (altogether 4 chapters).

Summary of conclusion and recommendations.

IFA diagnostics of specific antibodies and tuberculosis immunoglobulins and opportunistic infections, and at children, discharging phlegm, performing of DNA determining method and medicine firmness to the anti tuberculosis medicines let except tuberculosis and determine the causative agent, producing changes in the lungs at HIV – infected children that allow preventing superinfection and baseless waste of anti tuberculosis medicines.

On the base of this research there is created the algorithm of tuberculosis diagnostics and opportunistic infections at HIV – infected children.

The main results of the research are published in magazine articles, theses and rationalization offers.

The results of the research are recounted in:

the conference of young scientists in 2014 in Tashkent;

the conference of young scientists in ASMI;

in the society of Andijan province phthisiatricians

Scientific adviser, c.m.s., docent:

R. A.Hakimova

Student of magistracy:

H. J.Akbarov

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD4 - Т-лимфоциты, экспрессирующие антиген CD4

DOT - лечение под непосредственным наблюдением (стратегия, тактика)

БЦЖ - бактерии Кальметта-Герена (Calmette-Guïrin)

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА - иммуноферментный анализ

КТП - кожная туберкулиновая проба

ЛЖВ - люди, живущие с ВИЧ

ЛТБИ - латентная туберкулезная инфекция

МЛУ-ТБ - туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ОЛС - общая лечебная сеть

ПИН - потребители инъекционных наркотиков

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ТБ - туберкулез

ЮНЭЙДС - Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS)

Хpert-МТВ/RIF - тест система ускоренного определения лекарственной устойчивости к рифампицину

ВВЕДЕНИЕ

В истории медицины еще не было инфекции, которая бы одновременно охватила пять континентов и имела постоянную тенденцию к росту. По расчетам, в мире сегодня насчитывается 33 миллиона взрослых и детей, зараженных ВИЧ и больных СПИДом, около 5,6 млн. человек инфицированы туберкулезом и ВИЧ. ВИЧ-инфекция является самым мощным биологическим фактором, повышающим (более чем в 10 раз) восприимчивость к заражению туберкулезом, увеличивающим реактивацию дремлющих микобактерий туберкулеза (МБТ). Риск развития туберкулеза в течение жизни у ВИЧ-отрицательных людей составляет 5-10%, у ВИЧ-положительных – 50%. Каждый день, в каждую минуту, на земле один ребенок моложе 15 лет умирает из-за СПИДа. Каждые 15 секунд умирает один ВИЧ-инфицированный молодой человек в возрасте от 15 до 24 лет. Это значит, что ежедневно умирают более 5000 молодых людей. Каждый год более 600,000 детей в возрасте до 15 лет заражаются ВИЧ-инфекцией. По данным ВОЗ около 70% ВИЧ инфицированных болеют туберкулезом, а 32% из их числа погибают от туберкулеза (Карел Стибло, 1990). ВИЧ-инфекция не только способствует дальнейшему распространению туберкулеза среди населения, но осложняет диагностику, клиническое течение и терапию туберкулезного процесса.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, факторы риска, особенности патогенеза и классификация ВИЧ-инфекции у детей.

В истории медицины еще не было инфекции, которая бы одновременно охватила пять континентов и имела постоянную тенденцию к росту. По расчетам, в мире сегодня насчитывается 30,6 миллиона взрослых и детей, зараженных ВИЧ и больных СПИДом. В странах с высокой инфицированностью населения ВИЧ более 40% больных туберкулезом оказываются также и ВИЧ-инфицированными. По разным оценкам, число ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом оставляет в настоящее время от 34 до 46 миллионов человек. Ежедневно в мире инфицируется приблизительно 16000 человек. Смертность людей молодого возраста от СПИДа занимает первое место среди всех причин смертности этой возрастной категории населения. 48% жертв СПИДа составили женщины, каждый пятый умерший от этой болезни - ребенок. В Восточной Европе и Центральной Азии число людей, живущих с ВИЧ резко выросло, всего лишь за несколько лет - к концу 2004 года, по оценкам, это число достигло 1,4 миллиона (920 тыс. - 2,1 миллиона) человек. Менее чем за десять лет этот показатель вырос более чем в девять раз.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2007 год, более двух миллионов детей имеют ВИЧ/СПИД. Большинство из этих детей живет в Африке к югу от Сахары и были инфицированы своими ВИЧ-положительными матерями во время беременности, родов или грудного вскармливания. По оценкам экспертов ВОЗ, ежедневно 1000 детей приобретают ВИЧ-инфекцию. Число детей, получающих АРТ, возросло с 75 000 в 2005 г. до 276 000 в 2008 году передачу инфекции от матери ребенку можно почти полностью предотвратить, но в странах с низким и средним уровнем дохода доступ к профилактическим мероприятиям остается

низким.

Структура путей заражения детей (абс)

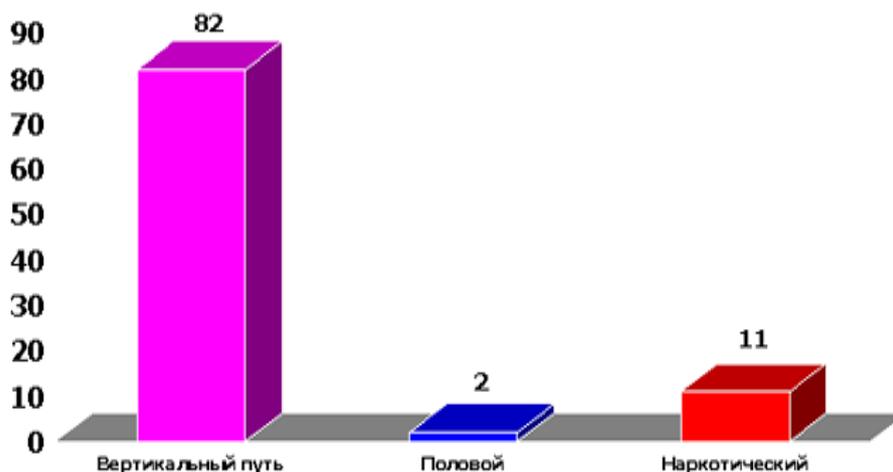


Диаграмма №1.1

Источник: Годовой отчет по эпидемии СПИДа, 2004 г.(UNAIDS)

**Источник: Отчет по эпидемии СПИДа, декабрь 2004 г.(UNAIDS)

ВИЧ/СПИД оказывает разрушительное действие на детей всего мира:

- Каждый день, в каждую минуту, один ребенок моложе 15 лет умирает из-за СПИДа. Больше 500 тысяч детей погибли в 2004 году.
- Каждые 15 секунд умирает один ВИЧ-инфицированный молодой человек в возрасте от 15 до 24 лет. Это значит, что ежедневно умирают более 5000 молодых людей.
- Каждый год более 600,000 детей в возрасте до 15 лет заражаются ВИЧ-инфекцией .
- 15 миллионов детей потеряли одного или обоих своих родителей из-за СПИДа.

ВИЧ-инфекция является самым мощным биологическим фактором, повышающим (более чем в 10 раз) восприимчивость к заражению туберкулезом, увеличивающим реактивацию дремлющих микобактерий туберкулеза (МБТ). Риск развития туберкулеза в течение жизни у ВИЧ-отрицательных людей составляет 5-10%, у ВИЧ-положительных – 50%.

Считается, что заболеваемость туберкулезом может увеличиваться в 3 раза, если 10% взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ.

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются также серьезной проблемой для общественного здравоохранения ВОЗ. Хотя показатели заболеваемости, превалентности (распространенности) и смертности от ТБ в регионе снижаются (Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, Женева, 2012г.), показатели частоты ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) являются самыми высокими в глобальных масштабах (Multidrugandextensivelydrug resistant TB (M/XDR-TB):- 2010), а число новых случаев ВИЧ-инфекции увеличивается (Global-HIV/AIDS-response, Женева, 2011). . Биологические особенности организма ребенка придают особый характер течению ТБ, определяя вовлечение в процесс всей лимфатической системы, преимущественно, внутригрудных лимфатических узлов, медленное развитие специфических изменений в них, в также большая склонность к распространению процесса лимфогенным путем. Падение числа CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции существенно повышает восприимчивость организма к заражению туберкулезом или к реактивации дремлющей туберкулезной инфекции и увеличивает естественную тяжесть течения туберкулеза. С другой стороны, микобактериозы можно отнести к факторам прогрессирования ВИЧ-инфекции. Данные международных исследований показывают высокую частоту ВИЧ инфекции у детей с ТБ и плохой прогноз для ко-инфицированных детей. Заболеваемость детским туберкулезом в США позволяют предположить, что риск развития ТБ у ВИЧ инфицированных детей в 100 раз выше, по сравнению с детьми а аналогичного возраста, не являющихся серопозитивными (JonesJ.L. etal., 2000). По данным российских ученых, в РФ в 2010 г. число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфицированных превысило 354 тыс. человек. Почти 80% ВИЧ-нфицированных молодые люди в возрасте от 15 до 30 лет, из них более 12 тыс. - дети до 14 лет (Аксенова

В.А.,2007). Рост заболеваемости и смертности в результате настилающихся эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции, включая взаимосвязь между резистентным ТБ и ВИЧ-инфекцией, подчеркивает чрезвычайную актуальность ранней диагностики и лечения ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-инфекции среди людей с ТБ. ВИЧ-инфекции за последние 20 лет приобрела пандемический характер и представляет собой одну из наиболее серьезных угроз для социального прогресса и развития человечества (Покровский В.В. с соавт., 2008;А.В.Сотниченко, 2008). В настоящее время в мире зарегистрировано более 42 млн ВИЧ-инфицированных, а ежегодно умирает от СПИДа около 3 млн человек (Онищенко Г.Г., 2008; Sileo T.W. et al., 2005).

Проведенный анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе М.А. Плехановой и соавт. (2011) показал, что общая заболеваемость ВИЧ-инфекцией в округе в 1,8 раза выше общероссийской. Одновременно с этим наблюдался рост первичной заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией детей от 0 до 14 лет. Каждый второй ребенок от 0 до 14 лет с ВИЧ-инфекцией в округе имел ВИЧ-ассоциированные заболевания, среди которых стал чаще регистрироваться туберкулез. В структуре причин смерти среди детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции туберкулез занимает 3-е место. Заболеваемость среди детей от 0 до 14 лет в СФО с 2007 по 2009 год выросла в 1,6 раза. Распределение по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции у детей, состоящих на диспансерном учете в регионах СФО, оставалось стабильным. При этом в 2009 году с субклинической стадией ВИЧ-инфекции было 49,0 % детей; в стадии первичных проявлений (2А-2В) — 8,3 %; вторичных проявлений (4А-4В) — 42,3 %, что в 2 раза превышало данные показатели среди взрослого населения. Следовательно, каждый второй ребенок уже имел ВИЧ-ассоциированные заболевания.

По данным В.Г.Белоцерковец в 2011 году:

- Число людей живущих с ВИЧ на земном шаре составляло 34,0 млн. из

них 3,3 млн. – дети. Число новых случаев ВИЧ-инфекции – 2,5 млн.

Состояние проблемы ТБ/ВИЧ в Республике Узбекистан в 2011 году

- В 2011 году по республике было выявлено 3584 новых случаев ВИЧ-инфекции, в том числе среди мужчин 1878 случаев (52,4%), среди женщин 1706 случаев (47,6%).
- Заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 12,7 на 100 тыс. населения.
- В стране зарегистрированы все пути передачи ВИЧ-инфекции.
- Основным путем передачи инфекции является парентеральный (44,6%), половой путь (37,2%).

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Достоверное лабораторное и клиническое подтверждение ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, затруднительно, особенно в первые месяцы после рождения. Это связано с пассивной трансплацентарной передачей антител к ВИЧ от инфицированной матери и персистенцией их в организме ребенка в течение нескольких месяцев после рождения. В диагностике ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей используются следующие методы:

- молекулярно-биологические (качественная ПЦР-ВИЧ) в 2 и 4 месячном возрасте;
- серологические (определение антител к ВИЧ в иммуноферментном анализе (ИФА) и иммунном блотинге (ИБ)) в возрасте 6, 12, 18 месяцев;

К ВИЧ-экспонированным относят детей:

- родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей и имеющих неопределенный серологический статус (не обследован в должном объеме, результаты ВИЧ-тестов сомнительные и т.д.);
- младше 18 месяцев с положительными результатами исследования на ВИЧ в ИФА и ИБ.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей (CDC, 1994 г.) таблица 1.1

Иммунологические критерии	Клинические критерии			
	Н - без симптомов	А - слабо выраженные симптомы	В - умеренные клинические симптомы	С - симптомы СПИДа
Иммунологическая категория 1 Без иммуносупрессии	N1	A1	B1	C1
Иммунологическая категория 2 Умеренная иммуносупрессия	N2	A2	B2	C2
Иммунологическая категория 3 Тяжелая иммуносупрессия	N3	A3	B3	C3

Клинические категории:

- **Категория N – Отсутствие симптомов и клинических признаков.**
- **Категория А – Слабо выраженная клиническая симптоматика: дети с 2-мя или более перечисленными ниже состояниями:**
 - лимфаденопатия (более 5 мм в 2-х группах; билатерально – одна группа);
 - гепатомегалия;
 - спленомегалия;
 - дерматит;
 - паротит;
 - повторные или рецидивирующие инфекции, синуситы, средний отит.

Категория В–Умеренная клиническая симптоматика, дети имеют следующие состояния, относящиеся к ВИЧ-инфекции:

- анемию (менее 80 г/л), нейтропению (менее 10×10^2 клеток в мм^3), тромбоцитопению (менее 100×10^3 клеток в мм^3) в течение более 30 дней; бактериальный менингит, пневмонию, сепсис (единичный эпизод); кандидоз персистирующий более 2 мес. у детей младше 6 мес.; кардиопатию;

- цитомегаловирусную инфекцию, возникшую в возрасте старше 1 мес.; стоматит, вызванный вирусом Herpes simplex (более 2 раз в течение 1 года); бронхит, пневмонию, эзофагит, вызванный вирусом Herpes simplex, возникшие в возрасте старше 1 мес.; Herpes zoster (2 и более эпизодов или 2 и более участка поражения);
- лимфоидную интерстициальную пневмонию или пульмональную лимфоидную гиперплазию; нефропатию;
- лихорадку длительностью более 1 мес.; токсоплазмоз, возникший в возрасте старше 1 мес.; осложненные формы ветряной оспы (диссеминированная, геморрагическая и др.);

Категория С–Симптомы СПИДа (исключая лимфоидную интерстициальную пневмонию, пульмональную лимфоидную гиперплазию):

- сезонные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие не менее 2 раз за двухлетний период, подкрепленные гемокультурой, в виде септицемий, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей (исключая отит, поверхностный кожно-слизистый абсцесс, инфекцию, обусловленную катетеризацией сосудов и полостей);
- кандидозный эзофагит или легочной кандидоз (bronхов, трахеи, легких);
- кокцидиомикоз диссеминированный;
- внелегочной криптококкоз;
- криптоспоридоз или изоспороз с диареей более 1 мес.;
- цитомегаловирусная инфекция у ребенка старше 1 мес., исключая изолированные поражения печени или лимфоузлов;

энцефалопатия: наличие прогрессирующих симптомов более 2 мес.

Классификация ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 1994 г.)

- 0. Инкубационный период.
- 1. Острая ВИЧ-инфекция.

- 2. Бессимптомное носительство (асимптомная или латентная стадия).
- 3. Стадия персистирующей генерализованной лимфоаденопатии (ПГЛ).
- 4. Пре-СПИД или СПИД-ассоциированный комплекс (СПИД-АК).
- 5. СПИД.

Клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у младенцев и детей (Единый приказ по туберкулезу, 2013)

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ 1
Бессимптомное течение Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ 2
<ul style="list-style-type: none"> – Персистирующая гепатоспленомегалия неясного происхождения – Папулёзная зудящая сыпь – Распространённая инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (множественные бородавки) – Распространённый контагиозный моллюск – Рецидивирующие язвы на слизистой оболочке полости рта – Необъяснимое увеличение околоушных слюнных желёз – Линейная эритема дёсен – Опоясывающий лишай – Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторея, синусит, тонзиллит) – Онихомикозы
КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ 3
<ul style="list-style-type: none"> – Необъяснимые нарушения питания средней тяжести, плохо поддающиеся стандартному лечению – Необъяснимая хроническая диарея (14 дней и дольше) – Необъяснимая упорная лихорадка (выше 37,5°C, постоянная или перемежающаяся, дольше месяца)

- Постоянный кандидозный стоматит (у детей старше 6 недель)
- Волосатая лейкоплакия полости рта
- Острый язвенно-некротический гингивит или периодонтит
- Туберкулёз лёгких
- Туберкулёзный лимфаденит (в том числе и внутригрудных лимфоузлов)
- Тяжёлая рецидивирующая бактериальная пневмония
- Клинически выраженный лимфоидный интерстициальный пневмонит (ЛИП)
- Хроническое поражение лёгких, связанное с ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы
- Необъяснимые анемия (гемоглобин <80 г/л) и (или) нейтропения (число нейтрофилов <0,5 x 10⁹ л) и (или) тромбоцитопения (число тромбоцитов <50 x 10⁹ л) длительностью более 1 месяца

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ 4

- Необъяснимые тяжёлые истощение, задержка роста или выраженное нарушение питания, не поддающиеся стандартному лечению
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующие тяжёлые бактериальные инфекции, за исключением пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит)
- **Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса** (герпетические высыпания на слизистой рта и на губах или на коже, персистирующие более 1 месяца либо висцеральный, любой локализации)
- **Внелёгочный туберкулёз**
- **Саркома Капоши**
- Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов, лёгких)

- **Токсоплазменный энцефалит (у детей старше 28 дней)**
- **ВИЧ-энцефалопатия**
- Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или поражение других органов), развившаяся у ребёнка старше 1 месяца
- Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными (нетуберкулезными) микобактериями
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- ВИЧ-кардиомиопатия или ВИЧ-нефропатия
- Внелёгочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит
- Диссеминированный глубокий микоз (например, внелёгочный гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенициллез)
- Хронический криптоспориоз (с диарейным синдромом)
- Хронический изоспориоз
- Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ВИЧ-инфекция у ребенка без клинических проявлений продолжается от 2- до 6-ти лет. Затем, когда иммунная система уже не в состоянии справиться с вирусом, происходит быстрое прогрессирование заболевания с тяжелой клинической картиной. Ребенок, больной ВИЧ-инфекцией должен получать специальное лечение (АРВТ-терапию), без которого быстро погибает.

У 20% ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным путем заражения клинические проявления возникают рано, заболевание быстро прогрессирует на первом году жизни. Смерть от СПИДа или связанных с ним состояний может наступить еще до уточнения ВИЧ-статуса ребенка.

У 80% ВИЧ-инфицированных детей болезнь развивается более медленно (В.М. Запорожан соавт., 2004). У многих из них симптомы СПИДа не

проявляются до школьного или даже подросткового возраста. По данным Европейского реестра ВИЧ-инфицированных, около 50% детей, инфицированных в перинатальный период, доживали до 9 лет. Приблизительно у 25% этих детей не было выраженных клинических проявлений ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии (Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению ВИЧ-инфекции. , март 2004.)

Один из ранних симптомов ВИЧ-инфекции у детей особенно характерно увеличение затылочных, шейных, подмышечных лимфатических узлов.

Основные признаки генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции:

- увеличение одного или больше периферических лимфатических узлов размером 0,5-1 см в двух группах или билатерально в одной группе;
- лимфатические узлы безболезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ними не изменена;
- увеличение лимфатических узлов носит стойкий характер, длится 3 и более месяцев и не связано с острыми воспалительными процессами.

Также частый симптом ВИЧ-инфекции уже на ранних стадиях заболевания.

Гепатоспленомегалия связана с непосредственным воздействием вируса ВИЧ.

Основные признаки:

- увеличение печени и селезенки длится 3 месяца и больше;
- печень и селезенка выступают из-под края реберной дуги на 2-5 см;
- край печени и селезенки эластичный, безболезненный при пальпации;
- обычно при биохимических исследованиях выявляется значительное увеличение показателей тимоловой пробы и умеренное повышение уровня трансаминаз.

- гипербилирубинемия не характерна для ВИЧ-инфекции и говорит скорее в пользу гепатита.

Нарушение темпов физического развития связано:

- с частыми инфекционными заболеваниями;
- с повышенными энергетическими затратами организма;
- с нарушением всасывания питательных веществ в кишечнике (синдром мальабсорбции);
- с разными социальными причинами.
- Инфекции нарушают нормальный обмен белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов в организме.
- Повышение температуры тела на 1 °C требует увеличения энергетической ценности питания на 12% по сравнению с физиологическими потребностями.
- При одышке и диарее потребность в энергии возрастает на 25%.
- При сепсисе на 60%.
- Рвота и учащенный стул приводят к потере жидкости, витаминов и минеральных веществ.
- Инфекционные поражения полости рта, глотки, пищевода создают препятствия к поступлению пищи.
- Снижение аппетита может быть обусловлено и приемом различных лекарственных препаратов.

Снижение темпов нарастания массы и роста или остановка в прибавке, а тем более отрицательная динамика массы тела, свидетельствуют о прогрессировании ВИЧ.

. Синдром истощения (вастинг-синдром) -является диагностическим критерием перехода в стадию СПИДа и подразумевает наличие:

- потери более 10% массы тела;
- повышение температуры тела постоянного или интермиттирующего характера на протяжении 30 дней и более;
- диарея на протяжении 30 дней и более.

Поражения кожи и слизистых

Для ВИЧ-инфекции характерны разнообразные кожные проявления.

Инфекционные поражения кожи.

- Кандидоз (*Candida albicans*); Дерматофитоз ;Герпетические инфекции; Контагиозный моллюск; Бактериальные инфекции; Папилломавирусная инфекция.

Неинфекционные поражения кожи.

- Токсическое действие лекарственных препаратов; Атопический дерматит; Себорейный дерматит.

Поражения слизистой ротоглотки:

- Кандидозы; Герпетический стоматит

Поражение органов дыхания

Поражения дыхательной системы инфекционной природы.

- Бактериальные пневмонии (*Streptococcus pneumoniae* и др.)
- Грибковые инфекции (пневмоцистная пневмония, криптококкоз, гистоплазмоз, аспергиллез). Пневмоцистная пневмония является СПИД-индикаторным заболеванием. Развивается у 30-40% детей с клинической манифестацией ВИЧ-инфекции в возрасте 3-6 месяцев при быстром прогрессировании заболевания, или старше года при тяжелой иммуносупрессии. В связи с профилактикой бисептолом встречается редко.
- Вирусные инфекции (Цитомегаловирус, простой герпес).
- Лимфоидная интерстициальная пневмония Специфическое поражение, которое встречается у детей с ВИЧ в виде хронической диффузной лимфоидной инфильтрации ткани легких. Эта патология обычно развивается в возрасте 2,5-3 лет и предположительно связывается с персистирующей Эпштейн-Барр вирусной инфекцией.
- Характерно сочетание с генерализованной лимфаденопатией (особенно увеличены шейные и подмышечные лимфатические узлы), двусторонним паротитом, гепатоспленомегалией.

- Специфические изменения на рентгенограмме.

Другие заболевания.

- Лимфома
- Саркома Капоши.
- Поражение ЦНС.

Встречается более чем у половины детей в стадии СПИД.

Причинами поражения являются:

- непосредственное действие вируса ВИЧ на нервные клетки;
- развитие оппортунистических инфекций;
- токсическое воздействие препаратов.

ВИЧ-энцефалопатия является СПИД-индикаторным заболеванием и прогрессирующая энцефалопатия является наиболее тяжелым ее вариантом.

Основные проявления.

- Задержка роста и развития головного мозга.
- Регрессирование или замедление психического и моторного развития ребенка.

Приобретенные симметричные двигательные нарушения

Основные гематологические изменения могут наблюдаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции и обусловлены:

- непосредственным воздействием ВИЧ на стволовые клетки;
- прямым и опосредованным действием ВИЧ на стромальные клетки костного мозга;
- угнетающим действием на кроветворение лекарственных препаратов;
- оппортунистическими инфекциями;
- злокачественными новообразованиями.

Основные проявления:

- анемия
- лейкопения

- тромбоцитопения
- Оппортунистические инфекции: Микозы (кандидозы, пневмоцистная пневмония).
- Бактериальные инфекции, рецидивирующие и склонные к генерализации.
- Герпетические инфекции.
- Паразитозы.

1.2. Особенности течения туберкулеза у детей в современных условиях. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей.

Туберкулез объявлен ВОЗ опасностью для всего мира. В России в 1990-е годы произошло значительное ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулёзу в связи со снижением жизненного уровня большей части населения, а также ухудшением проведения противотуберкулезных мероприятий.

По данным ВОЗ, в Европе в 2001 г. было 484 000 новых случаев туберкулеза, что составляет 6% от общего числа больных туберкулезом в мире. Заболеваемость туберкулезом в Европе колеблется от 5:100 000 в Швеции до 181:100 000 в Казахстане.

Высокая заболеваемость туберкулезом обусловлена:

социально-экономическим кризисом, слабостью системы здравоохранения, эпидемией ВИЧ и широким распространением полирезистентного туберкулеза, недостатком мер по борьбе с туберкулезом в уязвимых группах населения.

(Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004 г.)

На пороге 21 века туберкулез (ТБ) продолжает оставаться серьезной медицинской и социальной проблемой в мире, в связи с различными факторами, влияющими на развитие этой болезни. По расчетным данным ВОЗ, если в целом ситуация по туберкулезу и стабилизируется, то во всем мире нарастает частота лекарственно – устойчивых форм

туберкулеза и сочетания ВИЧ и ТБ. Эти формы болезни становятся все более тревожной проблемой для всего мира.

В последние годы в республике, благодаря выполнению Закона РУз «О защите населения от туберкулеза» (11 мая 2001г.) и Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан от 5 марта 2011года №62 «О дополнительных мерах по снижению заболеваемости туберкулезом в Республике Узбекистан в 2011-2015годах», тесному взаимодействию и координации работы с государственными и международными организациями, программному выполнению рекомендованными ВОЗом стратегий DOTS и DOTsplus и целого комплекса проводимых широкомасштабных противотуберкулезных мероприятий достигнута стабилизация основных показателей по туберкулезу в Республике, что определяется снижением за последние годы показателя заболеваемости почти в 2 раза, а смертности населения от туберкулёза – в 3,5 раза. Вместе с тем эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в стране, несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности, остается напряженной, как и во всем мире, из-за учащения регистрации лекарственно устойчивых форм заболевания и ко-инфекции ВИЧ/ТБ. Туберкулёз является основной оппортунистической инфекцией и ведущей причиной смерти ВИЧ – инфицированных лиц. ВИЧ – инфекция способствует развитию туберкулёза у недавно инфицированных микобактериями туберкулёза лиц и повышает риск реактивации латентной туберкулёзной инфекции. Мероприятия по своевременному выявлению, лечению и профилактике туберкулёза, особенно среди групп населения, подверженных высокому риску заражения ВИЧ являются важнейшим компонентом национальных программ по туберкулёзу. Н.Н.Парпиева (2015)

В условиях сохранения эпидемиологической напряженности по туберкулезу в Республике Узбекистан (Ф.Т. Абсадыкова, 2015) вопросы распространения инфекции среди детей сохраняют свою актуальность.

В свою очередь показатели заболеваемости туберкулезом детей считаются важным прогностическим критерием при анализе общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В Республике Узбекистан также к настоящему времени сохраняется эпидемиологическая напряженность по туберкулезу, о чем свидетельствует регистрация МЛУ туберкулеза, а также выявление среди впервые выявленных больных в 40% случаев деструктивного туберкулеза с бактериовыделением (Тилляшайхов М.Н. с соавт.,2013). Анализ интенсивных показателей заболеваемости детей туберкулезом в промежутке 1991 и 2001 годов указывает на рост показателей почти в 2 раза в течении указанного периода. В последующее десятилетие также отмечено нарастание их до 34,4 с последующим их постепенным снижением, начиная с 2012 года. К настоящему времени интенсивный показатель заболеваемости туберкулезом детей составляет 23,4 на 100000 детского населения страны. Наиболее высокие показатели по-прежнему отмечаются в Северном регионе страны, что подтверждает факт существования более тревожной эпидемиологической ситуации в Республике Каракалпакстан. Структура туберкулеза у детей во все годы характеризовалась преобладанием туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Вместе с тем, в последние годы отмечено учащение регистрации поражения легочной ткани в 1,5 раза в сравнении с прошлым десятилетием. В формировании указанной закономерности важную роль, по-видимому, сыграло отсутствие туберкулинодиагностики в Республике с 2009 года в связи с отсутствием препарата туберкулина. Следует указать, что за последнее десятилетие отмечена тенденция увеличения удельного веса детей больных туберкулезом в возрасте 0-5 лет почти в 2,8 раза в сравнении с началом 2000 годов. Основной причиной указанного факта явился рост числа больных детей туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Острой проблемой современной фтизиопедиатрии в Узбекистане, как и в большинстве стран постсоветского пространства,

остается изучение особенностей течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей. К сожалению, начиная с 2004 года, в стране начали регистрироваться единичные случаи ТВ/ВИЧ у детей дошкольного возраста, число которых резко увеличилось к 2009-2010 годам в отдельных территориях страны. Срочные меры по предупреждению ВИЧ-инфекции с принятием государственных программ по регулированию указанной сочетанной инфекции привели к снижению числа больных туберкулезом детей с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Проведенные научные исследования в РСНПМЦФиП МЗ РУз в контексте с указанной проблемой доказали более острое и тяжелое течение специфического процесса с тенденцией к генерализации при отсутствии комбинированной противотуберкулезной и АРВТ терапии. Разработаны биохимические критерии оценки тяжести ТВ/ВИЧ, а также сроки присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии. Важным разделом фтизиопедиатрии по-прежнему остается заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции. По статическим данным, показатель заболеваемости детей из эпидемиологически опасных очагов, по-прежнему, остается в пределах 33-54, хотя 62,8% впервые выявленных детей за последние годы составили дети из очагов туберкулезной инфекции. Последний факт свидетельствует о недостаточно качественном обследовании детей групп риска, особенно с родственными и дворовыми контактами, что часто отмечается в условиях тесного проживания населения страны. Одной из причин нарастания числа детей больных туберкулезом, проживающих в очагах инфекции, является неэффективная химиопрофилактика. Научные исследования, проведенные в 2 районах г. Ташкента показали, снижение эффективности стандартной химиопрофилактики на 35,6% в сравнении с данными конца 90-х годов (Абсадыкова Ф.Т. с соавт., 2007). Появлению резистентности к стандартной химиопрофилактике изониазидом способствовала регистрация у взрослых лиц МЛУ форм заболевания. Исходя из

вышеуказанной ситуации, в стране пересмотрены вопросы диспансеризации детей из очагов лекарственночувствительными и устойчивыми формами туберкулеза с отменой химиопрофилактики последни. Появление новых современных методов диагностики латентно протекающего туберкулеза у детей как квантифероновый тест, T-spot, Диаскинтест позволяют повысить уровень ранней диагностики, сокращают расходы с последующим влиянием на общую эпидемиологию туберкулеза. Так, по данным клинического испытания пробы Диаскинтест, во всех регионах страны в 2014 году в группе детей с факторами риска без предварительной туберкулинодиагностики, установлена наибольшая эффективность данной методики в группе детей, проживающих в контакте с больными туберкулезом. Выводы. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей в стране за последние 25 лет позволила разработать более оптимальные варианты противотуберкулезной работы с учетом создавшейся ситуации и научных разработок, направленных на улучшение качества диагностики и профилактики заболевания. К настоящему времени актуальным вопросом фтизиопедиатрии является предупреждение развития и ранняя диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, а также у детей из контакта с МЛУ туберкулезом, что диктует необходимость проведения научных разработок и оптимизации противотуберкулезных мероприятий среди указанного контингента.

Тенденция роста заболеваемости туберкулезом в настоящее время сохраняется, несмотря на определенную стабилизацию основных показателей по заболеванию. Для снижения эпидемиологической напряженности и значительного повышения эффективности лечения больных необходимо их раннее выявление. Эпидемиология туберкулеза имеет ряд особенностей, обусловленных как

инфекционным, так и социальным характером заболевания. Результаты борьбы с туберкулезом во многом зависят от организации противотуберкулезной работы среди населения. (Д.Н. Аджаблаева, Т.П. Анисимова и соавт., 2012). Среди детей по данным Д.Н. Аджаблаева, Т.П. Анисимова и соавт., 2012, у большинства детей туберкулез выявляется в возрасте 7- 9 лет, причем в основном они обнаружены при активном выявлении, проводя флюорографическое исследование, ведущей клинической формой у них был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 94%, тем не менее у 14% больных выявленных по обращаемости в ОЛС, диагностированы тяжелые формы туберкулеза с распадом и обсеменением.

В клинической структуре активного туберкулеза органов дыхания среди впервые выявленных больных по городу Ташкенту (М.К.Айбекова, Г.Ш.Шарапова и соавт., 2012) показатели заболеваемости по туберкулезу в 2008 составил 30,4; в 2009-35,3; в 2010-42,8 на 100тысяч населения, т.е. отмечается рост интенсивного показателя заболеваемости туберкулезом в 1,4 раза. В структуре больных туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составил 98%; 84,5%; и 86,3% соответственно. Отмечается рост диссеминированного туберкулеза 3,3% до 9,9%, в три раза, что связано с ростом количества ВИЧ- инфицированных детей.

По наблюдениям Н.В. Юхименко , Е.С.Овсянкиной, 2012, в России за последние 20 лет отмечены негативные социально- экономические тенденции в обществе в целом привело к ухудшению социального благополучия семей больных туберкулезом детей, а именно проживание в коммунальных квартирах, комнаты в общежитии, съемная квартира, снижение материального благополучия в семье стало причиной того, что туберкулез у детей протекает более тяжело. Те, кто находился в контакте с больными туберкулезом взрослыми с МЛУ ТБ, проведенная превентивная терапия препаратами первого ряда, оказалась безуспешной (Е.С. Овсянкина, 2012). Лечение проводилось препаратами резерва и достаточно

долгое время, эффективность была неплохой при условии применения коллапсотерапии и хирургического лечения у подростков.

У детей проживающих в семье с бактериовыделителем, инфицирование в два раза выше чем в здоровых семьях. В России начиная с 1990 годов отмечается увеличение в 3 раза заболеваемости детей в очагах туберкулезной инфекции (с 0,16 до 0,56%), общая заболеваемость среди детей увеличилась в целом в 50 раз.

Заболеваемость туберкулезом в России среди детей, возросшая в 90-х годах прошлого столетия, продолжает оставаться напряженной и составляет около 20 на 100 тыс. детского населения (Аксенова В.А., 2011). К настоящему времени стабилизации ситуации не достигнуто. Особую тревогу вызывает рост инфицированности и заболеваемости туберкулезом детей и подростков. Предупреждение и своевременное выявление туберкулеза среди них - задача преимущественно педиатров общей лечебной сети. В настоящее время состояние данных разделов работы не вполне удовлетворительное.

В современных условиях неблагоприятной ситуации по туберкулезу сохраняется высокий уровень заболеваемости туберкулезом детей раннего и грудного возраста (Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова, 2010).

О стабилизации эпидемической ситуации среди детей и подростков в России указывает снижение показателя заболеваемости туберкулезом на 1,9% (с 47 до 46,1 на 100 тысяч), снижение заболеваемости детей на 12% (с 5 до 4,4 на 100 тысяч), подростков – на 11,8% (с 16,5 до 16,2 на 100 тысяч), снижение показателя смертности на 17,8% (с 10,1 до 8,3 на 100 тысяч). По данным А.А.Бакирова и соавт., (2013) о сохраняющейся напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу свидетельствует увеличение показателя заболеваемости туберкулезом контактных детей (от 0 до 17 лет) с 60,4 до 143,7 на 100 тысяч контактов. Рост удельного веса случаев туберкулеза с бацилловыделением у подростков (с 14,3% до 23,8%), с деструкцией легочной ткани у детей и подростков (с 12,5% до 14,3% и с

8% до 18,2% соответственно).

С 1990 по 2003 г. заболеваемость детей до 15 лет в РФ выросла в 2 раза, достигнув 16,0 на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость туберкулезом подростков (15–18 лет) еще выше, в 2003 г. она составила 34,5 на 100 тысяч населения. В последние годы ситуация стабилизировалась, но не улучшилась. Так, в 2007 г. заболеваемость детей составила 16,4 на 100 тыс., подростков — 35,8 на 100 тыс. Заболеваемость туберкулезом в России среди детей, возросшая в 90-х годах прошлого столетия, продолжает оставаться напряженной и составляет около 20 на 100 тыс. детского населения (М.Э. Лозовская, 2010, Аксенова В.А., 2011; Шилова М.В., 2012г). Одним из основных диагностических критериев постановки диагноза туберкулез у детей, по-прежнему, остается инфекционный характер туберкулиновой чувствительности по пробе Манту 2ТЕ.

Исследованиями О.Ф.Козловой с соавт. (2013) констатировано, что за последние годы структура заболеваемости подростков также изменилась в неблагоприятную сторону. Особенностью подросткового туберкулеза последних лет стала встречаемость хронических деструктивных форм (4,7%). На долю первичных форм пришлось 12,9%. В основном, первичные формы были представлены плевритами (74,4%). Особенностью подросткового туберкулеза стала констатация распространенных, осложненных форм (26,2%), в том числе с фазой распада у 19,2% больных, бактериовыделением – у 14,8% пациентов. У 4,1% обследованных отмечена множественная лекарственная устойчивость *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Отмечается рост числа детей, больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Источником заражения ВИЧ во всех случаях явились наркозависимые матери. Течение туберкулеза у детей с подтвержденным СПИДом отличается распространенным, затяжным характером и сопровождается частым присоединением интеркуррентных заболеваний (Е. Б. Васильева, н.

д. Шибакова,2010).

Исследования Сафарян М.Д. (2015) показали снижение всех основных эпидемиологических показателей туберкулеза в Армении : заболеваемости среди детей и подростков - с 9,6 до 6,4 на 105 населения в 2013 (на 33,3%), распространенности – с 22,4 до 18,9 на 105 населения (на 15,6%), удельного веса детей и подростков среди всех впервые выявленных с 6,5% до 5,9%. Заболеваемость среди контактных детей также снизилась на 56,6% (с 2567 до 1113 на 105 контактных), однако превышает тот же показатель среди детского населения из здорового окружения в 174 раз. Изучение клинической структуры туберкулеза выявило у детей в возрасте 0-14 лет преобладание более двух раз внелегочного туберкулеза (68,3%), чаще в виде туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (57,6%), чего нельзя сказать о подростках (15-18 лет), у которых преобладал легочный туберкулез (65,8%) в виде инфильтративного туберкулеза (39,6%), а из внелегочных форм чаще наблюдался кссудативный плеврит – 33,3%. У 38,1% больных туберкулез легких сопровождался деструкцией легочной ткани, МБТ в мокроте были обнаружены в 28,6% случаев. Мальчиков, заболевших туберкулезом, было в 1,9 раза больше, чем девочек, городских жителей - в 1,5 раза больше сельских. У 32,3 % заболевших отмечался контакт с больными туберкулезом.

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей

Туберкулез у детей представляет собой первичную инфекцию. Поскольку больные туберкулезом дети редко являются источникам инфекции, заражение в основном происходит от больного туберкулезом взрослого.

Описаны случаи врожденного туберкулеза. Может происходить заражение микобактериями туберкулеза, резистентными к лекарственным препаратам.

У ВИЧ-инфицированных детей намного чаще развивается активная форма туберкулеза

У лиц инфицированных одновременно ВИЧ и туберкулезом ежегодная вероятность развития туберкулеза равна 5 -10%, в то время как у остальных контингентов населения подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни. (Kwara A., 2004; Ruiz-Navarro M.D, 2005;

Рост заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных увеличивает риск заражения туберкулезом для остального населения.

ВИЧ-инфекция способствует прогрессированию инфекции, обусловленной *Mycobacterium-tuberculosis*, в заболевание активной формой ТБ как у недавно заразившихся людей, так и у пациентов с латентной инфекцией (31,-32). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 снижается ежегодно примерно на 50–80 клеток/мкл, а иммунная система утрачивает способность предупреждать диссеминацию *M.- tuberculosis* в организме человека- (33). У ЛЖВ, инфицированных *M.- tuberculosis*, риск развития активной формы ТБ составляет около 5–10% в год, по сравнению с риском 5–10% в течение всей жизни человека, не инфицированного ВИЧ. Кроме того, ВИЧ-инфекция увеличивает частоту возврата туберкулеза, что может быть вызвано как реактивацией эндогенной инфекции, так и повторным инфицированием экзогенными возбудителями (34).

Клинические проявления ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

Особенности туберкулеза легких на ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции (*Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004 г.*)

Характеристика ТБ	Стадия ВИЧ-инфекции:	
	Ранняя	Поздняя (СПИД)
Клиническая картина	Часто соответствует	Часто напоминает первичный ТБ. Более чем в 60% случаев

	классическому вторичному ТБ	выявляются изолированные или сочетанные милиарные и внелегочные формы заболевания.
Результаты бактериоскопии и бактериологических исследований	Такие же, как у ВИЧ-отрица- тельных больных	Часто отрицательные (в результате ослабления выраженности воспалительной реакции в легких)
	Обязательно необходима идентификация возбудителя, так как очень часто наблюдается выделение нетуберкулезных (атипичных) микобактерий.	
Рентгенологические изменения на основании рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ)	Часто типичные (с кавернами и инфильтратами в верхних долях легких)	Часто – интерстициальные инфильтраты, уменьшение прозрачности в средних и нижних отделах легких при отсутствии каверн, а также (в 60% случаев) билатеральное увеличение внутригрудных лимфоузлов. Нередко (36%) выявляются полисерозиты.
Туберкулиновые пробы	Положительны у 80% больных	Преимущественно отрицательные (в 58-70% случаев)
Гистологические изменения в лимфоузлах	Уменьшение количества эпителиоидных клеток, исчезновение	Массивное разжижение, отсутствие типичного казеоза.

	гигантских клеток Пирогова- Ланхганса	
--	---	--

Наиболее общими особенностями клинического течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей являются:

- остропрогрессирующее течение заболевания;
- диссеминированный или милиарный характер поражения с вовлечением лимфатической системы, серозных и мозговых оболочек, желудочно-кишечного тракта;
- высокий удельный вес внелегочных форм заболевания (в зависимости от выраженности иммунодефицита - от 20 до 70%);
- снижение туберкулиновой чувствительности;
- высокий удельный вес лекарственно-устойчивых форм заболевания (до 60% и более);

Туберкулез у ВИЧ- серопозитивных лиц проявляется выраженной клинической симптоматикой: лихорадкой, слабостью, ночными потами, потерей веса, кашлем, реже - хронической диареей, болями в груди и одышкой. Однако неспецифический характер всех этих симптомов не позволяет говорить об их диагностической ценности для туберкулеза на фоне общего тяжелого состояния, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Специфический процесс у ВИЧ-инфицированных детей при выраженной иммунодепрессии наиболее часто проявляется диссеминированным поражением легких, а также менингитом или генерализованной лимфоаденопатией.

Наиболее частыми внелегочными формами у ВИЧ-инфицированных лиц является: туберкулезная лимфоаденопатия, менингит, плеврит или перикардит, милиарный ТБ. Диагностика специфического менингита часто затруднена, поскольку в 10-40% обнаруживаются малоизмененные показатели спинномозговой жидкости.

Патогенетические особенности течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

- Падение уровня клеточной защиты приводит к:
- невозможности локализации инфекции в очаге;
- быстрой диссеминации возбудителя туберкулеза и генерализации процесса

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции - преобладает диссеминированный туберкулез и внутригрудных лимфоузлов, составляя 61,4% и 36,4%, генерализация туберкулеза;

При рентгенологическом обследовании больных на стадиях СПИДа туберкулез трахеобронхиальных и бронхопальмональных лимфоузлов и/или диссеминированный как усиление легочного рисунка;

Среди умерших от СПИДа, у 1/3 имеет место туберкулез, при этом в 93,4% случаев выявляется гематогенная диссеминация;

Тканевая реакция на стадии СПИДа проявляется характерными гранулемами только в 26,6%, среди остальных определяются очаги казеозного некроза, со слабо выраженными экссудативно-пролиферативными процессами, а в 27,3% - с гнойными расплавлением тканей с большим числом в них микобактерий.

ДИАГНОСТИКА ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ (рекомендации ВОЗ, 2013)

Все ЛЖВ должны быть обследованы на предмет наличия у них заболевания туберкулезом или инфицирования *M. tuberculosis*, а также наличия факторов риска заражения ТБ.

Аналогичным образом всем больным ТБ должно быть предложено тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование. Ниже перечислены основные причины, оправдывающие такую тактику.

- У ЛЖВ имеется более высокий риск развития активных форм ТБ.

- ТБ может быть индикаторным признаком прогрессирующей ВИЧ-инфекции.
- ТБ является одной из основных причин смерти ЛЖВ.
- ТБ влияет на клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции и результаты её лечения.
- Вероятность получения положительных результатов теста на ВИЧ выше среди больных ТБ, особенно у лиц из групп с наиболее высоким риском.

Чрезвычайно важно, чтобы системы здравоохранения были адаптированы в соответствии с потребностями людей, и чтобы диагноз ТБ и ВИЧ-инфекции был поставлен в амбулаторных условиях, если это возможно; лабораторные службы (включая быстрое тестирование) должны быть максимально приближены к пациентам, и соответствующее внимание должно быть уделено мерам контроля воздушно-капельных инфекций. Это может представлять определенные трудности для вертикальной системы здравоохранения – например, когда существуют две самостоятельные, вертикально организованные национальные программы по ТБ и по ВИЧ-инфекции. Выявление случаев активного ТБ и диагностика латентной формы ТБ службой по лечению ВИЧ-инфекции может способствовать раннему выявлению источников инфекции, что позволит предупредить излишние контакты ЛЖВ с возбудителем ТБ (в случае, если они будут направлены в противотуберкулезную службу – прим. переводчика) и тем самым улучшить доступность эффективного лечения ТБ. В таком случае основное значение приобретает организация эффективной профилактики ТБ и лечения больных службой по ВИЧ-инфекции. Привлечение на разных этапах диагностической работы немедицинских работников и представителей сообществ, включая аутрич-работников и сотрудников не правительственных организаций (НПО), которые работают с группами наиболее высокого риска (например, с ПИН), может улучшить охват диагностикой лиц, которые имеют ограниченный доступ или сложности в получении

медицинской помощи Если ни одного из перечисленных выше симптомов или признаков активного ТБ нет, или если распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) среди ЛЖВ составляет менее 30%, врач должен пойти дальше и провести тестирование с целью диагностики латентной инфекции. В противоположность этому, наличие любого из перечисленных симптомов требует от врача проведения дополнительных исследований для выявления активной формы ТБ.

При этом необходимо предпринять следующие шаги:

- клиническое обследование;
- исследование пробы мокроты с помощью тест-системы XpertMTB/RIF;
- другие бактериологические исследования (микроскопия мазков мокроты и посев мокроты для выделения культуры) двух проб мокроты, взятых даже в один и тот же день, если нет возможности использовать тест-систему XpertMTB/RIF ;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- у людей с признаками внелегочного ТБ должны быть проведены микробиологические исследования (XpertMTB/RIF или выделение культуры возбудителя) материалов, полученных с помощью аспирации или биопсии тканей; у пациентов с признаками диссеминированной инфекции или прогрессирующего иммунодефицита полезным может быть посев крови на микобактерии; и если предполагается внелегочный ТБ, рекомендованы любые дополнительные исследования, включая компьютерную томографию и другие соответствующие методы (если они доступны).

ВОЗ рекомендует при обследовании ЛЖВ с подозрением на ТБ следовать диагностическим алгоритмам с использованием в качестве первой диагностической процедуры тест-системы XpertMTB/RIF (как в амбулаторных условиях, так и для тяжелых больных).

* Определение предположительного случая ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ- это человек, у которого имеется любой из следующих

симптомов: кашель, лихорадка, потеря массы тела или потливость в ночное время. Определение предположительного случая ТБ у детей, с живущих с ВИЧ- это ребенок, у которого имеется любой из следующих симптомов (плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель) или контакт ТБ в анамнезе.

*У людей с неизвестным ВИЧ- статусом тестирование на ВИЧ производится в соответствии с национальными рекомендациями. Определение предположительного случая ТБ у людей с отрицательным ВИЧ- статусом или чей ВИЧ- статус остается неизвестным (например, из-за отказа тестироваться на ВИЧ)- в соответствии с национальным определением случая ТБ. Человек с неизвестным ВИЧ- статусом может быть классифицирован как человек, живущий с ВИЧ, если имеются убедительные клинические данные в пользу ВИЧ инфекции.

*К числу опасных признаков относятся: частота дыхания > 30 в мин., температура тела $> 39^{\circ}\text{C}$, пульс > 120 ударов в мин. И неспособность идти без посторонней помощи.

*Все люди с ТБ и ВИЧ- инфекцией должны получать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4. В начале начинайте лечение ТБ, затем в течение первых восьми недель после начала противотуберкулезного лечения добавляйте АРТ.

*В условиях низкой распространенности МЛУ- ТБ необходимо поставить подтверждающий тест на устойчивость к рифампицину.(См. алгоритм применения системы XpertMTB/ RIF при МЛУ-ТБ.

*Рентгенологическое исследование органов грудной клетки может помочь диагностировать внелегочный ТБ (например, туберкулезный плеврит или перикардит) и установить другие причины заболевания респираторной системы. Однако это исследование следует проводить только при наличии качественной рентгеновской пленки и квалифицированного персонала.

*Следует иметь в виду использование антибиотиков(кроме фторхинолонов), активных против типичных и атипичных бактерий.

*Оценка для принятия решения о поведении АРТ включает определение стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и (или) определение числа лимфоцитов CD4, чтобы установить целесообразность АРТ.

Инфекция ВИЧ не только управляет эпидемией туберкулеза, она изменяет клиническое течение туберкулеза и нередко фатализирует его исход. ВИЧ-позитивные больные туберкулезом часто страдают и умирают от других ВИЧ-ассоциированных (оппортунистических инфекций) заболеваний.

ВИЧ-инфекция — наиболее мощный из всех известных факторов, повышающих риск развития туберкулеза. Известно, что туберкулез является наиболее частой сопутствующей инфекцией у больных с ВИЧ/СПИДом, причем это — взаимоотношающиеся заболевания. ВИЧ-индуцированная иммунодепрессия значительно повышает риск развития туберкулеза как вследствие реактивации латентной микобактериальной инфекции, так и свежего экзогенного заражения, особенно в ситуации широкого распространения туберкулезной инфекции в Российской Федерации. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечается уменьшение числа и ослабление функции CD4-лимфоцитов, вследствие чего иммунная система теряет способность предупреждать рост и локализовать распространение микобактерий туберкулеза. Именно поэтому при ВИЧ-инфекции наиболее часто встречаются диссеминированные, остро прогрессирующие формы туберкулезного процесса в легких, довольно высока частота его внелегочных форм, а также сочетание легочных и внелегочных поражений [Белозеров Е.С. и соавт., 2003; Сячина Е.А. и соавт., 2003; А.А.Растворов и соавт., 2007].

Одним из факторов, объясняющих закономерность преимущественного сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизма патогенеза обоих заболеваний. Как доказано, ВИЧ поражает и приводит к гибели преимущественно Т-лимфоциты, и особенно популяцию Т-хелперов (CD4-лимфоцитов), которые также играют

ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете. Снижение их количества в организме человека серьезно нарушает клеточный иммунитет. При этом ВИЧ влияет также на альвеолярные макрофаги, моноциты и полинуклеары, снижая их способность мигрировать в легкие. Одним из факторов, объясняющих закономерность преимущественного сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизма патогенеза обоих заболеваний. Как доказано, ВИЧ поражает и приводит к гибели преимущественно Т-лимфоциты, и особенно популяцию Т-хелперов (CD4-лимфоциты), которые также играют ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете. Снижение их количества в организме человека серьезно нарушает клеточный иммунитет. Снижается выработка CD4-лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона-L, что неблагоприятно сказывается на реакциях других эффективных клеток. При этом ВИЧ влияет также на альвеолярные макрофаги, моноциты и полинуклеары, снижая их способность мигрировать в легкие. ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунореактивности при туберкулезе, вызывая абсолютное и относительное снижение количества CD4-лимфоцитов, изменяя взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, нарушая дифференцировку макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани. В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология туберкулезного воспаления существенно не изменяется, на поздней стадии СПИДа специфические гранулемы просто не формируются. Более частое развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению микобактериями туберкулеза (экзогенное заражение), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулезных изменений и ослабления противотуберкулезного иммунитета (эндогенная реактивация). Спор между сторонниками экзогенного или эндогенного генеза туберкулеза продолжается.

Большинство случаев туберкулеза в развитых странах у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой впервые развившееся заболевание, о чем свидетельствует генетическая идентичность штаммов микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, развившегося в более чем 50% случаев в условиях тесного семейного и внутрибольничного контакта. ВИЧ поражает преимущественно Т-лимфоциты (Т-хелперы или CD4-лимфоциты), которые играют ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете. ВИЧ снижает фагоцитирующую способность альвеолярных макрофагов, моноцитов, полинуклеаров. Тяжесть клинических проявлений туб. процесса тем больше, чем меньшее количество CD4-лимфоцитов циркулирует в периферической крови.

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции количество CD4-лимфоцитов уменьшается, их функция нарушается. При этом существенно ослабляется макрофагальный фагоцитоз и активность естественных киллеров и, в целом, иммунный ответ макроорганизма на выделение и размножение МБТ. В свою очередь туберкулезная инфекция ускоряет репликацию ВИЧ, которая стимулируется прямо микобактериями и (или) опосредованно цитокинами.

Активный туберкулезный процесс, в отличие от латентной инфекции, ведет к клеточной активации и выбросу цитокинов, которые ускоряют репликацию вируса. Количество CD4⁺ во время проявления активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в среднем составляет 326/мкл.

Активный туберкулез развивается относительно рано в течении ВИЧ-инфекции и может быть наиболее ранним клиническим проявлением ВИЧ-инфекции. Туберкулез легких доминирует при относительно более высоком уровне CD4⁺-клеток, но по мере снижения их количества в крови (до $200 \cdot 10^6/\text{л}$) наряду с легочными поражениями (или вместо них) все чаще обнаруживаются внелегочные локализации с поражением печени, почек, поджелудочной железы, сердца и костей. Милиарный туберкулез и

менингит преимущественно развивается при количестве CD4⁺ - Т-лимфоцитов около $100 \cdot 10^6/\text{л}$ и ниже. При этом наблюдается не только падение числа CD4⁺ -клеток, но и их повреждение, что сопровождается выраженным ослаблением активности альвеолярных макрофагов и усиленным размножением в легких МБТ и диссеминацией туберкулеза.

Туберкулез легких ускоряет течение ВИЧ-инфекции и достоверно уменьшает продолжительность жизни больных, что особенно выражено при заражении лекарственно-устойчивыми формами МБТ. В случае инфицирования ВИЧ/СПИД пациентов лекарственно-резистентными МБТ в 2 раза чаще развиваются сочетанные формы туберкулеза (полиорганные поражения), чем при инфицировании лекарственно-чувствительными штаммами.

Продолжительность жизни больных СПИДом в сочетании с туберкулезом легких составляет, в среднем, 579 дней, в сочетании с внелегочными локализациями – значительно меньше (373 дня). Нередко диагноз туберкулеза у больных СПИДом ставится только на вскрытии, а ¼ умерших от СПИДа патологоанатомическое исследование вообще не проводится, из чего можно заключить, что далеко не все больные туберкулезом выявляются.

Группы риска ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

В определенных группах населения ВИЧ-ассоциированный туберкулез встречается наиболее часто:

1. Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены высокому риску развития туберкулеза, особенно инъекционные наркоманы, которые являются восприимчивым контингентом и потенциальным резервуаром ВИЧ/СПИДа и туберкулеза. У инъекционных наркоманов на фоне ВИЧ-инфекции туберкулез преобладает среди других инфекций;
2. Осужденные и лица, освободившиеся из ИТУ в течение 3-х лет. В пенитенциарных учреждениях существует комбинация факторов

риска: перенаселенность, состояние хронического стресса, плохое питание, большое число шприцевых наркоманов, частая перемещаемость осужденных, низкий уровень медицинских знаний, недостаточный объем квалифицированной и специализированной медицинской помощи и др. Распространенность туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных осужденных лиц в десять раз выше, чем среди остального населения.

3. Эмигранты. Факторами риска эмиграционных групп являются: нелегальное положение, неудовлетворительные бытовые условия, коммуникационные сложности, высокая заболеваемость туберкулезом.
4. Стационарные больные лечебно-профилактических учреждений. При внутрибольничном заражении туберкулезом ВИЧ-инфицированных - пациентов развиваются эпидемии с высокой смертностью. Для этих больных характерен короткий период инкубации туберкулеза, высокая чувствительность к реинфекции, в том числе полирезистентным штаммам МБТ.

Течение туберкулеза на ранних этапах заболевания характеризовались сниженными темпами физического развития, низкими прибавками массы тела и роста, увеличением лимфатических узлов (лимфаденопатией), увеличением печени и селезенки, частыми вирусно-бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей. Кроме того, у 315,2 из 1000 ВИЧ-инфицированных детей и подростков диагностированы вторичные заболевания. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных детей и подростков в 2007 году была 28,5 на 1000 инфицированных, в 2009 году — 34,6 на 1000, отмечен рост заболеваемости туберкулезом за 2 года в 1,2 раза. В группе детей, инфицированных ВИЧ в результате перинатального контакта, выявленных в 2009 году, 82 (41,8 %) пациента имели вторичные заболевания и оппортунистические инфекции, из них 5 (6,1 %) детей заболели туберкулезом. Всего заболевших туберкулезом детей от 0–14 лет

было 30 (6,5 %), в сравнении с 2007 годом число случаев туберкулеза в данной группе детей выросло в 1,8 раза. С начала регистрации ВИЧ-инфекции среди причин смерти, связанных с ВИЧ-инфекцией, «лидером» оставалась туберкулезная инфекция с преимущественно диссеминированным течением (у 69,1 % больных), которая у взрослых выросла в 1,5 раза и составила 44,4 % (в 2007 году — 30,5 % от всех случаев смерти, связанных с ВИЧ-инфекцией). За весь период эпидемии ВИЧ-инфекции в округе было зарегистрировано 36 случаев смерти детей в возрасте от 0 до 14 лет. Все дети с перинатальным путем передачи ВИЧ-инфекции. Диагноз ВИЧ-инфекции им выставлялся в возрасте от 2 до 10 месяцев.

Умиряли ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 5 месяцев до 2 лет. К 2009 году показатель смертности детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции увеличился по сравнению с 2007–2008 годами, при этом до 2009 года причинами смерти являлись только цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и пневмоцистные пневмонии. Причинами смертности у детей с ВИЧ-инфекцией в 2009 году в 40,0 % случаев признана цитомегаловирусная инфекция, в 35,0 % случаев — пневмоцистные пневмонии, в 10,0 % случаев — туберкулез (М. А. Плеханова, 2011).

ВИЧ-инфекция на «поздних» стадиях заболевания (стадии 4Б, 4В и 5) является самым серьезным из факторов риска развития туберкулеза у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом число зарегистрированных людей, живущих с ВИЧ-инфекцией в России на 31.12.2008г. составило 504 537 человек [Информационный бюллетень № 33 ФНМЦ ПБ СПИД; 2009]. Ежегодно количество больных доживших до поздних стадий ВИЧ-инфекции увеличивается на 2-3 %, а более 50% таких пациентов в России умирают от туберкулеза [Алексеева Л.П., 2008].

Известно, что туберкулез на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В, 5) характеризуется остропрогрессирующим течением и склонностью к генерализации, не редко с одновременно множественным поражением внеторакальных локализаций [Батыров Ф.А.,2005; Бабаева И.Ю., соавт,2006; Литвинова Н.Г,2007; Пантелеев А.М.соавт., 2007; Скопин М.С.,соавт, 2007]. Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина характеризуется атипичным для туберкулезного поражения у взрослых скиологическим синдромокомплексом (поражение корней легких, интерстициальная диссеминация, отсутствие деструкции легочной ткани) [Бабаева И.Ю., соавт,2006; Васильева Т.Е и соавт., 2007] Кроме того, клиническую картину болезни у этой категории больных, может определять не только туберкулез, но и сочетание его с рядом других вторичных заболеваний [Ruiz-NavarroM.D., 2005]. Эти особенности существенно затрудняют своевременную диагностику туберкулеза, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [Kwara A., 2004].

1.3 ВИЧ ИНФЕКЦИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

У больных ВИЧ-инфекцией основными вторичными заболеваниями, приведшими к летальному исходу в последние годы, были туберкулез, цитомегаловирусная инфекция и церебральный токсоплазмоз.Риск развития вторичных заболеваний в зависимости

В IIIА и IIIБ фазы течения ВИЧа (стадии вторичных заболеваний) характеризуются развитием на фоне нарушенного иммунитета бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций и (или) опухолевых процессов. В фазу IIIА (слабовыраженную, ранние признаки болезни) можно рассматривать как переходную от ПГЛ к СПИД-ассоциированному комплексу (САК). Данная фаза заболевания протекает

без выраженных оппортунистических инфекций и инвазий.

от числа CD4-лимфоцитов :

Число лимфоцитов в 1 мкл	CD4	Вторичные заболевания
500-200		<ul style="list-style-type: none">• Бактериальные пневмонии• Большая часть герпетических инфекций• Кандидозный стоматит• Туберкулез легких• Саркома Капоши (локализованная)• Рак шейки матки*• Лимфомы
Менее 200		<ul style="list-style-type: none">• Пневмоцистная пневмония• Диссеминированная или хроническая герпетическая инфекция• Диссеминированный туберкулез• Кандидоз висцеральный• Токсоплазмоз• Криптококкоз• Криптоспоридиоз
Менее 50		<ul style="list-style-type: none">• Цитомегаловирусная инфекция• Микобактериозы

Фаза ШБ (умеренно выраженная, "промежуточные" признаки) по клиническим проявлениям болезни близка понятию САК. При этом имеются какие-либо общие симптомы или признаки СПИДа без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, встречающихся на более поздних стадиях заболевания. Отмечаются более выраженные изменения на коже и слизистых оболочках микотического (кандидоз полости рта), вирусного (оральная "волосатая" лейкоплакия, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай), ЦМВ-

инфекция.

Фаза IIIВ болезни (выраженная, поздние признаки) соответствует стадии развернутого СПИДа. Нарастающая несостоятельность иммунной системы приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа - оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, и новообразований. Кроме этого, необходимо помнить, что любые патогенные микроорганизмы вызывают необычно тяжелые клинические состояния.

Группу грибковых инфекций составляют кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких; экстрапульмональный криптококкоз, проявляющийся чаще всего менингитом или менингоэнцефалитом и диссеминированным поражением (вплоть до сепсиса); диссеминированный эндемичный микоз - гистоплазмоз, аспергиллез. Бактериальные инфекции у большинства больных ВИЧ-инфекцией обусловлены микобактериями, бартонеллами (бациллярный ангиоматоз), а также стафилококками и другими микроорганизмами, вызывающими, в первую очередь у потребителей инъекционных наркотиков, инфекции кожных покровов, пневмонии, инфекционный эндокардит, сепсис. У ВИЧ-положительных больных другие заболевания легких могут иметь сходную с ТБ клиническую картину: кашель, лихорадка, иногда боли в груди и появление затемнений, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

В каждом случае, если кашель продолжается более трех недель, важно провести тщательное клиническое обследование больного и направить мокроту на бактериоскопию для выявления КУМ.

Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией часто имеют отсутствие патогномичных симптомов, рецидивирующее течение. Частое сочетание нескольких вторичных заболеваний (2-3 и более) еще более затрудняет их своевременную диагностику. Лабораторные рутинные методы верификации диагноза также часто оказываются не информативными, например, серологические, не пригодны из-за низкой

достоверности в условиях иммунодефицита. В связи с этим необходимо внедрение и использование современных диагностических методов: ПЦР, компьютерной томографии, ядерно-магнитного резонанса, более широкое применение эндоскопических методов. (лапароскопия, бронхоскопия и др.), морфологического исследования биопсийного материала.

У ВИЧ-инфицированных больных, при отсутствии в мокроте микобактерий и при наличии в легких патологических теней необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, например с аспергиллезом.

Цитомегаловирус поражает практически всех ВИЧ-инфицированных. В начале заболевания отмечаются недомогание, суставные и мышечные боли, лихорадка, ночная потливость. В дальнейшем к этим признакам могут присоединяться поражения цитомегаловирусом легких (пневмония), печени (гепатит), мозга (энцефалит), сетчатки глаза (ритинит), язвенные поражения и кровотечения из пищевода, желудка, кишечника.

У лиц с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные, химиотерапия по поводу злокачественных новообразований, иммуносупрессивная терапия при трансплантации внутренних органов) цитомегаловирус вызывает тяжелые заболевания (поражение глаз, легких, пищеварительной системы и головного мозга), которые могут приводить к смерти.

Осложнениями цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных могут стать внутренние кровотечения из пораженных органов, потеря зрения. Множественное поражение органов цитомегаловирусом может привести к их дисфункции и гибели пациента.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией не в состоянии противостоять любой другой инфекции в связи с состоянием иммунодефицита.

Туберкулез не только является наиболее часто встречающимся оппортунистическим заболеванием, выявляемым у пациентов с ВИЧ-инфекцией в развивающихся странах, но и значительно влияет на смертность от ВИЧ. Соответственно, эти пациенты подвержены риску заболевания туберкулезом. Заболевание туберкулезом среди пациентов со

СПИДом увеличивает общую смертность на одну треть. Среди ВИЧ-инфицированных лиц данный показатель возрастает в 7-8 раз. Возможно, существует много причин более высоких показателей смертности при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных пациентов. Во-первых, туберкулез может быть признаком тяжелой иммунодепрессии, и соответственно, может быть ассоциирован со смертью, хотя и не быть ее причиной. Другим возможным объяснением является то, что туберкулез прямо влияет на показатели смертности в связи с неадекватным результатом лечения. Следовательно, высокие показатели смертности среди пациентов с ТБ связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции, вызванной ТБ, а не одним туберкулезом.

Особую значимость как патология взрослых ЦМВИ приобрела после появления и широкого распространения в мире ВИЧ-инфекции. Клинически выраженная генерализованная ЦМВ-инфекция занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная патология имеет место у 20 — 40% больных СПИДом, не получающих антиретровирусную терапию, и служит непосредственной причиной их смерти в 10 — 20% случаев.

Фаза ШВ болезни (выраженная, поздние признаки) соответствует стадии развернутого СПИДа. Как правило, она развивается при длительности инфекционного процесса более 5 лет. Нарастающая несостоятельность иммунной системы приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа - оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенной флорой, и новообразований. Кроме этого, необходимо помнить, что любые патогенные микроорганизмы вызывают необычно тяжелые клинические состояния.

Учитывая вышеперечисленные данные перед клиницистами встает вопрос правильной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных от оппортунистов и в том числе от цитомегаловирусного воспаления.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ПНЕВМОНИЯ:

При анализе течения цитомегаловирусной инфекции в различных группах больных, прежде всего, необходимо отметить сходную клиническую картину заболевания. Характерно его постепенное развитие с наличием симптомов-предвестников, опережающих на несколько недель выраженную органную патологию. У большинства взрослых больных отмечаются длительная волнообразная лихорадка неправильного типа с подъемами температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$, слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, существенное снижение веса, реже - потливость по ночам, артралгии, миалгии.

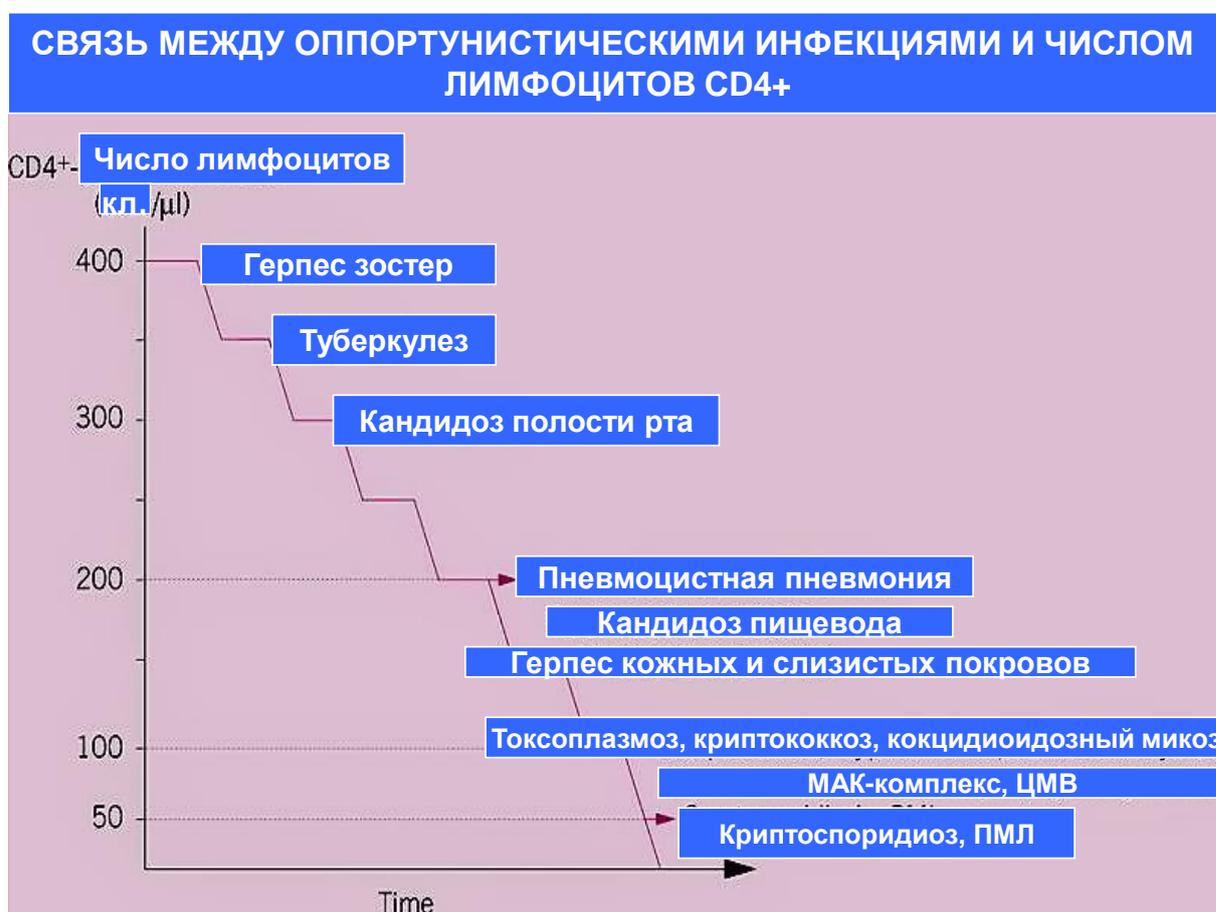


Диаграмма №1.3 (Ruiz-Navarro M.D., 2005).

К указанным симптомам присоединяется постепенно усиливающийся сухой или со скудной мокротой кашель.

У детей младшего возраста начало заболевания может протекать без выраженного начального токсикоза при нормальной или субфебрильной температуре и проявляться лишь небольшим «беспричинным» кашлем.

Ребенок может длительное время упорно кашлять при общем относительно удовлетворительном состоянии. Имеющуюся патологию часто принимают за банальный трахеит или трахеобронхит. По мнению ряда педиатров, дети первых месяцев жизни, страдающие упорным приступообразным кашлем, должны быть обследованы на предмет исключения активной ЦМВИ. На данном этапе болезни, как у взрослых, так и у детей, патологические изменения в легких при физикальном и рентгенологическом исследовании отсутствуют или ограничиваются незначительным усилением легочного рисунка, снижением прозрачности легочных полей в виде «матового стекла».

В дальнейшем состояние пациентов значительно ухудшается. Симптомы интоксикации становятся выраженными, пики повышения температуры тела достигают 39-40°C, отмечаются крайне выраженная слабость, анорексия, умеренная потливость, похудание.

Основным клиническим симптомом цитомегаловирусной пневмонии, присутствующим практически у 100% больных, является сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель. Одним из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания служит одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, вначале появляется только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от пневмоцистной пневмонии), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке.

Диагностика цитомегаловирусной пневмонии:

Изменения лабораторных показателей включают тромбоцитопению, анемию, лейкопению, лимфоцитоз, повышение активности АлАТ, АсАт, ЩФ, ГГТ.

Рентгенологические признаки цитомегаловирусной патологии легких variabelны и неспецифичны

В период разгара болезни на обзорных рентгенограммах грудной клетки на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяются

двусторонние полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких. Изменения возникают в периферических отделах нижних долей и распространяются по направлению к корням. Очаги могут носить мигрирующий характер. Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном туберкулезе легких. В тоже время, возможны только сетчатая перестройка легочного рисунка («сотовые» легкие), формирование ограниченного затемнения, плеврального выпота, дисковидных ателектазов, кистозных изменений.

У ВИЧ-инфицированных больных с развитием ЦМВ-пневмонии и формированием хронической каверны легкого.

При проведении компьютерной томографии признаки ЦМВ- поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений.

КАНДИДОЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ.

Грибковые поражения у больных ВИЧ-инфекцией, как правило, обусловлены кандидозами и криптококкозом. Почти у всех больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях болезни проявляется кандидоз – орофарингиальный кандидоз, эзофагит, висцеральный кандидоз, фунгемиа (*C. albicans*, *C. krusei* и др.).

Кандидоз является одним из самых частых оппортунистических микозов при ВИЧ-инфекции, поэтому появление и прогрессирование симптомов кандидоза может указывать на необходимость обследования больного на ВИЧ-инфекцию. Начинается кандидоз с поражения слизистых оболочек полости рта, задней стенки глотки, пищевода, у ВИЧ-инфицированных женщин очень часто развивается хронический вагинальный кандидоз. В дальнейшем развивается гематогенно диссеминированный кандидоз,

протекающий очень тяжело, который может привести к гибели больного. Кандидоз слизистых является маркером СПИДа, составляя в структуре микотических осложнений до 90%; у онкогематологических больных с нейтропенией кандидозные поражения возникают на слизистых, приобретая, при отсутствии лечения, генерализованный характер. У лихорадящих больных с нейтропенией, не отвечающих на лечение антибиотиками широкого спектра действия, имеется 20% риск развития клинически значимой инвазивной кандидозной инфекции.

Факторами риска для возникновения тяжелых кандидозов является снижение уровня CD4+ лимфоцитов в крови ниже 500 в 1 мкл (ВИЧ-инфицированные), количества нейтрофильных гранулоцитов в крови (менее 500×10^9 клеток/л) (при лечении цитостатическими препаратами), а также применение антибиотиков, кортикостероидных средств, длительное использование венозных и мочевых катетеров, искусственные клапаны сердца, колонизация кандидами, гемодиализ, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и др. Следует учитывать и случаи кандидозных поражений различной локализации в анамнезе, повышенное потоотделение и мацерация кожи, постоянный контакт с водой, работа на производстве, связанном с воздействием неблагоприятных факторов. Кандидоз легких — одно из наиболее часто встречающихся осложнений антибиотикотерапии, особенно у пожилых людей и маленьких детей. Процесс может быть первичным, возникать при неадекватной терапии больных ОРЗ, дизентерией, в послеоперационный период. Кандидоз легких бывает вторичным, когда инфекция дрожжеподобными грибами осложняет заболевание легких, развившееся у больного до применения антибиотиков. Кандидозная пневмония характеризуется слабостью, кашлем, ночными потами, субфебрилитетом. В крови — эозинофилия, увеличенная СОЭ. Аускультативно — сухие хрипы, возможно и отсутствие катаральных явлений. Рентгенологически в средних и нижних отделах легких обнаруживаются инфильтраты с нечеткими контурами,

лабильные в динамике

Кандидозная пневмония протекает в острой или хронической форме. При тяжелом течении кандидоза легких развивается выраженная дыхательная недостаточность, возможно образование тонкостенных полостей, располагающихся в средних и нижних отделах и также отличающихся быстрой динамикой. При милиарной, диссеминированной форме кандидоза наибольшая плотность очагов наблюдается в средних и нижних отделах. В начальной стадии заболевание характеризуется сухим мучительным кашлем со скудной мокротой. В легких рассеянные сухие и влажные хрипы. Отмечается общая слабость, озноб, ночной пот. При дальнейшем развитии процесса мокрота становится слизисто-гнойной, иногда с прожилками крови. Поражение носит очаговый или сливной характер и имеет признаки пневмонии.

Течение кандидозной пневмонии может быть вялым, затяжным с периодическими обострениями и рецидивами. После улучшения состояния больного в результате антибиотикотерапии начинается постепенное ухудшение — на фоне субфебрильной температуры появляется (или усиливается) сухой и болезненный кашель, сопровождающийся выделением небольшого количества вязкой мокроты.

Рентгенологическая картина кандидозно-пневмонии разнообразна не только в зависимости от стадии заболевания, но и от реактивности организма и характеризуется неустойчивостью проявлений. Рентгенологически определяются инфильтраты, чаще в нижних долях, склонные к слиянию. Нередко наблюдается распад тканей с образованием полостей. В процесс может быть вовлечена плевра. Прикорневые лимфатические узлы увеличены и уплотнены. Диагностика кандидоза легких должна основываться на сопоставлении клинической картины, течения заболевания и результатов лабораторных исследований в динамике. Гематогенное поражение легких характеризуется развитием инфильтратов. Больных беспокоит сильный кашель, вначале сухой, затем с небольшим

количеством вязкой слизисто-гноной мокроты, иногда с прожилками крови. При рентгенологическом исследовании выявляются инфильтраты, чаще в нижних долях, склонные к слиянию; нередко наблюдается распад с образованием полостей. В процесс может быть вовлечена плевра; прикорневые лимфатические узлы увеличены и уплотнены. При вторичном кандидозе легких (на фоне пневмонии, туберкулеза) необходимо учитывать изменение клинической симптоматики (ухудшение общего состояния, появление гектической лихорадки и др.

При кандидозном **бронхите** состояние больных страдает мало. Беспокоят болезненный кашель с отделением скудной, слизистой мокроты, недомогание. Возможна субфебрильная температура тела. В легких выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ

Он встречается значительно чаще, чем другие глубокие микозы. У ослабленных лиц вначале поражаются грибом легкие, затем в процесс вовлекаются плевра, лимфатические узлы. Током крови аспергиллы могут заноситься в другие органы, образуя там специфические гранулемы, которые обычно абсцедируют. Из легочного аспергиллеза превращается в генерализованный (септический) и нередко (свыше 50%) заканчивается гибелью больного. Спасти удастся тех больных, у которых сохранились в какой-то мере функции иммунной системы. При массивной ингаляции спор аспергилл у лиц с нормальной иммунной системой может возникнуть острая диффузная пневмония, заканчивающаяся самовыздоровлением.

Диагностика

В диагностике аспергиллеза большое значение придается данным опроса, в том числе профессионального. При бронхолегочном аспергиллезе используются клиничко-лабораторные методы, а также рентгеновская диагностика.

При исследовании крови отмечаются лейкоцитоз (при остром течении

до 20 г/л), эозинофилия, СОЭ увеличена.

Микроскопия мокроты иногда выявляет аспергиллы.

При рентгенологическом исследовании обнаруживаются воспалительные образования в виде овальных или округлых инфильтратов, склонных к распаду. Вокруг образующихся полостей виден широкий инфильтративный вал.

При вторичном характере аспергиллеза легких рентгенологически выявляется заполнение полостей, возникающих в результате основного заболевания, своеобразной тенью в виде шара с воздушной прослойкой между последней и стенками полости. Эта прослойка газа имеет вид своеобразной серповидной полости ("ореола").

Диагностическое значение имеет появление антител к возбудителю, выявляемых серологическими реакциями (РСК, ИФА и др.).

Подтверждением диагноза служит выделение возбудителя (из мокроты, материала, взятого из бронхов, образцов ткани пораженных органов). Используются серологические реакции (РСК и др.). Кожные пробы со специфическим аспергиллезным антигеном можно использовать лишь при относительно доброкачественном течении у лиц без иммунодефицитов. **Клиника.**

Аспергиллы могут поражать любые органы и ткани. Выделяют следующие клинические формы: бронхолёгочный аспергиллёз; генерализованный (септический) аспергиллёз; аспергиллёз ЛОР-органов; аспергиллёз глаза; аспергиллёз кожи; аспергиллёз костей; прочие формы аспергиллёза (поражение слизистых оболочек рта, гениталий, микотоксикозы и пр.). Септические (генерализованные) формы аспергиллёза развиваются на фоне резкого угнетения иммунитета (больные СПИДом и др.). Эта форма характеризуется гематогенным распространением аспергилл с образованием метастазов в различных органах и тканях. Могут наблюдаться поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота,

запах плесени изо рта, жидкий пенистый стул, содержащий большое количество аспергилл), абсцессы головного мозга, специфические увеиты, множественные поражения кожи в виде своеобразных узлов. Наблюдаются и изменения органов дыхания, с которых обычно и начинается аспергиллезный сепсис.

Клиническая картина определяется локализацией патологического процесса. Первичный экзогенный бронхолегочный аспергиллез характеризуется развитием трахеобронхита, реже пневмонии. Инкубационный период точно не установлен. Инкубационный период при массивном аэрогенном инфицировании — 15—20 мин, при меньшей дозе ингалированного грибка — увеличивается до 3 сут. Вначале наблюдаются непреходящее чувство горечи во рту, першение в горле, сухой кашель. Затем возникают одышка, потливость, сердцебиение, головная боль, «ломота в теле», артралгии, озноб, фебрильная лихорадка; в легких могут выслушиваться сухие хрипы. В тяжелых случаях появляется мокрота, определяются влажные хрипы в легких. При рациональной терапии заболевание заканчивается выздоровлением через 7—10 дней. Иногда, (например, при отсутствии лечения) процесс принимает хроническое течение, сходное с течением эндогенного бронхолегочного аспергиллеза. Вторичный экзогенный бронхолегочный аспергиллез протекает так же, как эндогенный бронхолегочный аспергиллез.

Легочная форма микоза может быть острой и хронической.

Начальный период, в большинстве случаев протекает менее остро, чем первичный экзогенный бронхолегочный аспергиллез. *Острая форма*, характеризуется повышением температуры тела, лихорадкой обычно неправильного типа, нередко отмечаются повторные ознобы, потливостью в ночное время, недомоганием, нарастанием слабости, субфебрилитетом, потерей массы тела. Появляется одышка, боли в груди, кашель с обильной вязкой слизисто-гноющей или кровянистой мокротой, нередко могут наблюдаться легочные кровотечения, что может служить причиной

госпитализации больных в противотуберкулезный стационар. У некоторых больных мокрота содержит зеленовато-серые комочки, в которых при микроскопии обнаруживаются скопления мицелия и спор гриба аспергилл. При выслушивании, над областью поражения определяются хрипы (вначале сухие, затем влажные мелкопузырчатые), иногда шум трения плевры; если очаг поражения расположен субплеврально, над ним выявляют притупление перкуторного звука.

У больных с опухолью или туберкулезом дыхательных путей эндогенный бронхолегочный аспергиллез может начаться внезапно, в этих случаях заболевание протекает более тяжело.

В крови выявляется лейкоцитоз (до 20×10^9 /л), эозинофилия, СОЭ увеличена.

При рентгенологическом исследовании обнаруживается воспалительная инфильтрация в виде овальных или округлых инфильтратов, склонных к распаду. Вокруг образующихся полостей виден широкий инфильтративный вал. Для первичного легочного аспергиллеза характерны пневмоническая, ателектатическая и милиарная формы. При пневмонической форме первичного аспергиллеза, проявляющейся рентгенологически более или менее обширным затемнением, в большинстве случаев без определенных анатомических границ. Оно может быть одно- или двусторонним. Интенсивность затемнения зависит от его величины; очертания затемнения нечеткие, размытые (рис. 3). Вследствие токсического воздействия возбудителя на легочную ткань во многих наблюдениях имеет место ее расплавление с образованием полостей, рентгенологически отображающееся просветлениями округлой и неправильной формы на фоне затемнения. Поскольку эти затемнения нередко локализуются в верхних поясах, подобная картина может напоминать туберкулезный процесс. Помимо обнаружения дрожжевых клеток в мокроте, дифференциальную диагностику облегчает отсутствие реакции плевры при аспергиллезе и, как правило, наличие ее при

туберкулезе. В тех случаях, когда крупный бронх закупорен скоплениями гриба, наступает ателектаз соответствующего сегмента или реже целой доли. В этой ситуации рентгенологическую картину еще более трудно дифференцировать от туберкулеза, в связи с этим, для проведение различия необходимо ИФА исследование.

Хронические формы легочного аспергиллеза обычно вторичны и наслаиваются на различные поражения легких (бронхоэктазы, каверны, абсцессы). Хронический период характеризуется сменой фаз обострения и ремиссии, что обусловлено, в частности, чередованием фаз размножения грибка и угнетения его роста. Клиническая картина складывается из симптомов основного заболевания и поражений, обусловленных аспергиллезной инфекцией. Иногда больные отмечают запах плесени изо рта, в мокроте могут появиться зеленоватые комочки, состоящие из скоплений гриба. Рентгенологически характерным является заполнение полостей, возникающих в результате основного заболевания, своеобразной тенью в виде шара с воздушной прослойкой между тенью шара и стенками полости. Эта прослойка газа выявляется в виде своеобразной серповидной полости (“ореола”). В фазе обострения отмечаются недомогание, кашель (сухой или с мокротой), кровохарканье, одышка в покое, цианоз, ознобы, эозинофилия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, протеинурия, большое количество эозинофилов в мокроте. Возможно абсцедирование очага с прорывом абсцесса в плевральную полость или в дренирующий бронх, что ведет к диссеминации грибков. В фазе обострения могут возникать кратковременные обильные легочные кровотечения, приступы удушья по типу бронхиальной астмы. Физикально в зоне поражения определяют ослабленное дыхание, влажные и сухие хрипы, притупление перкуторного звука.

При прогрессировании процесса болезнь переходит в деструктивную, необратимую стадию развития. Нарастают пневмофиброз, формируются

бронхоэктазы, в которых создается благоприятная среда для развития аспергилл. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживают диссеминированные милиарные и мелкоочаговые затенения, отдельные крупные плотные затенения инфильтративного характера без четких контуров. В области крупных затенений выявляют признаки некроза, абсцедирования, могут появляться полости с уровнем жидкости. Наряду с этим возможны нестойкие (быстро исчезающие) затенения — эозинофильные инфильтраты; ателектаз легкого. Нередко определяются мелко- или крупноочаговая деформация легочного рисунка, тяжистые и параллельные линейные тени (бронхит, перибронхит), признаки компенсаторной эмфиземы и фиброза легких. Корень пораженного легкого расширен. При длительном течении формируются фиброзно-кистозные изменения легочной ткани.

Бронхоскопически в фазе обострения выявляют отек слизистой оболочки бронха, сужение его просвета или обтурацию бронха слизистой пробкой.

В фазе ремиссии признаки заболевания менее выражены. Переход к фазе ремиссии при отсутствии лечения характеризуется откашливанием крошковидного или пушистого комочка или слизистой пробки желтовато-зеленоватого, зеленовато-коричневого цвета с запахом плесени. Постепенное снижение степени тяжести обострений укрывает на тенденцию патологического процесса к регрессированию.

Летальность при легочном аспергиллезе колеблется от 20 до 37%

Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом.

Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом осуществляется путем проведения:

1. Планового рентгено-флюорографического обследования, 3-х кратного исследования мокроты на МБТ методом бактериоскопии по Циль-Нильсену и методом посева;

2 раза в год проводится обследование ВИЧ-инфицированных лиц и

больных СПИДом с наличием отягощающих факторов:

- заключенных лиц, освободившихся из ИТУ в течение 3-х лет;
- мигрантов;
- лиц, контактирующих или контактировавших с больными туберкулезом;
- внутривенных наркоманов;
- больных сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, психическими заболеваниями, длительно получавших кортикостероидную или иммуносупрессирующую терапию;

1 раз в год проводится обследование ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом без наличия вышеперечисленных отягощающих факторов.

2. Внепланового рентгено-флюорографического обследования, 3-х кратного исследования мокроты на МБТ методом бактериоскопии по Циль-Нильсену и методом посева при наличии симптомов, подозрительными на туберкулез органов дыхания (кашель с мокротой, боли в грудной клетке, потеря массы тела, субфебрильная температура, повышенная потливость, кровохарканье), сохраняющимися в течение 3-х недель и более;
3. Бактериоскопического, бактериологического, молекулярно-генетического (ПЦР) и морфологического исследований крови, спинномозговой и плевральной жидкости, мочи, биоптатов печени, кожи и различных других биологических жидкостей и тканей, а также эндоскопического, ультразвукового, компьютерно-томографического исследования органов и систем при подозрении на наличие внелегочной локализации туберкулезного процесса.

III. Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Диагностические критерии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных во многом зависят от степени иммуносупрессии, основным объективным

показателем которой является количество CD4⁺ клеток. На ранней стадии ВИЧ-инфекции диагностика туберкулеза существенно не отличается от изолированного заболевания. У ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом верификация сопутствующего ТБ значительно затруднена из-за атипичности результатов клинических, рентгенологических, иммуно-морфологических исследований и скудного количества МБТ в биологическом материале.

С учетом вышеуказанных особенностей и атипичности клинических, лабораторных и морфологических проявлений заболевания существуют *достоверные* и *относительно достоверные* критерии диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированного больного.

К достоверным диагностическим критериям туберкулеза относятся:

обнаружение (и идентификация) возбудителя туберкулеза в биологическом материале (мокроте, бронхоальвеолярном смыве, биологических жидкостях и др.) бактериологическим методом (обнаружение кислотоустойчивых бактерий при микроскопии мазка не позволяет окончательно дифференцировать МБТ от других и атипичных микобактерий);

выявление характерных для туберкулеза морфологических (гистологических) изменений в органах и тканях.

К относительно достоверным диагностическим критериям туберкулеза относятся: констатация положительной клинико-рентгенологической динамики клинических проявлений заболевания и патологических изменений в легких или других органах и тканях, выявляемых с помощью рентгенологических, эндоскопических, эхоскопических методов исследования, под влиянием противотуберкулезной тест-терапии (курсового приема 3-4 противотуберкулезных препаратов в течение 2-3 месяцев).

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫМИ/ИНФИЦИРОВАННЫМИ ДЕТЬМИ

Схема наблюдения за диспансерными группами детей

- . Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями (ВИЧ-экспонированные дети).
- 1.1. Первичный осмотр неонатологом в роддоме с указанием сведений в обменной карте:
- сбор анамнеза: течение беременности у матери, особенности родов, срок и характер проведения профилактики вертикальной передачи ВИЧ на ante-, интра- и постнатальном этапах, употребление матерью наркотических средств, курение, алкоголизм, характер вскармливания ребенка, проведенная вакцинация;
- объективное обследование, включая параметры и оценку физического и психического развития ребенка;
- осмотр невропатологом;
- лабораторное обследование: общий анализ крови, тромбоциты, ретикулоциты, биохимический анализ крови – билирубин, АлТ, ЩФ, протеинограмма, анализ мочи.
- 1.2. Повторный осмотр в детской поликлинике в возрасте – 1 мес., 3 мес., 6 мес, 9 мес., 12 мес., 18 мес. и 24 месяца.

Г Л А В А II

МАТЕРИАЛ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы и объем исследования

1. Анкетный опрос родителей и больных детей

Анкетный опрос родителей и больных детей предусматривает цель выявить особенности анамнестических, клинических проявлений заболеваний путь заражения ВИЧом, сроки развития туберкулезных симптомов. Особое внимание уделялось на выяснении анамнеза болезни, установления пути заражения, начала, выяснение характерных симптомокомплексов, наличие ВИЧ- индикаторных заболеваний. Особое внимание уделялось наличию и длительности контакта с больными активным туберкулезом легких, жилищным условиям, сопутствующим заболеваниям и состоянию различных органов и систем

2. Субъективные и объективные методы исследования. При ведении больных наряду с общеклиническими исследованиями использованы специальные методы исследования включающих как рутинные методы, так и инновационные исследования.

На обследование взяты 102 ВИЧ- инфицированных больных, направленных в противотуберкулезный диспансер для диагностики и дифференциальной диагностики. У данных пациентов были жалобы напоминающие туберкулез: слабость, похудание, кашель в течение длительного времени, снижение аппетита, а самое главное рентгенологически выявлены различные изменения на обзорной рентгенограмме : наличие очаговых, фокусных теней, участки инфильтратов, изменения в корне легкого.

Бактериоскопически у всех 102 пациентов микобактерии туберкулеза не выявлены.

Таблица № 2.1 Объем выполненных исследований.

2.1 Объем выполненных исследований

№	Наименование исследований
1	Анкетный опрос и объективное исследование больных детей
2	Субъективная и объективное исследование детей
3	Осмотр грудной клетки, пальпация, перкуссия и аускультация органов дыхания и других органов и систем
4	Общий анализ крови
5	Общий анализ мочи
6	Мокрота на БК методом бактериоскопии 3-хкратно
7	Определение аминотрансфераз
8	УЗИ внутренних органов брюшной полости
9	Электрокардиография
10	Рентгенограмма, (томограмма или МРТ, компьютерная томограмма по показаниям)
ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ	
11	ИФА с туберкулезным антигеном и антигенами вируса простого герпеса, цитомегаловируса, кандид, аспергилл
12	Культуральное исследование мокроты на твердой питательной среде Левенштейна-Йенсена и жидкой среде ВАСТЕС 960
13	Эспресс тест XpertMTB/RIF

2.2. Методы исследований примененных в до обследование больных:

ИФА со специфическими антигенами и иммуноглобулинами

(туберкулез, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, кандиды, аспергиллы).



*Иммуноферментный
анализатор (ИФА)
(Германия).*

рис.2.1

Иммуноферментным анализом (ИФА) пользуются для определения антител и антигенов в биологической среде. В 1976 г. Э. Массая впервые применил его при серологической диагностике туберкулеза. Иммуноферментный анализ проведен тест-системой ELISA фирмы БЕСТ в виде антигена он использовал фильтрат *Mycobacterium tuberculosis H37RV*. Посредством иммуноферментного анализа у 80% больных активным туберкулезом можно обнаружить специфические антитела и иммуноглобулины. Точность результатов составляет 68-92%, специфичность — 86-97%. Кроме того определялись в сыворотке крови специфические IgM-, IgA и IgG и антитела к *вируса простого герпеса, цитомегаловируса, кандид, аспергилл и туберкулеза*.

Чувствительность метода ИФА при определении ПТАТ у больных туберкулезом с отрицательным бактериоскопическим результатом на момент диагностики заболевания составила 63,0%. ПТАТ в крови чаще определялись у больных инфильтративным (73,8%) и очаговым туберкулезом (67,2%) и значительно реже у больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (56,8%) и другими формами туберкулеза (51,5%). По данным литературы чувствительность метода ИФА при определении ПТАТ у больных туберкулезом с отрицательным бактериоскопическим результатом на момент диагностики заболевания составила 63,0%. ПТАТ в крови чаще определялись у больных инфильтративным (73,8%) и очаговым туберкулезом (67,2%) и значительно реже у больных туберкулезом внутригрудных лимфатических

узлов (56,8%) и другими формами туберкулеза (51,5%). Специфичность теста составила 45,7%. Это можно объяснить тем, что выработка антител у больных со сниженным иммунитетом достаточно низкий. В связи с чем сотрудниками ЦНИЛа и кафедры фтизиатрии разработаны методы определения противотуберкулезных антител в сыворотке крови в стандартном разведении 1: 100, поскольку у детей выработка антител достаточно низкая, поэтому сыворотку разводили в меньших концентрациях 1: 20 и 1: 10, что позволило повысить результативность данного исследования до 85%. Полученные нами данные подтверждают высокую специфичность и чувствительность данного метода в рутинной диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза от оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей.



Рис.2.2 Эспресс тест XpertMTB/RIF

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ:

Эспресс тест XpertMTB/RIF, одобренный Всемирной организацией здравоохранения, обеспечивает быструю одновременную диагностику туберкулеза и устойчивости к рифампицину. С 2010 г XpertMTB/RIF активно внедряется в Республике Узбекистан.

Данная тест-система XpertMTB/RIF используется как метод первичной диагностики туберкулеза наряду с микроскопией мазка. По данным Тиляшайхова М.Н., в Республике в 2014г проведено 1915 образцов на XpertMTB/RIF и получены следующие результаты: положительных

случаев 695 (36,3%), отрицательных 1069 (55,8%), результат не получен в 79 случаях (3,9%). Из положительных 695 случаев: ТВ (+) R(-) в 314 случаях (45,2%), ТВ(+) R(+) в 329 случаях (47,3%), ТВ (+) R (не определен) - 51(7,3%). Среди 697 пациентов с отрицательным мазком микроскопии XpertMTB/RIF положительный у 187(26,8%), из них у 92(49,2%) подтвержден ТВ (+) R(+)

Использование XpertMTB/RIF обеспечивает быстрое выявление и своевременное начало лечения пациентов с ТБ и МЛУ ТБ.

Система предназначена для проведения диагностики *in vitro*, требующей автоматизированной обработки взятых у пациентов образцов. Итоговые и подробные результаты тестов предоставляются в графическом и табличном форматах. Прибор GeneXpert Dx оснащен амплификационными модулями, предназначенными для загрузки картриджей GeneXpert. После загрузки картриджа прибор начинает последовательность обработки, включающую подготовку образца, амплификацию и обнаружение ДНК. Прибор может содержать до 4 модулей, каждый из которых обрабатывает по одному образцу. Прибор имеет возможность одновременного выявления возбудителя методом ПЦР (полимеразной цепной реакции молекул ДНК возбудителя) и определения чувствительности микобактерии туберкулеза к рифампицину одновременно в 16-ти образцах. Что позволяет сразу в приемном покое взять у больного мокроту и в течение короткого времени (**2 часа**) определить есть ли в ней микобактерии туберкулеза и определить устойчивость к противотуберкулезным препарату рифампицин, если выявлена устойчивость к рифампицину, то данный возбудитель в 99% устойчив и к изониазиду, таким образом нельзя лечить препаратами первого ряда его с первых дней назначить адекватную химиотерапию по стратегии ДOTS+. Таким образом, можно распределять потоки поступающих больных и сразу направлять их в специализированные отделения.

Культуральные методы

Значительным шагом в развитии ускоренных методов культурального выявления микобактерий стала инновационная система BACTECMGIT 960 (BD), появившаяся в лабораториях в середине 90-х годов прошлого столетия. Она представляет собой полностью автоматизированный комплекс для одновременной инкубации и мониторинга 960 пробирок. Прибор BACTEC 960 предназначен для исследования в течение года примерно 8000 образцов диагностического материала. Культивирование микобактерий осуществляется в индикаторной пробирке MGIT, содержащей 7 мл модифицированной среды Middlebrook 7H9. Данная система позволяет выявлять в клинических образцах большинство штаммов *МБТ* в течение 10–20 дней и определять лекарственную чувствительность культуры возбудителя в период, не превышающий двух недель, в то время как на среде Левенштейна-Йенсена данное исследование продолжалось минимум 6 недель максимум 6 месяцев.



Рис.3 BACTECMGIT 960

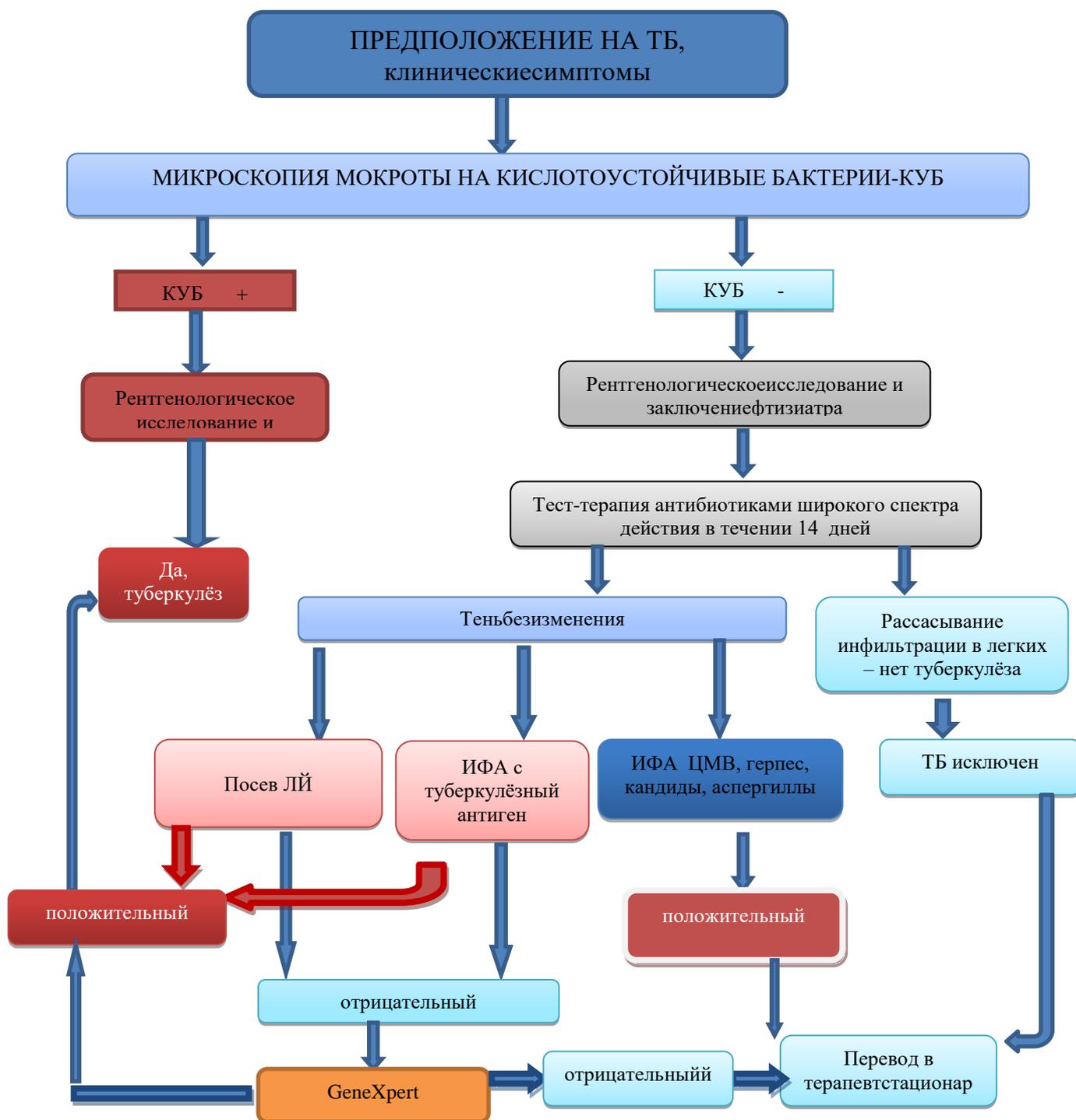
Следует подчеркнуть, что BACTECMGIT 960 является единственной полностью автоматизированной системой для определения лекарственной чувствительности микобактерий, которая обеспечивает ускоренное тестирование культуры ко всем препаратам первого ряда, в том числе и к пипразинамиду. Как показали многочисленные испытания, внедрение

диагностической цепочки, включающей, помимо традиционных плотных сред, систему ВАСТЕС MGIT 960, вдвое сокращает время получения культуры и определения лекарственной чувствительности микобактерий, увеличивает частоту обнаружения возбудителя в олигобактериальном материале от больных туберкулезом, а также повышает точность и воспроизводимость результатов микробиологического исследования. Клинико-иммунологические особенности сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекции и ВИЧ-инфекции без туберкулеза. Клинико-гематологические проявления у больных сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, в отличие от больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, свидетельствуют о значительном утяжелении клинической картины заболевания. Сочетанная инфекция, обусловленная ВИЧ и *M.tuberculosis*, протекает с более выраженным инфекционно-токсическим, астеновегетативным и бронхолегочным синдромами.

Лимфаденопатия, гепатомегалия и потеря веса являются типичными клиническими признаками, встречающимися при ВИЧ-инфекции, однако частота их развития выше у больных при сочетанном течении заболевания. Прогрессирование ВИЧ-инфекции (стадии IVБ, IVВ) сопровождается постепенным уравниванием частоты их встречаемости как у больных сочетанной патологией, так и у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Гематологические показатели у больных указывают на то, что для туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией более характерны проявления воспалительного характера (лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

На основании проведенных исследований с учетом рекомендаций ВОЗ и единого приказа по туберкулезу Республики Узбекистан по исследованию ВИЧ- инфицированных , внесены изменения и создан новый алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза от оппортунистических инфекций: Алгоритм №2.1

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ



В стадии вторичных проявлений эти показатели в группах не имеют разницы. Лабораторные признаки анемии носят более выраженный характер у больных с одновременным течением ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Функциональное состояние иммунной системы. Сочетанная инфекция

ВИЧ/ТБ сопровождается увеличением содержания активированных лимфоцитов (HLA-DR+) и более высоким повышением активации нейтрофильного звена по спонтанному НСТ-тесту по сравнению с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, что свидетельствует о дополнительном стимулирующем воздействии *M.tuberculosis*.

Особенности клинического течения и показатели иммунитета у больных при различных вариантах сочетанного формирования ВИЧ/ТБ-инфекции. Одновременное течение туберкулеза и ВИЧ-инфекции способно оказывать неблагоприятное влияние на течение инфекций обоих типов. С одной стороны, у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции может страдать развитие защитных компонентов клеточного иммунитета, что приводит к формированию более тяжелых форм туберкулезного поражения, но, с другой стороны, ВИЧ-инфекция на фоне туберкулезного процесса приобретает ускоренное течение. Однако, влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулезного процесса зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на который присоединяется туберкулезное поражение. Клинико-иммунологические показатели при сочетанной патологии свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания, у которых туберкулез присоединяется на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Тяжесть во многом определяется стадией ВИЧ-инфекции, на которой происходит присоединение туберкулеза.

У пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией на фоне активного туберкулеза, чаще встречаются легочные формы, а именно инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Обычно эти формы туберкулеза сопровождают больных на всех стадиях ВИЧ-инфекции.

При выявлении туберкулеза на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции наиболее легкие формы туберкулеза соответствуют ранним субклиническим стадиям ВИЧ-инфекции. Присоединение туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции приводит к значительному увеличению тяжелых форм

туберкулезного процесса: внелегочные формы, в том числе милиарный с поражением многих органов, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и диссеминация туберкулезного процесса в сочетании с внелегочными локализациями.

Эти данные имеют вполне логичное объяснение — туберкулезный процесс, начавшийся до инфицирования ВИЧ, обладает уже сформировавшейся определенной степенью как неспецифического, так и адаптивного иммунных эффектов защиты. Скорее всего, они недостаточно полноценны, поскольку развивается активная форма заболевания, однако установившаяся форма очагового или инфильтративного туберкулеза имеет достаточно устойчивый характер, свидетельствуя об отсутствии выраженного подавления специфического иммунитета. Инфицирование же *M. tuberculosis* на фоне ВИЧ-инфекции, особенно на стадиях иммунодефицита, всегда происходит на фоне выраженной недостаточности иммунного ответа и генерализации туберкулезного процесса.

Специфический гуморальный противотуберкулезный иммунный ответ. В современных условиях особо остро стоит вопрос о раннем выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, поскольку на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез туберкулеза и клинико-лабораторная верификация диагноза затрудняется. Соотношение основных иммунологических факторов (антителообразование, показатели клеточного и гуморального иммунитета) определяют формирование туберкулезного процесса, его распространенность, деструктивные изменения в легких и тип специфической воспалительной реакции. Хотя основное протективное значение при туберкулезе выполняют реакции клеточного иммунитета, сохраняет актуальность и гуморальный иммунный ответ на туберкулезную инфекцию.

Изучение суммарного пула специфических противотуберкулезных антител (ПТАТ) к антигенам микобактерий туберкулеза методом ИФА (тест-

система «АТ-Туб-Бест-стрип», производитель — ЗАО «Вектор-Бест») показывает, что у больных с сочетанной патологией чувствительность теста составляет 61-87% в зависимости от формы туберкулеза. У больных ВИЧ-инфекцией без клинических признаков туберкулеза частота положительного ИФА ответа колеблется от 27,8% до 55,4% [4, 5, 8]. Следует отметить, что у больных туберкулезом специфический гуморальный иммунный ответ не только не подавляется на фоне ВИЧ инфекции, наоборот носит выраженный характер. Так, наибольшие титры ПТАТ встречаются в группе больных с сочетанной ВИЧ/ТБ — инфекцией, где у 52,6% больных титры ПТАТ обнаруживаются на уровне 1:800 и выше. У больных же с туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции показатели выработки антител существенно ниже и не превышают титров 1:400 у 38,2% больных.

Кроме того, уровень антител зависит от формы и тяжести туберкулезного процесса. Так, у больных с моноинфекцией туберкулезом наибольшие титры выявляются при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких (до 1:800) и инфильтративном туберкулезе легких в фазе распада (до 1:1600). Наименьший уровень специфического иммунного ответа наблюдается при очаговом туберкулезе (1:200). Более тяжелые формы туберкулеза легких, особенно с распадом и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с бацилловыделением вызывают наиболее выраженный ответ, как по частоте, так и по титру ПТАТ. Выраженность гуморального иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* нарастает с увеличением числа форм заболеваний с распадом и, соответственно, большим уровнем антигенемии. Диагностическая чувствительность метода ИФА при этом возрастает в среднем до 90% с увеличением напряженности иммунного ответа.

Следует отметить, что течение туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией приводит к значительному утяжелению клинических форм туберкулеза с увеличением числа диссеминированных и генерализованных форм. Последние наиболее часто сопровождают стадии

вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. В данной группе наиболее легкими формами туберкулеза являются инфильтративные формы без распада, где процент положительных проб составляет 99%. Общеизвестно, что рентгенологически видимой деструкция становится после отторжения некротических масс через бронх. То есть, отсутствие сообщения с бронхом не говорит об отсутствии деструкции. Поэтому можно предположить, что в группе больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции без рентгенологических признаков распада уже имеются элементы такового, не обнаруживаемые рентгенологически, но отражающиеся на степени гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis*. Наибольшие титры антител выявляются у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе выраженного распада (до 1:3200), фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (до 1:6400) и диссеминированным туберкулезом легких (до 1:6400). Низкие титры антител (до 1:800) регистрируются у больных, имеющих инфильтративный туберкулез легких без распада и туберкулезный плеврит.

Таким образом, на фоне общеизвестного факта выраженного подавления иммунного ответа на многочисленные антигены и снижения показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных в стадию вторичных заболеваний, признаков подавления гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis* при сочетанном инфицировании ВИЧ и *M. tuberculosis* не происходит. Данный результат может быть следствием устойчивости вторичного иммунного ответа на *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких преимущественно распространенных, а часто и генерализованных форм заболевания, что является типичным для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Другой возможный вариант объяснения может быть связан с выраженной поликлональной активацией В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных. Анализ данных показывает, что высокая антигенная стимуляция патогенами оппортунистических инфекций разобщает важные взаимосвязи между эффекторными звеньями

иммунного ответа, возникающими на антигены вируса. В стадии СПИД образуются уже обратные, слабые взаимосвязи между показателями клеточного и гуморального иммунитета. Снижение абсолютного числа CD4+-Т-хелперов и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов сопровождается гиперпродукцией IgG, IgM и IgA, что является свидетельством перераспределения клеточного иммунного ответа на гуморальный, который не в состоянии обеспечить защиту от ВИЧ и оппортунистических инфекций.

Зими́на В.Н и соавт, 2010 установили что, почти у 3/4 больных 1 группы(составили 45 пациентов (54,9%), у которых количество CD4+лимфоцитов было < 100 клеток/мкл) причиной летального исхода было сочетание генерализованного туберкулеза и одной или нескольких тяжелых вторичных заболеваний (висцеральный кандидоз, ЦМВ-инфекция, пневмоцистная пневмония).

Наличие других вторичных заболеваний:	29 (64,4)	6 (35,3)	6 (30,0)
Орофарингиальный кандидоз	13 (28,9)	3 (17,6)	4 (20,0)
Висцеральный кандидоз	12 (26,7)	3 (17,6)	1 (5,0)
ЦМВ-инфекция	7 (15,6)	0	1 (5,0)
Пневмоцистная пневмония	1 (2,2)	0	0
Церебральный токсоплазмоз	1 (2,2)	0	1 (5,0)
Сочетание более 2-х вторичных заболеваний кроме туберкулеза	7 (15,6)	0	1 (5,0)

Таким образом, сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция в отличие от ВИЧ-инфекции без туберкулеза характеризуется значительным утяжелением течения заболевания с выраженным инфекционно-токсическим, астено-вегетативным, бронхолегочным синдромами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом. Туберкулез на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции

характеризуется формированием тяжелых генерализованных форм, при которых не происходит подавления специфического гуморального иммунного ответа на антигены *M. Tuberculosis* и усилением иммунодефицита у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции, что способствует быстрому прогрессированию заболевания.(И.М. Хаертынова)

Заключение по главе 2

Для решения целей и задач проводился следующий объем исследований: анкетный опрос родителей и больных детей, субъективные и объективные методы исследования, использованы рутинные методы исследования включающие общий анализ крови, мокрота на БК трехкратно, рентгенологическое исследование после чего для подтверждения или исключения туберкулеза применены инновационные методы исследования состоящие из ИФА со специфическими туберкулезным, а также вируса простого герпеса, цитомегаловируса, кандид и аспергиллезными антигенами. На основании использованных методик создан новый алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза от оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей.

ГЛАВА III.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ.

Нами обследовано 102 ВИЧ инфицированных больных, направленных на обследование в противотуберкулезный диспансер для дифференциальной диагностики туберкулеза. У всех больных были жалобы характерные для туберкулеза в виде: слабости, потливости, недомогания, потеря веса, субфебрилитет, кашель на протяжении длительного времени, и основное при рентгенологическом исследовании выявлены различного характера изменения, что послужило поводом для направления в противотуберкулезный диспансер. У всех направленных больных исследование мокроты на БК методом бактериоскопии дал отрицательный результат.

Исследование проводилось согласно разработанного алгоритма у наблюдаемых больных. Применение инновационных исследований: ИФА с туберкулезом и различными оппортунистическими инфекциями, культуруальное исследование на твердой питательной среде Левенштейна-Йенсена и жидкой среде Vacuес, а также ускоренный метод обнаружения ДНК микобактерии туберкулеза и устойчивости к рифампицину исследование проведено методом GeneXpertMBT/ Rif в результате комплексного исследования у 51 ВИЧ-инфицированного установлен туберкулезный процесс у 16 пациентов туберкулезный процесс исключен, после чего проведено детальное исследование на оппортунистические инфекции.

Изучение распределение по полу выявило следующее: преобладали мальчики- 60 (70%), девочек было 26(30%).

В основном заболевшие туберкулезом ВИЧ-инфицированные были жителями села- 61(71%).

Изучение распределение по возрасту выявило следующее:

Возраст больных	4-6 лет	7-9	10-12	Старше 12
Число больных	19	40	27	14

Таблица №3.1 Распределение по возрасту.

Чаще заболевали туберкулезом ВИЧ- инфицированные в возрасте 4-9 лет, что составило 59(57,8%) пациента.

Изучение распределения по клиническим формам установило, что у 71% больных выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 11-тяжелая форма туберкулеза- диссеминированный туберкулез, остальные формы: первичный комплекс, плевриты, туберкулез периферических лимфатических узлов были представлены единичными случаями составляющие от 5 до 8 % случаев.

Интересные данные получены при изучении частоты выявления туберкулеза у ВИЧ- инфицированных в зависимости от срока выявления ВИЧ- статуса.

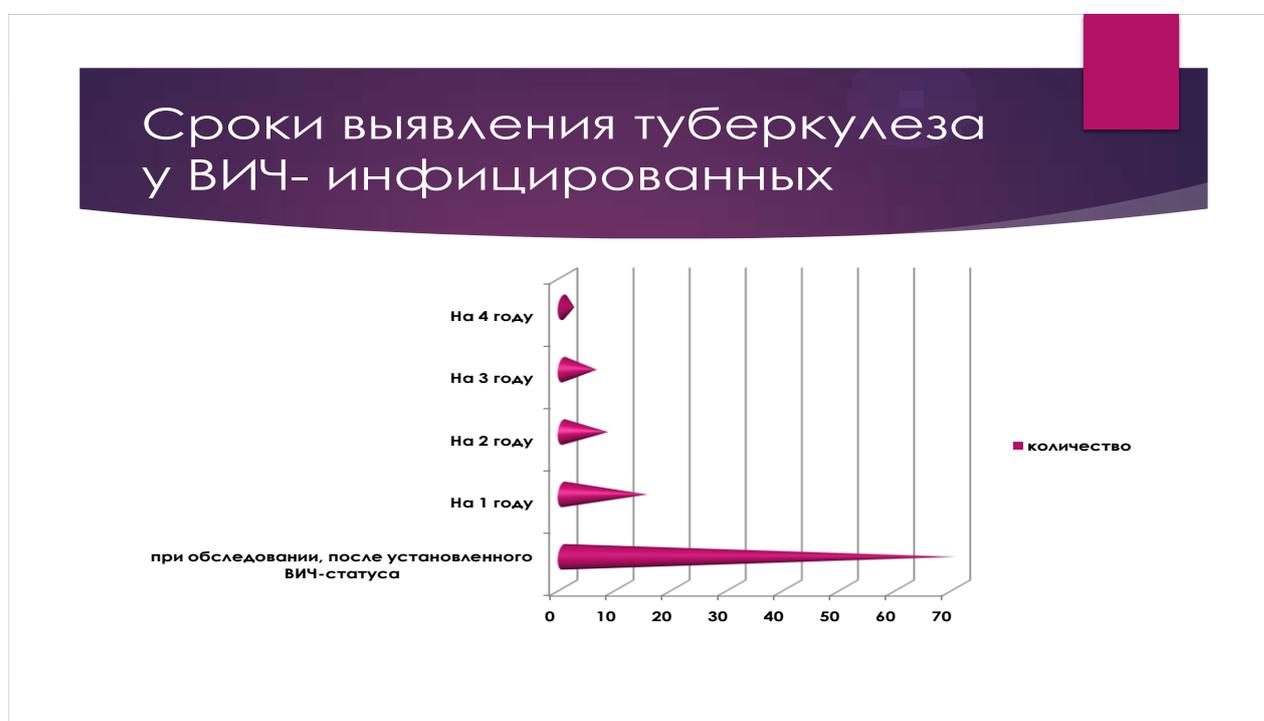


Диаграмма № 3.1 Сроки выявления туберкулеза у ВИЧ инфицированных.

Наиболее часто туберкулез выявлен при установлении ВИЧ- статуса и в течение первого года наблюдения в СПИД центре.

Реже на 2- 4 годах наблюдения, необходимо отметить, что хотя их было мало, однако именно в этой группе выявлялись тяжелые формы в виде диссеминированного туберкулеза и инфильтративного и туморозного бронхоаденитов. У больных диссеминированным туберкулезом (n= 9) наблюдался выраженный интоксикационный синдром, высокая, лихорадка, потливость, прогрессирующее похудание. У 6 туберкулез развился через 2- 3 года, после выявления ВИЧа и у 7 пациентов имелся контакт с больным туберкулезом родственниками. Это свидетельствует о том, чем длительнее наблюдение в СПИД центре дальнейшее снижение иммунитета наличие контакта с больными туберкулезом является причиной развития тяжелых форм туберкулеза.

При поступлении в стационар состояние больных оценено как тяжелое у 33(38,4%); средней тяжести у 28(32,6%) и удовлетворительное у 25(29%).

Тяжелое состояние наблюдалось у больных диссеминированным инфильтративным и туморозным бронхоаденитами, а также экссудативным плевритом и первичным туберкулезным комплексом. Именно у данного контингента больных отмечалось значительное снижение CD 4 лимфоцитов, о чем подробнее будет описано ниже.

В зависимости от выраженности снижения количества CD4-лимфоцитов на момент госпитализации пациенты были разделены на 3 группы: I группу составили 16 пациентов (18,6 %), у которых количество CD4-лимфоцитов было < 200 клеток/мкл; II группу — 56(65,1%) — CD4-лимфоциты >200 до 350 клеток/мкл. III группа число CD4-лимфоцитов было > 350 до 500 клеток/мкл 14(16,3%) больных.

Как видно из слайда у основной части больных содержание CD4-лимфоциты >200 до 350 клеток/мкл наблюдалось у 56 (65 %) больных; у 14 CD4-лимфоциты > 350 до 500 клеток/мкл и у 16 отмечалось резкое снижение количества CD4-лимфоциты < 200 клеток/мкл.

Содержание CD4-лимфоцитов у исследованных больных

Таблица № 3.2 CD4-лимфоцитов

	CD4-лимфоциты < 200 клеток/мкл	CD4-лимфоциты >200 до 350 клеток/мкл	CD4-лимфоциты > 350 до 500 клеток/мкл
Число больных	16	56	14

Анализ данных случаев выявил, что у 11 из них установлен диссеминированный туберкулез легких и у 5 тяжелые виды туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (инфильтративная и опухолевая форма).

Заключение по III главе:

1. Применение инновационных исследований: ИФА с туберкулезом и различными оппортунистическими инфекциями, культуральное исследование на твердой питательной среде Левенштейна- Йенсена и жидкой среде Bactec, а также ускоренный метод обнаружения ДНК микобактерии туберкулеза и устойчивости к рифампицину исследование проведено методом GeneXpert MBT/ Rif в результате комплексного исследования у 86 ВИЧ-инфицированного установлен туберкулезный процесс у 16 пациентов туберкулезный процесс исключен,
2. Туберкулез выявляется у ВИЧ инфицированных при установлении ВИЧ-статуса или в течение первого года наблюдения в СПИД центре
3. Туберкулез обнаруженный в более поздние сроки наблюдения в СПИД центре выявляет тяжелые формы в виде диссеминированного туберкулеза.
4. В 19% случаев отмечается резкое снижение содержания количества CD4-лимфоциты < 200 клеток/мкл, именно в этой группе преобладали больные тяжелыми формами туберкулеза.

ГЛАВА IV.

СПЕКТР ОПОРТУНИСТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА.

Из 102 обследованных у 86 был подтвержден туберкулез у 16 пациентов, туберкулез был исключен. Поскольку у ВИЧ-инфицированных детей, выработка специфических антител резко снижена, иммуноферментный анализ (ИФА) проводилось в стандартном 1: 100 и дополнительных 1: 50 и 1:10) разведениях. 102 больным проводили лабораторную диагностику оппортунистических инфекций и туберкулез (методом ИФА «АТ-ТУБ-БЕСТ-стрип» (производитель – ЗАО «Вектор-Бест», аналогичные стрипы для определения цитомегаловирусов, вируса простого герпеса, а также кандид и аспергилл. ИФА проведенный у ВИЧ-инфицированных детей в начале исследования почти у всех больных даже с характерной рентгенологической картиной туберкулеза дал отрицательный результат. Такое несоответствие натолкнуло на мысль о низкой выработке антител, что позволило далее проводить исследование в трех разведениях. В результате такого исследования туберкулез подтвержден в 84,3% (у 86)больных. Для дифференциальной диагностики туберкулеза 16 пациентов направлены на исследование аппарате GeneXpert у всех микобактерии не обнаружены. Кроме того у этих же пациентов посев мокроты на микобактерии туберкулеза, также дали отрицательный результат.

В зависимости от выраженности снижения количества CD4-лимфоцитов на момент госпитализации пациенты были разделены на 3 группы: I группу составили 16 пациентов (18,6 %), у которых количество CD4-лимфоцитов было < 200 клеток/мкл; II группу — 56(65,1%) — CD4-лимфоциты >200 до 350 клеток/мкл. III группа число CD4-лимфоцитов было > 350 до 500 клеток/мкл 14(16,3%) больных.

Анализ содержания CD4 лимфоцитов у пациентов с

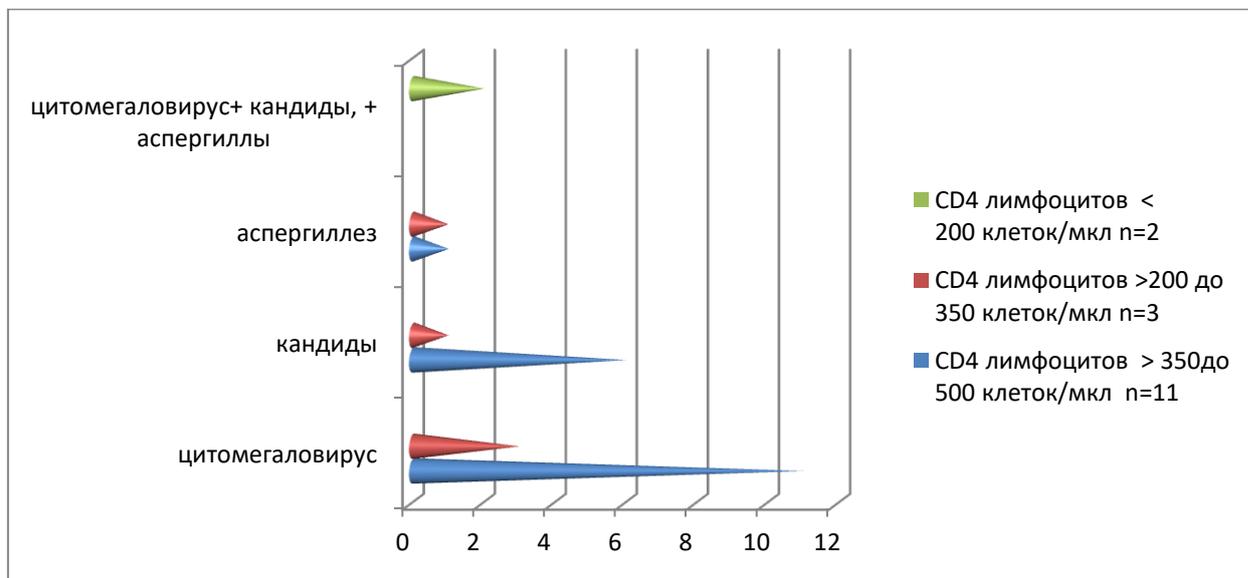
оппортунистическими инфекциями выявил следующее: у 11 пациентов количество составило > 350 до 500 клеток/мкл; у 3 пациентов >200 до 350 клеток/мкл; и только у 2 больного < 200 клеток/мкл.

Изучение оппортунистического спектра у ВИЧ- инфицированных, при исключении туберкулеза выявило: у всех выявлен вирус простого герпеса, у 4 цитомегаловирус, 13 кандиды и у 6 аспергиллы, у некоторых имелось сочетание цитомегаловирус+ кандиды, кандиды+ аспергиллы.

У пациентов с содержанием CD4 лимфоцитов > 350 до 500 клеток/мкл выявлены у 3- цитомегаловирус; у 6 кандиды у одного аспергиллез.

У 3 пациентов >200 до 350 клеток/мкл выявлен кандидоз; и у одного пациента с содержанием < 200 клеток/мкл, выявлено сочетание цитомегаловирус+ кандиды + аспергиллез.

Оппортунистический профиль в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов у ВИЧ- инфицированных **диаграмма 4.1 (ВОЗ, 2013)**



Чем меньше содержание CD4 лимфоцитов у ВИЧ- инфицированных тем оппортунистические инфекции встречаются чаще и в комбинации

Заключение по IV главе :

1. Для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза от других оппортунистических инфекций у ВИЧ- инфицированных больных, с различным состоянием иммунной системы, необходимо использовать кроме традиционных методов выявления (включая посев на питательные среды), инновационные технологии в виде ИФА диагностики и GeneXpert. Данные методы позволили в 14,7% исключить туберкулезный процесс.

2. Оппортунистическая флора у ВИЧ- инфицированных детей была представлена вирусом простого герпеса, кандидами, цитомегаловирусами и аспергиллами.

3. Чем меньше содержание CD4 лимфоцитов у ВИЧ- инфицированных тем оппортунистические инфекции встречаются чаще и в комбинации.

4. Исключение туберкулеза позволило предупредить необоснованное пребывание в противотуберкулезном стационаре и трату дорогостоящих препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Применение инновационных исследований: ИФА с туберкулезом и различными оппортунистическими инфекциями, культуральное исследование на твердой питательной среде Левенштейна- Йенсена и жидкой среде Bactec, а также ускоренный метод обнаружения ДНК микобактерии туберкулеза и устойчивости к рифампицину исследование проведено методом GeneXpert MBT/ Rif в результате комплексного исследования у 86 ВИЧ-инфицированного установлен туберкулезный процесс у 16 пациентов туберкулезный процесс исключен,
2. Туберкулез выявляется у ВИЧ инфицированных при установлении ВИЧ-статуса или в течение первого года наблюдения в СПИД центре
3. Туберкулез обнаруженный в более поздние сроки наблюдения в СПИД центре выявляет тяжелые формы в виде диссеминированного туберкулеза.
4. в 19% случаев отмечается резкое снижение содержания количества CD4-лимфоциты < 200 клеток/мкл, именно в этой группе преобладали больные тяжелыми формами туберкулеза.
5. Оппортунистическая флора у ВИЧ- инфицированных детей была представлена вирусом простого герпеса, кандидами, цитомегаловирусами и аспергиллами.
6. Чем меньше содержание CD4 лимфоцитов у ВИЧ- инфицированных тем оппортунистические инфекции встречаются чаще и в комбинации.
7. Исключение туберкулеза позволило предупредить необоснованное пребывание в противотуберкулезном стационаре и трату дорогостоящих препаратов.

Практические рекомендации

ИФА диагностика специфических антител и иммуноглобулинов туберкулеза и оппортунистических инфекций, а у детей выделяющих мокроту проведение ускоренного метода определения ДНК и лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам позволит исключить туберкулез и установить возбудителя, вызвавшего изменения в легких у ВИЧ- инфицированных детей, что позволит предупредить суперинфекцию и необоснованную трату противотуберкулезных препаратов. На основании проведенного исследования создан алгоритм диагностики туберкулеза и оппортунистических инфекций у ВИЧ- инфицированных детей.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. A comparison study of inf- γ , ada and ca125 as diagnostic parameters in tuberculosis pleuritis / g. Aoki [et al.] // *respir. Med.*1994.v.88,№1.p.139–143.
2. Ackah A.N. Response to treatment, mortality, and cd4 lymphocyte counts in hiv-infected persons with tuberculosis in abidjan, cote d'ivoire. *Lancet*1995; 345: 607-610.
3. Badri M., Ehrlich R, Wood R. [et al.]Association between tuberculosis and hiv disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *J. Tuberc.lung.dis* 2001; 5; 225-232.
4. Barnes P.F., CHatterjee D., Abrams J.S. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection // *n. Engl. J. Med.* – 1991. – № 324. – p. 1644 –1650.
5. Diagnostic value of adenosine desaminase in tuberculosis pleural effusion: a meta-analysis / m. Goto [et al.] // *ann. Clin. Biochem.* – 2003. – v. 40, № 4. – p. 374–381.
6. Jones B.E., young m., antoniskis d. Relationship of the manifestations of tuberculosis to cd4 cells counts in patients with human immunodeficiency virus infection // *am. Rev. Respir.* – 1993. – № 148. – p. 1292 – 1297.
7. Kwara A., Carter E.J., Reanimator Extreme Editionich J.D., Flanigan T.P. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in hiv-infected patients. /*aids patient care stds.* – 2004. - №18(6). – p. 341-347.
8. Manas E., Pulido, Pena J.M. [et al.] Impact of tuberculosis on the course of hiv-infected patients with a high initial cd4 lymphocyte count. *J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8: 451-457.

9. Nielsen K., Ammann A., Bryson Y. Et al. A descriptive survey of pediatric hiv-infected long term survivors. In 3rd conference on retroviruses and opportunistic infections (abstract). – 1996. – № 1. – p. 150.
10. Sonnenberg P. How soon after infection with hiv does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in south african gold miners / p. Sonnenberg, j.r. Glynn, k. Fielding [et al.]. J. Infect. Dis. 2005; 191; 150-158.
11. Tian, R. Clinical investigation of the diagnostic value of interferon-gamma, interleukin-12 and adenosine isoenzyme in tuberculosis pleurisy / r. Tian, z. Gao // zhonghua jie he hu xi za zhi. – 2004. – v. 27, № 7. – p. 435–438.
12. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J. Infect. Dis. 2003; 188 (8); 1146—1155.
13. А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева, Е.В. Москалёва. А.К. Иванов [и др.]// туберкулез и вирусные гепатиты: старые и новые проблемы / // в сб. Тез. ІІ конгр. Нац. Ассоц. Фтизиатров. – спб., 2013. – с. 182–183.
14. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и вич-инфекцией: автореф. Канд. Мед. Наук.М., 2008.
15. Алексеева, Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и вич-инфекцией : автореф. Дис. ... канд. Мед. Наук / Л.П. Алексеева. – м., 2008. – 21 с.
16. Андреева О.А., Марьяндышев О.А., Низовцева Н.И., Игумнова Е.Г. Анализ всех случаев сочетанной патологии: туберкулез и вич-инфекция в архангельской области. Материалы научно-практ. Конфер. С междунар. Участием «проблемы туберкулеза у больных вич-инфекцией»; 2007; м.
17. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н. Антитела к антигенам микобактерий у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 2004; 11: 37-39.

- 18.Бабаева И.Ю., Фролова О.П., Демихова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях вич-инфекции// пробл. Туб. – 2006. - № 10. – с.20-25.
- 19.Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с вич-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: автореф. Дис. Д-ра мед. Наук. – м., 2005.
- 20.Батыров, ф.а. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с вич-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы : автореф. Дис. Д-ра мед. Наук / ф.а. Батыров. – м., 2004. – 27 с.
- 21.Белозеров е.с., змушко е.и. Вич-инфекция. Спб.: питер, 2003. 368 с.
- 22.Блум Б.Р. Туберкулез: патогенез, защита, контроль. – м.: Медицина, 2002. – 677 с.
- 23.В.В. Фтизиатрия и пульмонология №1 (6) 2013 г. С. 30.
- 24.В.Н. Зимина// туберкулезное поражение плевры у больных с вич-инфекцией – особенности течения, диагностика и лечение / // туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – с. 27–32.
- 25.Васильева Т.Е., литвинова н.г., шагильдян в.и. И соавт. Легочная патология у больных вич-инфекцией// терапевтический архив – 2007. - № 11. – с.31-35.
- 26.Вич-инфекция // информационный бюллетень №33 ФНМЦ пб спид; 2009.
- 27.Вовк А.Д., Антонян С.Н., Поддубный А.Ф. Туберкулез легких у больных вич-инфекцией. Русский журнал вич/спид и родственные проблемы 1997; 1: 1: 139-140.

28. Гамма-интерферон и аденозиндезаминаза в диагностике туберкулезного плеврита / о.т. Титаренко [и др.] // пробл. Туберкулеза и органов дыхания. – 2008. № 12.
29. Гладкова С.Е., Решетников С.С., Пряхина В.Н. Опыт применения тест-системы «ат-туб-бест» для диагностики туберкулеза. Новости «вектор-бест» 2006; (42): 2-4.
30. Гучетль Е.В., Пономарева Л.П., Сокол Л.А. значение определения противотуберкулезных антител методом иммуноферментного анализа в диагностике туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 2004; 10: 21-22.
31. Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова- клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста, педиатр 2010 том 1, выпуск 1.
32. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Милиарный туберкулез у вич-инфицированных. Материалы viii российского съезда фтизиатров «туберкулез в россии год 2007». М., 2007. С.363.
33. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у вич-инфицированных // проблемы туберкулеза. – 2005. – № 10. – с. 20-27.
34. Журнал инфектологии том 6, № 1, 2014,
35. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза у детей с перинатальной вич-инфекцией клинические исследования 2012, с 26-30.
36. Клиническая значимость определения концентрации неоптерина в крови больных различными формами туберкулеза легких / д.с. Эсмердяева [и др.] // Науч.-практ. Конф. «инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». – спб., 2012. – с. 126–128.
37. Клинические рекомендации по профилактике передачи вич-инфекции от матери ребенку / л. Ю. Афонина [и др.]. – москва, 2009. – 56 с.

- 38.Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления.// пробл. Туб.–2007. № 1. – с.22-26.
- 39.Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с вич-инфекцией.// туберкулез и болезни легких – 2010. - № 3. – с.3-9.
- 40.Корнилова, З.Х. , И.В. Луконина, Л.П. Алексеева туберкулез в сочетании с вич-инфекцией // туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – с. 3–9.
- 41.Лехляйдер М.В., Новоселов П.Н., охтяркина сравнительный риск заболевания туберкулезом населения крупного города в зависимости от наличия вич-инфекции.
- 42.Лечение и помощь при вич/спиде у детей. Клинический протокол для европейского региона воз / редакторы :ирина ерамова // воз,женева,2013г.
- 43.Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шагильдян В.И., Груздев Б.М. Течение туберкулеза и особенности его диагностики у больных вич-инфекцией на поздних стадиях заболевания.// сборник материалов viii российского съезда фтизиатров. – 2007. – с.371-372.
- 44.М. А. Плеханова, Е. С. Довгополук, А. В. Мордык, Г. А. Калачёва,Е. А. Цыганков-вич-инфекция и туберкулез у детей в сибирском федеральном округе, омский научный вестник № 1 2011м.ю. Попов. – спб. : спб нииф, 2003. – 25 с.
- 45.Метки: И.М. Хаертынова, иммунитет, клиника, практическая медицина 02 (10) к 90-летию казанской государственной медицинской академии, сочетанная вич-тв инфекция.
- 46.Митинская Л.А. Туберкулез у детей. – м., 2004. – 196 с.
Нанн п. Глобальный подход к борьбе с вич-ассоциированным туберкулезом // проблемы туберкулеза. – 2005. – № 10. – с. 13-16.

47. П.С.Кривонос, Н.С.Морозкина, Г.С. Авдеев, Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрыгина- туберкулез у вич-инфицированных. Минск 2002.
48. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у вич-инфицированных // пробл. Туб. – 2007. - № 7. – с.16-19.
49. Пантелеев, А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных вич-инфекцией : автореф. Дис. ... д-ра мед. Наук / А.М. Пантелеев. – спб.: спб нииф, 2012. – 45 с.
50. Пантелеева О.В., Нечаев В.В., Иванов А.К. И др. Туберкулез у вич-инфицированных в Санкт-Петербурге. Материалы VIII российского съезда фтизиатров «туберкулез в России год 2007». М., 2007. С.379.
51. Поддубная Л.В., Романов В.В. Значение противотуберкулезных антител в определении активности туберкулезной инфекции. Журнал проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; 3: 37-40.
52. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Дубицкая Е.В., Буравцова Е.В. Вич-инфекция. Информационный бюллетень 2002; 22.
53. Попов, М.Ю. Особенности диагностики и лечения эмпиемы плевры туберкулезной этиологии в условиях фтизиатрического стационара : автореф. Дис. канд. Мед. Наук
54. Представление помощи и лечения при вич-инфекции и спиде : протоколы ВОЗ для европейского региона // ВОЗ. – 2007. – 521 с.
55. Прогностические особенности эпидемической ситуации по туберкулезу и сочетания туберкулеза с вич-инфекцией в Челябинске / В.В. Охтяркина [и др.] О заболеваемости вич-инфекцией у беременных женщин и детей и мерах по профилактике перинатальной трансмиссии вич-инфекции. Методическое письмо Минздравсоцразвития России. – 2009. – 34 с.
56. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению вич-инфекции и СПИДа, 2004.

57. Растворов А.А., Шарапова И.М., Скороходова Н.О. И др. // Дальневост. Вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. 2007. №1. С. 72-76.
58. Рахманова А.Г., Воронин В.В., Фомин Ю.А. Вич-инфекция у детей. – спб.: «питер», 2003. – 448 с.
59. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. И др. вторичные заболевания у больных вич-инфекцией и туберкулезом. Материалы российского съезда фтизиатров «туберкулез в России год 2007»; 2007; м.
60. Фролова О.П. Особенности течения туберкулеза у вич-инфицированных и меры его профилактики: автореф. Дис. ... Д-ра мед. Наук. Спб, 1998.
61. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью вич-инфекции. м., 2004.– 104.
62. С.А. Сотниченко, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр вич-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в приморском крае: выявление, клиническое течение, иммунные механизмы патогенеза - тихоокеанский медицинский журнал, 2009, с.134-136.
63. С.А. Сотниченко, Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, И.П. Кольцов - показатели иммунитета у пациентов с вич-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, на разных стадиях заболевания владивостокский государственный медицинский университет.

Сайты интернета

1. [http:// www.doktor.ru/medinfo](http://www.doktor.ru/medinfo)
2. [http:// www.medinfo.home.ml.org](http://www.medinfo.home.ml.org)
3. E-mail: medinfo@mail.admiral.ru
4. or medrefarats@usa.net
5. or pazufi@altern.org
6. fidonet 2:5030/434 Andrey Novisov