

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи -

УДК:616-002.5:616.98:578.828.6-053.2-07/085

СУЛТАНОВ САНЖАР АМАНОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

5A510107 Фтизиатрия

Научный руководитель:

д.м.н. Ташпулатова Ф.К.

ТАШКЕНТ 2019

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Туберкулез (ТБ) является основной инфекционной причиной смерти в мире: в 2014 году, примерно, заболели туберкулезом, один миллион детей и 140 000 детей умерли от него (ВОЗ, 2015). ТБ является одной из основных причин смерти людей с ВИЧ: в 2015 году один из трех смертельных случаев среди ВИЧ-инфицированных людей, был вызван ТБ (ВОЗ, 2015). По всему миру на молодых людей, в возрасте 15-24 лет, приходится 45% новых ВИЧ инфекций. В 2009 году от ВИЧ, заразилось 430 000 детей моложе 15 лет (1.6 миллионов в 2001 и до 2.1 миллион в 2009 году (Даминов Т.А, 2010)). У лиц, инфицированных только *Mycobacterium tuberculosis*, риск развития ТБ составляет примерно 10% на протяжении всей их жизни, в противоположность этому, у пациентов, инфицированных ВИЧ, риск развития туберкулеза составляет 10% в год (Midori Kato-Maeda, Peter M. Small 2006).

Несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности от ТБ, уровень заболеваемости ТБ у детей, инфицированных ВИЧ, остается высоким (Лепшина С.М и соавтр., 2008). Тяжелому течению ТБ у детей и подростков предположительно способствуют следующие факторы: Контакт с больным ТБ, снижение иммунологической реактивности, массивность инфекции, отсутствие прививочного иммунитета, ослабление другими заболеваниями (Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г. 2010).

В Восточной Европе и Центральной Азии - 60% пациентов с ТБ, прошли тестирование на ВИЧ и 6,4% из них диагностированы с ВИЧ инфекцией, но аналогичных данных нет среди детей (ECDC, 2013). Остаются не решенными вопросы ведения детей с ТБ/ ВИЧ. (Абсадыкова Ф.Т. 2012; Ramirez-Cardich et al. 2006; Palme et al. 2002; Nicolet et al., 2011; Mandalakas et al. 2013; Bates et al. 2013). В условиях роста количества больных с лекарственно устойчивым ТБ, остаются не изученными вопросы, лекарственно устойчивых МБТ у детей с ТБ/ВИЧ (Fairlie 2011; Seddon 2013).

Несмотря на стабилизацию интенсивных показателей заболеваемости туберкулезом у детей в Узбекистане, структура вновь выявленных больных

среди детей, остается напряженной, т.е. диагностируются генерализованные, осложненные, вторичные и деструктивные формы заболевания, что свидетельствует о несвоевременности выявления туберкулеза у детей (Абсадыкова Ф.Т., Мухтермова В.Н. 2011). Одной из причин поздней диагностики и тяжелого течения ТБ у детей является ВИЧ инфицирование. Сочетанное течение указанных инфекций усложняет диагностику обоих заболеваний, затрудняет дифференциальную диагностику, в силу развития нескольких оппортунистических инфекций. Остаются не изученными вопросы частоты лекарственной устойчивости к химиопрепаратам у больных детей с ТБ/ВИЧ ко-инфекцией, не изучена эффективность новых технологий диагностики - устойчивости МБТ и Диаскинтеста у ВИЧ инфицированных детей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3-4
АННОТАЦИЯ	5-4
ВВЕДЕНИЕ	7-12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Произведения президента Республики Узбекистан Ш.М.Мирзиёева..	13-15
1.2. Актуальность проблемы ТБ/ВИЧ в мире.....	15
1.3. Медико-социальные факторы при ТБ-ВИЧ у детей	16-24
1.4. Диагностические методы при ТБ-ВИЧ у детей	25
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	27-29
2.2. Методы исследования	29-30
2.3. Статистические методы исследования.....	30-32
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 2	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Клиническая характеристика детей больных ТБ/ВИЧ	33-43
3.2. Системный анализ диагностических методов туберкулеза у обследованных детей с ВИЧ-инфекцией	43-52
3.3. Клинические проявления ВИЧ-инфекции	52-58
3.4. Особенности лечения детей с ТБ/ВИЧ.....	58-62
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3	62-65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66-68
ВЫВОДЫ	69-70
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	71-80

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АРВП – антиретровирусные препараты
АРВТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ – вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной живой туберкулёзной палочки (*Mycobacterium bovis*)
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-и/ТБ - сочетанная инфекция ВИЧ и туберкулеза
ВК – врачебная комиссия
ВН – вирусная нагрузка
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
КС – кесарево сечение
КТГ – кардиотокография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ЛМ – люминесцентная микроскопия
ЛУ – лекарственная устойчивость
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЗ – министерство здравоохранения
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ – туберкулез, вызванный микобактерией с множественной лекарственной устойчивостью
МСКТ – магнитно-спиральная компьютерная томография
НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НЯ – нежелательное явление

ОГК – органы грудной клетки
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психоактивные вещества
ПТП – противотуберкулезный препарат
ПТТ – противотуберкулезная терапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТБ -туберкулез
CD4+лимфоциты – Т-хелперы/индукторы
CV – полость распада в легочной ткани
Lfx – левофлоксацин
L – лейкоциты
R – рифампицин
Rg – рентгенография
Z – пиразинамид

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ: Туберкулез (ТБ) является основной инфекционной причиной смерти в мире: в 2014 году, примерно, заболели туберкулезом, один миллион детей и 140 000 детей умерли от него (ВОЗ, 2015). ТБ является одной из основных причин смерти людей с ВИЧ: в 2015 году один из трех смертельных случаев среди ВИЧ-инфицированных людей, был вызван ТБ (ВОЗ, 2015). По всему миру на молодых людей, в возрасте 15-24 лет, приходится 45% новых ВИЧ инфекций. В 2009 году от ВИЧ, заразилось 430 000 детей моложе 15 лет (1.6 миллионов в 2001 и до 2.1 миллион в 2009 году (Даминов Т.А., 2010)). У лиц, инфицированных только *Mycobacterium tuberculosis*, риск развития ТБ составляет примерно 10% на протяжении всей их жизни, в противоположность этому, у пациентов, инфицированных ВИЧ, риск развития туберкулеза составляет 10% в год (Midori Kato-Maeda, Peter M. Small 2006).

Несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности от ТБ, уровень заболеваемости ТБ у детей, инфицированных ВИЧ, остается высоким (Лепшина С.М и соавтр., 2008). Тяжелому течению ТБ у детей и подростков предположительно способствуют следующие факторы: Контакт с больным ТБ, снижение иммунологической реактивности, массивность инфекции, отсутствие прививочного иммунитета, ослабление другими заболеваниями (Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г. 2010).

В Восточной Европе и Центральной Азии - 60% пациентов с ТБ, прошли тестирование на ВИЧ и 6,4% из них диагностированы с ВИЧ инфекцией, но аналогичных данных нет среди детей (ECDC, 2013). Остаются не решенными вопросы ведения детей с ТБ/ ВИЧ. (Абсадыкова Ф.Т. 2012; Ramirez-Cardich et al. 2006; Palme et al. 2002; Nicolet et al., 2011; Mandalakas et al. 2013; Bates et al. 2013). В условиях роста количества больных с лекарственно устойчивым ТБ, остаются не изученными вопросы, лекарственно устойчивых МБТ у детей с ТБ/ВИЧ (Fairlie 2011; Seddon 2013).

Несмотря на стабилизацию интенсивных показателей заболеваемости туберкулезом у детей в Узбекистане, структура вновь выявленных больных среди детей, остается напряженной, т.е. диагностируются генерализованные, осложненные, вторичные и деструктивные формы заболевания, что свидетельствует о несвоевременности выявления туберкулеза у детей (Абсадыкова Ф.Т., Мухтермова В.Н. 2011). Одной из причин поздней диагностики и тяжелого течения ТБ у детей является ВИЧ инфицирование. Сочетанное течение указанных инфекций усложняет диагностику обоих заболеваний, затрудняет дифференциальную диагностику, в силу развития нескольких оппортунистических инфекций. Остаются не изученными вопросы частоты лекарственной устойчивости к химиопрепаратам у больных детей с ТБ/ВИЧ ко-инфекцией, не изучена эффективность новых технологий диагностики - устойчивости МБТ и Диаскинтеста у ВИЧ инфицированных детей.

ЦЕЛЬ: Изучить особенности диагностики, клинического течения и лечения ТБ/ВИЧ ко-инфекции у детей.

ЗАДАЧИ:

1. Оценить эффективность методов диагностики ТБ у детей на фоне ВИЧ-инфекции.
2. Изучить эффективность молекулярно генетического методы выявления ЛУ ТБ среди детей ТБ ВИЧ.
3. Изучить особенности клинических проявлений ТБ/ВИЧ ко-инфекции.
4. Оценить эффективность комплексной терапии ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Комплексно обследовано 80 больных детей ТБ: 1 группа- 50 больных ТБ с ВИЧ-инфекцией и 2 группа -30 больных (контрольная) с ТБ без ВИЧ-инфекции. Всем больным детям проведены клинико-лабораторные методы: Общий анализ крови и мочи, сбор мокроты на МБТ - простым и культуральным методом, проба Манту, тест на

лекарственную чувствительность на аппарате GenXpert, рентгенография грудной клетки. По показаниям проведена: КТ или МСКТ диагностика. Туберкулиновая чувствительность у детей с ТБ/ВИЧ ко-инфекцией, изучена по технологии – Диаскинтест.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА: Изучено клиническое течение ТБ у детей на фоне ВИЧ инфекции. Дана, сравнительная оценка эффективности методам диагностики ТБ у ВИЧ инфицированных детей, нарастания МЛУ форм, а также изучена - частота лекарственной устойчивости у детей с ТБ/ВИЧ. Изучено эффективность комплексной терапии ТБ/ВИЧ инфекции у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ: 1. У детей в возрасте до 1-1,5 лет при развитии туберкулеза рекоменду-ется вместо стадии в диагнозе ВИЧ-инфекции указывать исходное количест-во CD4-лимфоцитов. При отсутствии иммунодефицита алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией должен быть стандартным, при имму-нодефиците, в силу туберкулиновой анергии, тактика диагностических меро-приятий будет зависеть от клинических, лабораторных, рентгенологических проявлений заболевания. 2.Обязательное углубленное обследование на туберкулез, включая проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, при положи-тельной реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный и при подоз-рении на туберкулез при отрицательных реакциях на иммунологические кожные тесты, связанные с иммунодефицитом. Диспансерное наблюдение фтизиатром не менее 2-х лет с момента инфицирования МБТ при отсутствии заболевания и количестве CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл (более 20%).

3.При исключении из схемы химиотерапии рифампицина и рифабути-на (кроме МЛУ МБТ) необходимо назначение 2-х препаратов резервного ряда (Km/Am, Fq /Pto). Ограничения для назначения рифабутин: хронический вирусный гепатит В,С; исходное содержание лейкоцитов менее 5 тыс. в 1 мм³

крови;исходное содержание тромбоцитов менее 200 тыс. в 1 мм³ крови;
Длительность химиотерапии больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев при малых и не менее 12 месяцев при распространенных и осложненных формах туберкулезного процесса.

ПУБЛИКАЦИИ:

1. Частота и характер лекарственной устойчивости у больных с туберкулезом и ВИЧ- инфекцией//Хомова Н.А., Султанов С.А., Ташпулатова Ф.К.Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент Республика Узбекистан//*Инфекционные Болезни Как Междисциплинарная Проблема Материалы Всероссийской Научно-Практической Конференции с Международным Участием,30 ноября 2016г.*
2. Клинические проявления туберкулеза у детей с вич инфекцией//Султанов С.А., Рахимов Д.Б.//Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт Республиканский Специализированный Научно Практический Медицинский Центр Фтизиатрии И Пульмонологии Кафедра Фтизиатрии//научный руководитель: доцент Ташпулатова Ф.К.//*Материалы Хviii-Ой Всероссийской Научной Конференции Студентов И Молодых Ученых с Международным Участием «Молодежь И Медицинская Наука В Хxi Веке» 2017г.*
3. Некоторые показатели липопериоксидации и антиоксидантной системы у больных туберкулезом легких с прогрессирующим течением//С. А. Султанов, Магистрант, Н. А. Хомова, Магистрант, Т. И. Галиуллин,// *Человек и его здоровье-xx - сборник тезисов Санкт-Петербург 2017г.*
4. Состояние активности окислительно-восстановительных и протеолитических процессов у больных туберкулезом легких//Н. А. Хомова, Магистрант, С. О. Султанов, Магистрант, Г.Т. Излиевич//*Человек и Его Здоровье-Хх - Сборник Тезисов Санкт-Петербург 2017г.*
5. Medical – social factors among children with disseminated tuberculosis and hiv//Sultanov S.A. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent Uzbekistan//*Актуальные Проблемы Экспериментальной,*

Профилактической и Клинической Медицины Владивосток Медицина 2017г.

6. Медико-социальные факторы у больных детей с иссеминированным туберкулезом и вич-инфекцией//Султанов С. А., Рахимов Д. Б., Шарапова Г. Ш.//*Материалы Ix Терапевтического Форума «Актуальные Вопросы Диагностики и Лечения Наиболее Распространенных Заболеваний Внутренних Органов» Г. Тюмень, 29-30 Ноября 2017г.*
7. Результаты туберкулиновой чувствительности у детей из очагов лекарственно – устойчивого туберкулеза легких на фоне химиопрофилактики//Султанов Санжар Аманович, Фаттахов Рафкат Акрамович//*Сборник Статей Vi Международного Научно-Исследовательского Конкурса, Состоявшегося 25 Октября 2018 Г. В Г. Пенза Пенза Мцнс «Наука и Просвещение» 2018г.*
8. Оптимизация комплексного лечения сочетания туберкулеза легких и вич инфицирования у детей//Султанов С.А., Рахимов Д.Б., Жумаев О.А. Научный Руководитель: К.М.Н. Абсадыкова Ф.Т Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Республиканский Специализированный Научно -Практический Медицинский Центр, Узбекистан//*неделя науки –материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием 2017г.*
9. The role of molecular genetic research methods for identifying MDR-TB in children//Султанов С.А. Султанова С.М. Джурабаева М.Х. 1Абдуллаев Р.Р. Нуридинов З.Х. Нурланова Д.//*Вестник Молодых Ученых ЦНИИ Туберкулеза, Москва, РФ – 2019г.*
10. Вероятность наличия МБТ в пылевых массах системных блоков персональных компьютеров в противотуберкулезных лечебных учреждени// Фаттахов Р.А., Султанов С.А., Сайфиддинов З.//
11. CLINICAL MANIFESTATIONS OF MEDICALLY SUSTAINABLE TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH TB/HIV//Sultanov S.A.

Rakhimov D.B.//*Tashkent Pediatric Medical Institute Young Science
Abstract, Tashkent 2017.*

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ: Диссертация состоит из 3-х глав , 80 страниц, 18 120 знаков

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

"Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики,

— В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения".

— президент Республики Узбекистан Шавкат Мирзиёев.

1.1. Президент подробно остановился на предстоящей работе в этой сфере и проблемах, которые ждут своего решения. Особое внимание он уделил работе сельских врачебных пунктов. Президент отметил, что сельские врачебные пункты сейчас в достаточной степени оснащены средствами лабораторного анализа, диагностическими аппаратами для первичного медосмотра, однако не хватает квалифицированных специалистов, которые могли бы правильно пользоваться современной медицинской аппаратурой. Жителям некоторых отдаленных территорий приходится ехать в районный или областной центр просто для того, чтобы сдать анализ крови. Кое-где медицинские осмотры проводятся формально, отметил Мирзиёев. Сельские врачебные пункты должны работать круглосуточно. Для этого рядом ними необходимо построить дом для работающего там врача, считает президент. Необходимо организовать отдельные поликлиники для девушек и женщин, сказал глава республики, ведь именно от них зависит рождение здоровых детей. Когда речь идет о сфере здравоохранения, нужно помнить, что медицинские работники — это стражи нашего здоровья. Народ должен доверять им, а они — завоевывать доверие народа, подчеркнул Шавкат Мирзиёев. Обсуждались и вопросы, касающиеся специализированных медицинских центров. Все действующие центры находятся в Ташкенте, что создает неудобства для сельского населения. Специалисты центров должны выезжать в регионы и оказывать людям медицинские услуги на местах, проводить хирургические операции, отметил президент. Участники встречи критически рассмотрели работу по исполнению постановления президента "О мерах по

дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" от 31 октября 2016 года. На встрече ответственные лица получили конкретные поручения, касающиеся дальнейшего развития сферы здравоохранения, повышения качества оказываемых медицинских услуг, широкого внедрения передовых образовательных технологий в процесс подготовки молодых специалистов, дальнейшего расширения сотрудничества с ведущими медицинскими центрами и учебными учреждениями мира, известными учеными и специалистами, и других актуальных вопросов [1].

В целом результаты деятельности руководителей министерств и ведомств, хозяйственных объединений, хокимов впредь будут оцениваться не сухими экономическими цифрами, а в зависимости от того, как организованы диалог и работа с людьми, как решаются проблемы граждан, и на основании этого будут делаться соответствующие выводы. Если народ будет доволен результатами такой работы, скажем спасибо, а если наоборот - то извольте освободить руководящее кресло! Уважаемые друзья! Для эффективного выполнения стоящих перед нами широкомасштабных задач требуется строгая дисциплина - прежде всего от меня как Главы государства, от всех трех ветвей государственной власти, а также от всех руководителей и должностных лиц. Сама жизнь диктует необходимость правильно организовать работу, обеспечить ее эффективность, вывести деятельность всей системы управления на уровень, отвечающий современным требованиям. Конечно, я хорошо понимаю, насколько многогранны и сложны запланированные нами преобразования. Однако с какими бы препятствиями и трудностями, острыми и актуальными проблемами мы ни сталкивались, мы не вправе принимать скоропалительные решения, допускать опрометчивые шаги и необдуманные действия. Наша задача заключается в неуклонном следовании избранной нами модели развития и обновления с учетом накопленного национального опыта и передовой международной практики. Мы должны решительно действовать, чтобы достичь высоких рубежей, намеченных нами на ближайшую и среднесрочную перспективу [2].

1.2. Актуальность проблемы ТБ-ВИЧ в мире и в Республике Узбекистан

В настоящее время туберкулез (ТБ) остается значимой проблемой не только в Республике Узбекистан, но и во всех странах мира [ВОЗ,2017]. К 2018 году по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с момента развития эпидемии было заражено более 65 млн. человек, из которых 35 млн. больных ВИЧ-инфекцией уже умерло [1]. Последние данные о глобальной эпидемии туберкулеза приводятся в докладе ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом. В 2012 г., по имеющимся оценкам, было зарегистрировано 8,7 миллиона случаев заболевания и 1,3 миллиона случаев смерти от туберкулеза, включая 320 000 среди инфицированных ВИЧ. Отмечено, что за этот же период от туберкулеза погибли 410 000 женщин, в том числе 160 000 больных ВИЧ-инфекцией. Среди зарегистрированного больного туберкулеза 1,1 миллион лиц (13%) имели туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией [ВОЗ, 2017]. Отдельной проблемой в Докладе ВОЗ выделен туберкулез у детей. По оценкам около 500 000 случаев заболевания туберкулезом и не менее 74 000 случаев смерти были зарегистрированы среди детей. Одной из ведущих причин заболеваемости туберкулезом среди детей в Республики Узбекистан является ВИЧ-инфекции [2]. Ежегодно выявляется около 300 000 больных туберкулезом, в % случаев - сочетанного с ВИЧ-инфекцией [3]. Несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом в целом по Республике Узбекистан с 43,6 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 24,1 на 100 тыс. населения в 2017 г., показатель заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди детей на 100 тыс. населения снизились на 52%. За период с 2015 по 2017 гг. число больных с вновь выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции снизилось в 1.5 раз, причем туберкулез стал основной причиной смерти - в 66,5% случаев среди умерших ВИЧ-инфицированных детей [4].

1.3. Медико-социальные факторы при ТБ-ВИЧ у детей

Как и у взрослых, проявление ТБ у ВИЧ-инфицированных детей зависит от стадии ВИЧ-инфекции. На ранних стадиях, когда иммунные реакции еще не нарушены, признаки ТБ у ВИЧ-инфицированных детей такие же, как и у детей без ВИЧ-инфекции. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и ослабления реакций иммунитета чаще развиваются диссеминированные формы ТБ [2]. У ВИЧ-инфицированных детей нередко встречаются туберкулезный менингит, милиарный ТБ и генерализованная лимфаденопатия [5]. ВИЧ-инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (human immunodeficiency virus infection – HIV-infection). ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) [2]. Из Доклада ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, по состоянию на окончание 2017 года во всем мире число людей, инфицированных ВИЧ, составило 43 миллиона человек. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции неравномерен. Африка к югу от Сахары остается наиболее пострадавшим регионом - 69% всех ВИЧ-инфицированных в мире. После Африки наиболее пострадавшими регионами являются Карибский бассейн и регионы Восточной Европы и Средней Азии [6]. В 2015 году 530 000 заразившихся ВИЧ детей [7]. В Республике Узбекистан уже к концу 2017 года, эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции была благоприятной по снижению [2]. Механизмы перехода латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез до сих пор не ясны. Микобактерии туберкулеза десятилетиями могут оставаться изолированными внутри клеток и гранулем, не вызывая заболевания, однако могут проявлять активность вновь при снижении уровня клеточного иммунитета (например, в результате ВИЧ-инфекции, лечения глюкокортикоидами и т.д.) [8]. При ВИЧ-инфекции по мере снижения числа лимфоцитов CD4 в результате воздействия ВИЧ уменьшается секреция лимфокинов лимфоцитами CD4, необходимых для активации макрофагов, в результате повышается вероятность

развития активных форм туберкулеза [9]. Хотя риск развития туберкулеза может быть повышен и при нормальном содержании CD4 лимфоцитов в связи с тем, что синтез лимфоцитами интерферона γ , играющего важнейшую роль в иммунитете против микобактерий, значительно снижается при ВИЧ-инфекции [10]. Таким образом, можно предполагать, что ВИЧ-инфекция усиливает предрасположенность к заболеванию туберкулезом, ввиду снижения Т-хелперного ответа типа 1, тем самым понижая способность организма эффективно сдерживать развитие инфекции [11]. С другой стороны, большое значение имеет воздействие МБТ на течение ВИЧ-инфекции. В некоторых исследованиях было показано, что при туберкулезе активация иммунного ответа усиливает репродукцию ВИЧ, что приводит к уменьшению числа лимфоцитов CD4 и прогрессированию ВИЧ-инфекции, как следствие, повышается риск развития оппортунистических инфекций и возможного летального исхода [14]. В острой фазе туберкулеза (без лечения) уровень РНК ВИЧ в плазме крови может повышаться в 5-160 раз [5]. Таким образом, туберкулезная инфекция и ВИЧ-инфекция – взаимовлияющие друг на друга заболевания и течение туберкулеза, его клиническая картина у детей с ВИЧ-инфекцией, будет зависеть от течения самой ВИЧ-инфекции. В целом клинические проявления туберкулезной инфекции могут различаться в зависимости от возраста больного и состояния иммунной системы. Без профилактического лечения симптомы туберкулеза появляются в течение 1-2 лет после заражения у 40-50% детей раннего возраста с ВИЧ-инфекцией и у 15% детей более старшего возраста. У детей первых месяцев жизни период между заражением и появлением симптомов туберкулеза может быть очень коротким и составлять 6-8 недель [16]. Опубликованные данные в зарубежных источниках о больных ВИЧ-инфекцией детях с туберкулезом, представлены в основном описаниями единичных или немногочисленных случаев [15]. Авторы отмечают, что в целом клинические черты туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и у детей без ВИЧ-инфекции похожи. Однако у первых заболевание протекает более тяжело. Риск милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита повышен у ВИЧ-инфицированных детей, как и у детей младшего возраста в общей популяции.

Кроме того, авторы делают предположение, что у детей с ВИЧ-инфекцией частота внелегочного туберкулеза должна быть выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции (внелегочный туберкулез диагностируется примерно у 25% детей с туберкулезом в общей популяции). Последние годы проблема лекарственной устойчивости микобактерий и вызываемого ими туберкулеза стала актуальной и у детей. Туберкулез у детей с лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ является обычно результатом передачи устойчивого штамма от источника, с которым ребенок находился в контакте. Хотя в некоторых случаях лекарственная устойчивость МБТ может быть приобретенной [6]. Связан ли более высокий риск развития ЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией – данные противоречивы. По некоторым исследованиям наиболее часто возникает лекарственно- устойчивый туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение по поводу туберкулеза, главным образом в промышленно развитых странах. Распространенность туберкулеза с устойчивостью МБТ к изониазиду составляла 7-13%, а с МЛУ МБТ - 4-10%, из них около 48% детей были с ВИЧ-инфекцией [6]. По мнению отдельных авторов, на фоне ВИЧ-инфекции туберкулез с ЛУ МБТ чаще приводит к смерти больных, чем туберкулез чувствительными штаммами МБТ [17]. По исследованиям других авторов, значимой связи не было выявлено между лекарственно-устойчивым туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у детей []. Экспертами ВОЗ выделены основные клинические симптомы заболевания туберкулезом у детей: а) длительный кашель (без видимого улучшения в течение 21 дня), б) повышенная температура тела (выше 38°C в течение 14 дней при исключении других заболеваний), в) снижение массы тела или замедление ее роста [18]. В мире достаточно многочисленные исследования проведены по течению и клиническим проявлениям туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди взрослых. Как отмечают авторы исследований, клиническая картина и течение туберкулеза зависят от стадии ВИЧ-инфекции, степени угнетения иммунной системы. При отсутствии иммуносупрессии структура клинических форм и клинические проявления туберкулеза не отличаются от таковых у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Инфильтративный туберкулез преобладает в 36,5-42,9% случаев,

очаговый туберкулез регистрируется в 11,8-14,3% случаев, милиарный туберкулез – в 4,3-8,6% случаев, внелегочный туберкулез - в 11,4% и остальные формы туберкулеза в 4-8,6% случаев [13]. При снижении числа лимфоцитов CD4 менее 500 клеток/мкл туберкулез протекает более остро, снижается частота деструкции легочной ткани с уменьшением доли бактериовыделителей, в процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы, серозные оболочки. При дальнейшем снижении CD4 клеток туберкулезное воспаление становится атипичным: начинают преобладать диссеминированные процессы, первичные процессы с поражением внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), вовлечение в процесс плевры и перикарда [16]. Диагностика туберкулеза в такой ситуации затруднена, поскольку рентгенологически не всегда отображены процессы морфологических проявлений в легочной ткани (диссеминация), к тому же при глубоком иммунодефиците туберкулез сопровождается наличием других вторичных заболеваний, которые могут давать схожую клинику [16]. Клинические формы туберкулеза у детей в принципе отличаются от таковых у взрослых. Для детей в возрасте до 12-14 лет характерны формы первичного туберкулеза с преимущественным поражением внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Доля туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов составляет в структуре заболеваемости 72-78% [20], чаще выявляются «малые» формы, протекающие клинически бессимптомно, методом выявления которых является туберкулинодиагностика с последующим производством компьютерной томографии (КТ) [19]. У детей в возрасте до 7 лет туберкулез ВГЛУ протекает с поражением легочной ткани в 9,2%, у детей 7-14 лет – в 29,1% случаев (у подростков преобладают вторичные формы туберкулеза с поражением паренхимы легких – в 86,5% случаев) [21]. Доля больных с первичным туберкулёзным комплексом составляет лишь 2,5-10%. [22]. Распространенные и осложненные процессы первичного туберкулеза в большей степени характерны для детей раннего возраста, заболевших в очагах туберкулезной инфекции [27]. Несмотря на небольшую долю детей с бактерио-выделением (5-6%), среди впервые заболевших в возрасте 0–14 лет, выделяющих микобактерии с МЛУ к

противотуберкулезным препаратам (ПТП), среди них достаточно высока и имеет тенденцию к увеличению: с 22,5% случаев в 2010г. Отечественные публикации по клиническим проявлениям туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией единичные, в основном наблюдения на ограниченном количестве больных [23]. Как отмечают авторы, факторами риска развития туберкулеза у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, являлись контакт с больными туберкулезом взрослыми (чаще семейный) – от 63,3% до 83% случаев, отсутствие вакцинации БЦЖ и профилактического лечения по поводу контакта у большинства детей (около 50%). Н.В.Эйсмонта соавт. [27] на когорте детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, показали, что заболеваемость туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0-14 лет в 55,2-193,5 выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции. Наиболее часто туберкулез регистрировался в возрастной группе 1-3 года и 7-14 лет, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, а в структуре клинических форм чаще диагностировали туберкулез ВГЛУ (63,3%) и первичный туберкулезный комплекс (26,5%). Милиарный туберкулез множественной локализации (генерализованный) регистрировали у детей раннего возраста, не вакцинированных БЦЖ, из контакта с больным туберкулезом. Таким образом, имеющиеся данные по течению туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, весьма ограничены. И проблема туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у детей, требует дальнейшего изучения. Подход к диагностике туберкулеза при наличии ВИЧ-инфекции в принципе тот же самый, что и для диагностики этого заболевания без ВИЧ-инфекции. Однако у лиц с ВИЧ-инфекцией своевременная диагностика туберкулеза может быть затруднена с достаточно часто встречающейся у них атипичной клинической картиной заболевания и низкой, вплоть до отрицательной, чувствительности к туберкулину. Диагностика туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, при отсутствии бактериологического подтверждения диагноза, основывается на клинических признаках, контакте с больным туберкулезом в анамнезе, результатах туберкулиновой кожной пробы и рентгенологических методах исследования органов грудной клетки [24]. Клинические признаки туберкулеза проспективно были исследованы в когорте из

596 южноафриканских детей с бактериологически подтвержденным диагнозом туберкулеза при наличии ВИЧ-инфекции или без нее. При заболевании туберкулезом чаще всего наблюдались такие симптомы, как кашель, продолжающийся более двух недель (57,7%), потеря массы тела (53,4%) или невозможность набрать вес, повышение температуры (47,7%) [26]. В Индии у 49% детей с культурально подтвержденным туберкулезом легких, наблюдалось увеличение периферических лимфатических узлов [25]. Однако эти симптомы не являются специфическими для туберкулеза и могут быть связаны с другими ВИЧ-ассоциированными состояниями, поскольку у 25% детей отмечались сходные хронические симптомы при отсутствии туберкулеза [26]. Нужно отметить, что методы выявления и диагностики туберкулеза в разных регионах мира, в том числе в развивающихся странах, поэтому исследования в Южной Африке вряд ли отражают все проявления туберкулеза у детей, в том числе с ВИЧ-инфекцией. Своевременное и раннее выявление туберкулезной инфекции является важным фактором предупреждения распространенных и осложненных форм туберкулеза у детей, поскольку клинические признаки заболевания либо отсутствуют, либо появляются при прогрессировании туберкулезного процесса [27]. Раннее выявление туберкулезной инфекции основано на выявлении гиперчувствительности замедленного типа в сенсibilизированном МБТ организме. Прежде всего, это кожные туберкулиновые тесты, предложенные в начале прошлого века [8]. Несмотря на то, что туберкулиновым пробам (Манту) более 100 лет, туберкулиновая кожная проба по-прежнему весьма информативна для постановки диагноза туберкулеза у детей [27], в том числе и у детей с ВИЧ-инфекцией, хотя она менее чувствительна у инфицированных ВИЧ по сравнению с неинфицированными ВИЧ [28]. В общей популяции примерно у 10% детей с нормальным иммунитетом при активном туберкулезе реакция на пробу Манту оказывается отрицательной [28]. При этом, как отмечают авторы, доля отрицательных туберкулиновых проб зависит от формы заболевания: при сохранном иммунитете туберкулиновые пробы оказываются отрицательными в 17% случаев милиарного туберкулеза и лишь в 3% случаев легочного

туберкулеза. При ВИЧ-инфекции туберкулиновые пробы имеют ограниченную диагностическую значимость, поскольку ВИЧ-инфекция, вызывая нарушения в иммунном статусе, в большей степени связанного с Т-лимфоцитами, может приводить к снижению ответной реакции на туберкулин. Начиная с 2000 годов, появились исследования по диагностике туберкулезной инфекции с помощью тест-системы на содержание интерферона γ в цельной крови *in vitro* Quanti FERON®-tuberculosis (производства компании Cellestis Limited, Сент-Килда, Австралия). Испытание данного теста показало, что в целом он хорошо согласуется с результатами туберкулиновой пробы, но более специфичен, поскольку не зависит от вакцинации БЦЖ, позволяет различить истинное инфицирование *M. Tuberculosis*. Поэтому интерпретация результатов этого теста менее субъективна, чем интерпретация результатов туберкулиновой пробы [29]. В ноябре 2001 г. CDC официально одобрило применение этой тест-системы для диагностики туберкулеза у взрослых с нормальным иммунитетом, однако она еще не получила широкого распространения у детей и больных ВИЧ-инфекцией. Исследование, проведенное среди замбийских больных туберкулезом с положительным мазком мокроты, позволило установить статистически значимое снижение чувствительности теста Quanti FERON-TB среди лиц с ВИЧ-инфекцией (63%), по сравнению с неинфицированными ВИЧ пациентами (84%) [29]. Иммуноферментный метод (ELISPOT) для диагностики туберкулеза определяет количество Т-клеток, секретирующих интерферон гамма, после стимуляции двумя антигенами – белком фильтрата посева (CFP-10) и ранним секреторным антигенным белком (ESAT-6) считается более перспективным для выявления туберкулезной инфекции у лиц с ВИЧ-инфекцией с целью определения риска развития заболевания [30]. В проспективном исследовании 293 африканских детей чувствительность ELISPOT (T-Spot) была значительно выше по сравнению с туберкулиновым кожным тестом (83% против 63%), в том числе у детей с ВИЧ-инфекцией: при низкой туберкулиновой чувствительности (36%), чувствительность ELISPOT оставалась высокой (73%) [31]. Авторы предполагают, что ELISPOT для диагностики активного и латентного туберкулеза

у лиц, инфицированных ВИЧ, может оказаться более информативным, чем туберкулиновый кожный тест, хотя чувствительность теста также снижается по мере уменьшения числа CD4 клеток [31]. При исследовании туберкулиновой чувствительности у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией показано, что число положительных результатов пробы Манту уменьшается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и снижения CD4-лимфоцитов: при содержании CD4 в крови менее 200 клеток/мкл – частота отрицательных результатов по пробе Манту с 2ТЕ составляет 80%, при содержании CD4 100 клеток/мкл частота регистрации положительных результатов не превышает 10%, хотя у больных без иммунодефицита (CD4 клеток более 500 в мкл) частота их составляет 90-95% [32]. Возможно при введении больших доз туберкулина (5ТЕ) эффективность выявления латентной туберкулезной инфекции у этой категории больных может быть повышена [33]. В детской практике пока нет исследований по чувствительности к туберкулину в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции и степени иммуносупрессии. В единичных публикациях приводятся данные по частоте положительных и отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (в том числе при туберкулезе), полученные при обследовании детей, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией. Гиперчувствительности замедленного типа) на стимуляцию специфическими антигенами *M. Tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) у лиц с туберкулезной инфекцией, исключая вакцинный штамм БЦЖ [10]. Экспрессия и секреция белков ESAT-6 и CFP-10 тесно связаны с процессом размножения МБТ, что было показано на моделях зараженных туберкулезом животных. Этот факт нашел отражение в целях и задачах применения аллергена туберкулезного рекомбинантного в клинической практике, особенно среди детей [35]. В настоящее время тест широко применяется для диагностики туберкулеза среди взрослого и детского контингентов, наблюдаемых в противотуберкулезных учреждениях, поскольку его чувствительность при активном туберкулезе очень высока и составляет 85-96% [36]. Туберкулин диагностика определяет круг лиц (группа риска), которым необходимо рентгенологическое исследование с целью выявления локального туберкулеза. Кроме того рентгенологическое обследование

показано всем лицам с симптомами подозрительными на туберкулез и детям из очагов инфекции, поскольку они наиболее уязвимы по заболеванию туберкулезом. По заключению многих авторов, рентгенологическая картина при исследовании органов грудной клетки характеризуется сходными признаками у инфицированных и неинфицированных ВИЧ детей с подтвержденным диагнозом туберкулеза [37]. Поскольку у детей чаще всего в патологический процесс при туберкулезе вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы (75%) традиционное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма и линейная томограмма) органов грудной клетки достаточно часто не позволяет выявить процесс в лимфатических узлах средостения, либо врач выставляет диагноз туберкулеза при отсутствии прямых признаков последнего. Погрешность такого рентгенологического метода обследования поданным различных авторов колеблется в пределах 43,0%-60,0% [38]. Наибольшей информативностью обладает компьютерная томография органов грудной клетки, которая дает возможность выявлять незначительные изменения в легочной ткани и в ВГЛУ [39]. Вероятно, компьютерная томография должна стать методом выбора диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, особенно при отрицательных туберкулиновых пробах и наличии клинических симптомов респираторного характера, когда поздняя диагностика может привести к генерализации туберкулезной инфекции. В целом, рентгенологические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией в совокупности с различными проявлениями ВИЧ-инфекции не изучены. Бактериологический метод диагностики туберкулеза у детей не обладает такой значимостью как у взрослых, поскольку дети, в силу особенностей туберкулезного процесса, не являются в большинстве своем бактериовыделителями. Частота обнаружения *M. tuberculosis* с помощью микроскопии и бактериологических методов у детей невелика. По данным некоторых зарубежных исследований частота выделения возбудителя культуральным методом составляет менее 50%, а диагностическая ценность микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену, оказывалась еще ниже [40].

1.4. Результаты лечения ТБ-ВИЧ у детей

Лечение туберкулеза у детей с сочетанной патологией, является приоритетным по отношению к антиретровирусной терапии (АРТ) и должно начинаться сразу же после выявления активного туберкулезного процесса. В современных руководствах ВОЗ рекомендуют лечить детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией стандартными схемами химиотерапии [41]. Для лечения детей, больных ТБ/ВИЧ, не получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), рекомендуют схему, предусматривающую назначение в течение первых двух месяцев четырех препаратов: изониазида (H), рифампицина (R), пиразинамида (Z) и этамбутола (E), а затем HR на протяжении еще 4 месяцев [41]. Трудности в лечении туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией возникают при сочетании с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ), включающей ННИОТ и ИП. В целом, варианты лечения включают либо рифампицин и отмену ВААРТ на время лечения туберкулеза (в некоторых ситуациях), либо рифабутин вместо рифампицина (при условии коррекции доз) с сохранением ВААРТ на время лечения туберкулеза [42]. Рифампицин не рекомендуют применять одновременно с ННИОТ и ИП, поскольку он является мощным индуктором микросомальных ферментов печени (цитохрома Р450) и существенно снижает концентрацию ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, метаболизирующих в печени и сыворотке крови [43]. Рекомендации по замене рифампицина рифабутином. Альтернативным методом профилактики следует считать антиретровирусную терапию, которую ВОЗ рекомендует проводить независимо от уровня вирусной нагрузки у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте до 5 лет; беременных и кормящих грудью с ВИЧ-инфекцией. Более раннее начало лечения ВИЧ-инфекции может способствовать поддержанию здоровья пациентов, уменьшению количества вируса в крови, что снижает риск передачи ВИЧ-инфекции, риск рождения ребенка с ВИЧ-положительным статусом и, соответственно, позволит снизить темпы дальнейшего распространения инфекции [44].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

Таким образом, в литературе достаточно указаний на развитие двух взаимосвязанных и влияющих друг на друга эпидемий - туберкулез и ВИЧ-инфекция, что подтверждает актуальность проблемы. Туберкулез у детей, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, остается в мире малоизученной проблемой, хотя и очень важной. В отечественной литературе нет публикаций, указывающих на комплексное изучение проблемы в целом: не изучены распространенность сочетанной патологии ТБ-ВИЧ, особенности течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, в том числе с учетом стадий ВИЧ-инфекции и степенью иммуносупрессии. Не отражены вопросы комплексного подхода к диагностике туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях течения заболевания. Нет единого подхода к вакцинации детей, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией, не определены показания и режимы профилактического противотуберкулезного лечения у данного контингента детей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследуемых больных

Для решения поставленных задач по изучению особенностей клинических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией больные были разделены на 2 группы: 1-дети, больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией; 2 - дети, больные туберкулезом из РСНПМЦ ФиП. В целом группа детей, больных туберкулезом, представлена 80 пациентами: 1 группа - 40 детей, 2 группа - 40 детей.

Таким образом, наибольшее число детей в исследовании представлено детьми в дошкольном возрасте (3-6 лет), меньшее число больных было в возрасте 7-14 лет. По половому составу мальчиков 47%, девочек – 53%

Мальчиков было 47,2% и девочек 52,8%, то есть примерно поровну группах исследования соотношение заболевших туберкулезом детей по полу существенно не различалось: в 1 группе мальчики составляли 51,8%, во 2 группе – 48,5%, в 2 группе – 45,3%. Однако прослеживались возрастные отличия в группах исследования. В 1 группе больные по возрасту представлены следующим образом: дети раннего возраста составили 34,4%; дети дошкольного возраста составили 48,2%; дети школьного возраста составили 17,4%. Во 2 группе: дети раннего возраста составили 55,8%; дети дошкольного возраста составили 42,2% , дети школьники составили 2,0%.

Таким образом, в I группе больных преобладали дети в возрасте 3-6 лет (48,2%), во 2 группе – дети в возрасте 0-2 года (55,8%). Поэтому заболевших туберкулезом детей больше всего в этом возрасте: их доля составила 82,6% среди всех больных туберкулезом I группы с небольшой разницей в долях в возрасте 0-2 года и 3-6 лет. Во 2 группе доля больных туберкулезом в возрасте от 0 до 7 лет составила 98%, преимущественно это были дети раннего возраста и младшего дошкольного возраста – из 41 больного в возрасте 3-6 лет 28 детей

были в возрасте 3-4 лет (68,3%), медиана составила 4,5 года. Данную группу представляют дети, которые состояли на учете по поводу перинатального контакта по ВИЧ-инфекции. В возрасте 2-х лет их обычно снимают с учета как здоровых детей (не инфицированных ВИЧ), и чем старше ребенок, тем реже упоминается в медицинских документах о ВИЧ-инфекции у матери (конфиденциальность информации), таким образом, эти дети идут как заболевшие из общей популяции. Из 53 детей в возрасте 7-14 лет, в возрасте 7-11 лет было 27 детей (28,4%), в возрасте 12-14 лет - 26 человек (27,4%), которых относят к детям старшего возраста, когда кроме первичных форм туберкулеза, как у детей до 12 лет, могут возникать вторичные формы туберкулеза, как у подростков и взрослых. Таким образом, исходя из объективных условий, группы детей, больных туберкулезом, не могут быть абсолютно идентичны по возрасту. Во всех группах больных было примерно одинаковым число детей в возрасте 3-6 лет: 48,2%, 42,2%, 37,9% соответственно в I, II и III группах. Во всех группах исследования преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (более 50%). Первичный туберкулезный комплекс чаще диагностировали в I группе (18,7%) и II группе (21,6%). Видимо, у детей 12-14 лет с ВИЧ-инфекцией сохраняется склонность к развитию первичных форм туберкулеза, как среди взрослых увеличивается доля больных с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов на фоне ВИЧ-инфекции [46, 49, 62]. На течение туберкулеза в той или иной степени могут оказывать влияние определенные факторы риска (помимо того, что ВИЧ-инфекция является таким же фактором риска): контакт с больным туберкулезом (его длительность, массивность бактериовыделения у источника), отсутствие вакцинации БЦЖ. Дети заболевали туберкулезом чаще всего, находясь в очагах инфекции: контакт установлен более, чем у 70% больных 1 и 2 групп и практически у всех детей 2 группы, что объясняется возрастом детей этой группы - преимущественно ранним, а в этом случае круг общения ограничен и источник выявить проще. Что касается вакцинации БЦЖ: дети 1 и 2 групп в большинстве случаев невакцинированы, поскольку до 2011 года ВИЧ-

инфекция у матери являлась противопоказанием для вакцинации, родившихся от них детей [54,55]. Более подробно анализ очагов инфекции и возможного влияния отсутствия вакцинации против туберкулеза на течение туберкулезного процесса приведен в соответствующих главах исследования. Таким образом, уже на этапе общей характеристики больных исследуемых групп можно предполагать, что течение туберкулезного процесса, структура клинических форм в исследуемых группах будет различаться в силу возрастных особенностей, наличия вакцинации БЦЖ. Течение туберкулезного процесса у детей, больных ВИЧ-инфекцией, будет отличаться от такового как у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, так и у детей больных туберкулезом из общей популяции, поскольку сама ВИЧ-инфекция является фактором прогрессирования туберкулезной инфекции при определенных обстоятельствах. Однако все группы больных объединяет преимущественно дошкольный и ранний школьный возраст детей, методы выявления и диагностика туберкулеза у детей, преимущественно первичные формы туберкулеза с поражением внутригрудных лимфатических узлов, установленный очаг туберкулезной инфекции.

2.2. Методы исследования

Поскольку на детей, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией сведения содержали общепринятые стандартные методы исследования, необходимые для постановки диагноза туберкулеза:

- анамнез жизни и заболевания с обязательным указанием вакцинации БЦЖ
- возраста, в котором ребенок был привит, наличия контакта с больным туберкулезом с характеристикой очага инфекции; метода выявления (по жалобам, профи-лактически);
 - туберкулиновые пробы в динамике;
- лучевые методы исследования органов грудной клетки;

- другие методы, если таковые были произведены (УЗИ внутренних органов, морфологическое исследование биоптатов и т.д.).

Обязательно всем детям проводили иммунодиагностику (Пробу Манту с 2ТЕ и аллергеном туберкулезным рекомбинантным - ДИАСКИНТЕСТ); лучевые методы исследования, включая мультиспираль-ную компьютерную томограмму органов грудной клетки (МСКТ), как для диагностики, так и контроля эффективности лечения; исследование биологических жидкостей (мокроту, смыв с ротоглотки, мочу, материал из свищей и натечных абсцессов) на МБТ всеми методами, включая молекулярногенетические; УЗИ внутренних органов; исследование в динамике количества CD4-лимфоцитов в периферической крови и количественного содержания РНК ВИЧ методом ПЦР для оценки эффективности АРТ.

По согласованию с врачом-инфекционистом проводили исследования, направленные на выявление вторичных инфекций, характерных для ВИЧ-инфекции. При необходимости проводили исследования, необходимые для уточнения туберкулезного процесса или исключения неспецифических заболеваний.

2.3. Статистическая методы исследования

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные в виде $M \pm m$, где M -среднее арифметическое, m - ее стандартная ошибка. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При ожидаемых значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фише-ра. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым уровнем достоверности отличий. Для расчета риска (шанса) события и его достоверности использовалась четырехпольная таблица:

Исследуемая группа	Наличие признака	Отсутствие признака	Абсолютный риск (шанс)
Основная группа	A	B	p1
Группа контроля	C	D	p2
Число наблюдений	n1	n2	N

Абсолютный риск (шанс) рассчитывался по формулам [1] и [2].

$$p_A = \frac{A}{n_1}$$

$$p_B = \frac{B}{n_1}$$

$$p_C = \frac{C}{n_2}$$

$$p_D = \frac{D}{n_2}$$

Далее вычислялась стандартная ошибка m для разности относительных частот по формуле [33], а также верхнюю (ДИВ) и нижнюю (ДИН) границы 95% доверительного интервала по формулам [42] и [51].

$$m = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} \quad [3]$$

$$ДИН = (p_1 - p_2) - t \times mD \quad [4]$$

$$ДИВ = (p_1 - p_2) + t \times mD \quad [5]$$

Если доверительный интервал (от ДИВ до ДИН) не включал ноль, то с вероятностью, зависящей от принятого значения вероятности ошибки первого рода, можно было говорить о достоверности различий между группами. Критерий χ^2 (Хи-квадрат) использовался для оценки достоверности различий встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группами больных: Обработка материала проводилась с использованием

программы Microsoft Office Word Excel 2007, а также пакет прикладных программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft Inc. (США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 2

Для решения поставленных задач по изучению особенностей клинических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией больные были разделены на 2 группы: 1-дети, больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией; 2 - дети, больные туберкулезом из РСНПМЦ ФиП. Обязательно всем детям проводили иммунодиагностику (Пробу Манту с 2ТЕ и аллергеном туберкулезным рекомбинантным - ДИАСКИНТЕСТ); лучевые методы исследования, включая мультиспираль-ную компьютерную томограмму органов грудной клетки (МСКТ), как для диагностики, так и контроля эффективности лечения; исследование биологических жидкостей (мокроту, смыв с ротоглотки, мочу, материал из свищей и натечных абсцессов) на МБТ . Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные в виде $M \pm m$, где M -среднее арифметическое, m - ее стандартная ошибка. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клиническая характеристика туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

Клиническая картина туберкулеза у детей разнообразна и зависит от выраженности морфологических изменений в момент выявления заболевания, что определяет выраженность симптомов интоксикации, симптомов и синдромов со стороны пораженных органов и систем организма. ВИЧ-инфекция может усугублять все эти процессы, вызывая нарушения в иммунном статусе. Для выявления особенности клинических проявлений туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией больные были разделены на 2 группы:

- группа – дети, больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (40 человек);
- группа – дети, больные туберкулезом с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (40 человек);

острого респираторно-вирусного заболевания, бронхита или пневмонии с повышением температуры тела до субфебрильных (до 38° С) или фебрильных (выше 38° С) цифр, симптомами интоксикации и жалобами. Именно эта группа больных почти во всех случаях выявлялась при обращении за медицинской помощью. Наиболее распространенным в клинике заболевания являлся синдром интоксикации. Основываясь на описание клинических проявлений у больных, вошедших в наше исследование, мы расценивали выраженность синдрома интоксикации следующим образом:

- выраженный интоксикационный синдром – повышение температуры тела выше 38° С на протяжении длительного времени (более 1-2 недель), повышенная потливость, резкая слабость, дефицит массы тела более 10% условной возрастной нормы, одышка при незначительной физической нагрузке и в покое (не связанная температурной реакцией), адинамия, отсутствие аппетита, нарушение сна;
 - умеренно выраженный интоксикационный синдром - повышение температуры тела до субфебрильных цифр, умеренные потливость

и слабость, снижение аппетита, умеренное снижение массы тела, раздражительность, бледность кожных покровов, снижение тургора тканей, синева под глазами;

- слабовыраженный интоксикационный синдром – умеренное снижение аппетита, бледность кожных покровов, снижение тургора тканей, синева под глазами.

У детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, значительно чаще отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов, чем у детей 2, Периферическая лимфаденопатия наблюдалась в 62,3% случаев в 1 группе, в 47,7% - во 2 группе. Для детей с ВИЧ-инфекцией характерна генерализованная лимфаденопатия. У пациентов 1 группы периферические лимфатические узлы пальпировались в 4-6 группах (шейные передние и задние, подчелюстные, надключичные, подмышечные, паховые), но и были более многочисленными, иногда «пакетами», что связано с реакцией лимфоидной ткани не только на присутствие микобактерий в организме, но и ВИЧ. Подтверждением этому является гепатоспленомегалия, которая была характерным признаком интоксикационного синдрома у детей с ВИЧ-инфекцией: в 22,9% случаев, тогда как у детей 2 группы – в 3,1% и у детей 3 группы – в 2,1% случаев ($\chi^2=22,2$; $p<0,001$). Бронхолегочно-плевральный синдром при первичном туберкулезе в клинической картине встречается не так часто и обусловлен обычно распространенностью процесса и отчасти неспецифическим воспалительным компонентом со стороны бронхиального дерева с появлением кашля и хрипов в легких.

Особенность клинических проявлений у детей с ТБ без ВИЧ-инфекции и у детей с ТБ/ВИЧ (n/%)

Симптомы	TB (HIV-negative)	TB (HIV-positive)
Интоксикация	32(80%)	38(95%)
Лихорадка	12(30%)	18(45%)
Снижение массы тела	33(82.5%)	36(90%)
Гепатоспленомегалия	28(70%)	34(85%)
Кашель	15(37.5%)	12(30%)
Боли в грудной клетке	10(25%)	12(30%)
Одышка	4(10%)	8(20%)

Влажный кашель и хрипы в легких чаще наблюдались у детей с осложненным течением туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в виде бронхолегочного поражения (обычно у детей раннего и грудного возраста), сухой кашель или «подкашливание» - при диссеминированных процессах, боль в грудной клетке и ослабленное дыхание - при вовлечении в процесс серозных оболочек (плеврит, полисерозит). Более выраженные различия при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией, в сравнении с детьми без ВИЧ-инфекции, наблюдались в гемограмме. Выраженный лейкоцитоз чаще выявлялся у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, чем у больных без ВИЧ-инфекции – 1 группы и 2 группы: 38,6%, 25,2 и 25,8% ($\chi^2=16,2$; $p<0,001$), как и значительное ускорение СОЭ - в 37,3%, 27,4% и 29,4% случаев. Лейкопения и тромбоцитопения наблюдались только у детей 1 группы и были связаны, скорее всего, с течением ВИЧ-инфекции. Анемия - чаще встречалась у больных 1 группы, чем у больных 2 группы – 24,1%, 13,4% случаев.

Причем у детей с ВИЧ-инфекцией при тяжелом течении обоих заболеваний наблюдалось не только снижение гемоглобина крови до 50-70г/л, но и значительное падением числа эритроцитов. Выраженные изменения в гемограмме у детей с ВИЧ-инфекцией коррелировали с выраженностью интоксикационного синдрома ($r=0,65$), что соответствует (как представлено ниже) более тяжелому течению туберкулезного процесса у детей с ВИЧ-инфекцией. Детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в клинической картине можно было наблюдать синдром поражения других органов и систем: со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались тошнота, периодическая рвота, диарея в 5,4% случаев (у 9 пациентов), в 7,2% наблюдались сильные боли в животе, связанные с увеличением мезентериальных лимфатических узлов, выявляемых по УЗИ органов брюшной полости; у 4 (2,4%) пациентов наблюдались явления выраженного асцита. По поводу болей в животе 3 (1,8%) детям проводилась диагностическая лапороскопия в условиях хирургического стационара, куда они поступали с

симптомами острого живота. В этих случаях диагностика характера воспалительного процесса в мезентериальных лимфатических узлах, кишечнике представляет определенные трудности, поскольку ВИЧ-инфекция может сопровождаться выраженной лимфаденопатией, в том числе и внутрибрюшной. Важным клиническим признаком в определении тяжести специфического процесса является бактериовыделение, хотя у детей при первичном туберкулезе он малозначим, в популяции в возрасте до 14 лет нахождение микобактерий туберкулеза в биологических жидкостях (мокроте чаще всего) колеблется в пределах 5-6%. Приведены данные нашего исследования по частоте нахождения МБТ у детей, больных внутригрудным туберкулезом, в зависимости от возраста (в 1 и 2 группах больные с первичным туберкулезом, поэтому, поэтому исключены не только внелегочные процессы. Бактериовыделение чаще наблюдалось у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными 2 группы: 15,5%, 10,5%, соответственно, что свидетельствует о более тяжелом клиническом течении туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией. Причем, бактериовыделение в 1 группе и 2 группе было характерным для детей раннего возраста – 6,8% и 8,4%, тогда как в 3 группе – для детей 3-6 лет. Видимо у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, на тяжесть туберкулезного процесса в раннем возрасте оказывает влияние отсутствие вакцинации БЦЖ. Таким образом, клинические проявления болезни, указывающие на тяжесть течения туберкулезного процесса, были значительно выражены у детей с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: у них достоверно чаще начало заболевания было острым и подострым; протекало клинически с выраженными симптомами интоксикации, значительными изменениями в гемограмме; с выраженной пролиферативной неспецифической реакцией со стороны лимфоидной ткани – полилимфаденопатией и гепатоспленомегалией, симптомами поражения органов брюшной полости; у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией чаще наблюдалось бактериовыделение, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция матери не оказывала влияние на клинические проявления туберкулеза у детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции.

Выраженность симптомов, обусловленных поражением органов дыхания при первичном туберкулезе, зависит от распространенности процесса и фазы воспалительной реакции, определяемых при рентгенологическом исследовании.

Ограниченным туберкулезный процесс у детей считали при поражении не более 1-2 групп внутригрудных лимфатических узлов и не более 1 сегмента легочной ткани [17, 37, 42, 78]. У 7 из 10 детей с ВИЧ-инфекцией выявлялся распространенный туберкулезный процесс, а у каждого пятого больного локализация процесса была двусторонней: в 20,2% случаев, тогда как в 2,1% во 2 группе и 8,1% исключены дети с внелегочными локализациями туберкулёза и изолированным туберкулёзным плевритом без поражения других органов дыхания. Вовлечение в процесс более 2 групп внутригрудных лимфатических узлов в равных долях отмечалось у детей 1 группы и 2 группы (29,3% и 30,5), что связано с уменьшением в целом доли больных туберкулезом ВГЛУ в этой группе и регистрацией больных с вторичными формами туберкулеза (очаговым и инфильтративным). Двусторонние процессы во всех группах больных были представлены преимущественно диссеминированными процессами, за исключением 3 детей. Поражение сегментов легочной ткани являлось проявлением первичного легочного «очага» туберкулезного комплекса или участка ателектаза с обширным перифокальным воспалением, причиной которых являлись конгломераты казеозно-измененных внутригрудных лимфатических узлов (бронхолегочное поражение, синдром «средней доли»). У детей 3 группы, кроме того, поражение легочной ткани в пределах сегментов или доли было проявлением инфильтративного туберкулеза легких. Фаза туберкулезного процесса наряду с его распространенностью также отражает тяжесть специфического воспаления и в конечном итоге тяжесть состояния больного (выраженность симптомов интоксикации и бронхолегочноплеврального синдрома). Учитывая, что в 3 группе были больные с очаговым и инфильтративным туберкулезом, у них

чаще определялась фаза распада, что привело к уменьшению доли больных с процессом в фазе инфильтрации (без распада и обсеменения) – 54,7% случаев. Фаза прогрессирования туберкулезного процесса – распада и обсеменения выявлены в 19,5%, чаще регистрировалась фаза обсеменения (без учета диссеминированного туберкулеза) - 13,%, чем фаза распада 6,4% случаев. Доля больных с очагами обсеменения в 1 группе была достоверно выше, чем во 2 группе (14,5% и 5,2%; ОШ=3,1; ДИ 1,8-5,65). Фаза распада чаще определялась в 3 группе, чем в 1 группе и 2 группе (13,7%, 5,4% и 1,0%), однако без больных очаговым и инфильтративным туберкулезом в фазе распада определялась у 1 больного с первичным туберкулезным ком-плексом, что составило 1,25%. Можно говорить о тенденции увеличения частоты деструкции легочной ткани при туберкулезе у больных с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез в фазе обратного развития (уплотнения и кальцинации) выявлялся в 16,2% случаев. Доля больных с рентгенологическими признаками кальцинации достоверно больше была во 2 группе - 21,6% . Констатация фазы уплотнения и кальцинации свидетельствует не только о позднем выявлении туберкулеза у детей, но и склонности его к самозаживлению. Однако у больных ВИЧ-инфекцией процесс чаще принимал хроническое течение с образованием конгломератов лимфатических узлов с признаками кальцинации и инфильтративных изменений - хронически текущий первичный туберкулез: хронически текущий первичный туберкулез выявлен у 11 детей из 25 (с признаками кальцинации) в 1 группе - в 44% случаев, у 5 из 21-во 2 группе – в 23,8%. Фазы прогрессирования туберкулезного процесса и обратного развития зависели от возраста детей. При первичном туберкулезе фаза распада преимущественно регистрировалась у детей с ВИЧ-инфекцией и чаще определялась в раннем (0-2 года) и дошкольном возрасте: у 7,0% и 5,0 % детей соответствующего возраста. Среди детей 7-14 лет фаза распада выявлена у одного ребенка, что составило 3,4% случаев. Во 2 группе фаза распада выявлена у одного ребенка (1,9%) в раннем возрасте. Фаза обсеменения преобладала у детей в возрасте 3-6 лет -18,8% случаев (10,5% в возрасте 0-2 года и 10,3% - 7-14 лет) в 1 группе и

в возрасте 7-14 лет – 24,5%. У детей 2 группы доля процессов в фазе обсеменения была равной в возрасте 0-2 года и 3-6 лет: 5,6% и 4,9% случаев. Фаза кальцинации выявлялась преимущественно у детей старше 3 лет во всех группах, Однако хроническое течение первичного туберкулеза у детей 1 группы отмечалось преимущественно в возрасте 3-6 лет – 11,5% , у одного ребенка в возрасте 7-14 лет (в возрасте 0-2 года -1,8%), во 2 группе – в возрасте 0-2- года - 5,6% случаев (в возрасте 3-6 лет – 4,9. У детей с ВИЧ-инфекцией в раннем и дошкольном возрасте течение туберкулезного процесса было более тяжелым, чем у детей без ВИЧ-инфекции: чаще регистрировались фаза распада и обсеменения, чаще на фазе обратного развития формировался хронически текущий первичный туберкулез. Течение туберкулезного процесса (клинические и рентгенологические его проявления) во многом определяло особенности структуры клинических форм туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией. Структуре клинических форм у детей в возрасте до 14 лет включительно преобладает туберкулез органов дыхания с преимущественным поражением внут-ригрудных лимфатических узлов-75-80% [71,74]. На долю больных с первичным туберкулёзным комплексом приходится от 2,5 до 10%. [87, 98]. Оставшиеся 8-10% распределяются между вторичными формами туберкулеза и туберкулезом внелегочной локализации.В целом в структуре клинических форм преобладал туберкулез ВГЛУ-61,5% случаев, доля больных первичным туберкулезным комплексом составляла 18,2%, туберкулезом внелегочной локализации (без поражения органов дыхания) – 2,0% и очаговым и инфильтративным (вторичные формы) туберкулезом – 4,7%; 3,6% случаев составляли другие формы туберкулеза и заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями. Однако соотношение клинических форм в группах было различным. Доля больных с туберкулезом ВГЛУ была большей во 2 группе - 74,2% и несколько меньше в 1 группе. Отчасти разница в долях объясняется возрастными различиями: во 2 группу больных в большинстве своем вошли дети раннего и дошкольного возраста (97,9%), только 2 детей были в возрасте 7 и 8 лет (разъяснения во 2 главе), тогда как в 1 и 2 группах

детей старше 7 лет было 17,5% и 55,8% соответственно. Доля детей старшего возраста (12-14 лет) в 1 группе составляла 2,5% и в 3 группе – 26%, именно в этом возрасте могут возникать вторичные формы туберкулеза (реактивация эндогенной инфекции, хотя играет роль и суперинфекция). раннем и дошкольном возрасте доля больных туберкулезом ВГЛУ практически не различалась во 2 группе и 3 группе - 85% соответственно. Несколько меньше остается доля больных туберкулезом ВГЛУ этого возраста в 2 группе - 62% , что связано с возрастанием доли больных с другими процессами, в том числе диссеминированными. Отличительной чертой в структуре форм туберкулеза являлась достаточно высокая доля больных с первичным туберкулезным комплексом в 1 и 2 группах исследования: 18,7% и 21,7% случаев соответственно. Есть основание полагать, что у детей, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией, отсутствие искусственно созданного противотуберкулезного иммунитета (вакцинированы БЦЖ были 41% детей 1 группы, 15,5% - 2 группы, оказывает определенное влияние на процессы ранней гематогенной диссеминации и формирование микобактериальных тромбов, играющих определенную роль в патогенезе возникновения пневмонического участка - «аффекта»- в легочной ткани. Тяжелые формы туберкулеза, связанные с гематогенным распространением инфекции и возникновением диссеминированных процессов с поражением многих органов и систем организма, встречались одинаково редко у детей 2 группы. Во 2 группе больных у 4 детей (4%) диагностированы тяжелые, связанные с гематогенным распространением инфекции, процессы. Так у 2 пациентов диагностирован генерализованный туберкулез с милиарной диссеминацией в легкие с поражением центральной нервной системы (менингит) и глаз (хориоретинит), брыжеечных лимфатических узлов. У 1 ребенка 8 месяцев диагностирован менингит туберкулезной этиологии. К тяжелым гематогенным процессам можно отнести и туберкулезный спондилит, развившийся у одного ребенка 2-х лет. Все эти дети не были привиты против туберкулеза. Причиной возникновения диссеминированных процессов у пациентов этой группы могли

служить длительность и интенсивность контакта с больным туберкулёзом, угасание поствакцинного противотуберкулезного иммунитета, поскольку это были дети старше 5 лет из семейного контакта. Склонность к генерализации туберкулезной инфекции наблюдалась преимущественно в 1 группе у больных ВИЧ-инфекцией, что обусловлено, по всей видимости, не только длительным контактом с туберкулезной инфекцией, ее массивностью и вирулентностью, но и выраженным иммунодефицитным состоянием, возникающим на фоне ВИЧ-инфекции, о чем подробно изложено в следующей главе. Так, в 1 группе диссеминированный (острый) туберкулез диагностирован у 23 больных (13,9%), генерализованный туберкулез - у 9 больных (5,4%). Генерализованный туберкулез характеризовался у 7 из 9 детей сочетанием милиарной диссеминации в легочной ткани и поражением других органов и систем (только у двоих детей не было отмечено очагов диссеминации в легочной ткани), поэтому в дальнейшем мы будем объединять эти доли больных в одну - 21 пациента с диссеминированным и генерализованным туберкулезом, что составило 19,3% от всех больных 1 группы. Таким образом, практически у каждого пятого больного ВИЧ-инфекцией выявляется диссеминированный или генерализованный туберкулез. Частота тяжелых процессов, связанных с лимфо-гематогенным распространением инфекции, у больных ВИЧ-инфекцией в 4,8 раз превышала частоту аналогичных процессов во 2 группе (19,3% и 4,0%; ОШ=3,8; ДИ 1,75-8,2; $p<0,01$). Кроме того, к особенностям течения микобактериальной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией необходимо отнести и возникновение патологии легких, лимфатических узлов, как внутригрудных, так и периферических, вызванной нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Микобактериоз был верифицирован у 3 детей (1,8%) 1 группы: у 2-х - генерализованный и у одного - изолированное поражение периферических лимфатических узлов, которое длительно протекало с образованием свищей. какой-то мере к особенностям течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией можно отнести отсутствие вторичных форм туберкулеза у детей 11-14 лет, хотя их было достаточно мало (4 человека).

Вторичные формы туберкулеза - очаговый и инфильтративный - наблюдались только в 3 группе больных (17,9%), это были преимущественно дети старшего возраста 12-14 лет. Видимо у детей старшего возраста (как и у взрослых) [62] при ВИЧ-инфекции имеется склонность к возникновению первичным формам туберкулеза (туберкулеза ВГЛУ), либо диссеминированных процессов (у двоих их четверых этого возраста диагностирован генерализованный туберкулез). По другим клиническим формам существенных различий в структуре клинических форм туберкулеза не выявлено. Экссудативный плеврит (как самостоятельная форма) имел место у 1 ребенка в 1 группе, Существенных различий клинической картины заболевания выявлено не было. В 1 группе больных экссудативный плеврит чаще возникал как осложнение, связанное с наличием увеличенных ВГЛУ или очаговых образований в легочной ткани. Туберкулёз периферических лимфатических узлов был диагностирован трех детей 1 группы и двух детей 2 группы. В 1 группе у двух из трех детей туберкулез периферических лимфатических узлов можно расценить как рецидив или как волнообразное течение первичного туберкулеза (хронически текущий), поскольку у них выявлены кальцинаты во ВГЛУ, но дети не состояли ранее на учете в противотуберкулезном медицинском учреждении и не получали противотуберкулезные препараты. Несмотря на преобладание туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов среди всех диагностированных форм туберкулеза, у детей с ВИЧ-инфекцией достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировались диссеминированный генерализованный туберкулез в сравнении с больными без ВИЧ-инфекции. Кроме того у трех детей с ВИЧ-инфекцией диагностирован микобактериоз легких и периферических лимфатических узлов. Тяжесть туберкулезного процесса помимо его распространенности и фазы определяет и наличие осложнений. Осложнения первичного туберкулеза по большей части аденогенны, возникают при значительном увеличении внутригрудных лимфатических узлов и чаще всего у детей раннего возраста при поздней диагностике заболевания. Типичными осложнениями первичного туберкулеза являются ателектаз и

бронхолегочное поражение, лимфогематогенная или бронхогенная диссеминация, плеврит, туберкулез бронха. Определенную роль в развитии осложнений играют и нарушения в иммунной системе. Доля больных с осложненным течением туберкулеза в 1 группе превышала таковую во 2 группе: 50%, 30,5% и 34,7%. То есть, осложнения регистрировались у каждого второго больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и у каждого третьего - без ВИЧ-инфекции. Структура осложнений зависела от возраста больных и несколько различалась в группах исследования. Таким образом, во 2 группе больных осложнения туберкулеза чаще развивались в раннем возрасте, что соответствует литературным данным [71,74]. Возрастная разница обуславливала структуру осложнений. Таким образом, у детей, больных ВИЧ-инфекцией, туберкулезный процесс в 50% случаев протекал с осложнениями (в 30,5% и 34,7% во 2 и 3 группах), осложнения чаще регистрировались в возрасте 3-6 лет (в 0-2 года во 2 группе в структуре осложнений зарегистрированы полисерозиты (8,1%), что не наблюдалось в группах больных без ВИЧ-инфекции. У одного больного верифицирован распространенный туберкулез подкожной клетчатки с локализацией на задней поверхности спины с обеих сторон от позвоночника и на передней поверхности грудины, что встречается в современных условиях у детей крайне редко.

3.2. Системный анализ диагностических методов обследования у детей с туберкулезом сочетанным с ВИЧ-инфекцией

Раннее и своевременное выявление туберкулеза является важным фактором в предупреждении прогрессирования туберкулезного процесса у детей. Как показали наши исследования, в целом туберкулез у детей выявлялся в 1/3 части случаев пассивно (37,7%), активное выявление происходило в 62,3% случаев. Методы выявления туберкулеза в группах исследования существенно различались. Столь низкий процент выявления туберкулеза при профилактических обследованиях у детей больных туберкулезом, сочетанным

с ВИЧ-инфекцией, объясняется не только нерегулярным наблюдением у врачей как инфекционистов, так и фтизиатров, но и быстро развивающимся клиническим синдромом в течение двух опасных инфекций на фоне появления отрицательной чувствительности к туберкулину. Следует отметить, что бактериологическим методом в медицинских учреждениях общего профиля было выявлено двое больных - по одному из 1 группы, что свидетельствует о недостаточном внимании со стороны врачей общей практики к обследованию детей на МБТ при длительном синдроме интоксикации и наличии кашля. При выявлении туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, особенно при отрицательных туберкулиновых пробах, необходимо учитывать клинические проявления заболевания, в первую очередь жалобы больного при обращении к врачу. При заболевании туберкулезом при обращении за медицинской помощью чаще всего наблюдались такие симптомы, как астенический синдром (73,8%), кашель, продолжавшийся более двух недель (66,3%), потеря массы тела (53,4%) и повышение температуры тела (40,0%). Лихорадка была длительной - от 7-10 дней до нескольких месяцев (1-3), постоянная или интермиттирующая. Потеря массы тела колебалась от 5 до 30% от возрастной нормы, четырех детей (5%) отмечали кахексию. Среди «грудных» жалоб достаточно часто отмечали одышку (31,3%) и боль в грудной клетке (17,5%). Лихорадка до 38-39° С, иногда до 40° С, одышка, боли в грудной клетке и животе были характерны для диссеминированных и генерализованных процессов и являлись признаком позднего выявления туберкулеза, поскольку у детей первоначально поражаются внутригрудные лимфатические узлы, а затем туберкулезная инфекция прогрессирует лимфогематогенным путем [71, 74]. Учитывая, что многие эти симптомы не являются специфическими для туберкулеза и могут быть связаны с другими ВИЧ-ассоциированными состояниями, необходима настороженность врача в отношении туберкулеза и изучение клинической симптоматики с учетом анамнеза (наличие контакта или возможность его с больным туберкулезом, инфицирование ребенка ранее микобактериями

туберкулеза). Отсутствие такой настороженности приводит к поздней диагностике туберкулеза и выявлению распространенных форм: сроки от момента появления клинических признаков до диагностики туберкулеза составляли от 3 недель до 6-11 месяцев в отдельных случаях (у трех детей). Таким образом, раннее выявление туберкулеза у детей должно основываться в первую очередь на постановке туберкулиновых проб (Манту 2 ТЕ), изучении жалоб (астенического характера, длительного кашля без видимого улучшения на фоне неспецифического лечения, появления субфебрильной температуры) и анамнеза пациента. Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей исследуемых групп представлена. В 1 группе данные о туберкулиновых пробах имелись у 108 детей, которые и вошли в разработку для изучения характера чувствительности к туберкулину. Анализ результатов показал, что туберкулиновая проба с 2 ТЕ играет менее значимую роль в выявлении и диагностике туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, чем у детей без ВИЧ-инфекции, в том числе с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. На момент выявления туберкулеза отрицательная туберкулиновая проба регистрировалась у каждого третьего в 1 группе и практически отсутствовала. Доля детей с отрицательной реакцией на пробу Манту составила 35,2% в 1 группе и 1% (по одному ребенку) случаев. Сомнительные реакции практически не отмечались в основной группе (у 2 из 108 детей) и редко в контрольных группах (у 5 и у 6 детей соответственно). У детей с ВИЧ-инфекцией (1 группа) выраженные и гиперергические реакции на туберкулин отмечались в 2,9 реже, чем у детей 2 группы и в 2,1 раза - чем у детей 3 группы (16,7%, 48,4, 34,7%; ОШ= 0,21; ДИ 0,1-0,4). Разница между 2 и 3 группой недостоверна ($p>0,05$). Таким образом, чувствительность к туберкулину у детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, менее выражена, чем у детей без ВИЧ-инфекции и чаще отрицательная. Отчасти, этот факт может объяснять столь высокую долю детей с сочетанной патологией, выявленных по обращаемости. У детей 1 группы туберкулез чаще

выявлялся на первом году инфицирования (в периоде «виража») по сравнению с детьми 2. Возможно, одним из факторов более частого выявления туберкулеза в первый год инфицирования у детей с ВИЧ-инфекцией, является раннее появления клинических симптомов заболевания, связанных с влиянием туберкулезной инфекции на течение ВИЧ-инфекции и наоборот - влияние ВИЧ-инфекции на быстрое прогрессирование туберкулезного процесса. Чем больше была давность инфицирования МБТ, тем чаще выявлялся туберкулезный процесс в фазе обратного развития. Самая высокая доля положительных реакций на туберкулин отмечалась при значении $CD4 > 500$ клеток/мкл (71,7%) и самая низкая (5,6%) - при количестве $CD4 < 200$ клеток/мкл. Среди детей с положительными реакциями на пробу Манту их доля уменьшалась по мере снижения $CD4$ -Т-лимфоцитов, доля отрицательных туберкулиновых проб среди детей с отрицательными реакциями, напротив, нарастала по мере снижения $CD4$ -Т-лимфоцитов: их самая низкая доля была при числе $CD4 > 500$ клеток/мкл (15,8%) и самая высокая доля (47,4%) - при количестве $CD4 < 200$ клеток/мкл (ОШ=0,20; ДИ 0,12-0,35). При отсутствии иммунодефицита ($CD4$ -500 и >500 клеток/мкл) частота положительных реакций у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией была близка к таковой у детей без ВИЧ-инфекции и составила 86,4% (99% в 1 и 2 группах), доля отрицательных реакций составила 13,6% случаев. Доля больных с отрицательными реакциями на туберкулин увеличивалась по мере углубления иммунодефицита (снижения $CD4$). Таким образом, туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ может быть методом раннего выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией при отсутствии иммунодефицита, в половине случаев (57,2%) у больных с умеренным иммунодефицитом ($CD4 > 350$ клеток/мкл $> 20\%$), но не может быть методом раннего выявления туберкулеза у детей с выраженным ($CD4 < 350$, $< 20\%$) и тяжелым ($CD4 < 200$ кл/мкл, $< 15\%$) иммунодефицитом (положительные реакции в 33,4% и 14,3% случаев).

3.2.3. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного для выявления и диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

Последние 10 лет в мировой практике активно используются новые диагностические тест-системы, разработанные на основе синтетических пептидов белков ESAT6 (early secreted antigenic target) CFP10 (culture filtrate protein), основанные на проведении количественной оценки выброса интерферона γ из лимфоцитов цельной крови, полученной от больного, под воздействием антигенов от *M. Tuberculosis*.

Результаты пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® у детей, больных ВИЧ-инфекцией, сочетанным с туберкулезом

ДИАСКИНТЕСТ в группе 1		ДИАСКИНТЕСТ в группе 2	
<i>Положительный</i>	<i>Отрицательный</i>	<i>Положительный</i>	<i>Отрицательный</i>
37(95,5%)	3(7,5%)	35(87,5%)	5(12,5%)

Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® была проведена 45 детям с положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ. Результаты реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный у детей с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, практически совпадают с результатами на туберкулин. Положительная реакция на ДИАСКИНТЕСТ® определялись у 48,9% и у 55,6% детей - на туберкулин ($p>0,05$), отрицательных результатов было 51,5% и 44,4% соответственно. При положительных результатах проб высокий уровень специфической сенсibilизации (гиперергические реакции) несколько чаще выявлялся на ДИАСКИНТЕСТ® - (28,9%), чем на туберкулин (15,6%). Средние значения результатов проб в мм достоверно не различались ($p>0,05$). При положительных результатах проб высокий уровень специфической сенсibilизации (гиперергические реакции) несколько чаще выявлялся на ДИАСКИНТЕСТ® - (28,9%), чем на туберкулин (15,6%). Средние значения результатов проб в мм достоверно не различались ($p>0,05$). Как было показано выше, доля отрицательных туберкулиновых проб зависит

от иммунного статуса больного и отчасти от формы заболевания (при диссеминированном и генерализованном туберкулезе частота отрицательных реакций была большей). Мы провели анализ результатов пробы с препаратом ДИАСКИН-ТЕСТ® в зависимости от формы процесса и иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией. Детей с диссеминированными процессами доля отрицательных реакций на ДИАСКИНТЕСТ® была значительно выше, чем у детей при достаточно ограниченной протяженности поражения (ВГЛУ, ПТК, другие) больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в зависимости от содержания CD4 лимфоцитов в периферической крови (таблица 4.21) показал, что чувствительность к препарату ДИАСКИНТЕСТ® зависела от числа CD4 лимфоцитов, по аналогии с чувствительностью к туберкулину. Среди детей с положительным ДИАСКИНТЕСТОМ доля положительных реакций уменьшалась с углублением иммунодефицита и составляла при $CD4 > 500$ кл/мкл – 77,3%, при $CD4 > 350$ кл/мкл - 18,2%, при $CD4 < 350$ кл/мкл - 4,5%. Не было положительных реакций на ДИАСКИНТЕСТ® при $CD4 < 200$ кл/мкл. Доля положительных реакций на туберкулин среди больных с положительными пробами Манту уменьшалась аналогичным образом и составляла при $CD4 > 500$ кл/мкл – 72,0%, при $CD4 > 350$ кл/мкл - 20,0%, при $CD4 < 350$ кл/мкл - 8,0%. не было положительной реакции на туберкулин при $CD4 < 200$ кл/мкл. Напротив, доля отрицательных реакций нарастала по мере снижения клеток CD4 среди детей как с отрицательными реакциями на туберкулин, так на ДИАСКИНТЕСТ. Достоверной разницы в долях отрицательных реакций на пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ и туберкулином не было ($p > 0,05$). также обладает высокой чувствительностью и специфичностью у детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при отсутствии иммунодефицита, и в этом случае может быть методом выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с положительной туберкулиновой реакцией. Однако, по мере снижения Т-лимфоцитов CD4 ее значимость теряется, поскольку нарастает число отрицательных результатов: с 10,5% у детей с содержанием $CD4 > 500$ кл/мкл до 60,0% - с содержанием

CD4<500>350 кл/мкл. Следовательно, проба с препаратом ДИА-СКИНТЕСТ® не может быть методом выявления и диагностики у детей с ВИЧ-инфекцией при количестве в периферической крови CD4<350 кл/мкл. Для выявления и установления диагноза туберкулеза очень важна этиологическая диагностика нахождения микобактерий туберкулеза в лю-бом биологическом материале. Кроме того, для успешного лечения туберкулеза очень важно составить комбинацию противотуберкулезных препаратов, которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ). В 1 группе микобактерии были обнаружены у 25 (15,5%), во 2 группе - у 10 (10,5%) и в 3 группе - у 6 (8,4%) больных. Чаще всего бактериовыделение наблюдалось у больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (таблица 4.22), что косвенно может свидетельствовать о поражении бронхов (туберкулез бронхов, образовании бронхо-нодулярных свищей), которые не диагностируются из-за отсутствия трахеобронхоскопических исследований. Детей с ВИЧ-инфекцией в трети случаев нахождение микобактерий было связано с диссеминированными процессами, хотя источником выделения МБТ, скорее всего, являлись внутригрудные лимфатические узлы, приводящие к поражению бронхов. Детей грудного возраста сложно забрать мокроту для исследования на МБТ, поэтому материалом являлся смыв с носоглотки, смыв с бронхов, редко промывные воды желудка (у 2 больных). У двух детей микобактерии были обнаружены в моче. Выявляли МБТ реже методом люминесцентной микроскопии – у 20 из 41(48,8%) и несколько чаще - культуральным методом – у 21 из 41 ребенка (51,2%). Лекарственная устойчивость (ЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам выявлена у 10 (40%) детей 1 группы: у трех – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), у одного ребенка – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), у остальных шестерых детей ЛУ зарегистрирована к изониазиду (H), стрептомицину (S) или канамицину (K) и их сочетанию (H S, S K). У детей 2 группы ЛУ установлена в 4 случаях (40%): у трех - МЛУ и у двух – к H S. У больных 3 группы ЛУ была выявлена у 2-х детей (33,3%), во

всех двух случаях определялась МЛУ. Очень важным в этиологической диагностике является идентификация микобактерий. У 3 детей с ВИЧ-инфекцией микобактерии идентифицированы как нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), что требовало коррекции лечения. Туберкулез периферических лимфатических узлов был подтвержден гистологическим исследованием биоптата, а при наличии свища – исследование на МБТ в отделяемом. Более тяжелое течение туберкулезного процесса у детей с ВИЧ-инфекцией может быть связано с поздним выявлением у них заболевания. Более чем в половине случаев (53,0%) туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией выявлялся по жалобам (по обращаемости) в отличие от детей без ВИЧ-инфекции (22,6% - во 2 группе и 25,6% - в 3 группе; $p < 0,001$). Как следствие, ограниченные процессы реже выявлялись при обращении с жалобами, чем распространенные 17,0% и 67,2%; $\chi^2 = 32,35$; $p < 0,001$; ОШ=0,11; ДИ 0,1-0,25). При заболевании туберкулезом при обращении за медицинской помощью чаще всего наблюдались такие симптомы, как астенический синдром (73,8%), кашель, продолжающийся более двух недель (66,3%), потеря массы тела (53,4%) и повышение температуры тела (40,0%). Риск развития туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией достоверно высок на первом году инфицирования (в отличие от детей без ВИЧ-инфекции): у более половины детей туберкулез был выявлен в период «ви-ража» туберкулиновых проб. В этой связи можно предположить, что на быстрое прогрессирование туберкулезного процесса оказывает влияние ВИЧ-инфекция. Туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ, как метод раннего выявления и диагностики туберкулезной инфекции, у детей, больных ВИЧ-инфекцией, не во всех случаях является высокочувствительным диагностическим тестом. Чувствительность к туберкулину у детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снижается по мере прогрессирования иммунодефицита. При отсутствии иммунодефицита ($CD4 > 500$ и > 500 клеток/мкл) частота положительных реакций у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией была близка к таковой у детей без ВИЧ-инфекции (86,4% и 99% соответственно).

При умеренном иммунодефиците ($CD4 < 500 > 350$ клеток/мкл) положительные реакции на туберкулин отмечены в половине случаев (57,2%). Отрицательные реакции на туберкулин преобладали при $CD4 < 350$ (66,6%; ОШ=12,7; ДИ 9,5-17,8) и при $CD4 < 200$ клеток/мкл (85,7%; ОШ=38,2; ДИ 28,5-51,8). При тяжелом иммунодефиците ($CD4 < 200$ клеток/мкл) частота положительных реакций на туберкулин не превышала 10-13,4%. Таким образом, проба Манту с 2ТЕ не может быть методом выявления и диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией при содержании $CD4$ -клеток в периферической крови менее 350 в 1 мкл. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, несмотря на ее высокую специфичность, может быть методом выявления активной туберкулезной инфекции только при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита, поскольку чувствительность этого метода так же снижается по мере снижения $CD4$ -клеток в периферической крови и сопоставима с чувствительностью к туберкулину. Доля отрицательных реакций на пробу с ДИСКИНТЕСТОМ возрастала с 10,5% у детей с содержанием $CD4 > 500$ кл/мкл до 85,7% - с содержанием $CD4 < 350$ кл/мкл (ОШ=56,6; ДИ 48,7-74,75). Следовательно, у детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (при наличии иммунодефицита) указанные иммунологические диагностические тесты являются малоинформативными, но в любом случае, нельзя недооценивать роль туберкулиновых проб в выявлении и диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Микробиологическая диагностика не играет значимой роли в установлении диагноза туберкулезного процесса по причине отсутствия бактериовыделения у детей (микобактерии находили в 15,5% случаев). Таким образом, по нашим данным, у детей с ВИЧ-инфекцией туберкулезный процесс протекает более тяжело, с большой долей диссеминированных и генерализованных форм туберкулеза в клинической структуре, отчасти связанных с поздним выявлением заболевания, что свидетельствует о необходимости изменения подхода в наблюдении, профилактике и диагностике туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, особенно из очагов инфекции, с целью раннего выявления заболевания и своевременного назначения

специфического лечения. Диагностика туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией должна ба-зираться на основании стандартных методов обязательного клинического обследования:

- изучения жалоб и анамнеза (контакт с больным туберкулезом, туберкулиновые пробы в динамике для выявления инфицирования МБТ у ребенка); объективного обследования; лабораторного исследования; постановки иммунологических проб (Манту с 2 ТЕ, с аллергеном рекомбинантным туберкулезным); рентгенографии органов грудной клетки (по показаниям КТ). Из-за сложности диагностики туберкулеза (отрицательная анергия, отсутствие бактериовыделения) очень часто в постановке диагноза приходится опираться только на анамнез (контакт с больным туберкулезом), клиническую картину и рентгенологические изменения, характерные для туберкулеза. Необходимо принимать во внимание наиболее распространенные симптомы начальных проявлений туберкулезного процесса: астенический синдром, кашель, продолжающийся более двух недель, потеря массы тела, повышение температуры тела, и своевременно предпринимать меры для раннего выявления туберкулеза (по нашим данным диагноз туберкулеза при наличии клинических проявлений устанавливали в срок от 3-х недель до 11 месяцев).

3.3. Клинические проявления ВИЧ-инфекции детей, больных туберкулезом, сочетанным ВИЧ-инфекцией

Все дети, вошедшие в наше исследование, были инфицированы ВИЧ от матерей (рождены женщинами, больными ВИЧ-инфекцией). Наиболее ранним и эффективным мероприятием, направленным на предотвращение передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, является химиопрофилактика с применением антиретровирусных препаратов. Профилактика эффективна в случае, если проводится в три этапа: во время беременности, родов и новорожденному. Вероятность вертикальной передачи вируса иммунодефицита без проведения профилактических мероприятий составляет 20-40%, тогда как качественно проведенная химиопрофилактика снижает риск

передачи ВИЧ-инфекции до 1-2% [82,65]. При заражении ребенка ВИЧ-инфекцией от матери происходит более быстрое (по сравнению со взрослыми) прогрессирование ВИЧ-инфекции, особенно в первые 5 лет жизни [53]. Поэтому важна ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у ребенка и своевременно назначенная АРТ. Снятие с диспансерного учета по ВИЧ-инфекции детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, происходит при наличии 2-х и более отрицательных результатов исследования ДНК ВИЧ на антитела (АТ) к ВИЧ методом ИФА. Материнские АТ исчезают к 18 ме-сяцам жизни ребенка, поэтому к 2 годам, как правило, диагноз ВИЧ-инфекции либо устанавливают, либо снимают [54, 82]. Мы провели анализ сроков выявления и течения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом детей, вошедших в наше исследование. По нашим данным трехэтапная профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку проведена в 22,6% случаев (назначение антиретровирус-ных препаратов во время беременности, в родах и их детям после рождения). Не наблюдались в женской консультации во время беременности до родов 38 из 166 матерей (22,9%). Как правило, не наблюдались женщины, употребляющие наркотическ ие вещества, злоупотребляющие алкоголем и имеющие низкий социальный статус. В 6% случаев (у 10 из 166 матерей) ВИЧ-инфекция была выявлена после родов в различные ср оки, у 3-х матерей (1,8%) ВИЧ-инфекция выявлена при обследовании по поводу установленной ВИЧ-инфекции у ребенка. половине случаев (50,1%), примерно в равных долях в возрасте 0-6 мес.-18,0%, 7-11 мес.-16,4 % и в возрасте 12-23 мес.-15,7% случаев. В возрасте 2-3 года ВИЧ-инфекция б ыла установлена трети больным (29 ,5%). Почти четвер-ти (20,4%) детей с туберкулезом ВИЧ-инфекция была установлена поздно 4-5 лет (12,0%) и в 6 лет и старше (8,4%). Как правило, у детей старше 3-х лет ВИЧ-инфекцию выявляли по жалобам и клиническим проявлениям различных заболеваний. 2-х детей (1,2%) диагноз ВИЧ-инфекции снят в в озрасте 1,5 и 2-х лет, после чего была проведена вакцинация БЦЖ. У обоих детей выявлен впо-следствии генерализованный туберкулез в 3,5 года и 11 лет на фоне тяжелого иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией. В первом

случае ребенок умер через 1 месяц лечения. Позднее выявление ВИЧ-инфекции у детей, заболевших туберкулезом, связано с отсутствием наблюдения в Центрах СПИД, либо нерегулярного на-блюдения, что объяснимо, учитывая социальный статус семей, где прожива-ли эти дети (более подробно в разделе - факторы риска). Поскольку половина детей больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, не наблюдались, либо наблюдались нерегулярно в Центрах СПИД, рано начатую противовирусную терапию до заболевания туберкуле-зом получали лишь 24,1% больных. Среди детей, получавших АРТ в плановом порядке (раннее назначение АРТ), значительно чаще выявляли относительно нормальные показатели CD4-клеток. Среди детей, не получавших АРТ, чаще наблюдали тяжелый иммуно-дефицит, чем среди детей, получавших АРТ (26,2% и 12,5%; ОШ=2,5; ДИ 1,7-3,8; $p<0,01$). Детей 1-го года жизни в стадии первичных проявлений может отме-чаться персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), гепатос-пленомегалия, внутриутробные инфекции, нарушение физического и психо-моторного развития. У детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфек на 1-м году жизни могут быть низкие показатели CD4⁺Т-лимфоцитов (<25% /или <1500кл/мкл), рецидивирующие бактериальные инфекции, персисти-рующая кандидозная инфекция, цитомегаловирусная и герпетическая инфек-ции [23]. В этих случаях присоединение туберкулеза утяжеляет течение ВИЧ-инфекции, а ВИЧ-инфекция обуславливает тяжесть туберкулезного процесса у детей 1-го года жизни. Нашем наблюдении (18 человек в возрасте от 3 мес. до 13 мес.) дети, заболевшие туберкулезом на первом году жизни, имели и ранние и поздние стадии ВИЧ-инфекции. Более чем у половины детей (55,5%) определена стадия 4Б. Снижение CD4-лимфоцитов наблюдалось у 6 из 18 детей этого возраста, что составило 33,3%. Тяжелый иммунодефицит выявлен у 4 (22,2%) больных. Таким обра-зом, несмотря на преимущественно выставленные поздние стадии ВИЧ-инфекции детям 1-го года жизни, туберкулез протекал у них в основном на фоне относительно нормального иммунного статуса – в 66,7% случаев. При-

чиной заболевания туберкулезом служил контакт с больным туберкулезом, поскольку у всех установлен источник туберкулезной инфекции.

Особенность клинических проявлений у детей с ТБ без ВИЧ-инфекции и у детей с ТБ/ВИЧ (n/%)

Симптомы	TB (HIV-negative)	TB (HIV-positive)
Интоксикация	32(80%)	38(95%)
Лихорадка	12(30%)	18(45%)
Снижение массы тела	33(82.5%)	36(90%)
Гепатоспленомегалия	28(70%)	34(85%)
Кашель	15(37.5%)	12(30%)
Боли в грудной клетке	10(25%)	12(30%)
Одышка	4(10%)	8(20%)

Практически у всех детей (88,9%) отмечалась персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). У 5-ти детей (27,7%) кроме ПГЛ других клинических проявлений ВИЧ-инфекции не отмечено. Чаще всего (у трети больных) клинические проявления характеризовались наличием анемии и орального кандидоза (молочница) – в 27,7% случаев. Бактериальные рецидивирующие инфекции отмечены у 22,2% больных. Вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирусная инфекция) встречались в единичных случаях. Анализ течения ВИЧ-инфекции у детей 1-го года жизни показал некоторое несоответствие между долей поздних стадий ВИЧ-инфекции (4Б, 4В), долей больных с иммунодефицитом и долей больных с бактериальными инфекциями (рецидивирующими), характерных для поздних стадий ВИЧ-инфекции (61,0%, 33,% и 22,2% соответственно). Туберкулез распространенный (диссеминированный и генерализованный) у больных этого возраста был диагностирован только в 2-х случаях. Вторичные инфекции, развивающиеся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне иммунодефицита у детей, особенно раннего возраста, встречаются реже, чем у взрослых. По данным литературы у больных ВИЧ-инфекцией детей характерными являются инфекции, вызванные вирусами простого герпеса (HSV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпштейна Барр (EBV). Наряду с вирусными заболеваниями у детей довольно часто развиваются микозы, среди вторичных инфекций кандидозная инфекция занимает второе место по частоте встречаемости [23, 25]. Как показал наш

анализ (таблица 6.4, рисунок 6.2), частота вторичных заболеваний, сопровождавших ВИЧ-инфекцию у детей больных туберкулезом, составила 60,8%, последние являлись клиническими маркерами поздних стадий ВИЧ-инфекции – в 82,2% случаев. В структуре вторичных инфекций детей с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ведущую роль играли микозы (53,5%). Среди микозов чаще всего диагностировали кандидоз (27,7%) в том числе кандидоз слизистых полости рта в 23,8% (у троих детей в виде язвенного стоматита), поражения желудочно-кишечного тракта (висцеральный кандидоз) - в 3,9% случаев. На долю кожных поражений приходилось 21,8% случаев, других микозов - 4%. В 5 случаях (4,9%) дерматит осложнялся пиодермией. Себорея волосистой части головы отмечена у 3 больных. В динамике болезни поражения кожи и слизистых оболочек регрессировали, иногда появлялись вновь, сменялись одни другими, давали разнообразные сочетания.

Вторичные заболевания у детей с ТБ/ВИЧ

	Ранние	Поздние
1. Вирусные инфекции		
HSV	2(6.6%)	3(7.5%)
Herpes Zoster	-	-
CMV	1(2.5%)	2(5%)
EBV	-	-
2. Микотические инфекции		
Микоз стоп	1(2.5%)	1(2.5%)
Кандидоз слизистой	2(5%)	4(10%)
Себорейный кандидоз	2(5%)	3(7.5%)
Себорейный дерматит	1(2.5%)	2(5%)
Микроспория волосистой части головы	-	-
3. Паразитарные заболевания		
Пневмоцистная пневмония	1(2.5%)	2(5%)
Токсоплазмоз	-	-

Течение паротита во всех случаях было затяжным, без выраженных симптомов интоксикации и лихорадки, процесс медленно регрессировал на фоне лечения (в течение нескольких месяцев). Иммунодефицит повышает восприимчивость детского организма к различным инфекциям, поэтому у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в анамнезе отмечены частые ОРВИ, почти у каждого второго ребенка (45,2%) - рецидивирующие бронхиты, гнойные

отиты и синуситы, конъюнктивиты, реже пневмонии. У 2-х детей гнойный хронический отит сопровождался частичной потерей слуха. Бактериальные инфекции чаще отмечали на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (68% и 32%; ОШ=1,59; ДИ:0,9-3,6). Достаточно частым синдромом в клинике ВИЧ-инфекции было поражение ЦНС. Поскольку все наблюдаемые нами дети рождены от больных ВИЧ-инфекцией женщин, ВИЧ очень часто приводит к нарушению формирования плода, а впоследствии задержке психомоторного развития, истощению нервной системы. Из анамнеза у каждого третьего ребенка (30,7%) отмечена перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития. У детей старше 3-х лет на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечены проявления в виде астено-невротического и церебро-астенического синдрома. Органические поражения ЦНС отмечали у 5 детей: в одном случае - микроцефалия и частичная атрофия зрительного нерва, в другом - синдромом гидроцефалии и умственная отсталость, у 4 детей - детским церебральным параличом (ДЦП). Дефицит массы тела являлся характерным симптомом поздних стадий ВИЧ-инфекции (прогрессирования ВИЧ-инфекции) у детей с сочетанной патологией. У 3-х детей на стадии 4В была отмечена кахексия (дефицит массы тела превышал 20 % от возрастной нормы). Поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались чаще всего в виде дисбактериоза кишечника (неустойчивости стула, задержки стула или увеличении его кратности). У 3-х детей на фоне ВИЧ-инфекции в момент выявления туберкулеза отмечалась диарея; у 4-х детей был диагностирован гастрит, в одном случае - эрозивный. Симптомы поражения ЖКТ наблюдались чаще на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, чем на ранних стадиях (76,0% и 24,0%; ОШ=10,5; ДИ 8,3-13,2). Гепатоспленомегалию наблюдали у четверти больных (22,9%), в трети случаях уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Носительство антител к вирусному гепатиту В и С у детей с ВИЧ-инфекцией выше (по данным литературы), чем в популяции и обусловлено сходными путями передачи гепатитов и ВИЧ-инфекции. Так клинические проявления ВИЧ-инфекции среди детей в возрасте 0-2 года отмечены в 54,4%

случаев, в возрасте 3-6 лет – в 60% и в возрасте 7-14 лет - в 89,7% случаев. Сочетание различных инфекций и синдромов было характерным для больных со значительным снижением иммунитета, находясь в прямой зависимости от степени его угнетения.

3.4. Особенности лечения детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Основные принципы лечения детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, такие же, как и детей, больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Химиотерапия должна быть основным компонентом комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Однако одновременное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции осложняется лекарственными взаимодействиями, особенно между противотуберкулезным препаратом рифампицином и антиретровирусными препаратами (АРВП) двух классов – нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП). Рифампицин является мощным индуктором цито-хрома Р450(СYP450), который ускоряет расщепление ИП и некоторых ННИОТ, поэтому в случае одновременного применения их концентрации в плазме крови могут упасть до субтерапевтических уровней, что в свою очередь может приводить к усилению репликации ВИЧ и соответствующему отсутствию эффекта от антиретровирусной терапии (АРТ). В этих случаях взрослым больным назначают рифабутин, который позволяет избежать лекарственных взаимодействий, но детям, особенно раннего возраста препарат не рекомендуется из-за отсутствия детских лекарственных форм и возможных побочных реакций [87]. Кроме того, выбор схемы АРТ для детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом осложнен из-за небольшого количества АРВП, имеющих детские лекарственные формы, отсутствия для некоторых из них сведений о дозировках детей (особенно у детей младше 3 лет) с одной стороны, и возрастным ограничением включения некоторых противотуберкулезных

препаратов в режимы химиотерапии – с другой стороны. Все эти особенности очень часто приводят к тому, что приходится индивидуализировать режимы химиотерапии при лечении детей. Антиретровирусная терапия (АРТ), начатая во время противотуберкулезного лечения, значительно улучшает прогноз больных с сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией [60]. ВОЗ рекомендует применять АРТ всем больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции и глубины иммунодефицита. Схемы АРТ для детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, рекомендованы ВОЗ (Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, обновленная версия 2016 г. [67]).

наше исследование вошли дети, рожденные от женщин, больных ВИЧ-инфекцией и уже были больны ВИЧ-инфекцией, поэтому часть пациентов до выявления туберкулеза получали в плановом порядке комбинированную высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) на протяжении определенного времени: от нескольких месяцев до нескольких лет. Части больным АРТ была назначена по тяжести клинических проявлений ВИЧ-инфекции за 1-3 недели до установления диагноза туберкулеза; части больным АРТ назначено после установления диагноза туберкулеза через 3-4 недели и более длительные сроки от начала лечения противотуберкулезными препаратами; часть детей АРТ не получали по причине отсутствия показаний либо отказа родителей ребенка. Как видно из таблицы 8.4 получали АРТ в сочетании с противотуберкулезным лечением подавляющее большинство больных – 89,3% (92 человека из 103). Более трети детей, больных ВИЧ-инфекцией (37,9%) до выявления туберкулеза получали АРТ планово в течение нескольких лет (21 человек) или нескольких месяцев (18 человек, из них только 5 детей - менее 6 месяцев), поскольку наблюдались в Центрах СПИД. трети случаев (29,1%) АРТ была назначена по клиническим проявлениям заболевания до установления диагноза туберкулеза в соматических или инфекционных отделениях. Как правило, это были дети с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, но не наблюдавшиеся в Центрах СПИД и не получавшие (или прервавшие) АРТ, или с впервые установленным диагнозом

ВИЧ-инфекции. Позже в ходе диагностических мероприятий этим детям был установлен диагноз туберкулеза. Части (22,3%) больным АРТ назначена после установления диагноза туберкулеза. Чаще всего это были пациенты, не наблюдавшиеся в Центре СПИД, с умеренными клиническими проявлениями заболевания, выявлены с туберкулезом активно. Не получали по разным причинам АРТ при лечении туберкулеза 10,7% больных: не показана была АРТ по заключению инфекциониста 7 пациентам различного возраста (от 1,5 до 6 лет), из них 2 детям решался вопрос о назначении АРТ. Как правило, это были больные с ограниченным туберкулезным процессом в фазе обратного развития без клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Отказались от лечения противовирусными препаратами родители 4-х детей, причем у одного ребенка 6-ти лет был диагностирован генерализованный туберкулез на фоне тяжелой иммуносупрессии (впоследствии эффективно пролечившегося по поводу туберкулеза). Схема лечения ВИЧ-инфекции представляла собой, как правило, «основу» из двух НИОТ (нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы) – абакавир (зиаген) + ламивудин (эпивир) в сочетании с ИП/р (ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром) – лопинавир/ритонавир (ка-летра). Лишь 4 детей получали комбинацию из 2-х препаратов НИОТ в сочетании с препаратом группы ННИОТ (эфавиренз) и пятеро больных получали только комбинацию из 3-х препаратов группы НИОТ (абакавир + ламивудин + зидовудин).

Таблица 5.6

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей

Проявления	n	%
ПГЛ	16	40
Анемия (различной степени тяжести)	26	65
Гипотрофия (I, II степени)	7	17
Бактериальные инфекции (бронхит, пневмония, отит, гайморит)	22	55
Кандидоз оральный	5	12
Дисбактериоз	11	28
Гепатоспленомегалия	20	50
Задержка психомоторного развития	21	52

Треть больных поступали на госпитализацию в тяжелом состоянии с распространенными процессами: доля детей с диссеминированным и генерализованным туберкулезом составила 27,6%, кроме того среди детей с установленной микобактериальной инфекцией у одного ребенка микобактериоз носил генерализованный характер с поражением легочной ткани и лимфатических узлов внутригрудных, мезентериальных; у другого - ребенка 9 лет диагностирована инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium* на фоне тяжелого иммунодефицита (CD4-0 клеток/мкл) 5 из 10 больных с диссеминированным и генерализованным процессом (включая микобактериоз) его течение сопровождалось полисерозитом в виде асцита, перикардита, плеврита. МБТ были обнаружены у 4 больных: у 2-х - в мокроте, у одного - в экссудате и еще у одного - в моче. Лекарственная устойчивость МБТ выявлена у 3-х детей: в 2- случаях – МЛУ и в одном - устойчивость к канамицину. У одного пациента в мокроте многократно обнаружены нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) к противотуберкулезным препаратам. 3-х случаях в структуре клинических форм выявлено поражение периферических лимфатических узлов (туберкулез-у 2-х и микобактериоз - у одного ребенка), процессы верифицированы микробиологически при исследовании пунктата. При поступлении в клинику НИИ ФП у 23 больных (79,3%) были установлены поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б, 4В), у шести больных (20,7%) – субклиническая стадия (3). 70% случаев в анамнезе у детей отмечены клинические проявления ВИЧ-инфекции. На момент нахождения больных в клинике клинические проявления ВИЧ-инфекции отмечались у 17 (58,6%) детей, структур.. Клинические проявления ВИЧ-инфекции оказывали влияние не только на тяжесть состояния, поскольку у одного больного отмечалось несколько синдромов, но и вызывали ограничения назначения противотуберкулезных препаратов. Так, ограничением для назначения рифампицина (рифабутина) является хронический гепатит В, С (6,9%), изменения со стороны гемограммы в виде анемии, лейкопении и тромбоцитопении (44,8%). Изменения со стороны глаз ограничивали

назначение этамбутола (6,9%). При отмене препарата число лейкоцитов в периферической крови по-вышалось. Повышение ферментов печени более чем в 3 раза наблюдалось при сочетании пиразинамида и рифампицина (рифабутина), в результате проводилась коррекция химиотерапии, чаще с отменой рифампицина (рифабутина). Аллергические реакции в виде кожных сыпей наблюдали редко (10,3%). При выраженных экссудативных реакциях (полисерозиты) назначали кортикостероидные препараты (метипреднизолон) в небольших дозах (0,5-1мг на кгмассы тела). По согласованию с врачом инфекционистом проводили лечение вторичных инфекций. целью предупреждения лекарственно индуцированного поражения печени (ЛИПП) всем больным, получающим противотуберкулёзную терапию, назначали препарат урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) - урсосан, являющийся гепатопротекторным препаратом (получен патент на изобретение. Как следует из литературных источников, при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, примерно в 30 случаев возникает парадоксальноеухудшение, связанное с восстановлением функции иммун-ной системы при начале антиретровирусной терапии (ВСВИ - воспалительный синдром восстановления иммунитета или СВИС - синдром восстановления иммунной системы). СВИС обычно возникает в течение шести недель после начала антиретровирусной терапии у пациентов с низким начальным количеством клеток CD4 (меньше 50кл/мкл).

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

Проведенный нами анализ показал, что у детей больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, достаточно поздно была выявлена ВИЧ-инфекция – в 49,9% случаев в возрасте 2-лет и старше, причем, почти четверти больным (20,4%), диагноз установлен в возрасте 4-х лет и старше, как правило, по клиническим проявлениям заболевания.

Как следствие, рано начатую противовирусную терапию до выявления туберкулеза получали лишь 24,1%. Отсутствие АРТ приводило к снижению иммунитета. Так среди детей, получавших АРТ, иммунный статус (по CD4) статус был более сохранным, чем у детей, не получавших АРТ (67,5% и 42,8%; ОШ=2,77; ДИ 1,2-4,2; $p<0,05$) и иммунодефицит был более тяжелым (26,2% и 12,5%; ОШ=2,5; ДИ 1,3-4,8; $p<0,05$). Наличие иммунодефицита приводило к выраженным клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции, которые были диагностированы еще до выявления туберкулеза.

По нашим данным вторичные заболевания и бактериальные инфекции помимо туберкулеза выявлялись у 42,2 больных. Частота клинических проявлений ВИЧ-инфекции у детей на момент выявления туберкулеза составила 60,8%, последние являлись клиническими маркерами поздних стадий ВИЧ-инфекции – в 82,2% случаев. структуре вторичных инфекций (заболеваний) ведущую роль играли микозы (53,5%). Среди микозов чаще всего встречался кандидоз (27,7%), в том числе кандидоз слизистых полости рта – в 23,8% (у троих детей в виде язвенного стоматита), поражения желудочно-кишечного тракта (висцеральный кандидоз) – в 3,9% случаев. На долю кожных поражений приходилось 21,8% случаев, других микозов – 4%. Грибковые поражения слизистых в большей степени были характерны для раннего периода течения ВИЧ-инфекции (0-2 года), кожных покровов – для более длительного течения ВИЧ-инфекции. На втором месте в структуре вторичных инфекций значились вирусные инфекции – в 37,6% случаев. Чаще бактериальные инфекции отмечали на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, чем на ранних стадиях (68% и

32%; ОШ=1,59; ДИ: 1,02-3,6). Тяжесть течения ВИЧ-инфекции и, как следствие, и туберкулеза определялась и наличием гипотрофии. Доля больных с дефицитом массы тела, вплоть до кахексии, составила 13,3%, причем гипотрофия была характерным симптомом поздних стадий ВИЧ-инфекции (77,3% и 22,7%; ОШ=12,5; ДИ:10,3-14,7; $p<0,05$). Гипотрофия часто сочеталась с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта в виде дисбактериоза (неустойчивости стула, задержки стула или увеличении его кратности) и в некоторых случаях упорной диареи, которые также наблюдались чаще на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, чем на ранних стадиях (76,0% и 24,0%; ОШ=10,5; ДИ 8,3-13,2; $p<0,05$).

Оказывало влияние на течение туберкулезного процесса и эффективности его лечения наличие гематологического синдрома – выраженной анемии, лейкопении и тромбоцитопении, вплоть до тромбоцитопенической пурпуры в отдельных случаях, на долю которого приходилось 31,9% случаев, вирусных гепатитов В и С, на долю которых приходилось 6,0% случаев. Самым ранним и распространенным клиническим признаком ВИЧ-инфекции была персистирующая генерализованная лимфаденопатия – у 79,5% больных. Чем старше были дети, тем чаще у них выявлялись клинические проявления ВИЧ-инфекции. Так клинические проявления ВИЧ-инфекции среди детей в возрасте 0-2 года отмечены в 54,4% случаев, в возрасте 3-6 лет – в 60% и в возрасте 7-14 лет - в 89,7% случаев (ОШ=1,4; ДИ: 0,9-3,2; $p>0,05$; ОШ=8,0 ДИ: 6,8-9,3; $p<0,05$). Таким образом, более тяжелое течение туберкулезного процесса отмечалось на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при снижении $CD4^+$ -лимфоцитов, для которых было характерным наличие выраженных клинических синдромов и вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, что необходимо учитывать при проведении диагностических мероприятий туберкулеза и комплексном лечении больного с сочетанной патологией – туберкулез + ВИЧ-инфекция. Особого обсуждения, на наш взгляд, требует определение стадии ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни. В нашем наблюдении более чем у половины детей с туберкулезом 1-го года жизни (55,5%) определена стадия 4Б. Снижение $CD4$ -лимфоцитов на-

блюдалось в 33,3% случаев, менее 200кл/мкл - у 22,2% больных. Таким образом, несмотря на преимущественно выставленные поздние стадии ВИЧ-инфекции детям 1-го года жизни, туберкулез протекал у них в основном на фоне относительно нормального иммунного статуса (в 66,7% случаев), либо на фоне умеренного иммунодефицита. Клиническим проявлением ВИЧ-инфекции практически у всех детей (88,9%) первого года жизни являлась персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). Вторичные инфекции, наличие которых характерно для поздних стадий ВИЧ-инфекции и для стадии 2В, наблюдались в 27,7% случаев в виде преимущественно орального кандидоза (молочницы). Бактериальные рецидивирующие инфекции отмечены у 22,2% больных. Вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирусная инфекция) встречались в единичных случаях. Поскольку туберкулез не является оппортунистической инфекцией, он может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции. Поэтому у детей раннего возраста поздние стадии ВИЧ-инфекции, выставаемые на основе заболевания туберкулезом, по нашему мнению не всегда оправданы. Исходя из патогенеза развития ВИЧ-инфекции в организме человека и присутствия материнских антител к ВИЧ у ребенка, рожденного больной ВИЧ-инфекцией женщиной, до 18 месяцев, возможно, не стоит выставать стадию ВИЧ-инфекции у детей до 1- 1,5 лет. Для определения стадии ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 1,5 лет, больных туберкулезом, важно дифференцировать стадию первичных проявлений и вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, поскольку в обоих случаях может иметь место иммунодефицит. В этом случае клиническая картина ВИЧ-инфекции будет зависеть от стадии онтогенеза, на которой происходит проникновение ВИЧ в организм (внутриутробно или постнатально). В случае постнатального заражения (незадолго до рождения или в период родов) течение ВИЧ-инфекции более благоприятное с длительным латентным периодом после стадии первичных проявлений. случае внутриутробного инфицирования плода на ранних сроках беременности (нередко преждевременно роды, ребенок рождается недоношенным, возможны пороки развития плода, внутриутробные

инфекции) уже на первом году и в первые месяцы жизни ребенка выявляют бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, персистирующую кандидозную инфекцию, герпетическую инфекцию [63] .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение числа $CD4^+$ -лимфоцитов в период выявления туберкулеза у этих детей может иметь место, как в результате транзиторного иммунодефицита в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции, так и из-за снижения компенсаторных возможностей иммунной системы в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, поэтому окончательное суждение о том, с чем связан иммунодефицит, в отдельных случаях может быть вынесено только в ходе динамического наблюдения за ребенком в процессе лечения - до 12-18 месячного возраста. Туберкулез, возникший у ребенка доношенного, без признаков патологии развития плода на фоне транзиторного снижения уровня $CD4^+$ - лимфоцитов, свидетельствует в пользу стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции. связи с тем, что стадия первичных проявлений продолжается один год. Учитывая вышеизложенное, целесообразнее в возрасте до 1-1,5 лет, при выявлении туберкулеза, в диагнозе ВИЧ-инфекции вместо стадии указывать число $CD4^+$ -лимфоцитов с обязательным контролем его в динамике при отсутствии убедительных данных внутриутробного инфицирования ВИЧ.

Стандартные режимы химиотерапии больных туберкулезом, регламентированные приказом Министерства здравоохранения, в полной мере применены к детям больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Причиной тому является одновременное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которое лекарственными взаимодействиями, особенно между противотуберкулезным препаратом рифампицином и антиретровирусными

препаратами; кроме того клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции в виде сопутствующих вторичных инфекций и синдромов. По нашим данным, первый режим химиотерапии с включением рифампицина или рифабутина получали четверть больных (24,1%) и четверть (26,6%) – индивидуальный («И»). Режимы 4 (5,7%) и 2Б (8,0%) получали не более 14% детей. Комбинация из 3 ПТП 1 ряда без рифампицина и часто без инъекционного препарата назначалась в 35,6% (3 режим ХТ), однако не всегда была успешной - в 7,3% случаев отмечалось обострение туберкулезного процесса. Длительность химиотерапии составила $10,6 \pm 2,4$ месяцев. Нужно отметить, что в 2,9% случаев после завершения основного курса химиотерапии (9 мес.) в течение 1-2 лет отмечен рецидив заболевания. Следовательно, при активном специфическом процессе назначение 3-х ПТП без рифампицина, а также основной курс лечения менее 12 месяцев являются недостаточно эффективными. В большинстве случаев целесообразнее говорить об индивидуализации химиотерапии детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне ВААРТ. Ограничения включения рифампицина в режим химиотерапии связано с тем, что подавляющее большинство детей (89,3%) до назначения противотуберкулезной терапии уже получали антиретровирусное лечение, в схему которого входили ингибиторы протеазы (лопино-вир/ритонавир) или препараты группы НИОТ(невирапин, эвафиренз). Рифабутин получали только 7,2% детей. Ограничения назначения рифабутина были связаны не только с возрастом больных, но и наличием состояний и заболеваний, относящихся к противопоказаниям (ограничениям) назначения препарата: хронического гепатит В, С (6,9%), изменениями в гемограмме в виде анемии, лейкопении и тромбоцитопении (44,8%). Кроме того, при назначении рифабутина отмечали неблагоприятные побочные реакции (27,6%) в виде лейкопении (менее 3000 в 1 мм^3 крови) и тромбоцитопении (менее 100 млн. в 1 мм^3 крови), появляющиеся при исходном содержании лейкоцитов 4,5-4 тыс. в 1 мм^3 крови; увеличение ферментов печени (АЛТ, АСТ) – в 13,8% случаев. Важным компонентом лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией являлась высокоактивная

антиретровирусная терапия, которую не получали лишь 10,7% больных сочетанной патологией детей (отказы родителей и не была показана АРТ). Из всех больных, получавших ВААРТ, доля детей, которым назначены противовирусные препараты после начала химио-терапии по поводу туберкулеза, составила лишь 22,3%. Плановая АРТ, рано начатая, способствует предупреждению развития генерализованных форм туберкулеза: так диссеминированный и генерализованный туберкулез выявляли только у детей, не получавших АРТ до появления симптомов заболевания, в то же время у детей на фоне плановой АРТ туберкулезный процесс выявляли в фазе обратного развития чаще, чем у детей, не получавших АРТ (16,6% и 8,7%; ОШ=3,85; ДИ 2,4-7,3, $p<0,05$). Применение АРТ способствовало более благоприятному течению ВИЧ-инфекции с быстрым снижением вирусной нагрузки и повышения $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови. Так, через 3 месяца комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, высокий уровень РНК ВИЧ (более 100 000 коп/мл) определялся только в одном случае из 10 до лечения. Количество больных с ВН ниже порога чувствительности теста увеличилось в 2 раза по сравнению с исходной - с 34,5% до 68%. химиотерапии. Не отменяя начатую антиретровирусную терапию до выявления туберкулеза, начать химиотерапию; изменение схемы ВААРТ возможно только после согласования с врачом-инфекционистом. Длительность лечения при туберкулезе с МЛУ/ШЛУ МБТ - не менее 18- 24 месяцев в соответствии с IV и V режимами химиотерапии. Режимы химиотерапии должны определяться на основе общих принципов - чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, риска развития МЛУ МБТ, но с учетом вышеизложенных особенностей течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, возможных нежелательных реакций в результате взаимодействия большого количества назначаемых лекарственных препаратов. Индивидуальный режим назначать детям с распространенными процессами, с наличием вторичных заболеваний и клинических проявлений ВИЧ-инфекции при невозможности назначения рифампицина и рифабутина. Рифампицин

(рифабутин) в этих случаях заменяется 2-мя ПТП резервного ряда (Km/Am, Fq /Pto). Ограничения для назначения рифабутина: - хронический вирусный гепатит В,С; - исходное содержание лейкоцитов менее 4,5 тыс. в 1 мм³ крови; - исходное содержание тромбоцитов менее 200 тыс. в 1 мм³ крови.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность к туберкулину отрицательная у трети (35,2%) пациентов и зависит от степени иммунодефицита. При количестве $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (менее 15%) частота положительных реакций на туберкулин не превышает 13,4%, тогда как при $CD4$ более 500 клеток/мкл (более 25%) - сопоставима с таковой у детей без ВИЧ-инфекции (86,4%, 99,0%; $p > 0,05$). Доля положительных реакций на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным уменьшается с 89,5% при $CD4$ более 500 клеток/мкл (более 25%) до 14,3% при $CD4$ менее 350 клеток/мкл (менее 20%), становясь неинформативной.

2. Молекулярно генетический метод выявления ТЛЧ среди детей с ВИЧ ТБ является высокоинформативным и специфическим тестом.

3. У детей с ВИЧ-инфекцией туберкулезный процесс протекает более тяжело: с острым и подострым началом заболевания, с преобладанием в клинической картине выраженного интоксикационного синдрома; с тенденцией к прогрессированию, генерализации и хроническому течению. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза зависят от стадии ВИЧ-инфекции: на ранних стадиях в структуре клинических форм (как и у детей без ВИЧ-инфекции) преобладал туберкулез ВГЛУ (73,7%, $p > 0,05$). На поздних стадиях уменьшается доля больных с туберкулезом ВГЛУ и в 3,8 раза увеличивается доля больных с диссеминированным (генерализованным) и в 2,2 раза с осложненным туберкулезом ($p < 0,001$). Распространенность и тяжесть туберкулезного процесса зависят от степени иммуносупрессии.

4. При количестве $CD4$ более 500 клеток/мкл (более 25%) туберкулез чаще ограниченный с поражением ВГЛУ (81,5%); при исходном количестве $CD4$ менее 200 клеток/мкл (менее 15%) доля больных с туберкулезом ВГЛУ уменьшается в 5 раз (15,8%), а доля больных с диссеминированными процессами увеличивается в 20 раз (50,0%); риск развития дис-

семинарированного туберкулеза возрастает при снижении CD4 менее 350 клеток/мкл, менее 20%.

4. Индивидуализация режимов химиотерапии в 1/3 случаев диктуется ограничением применения рифампицина (89,3% получали ВААРТ) и рифабутина (нежелательные реакции возникали в 27,6%). ВААРТ является эффективным компонентом комплексного лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: через 3 месяца терапии количество CD4⁺-лимфоцитов увеличилось на 40%, прирост по медиане составил 102 кл/мкл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения президента Республики Узбекистан

1. ШАВКАТ МИРЗИЁЕВ ЭРКИН ВА ФАРОВОН, ДЕМОКРАТИК ЎЗБЕКИСТОН ДАВЛАТИНИ БИРГАЛИҚДА БАРПО ЭТАМИЗ//*Ўзбекистон республикаси президенти лавозимида киришини тантанали маросимида бағишланган олий мажлис палаталарининг қўшма мажлисидаги нутқ* //ТОШКЕНТ «ЎЗБЕКИСТОН» 2016.
2. ШАВКАТ МИРЗИЁЕВ ТАНҚИДИЙ ТАҲЛИЛ, ҚАТЪИЙ ТАРТИБ-ИНТИЗОМ ВА ШАХСИЙ ЖАВОБГАРЛИК - ҲАР БИР РАҲБАР ФАОЛИЯТИНИНГ КУНДАЛИК ҚОИДАСИ БЎЛИШИ КЕРАК//*Мамлакатимизни 2016 йилда ижтимоий-иқтисодий ривожлантиришнинг асосий яқунлари ва 2017 йилга мўлжалланган иқтисодий дастурнинг энг муҳим устувор йўналишларига бағишланган Вазирлар Маҳкамасининг кенгайтирилган мажлисидаги маъруза*//2017 йил 14 январь

ОСНОВАНЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report 2018 (WHO/ CDS/TB/2018.20). Geneva: World Health Organization; 2018 ([http:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng. pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1), accessed 18 December 2018).
2. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1, accessed 18 December 2018).
3. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):963–72 ([https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597127](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597127), accessed 18 December 2018).

4. .Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment – addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization; 1999 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66400/WHO_TB_99.269_ADD_eng.pdf?sequence=2, accessed 18 December 2018).
5. Документация для 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2014 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-ru.pdf, по состоянию на 20 ноября 2018 г.).
6. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households (WHO/HTM/TB/2009.419).
7. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/gpsc/core-components.pdf>, accessed 18 December 2018).
8. WHO TB Programme: framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 1994 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/58717>, по состоянию на 20 ноября 2018 г.).
9. Залескис Р., Принципы контроля ВИЧ ассоциированного туберкулеза в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения. //Туберкулез и болезни легких. – 2014.- № 6. - С. 69-70
10. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. № 36 / ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии.ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. – М.,- 2012. - С. 1-48 Интернет <http://www.hivrussia.ru/stat/bulletin.shtml>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

11. Розенштраух Л. С., Рыбакова Н. И, Виннер М. Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М, Медицина.1987г С.

12. Абсадыкова Ф.Т., Морозько Е.Б., Айбекова М.К. Распространение и особенности течения туберкулеза у детей // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2003. № 1. С. 11–13
13. Литвинов, В.И. Проблемы туберкулеза в мегаполисе // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2005. № 8. С. 3–5
14. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>, accessed 19 December 2018).
15. Floyd K et al. Post-2015 global tuberculosis targets: definition and rationale (submitted for publication).
16. Хоменко А. Г.Туберкулёз органов дыхания М., Медицина, 1981г.С.
17. Александрова А.В. Рентгендиагностика туберкулеза легких. М.Медицина 1983г.С.
18. Геймер М.С., Фейгин М.И., Раннее выявление туберкулеза легких» М.Медицина 1986г.
19. Рабухин А.Е.Туберкулез органов дыхания М.Медицина 1986г.С.326.
20. Джонн Крофтон, Норман Хорн, Фред Миллер Клиника туберкулеза М.Медицина 1997г. С.190.
21. Рубенштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний легких Медгиз -1954-Москва. 1-2 том.
22. Больцева.М.Б.Манько.В.П. Арабаджи.Л.И. Ошибки дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза легких. Пульмонология. Киев.1989 г.
23. Checklist of standards and benchmarks for TB surveillance and vital registration systems. World Health Organization, 2014, www.who.int/tb/publications/standardsandbenchmarks/en/, по состоянию на 20 ноября 2018 г.
24. Путов Н.В. Диссеминированные процессы в легких. 1984. С.20-22.

25. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Женева, С.387.
26. Определения и система отчетности по туберкулезу пересмотр 2013 г. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2), http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789244505342_rus.pdf?sequence=10, по состоянию на 20 ноября 2018 г.
27. Electronic recording and reporting for TB care and control. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.22), http://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting, по состоянию на 20 ноября 2018 г.
28. Improving the quality and use of birth, death and cause-of-death information: guidance for a standards-based review of country practices. World Health Organization, 2010, http://www.who.int/healthinfo/tool_cod_2010.pdf, по состоянию на 20 ноября 2018 г.
29. TB Microscopy Network Accreditation—An Assessment Tool. Global Laboratory Initiative, 2013 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TBMicroscopy_Network_Accreditation_Web.pdf, по состоянию на 20 ноября 2018 г.).
30. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy—The Handbook. Adelaide, Global Laboratory Initiative, 2013 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20MICROSCOPY%20HANDBOOK_FINAL.pdf, по состоянию на 20 ноября 2018 г.).
31. WHO TB Supranational Reference Laboratory Network. World Health Organization, <https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/srl-network/en/>, по состоянию на 20 ноября 2018 г.
32. Manosuthi W et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(12):1752–1759.

33. Boulle A et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*, 2008, 300(5):530–539.
34. Getahun H, Scano, F, Nunn P. Implementation of collaborative tuberculosis/HIV activities: policy and programme issues. In: Schaaf HS et al. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2009.
35. Chimzizi RB et al. Counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole for TB patients in Malawi: from research to routine implementation. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(8):938–944.
36. Промежуточная политика в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ, 1-е изд. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2014 .
37. The Stop TB strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva, World Health Organization, 2016.
38. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva, World Health Organization, 2010.
39. The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2014.
40. Report of a “lessons learnt” workshop on the six proTEST pilot projects in Malawi, South Africa and Zambia. Geneva, World Health Organization, 2014.
41. Okot-Chono R et al. Health system barriers affecting the implementation of collaborative TB-HIV services in Uganda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009,13(8):955–961.
42. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009.
43. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2010.
44. Strengthening health systems to improve health outcomes: WHO’s framework for action. Geneva, World Health Organization, 2010.

45. Legido-Quigley H et al. Integrating tuberculosis and HIV services in low- and middle-income countries: a systematic review [background paper]. Montreux, First Global Symposium on health systems research, 2010.
46. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. Женева Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.
47. Bygrave H, Trivino L, Makakole L. TB/HIV integration: lessons learned from implementation of a TB/HIV “one stop shop” at primary health care clinics in rural Lesotho. Vienna, 18th International AIDS Conference, 2010.
48. Brown C et al. TB and HIV service integration within a South African primary health care setting reduces the time to ART initiation without negatively impacting TB outcomes. Boston, 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011.
49. Management of collaborative TB/HIV activities: training for managers at the national and subnational levels. Geneva, World Health Organization, 2010.
50. Lugada E et al. Comparison of home and clinic-based HIV testing among household members of persons taking antiretroviral therapy in Uganda: results from a randomized trial. JAIDS, 2010, 55(2):245–52.
51. Miti S et al. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003, 7(9 Suppl 1):S92–98.
52. Wandwalo E et al. Collaboration between the national tuberculosis programme and a non governmental organisation in TB/HIV care at a district level: experience from Tanzania. African Health Sciences, 2004, 4(2):109–114.
53. Sinanovic E et al. Cost and cost-effectiveness of community-based care for tuberculosis in Cape Town, South Africa. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2010, 7(9 Suppl 1):S56–62.
54. Promoting the implementation of collaborative TB/HIV activities through public–private mix and partnerships: report of a WHO consultation

55. Okello D et al. Cost and cost-effectiveness of community-based care for tuberculosis patients in rural Uganda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 7(9 Suppl 1):S72–9.
56. Gupta A et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203(3):358–363.
57. Kali PB et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *JAIDS*, 2006, 42(3):379–381.
58. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>, accessed 18 December 2018).
59. Report of the 16th meeting of the Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (WHO/HTM/TB/2016.10). Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag_tb_report_2016.pdf?ua=1, accessed 18 December 2018).
60. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald JM. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):599–602 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446271>, accessed 18 December 2018).
61. Schünemann H, Brożek J, Guyatt GH, Oxman A, (eds.). *GRADE handbook – handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach* (2013 update). GRADE Working Group. 2013 (<https://gdt. gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, accessed 18 December 2018)
62. Mayer, K & Hamilton, C. “Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics” *Clinical infectious diseases*, 2010, 50 Suppl 3. S67-70. 10.1086/651475

63. Suchindran, S. “Is HIV infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? A Systematic Review” PLoS one, May 2009, 4(5): e5561
<http://www.plosone.org/article/>
64. HIV modelling consortium. Technical consultation on methods for generating sub-national estimates of HIV epidemiology to support country programme planning and evaluation. Kenya, 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/publications/Nairobi_24-25_Meeting%20Report_04.06.14.pdf, accessed 16 February 2016).
65. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cermin I, Fecht D, Kimanga D et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet*. 2014; 384: 249–256.
66. Working Group on Modelling of ART Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa, Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral load– informed differentiated care. *Nature*. 2015; 528(7580):S68-76.
67. National AIDS Council, Zimbabwe. Operational and Service Delivery Manual for the Prevention, Care and Treatment of HIV in Zimbabwe, 2015. (<http://www.nac.org.zw/program-areas/treatment-care-support>, accessed 16 February 2016).
68. Making fair choices on the path to universal health coverage: final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112671/1/9789241507158_eng.pdf?ua=1, accessed 30 September 2015).
69. Avenir Health [website]. Glastonbury, CT: Avenir Health; 2015 (<http://www.avenirhealth.org/>, accessed 1 November 2015).
70. OneHealth Tool. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/choice/onehealthtool/en/>, accessed 1 November 2015).
71. PSM Toolbox [website]. Geneva: Procurement and Supply Management Toolbox; 2013 (<http://www.psmtoolbox.org>, accessed 1 November 2015).

72. The user guide for the human rights costing tool: costing programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in the context of HIV. Geneva: UNAIDS; 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 1 November 2015).
73. 9 Optima HIV optimization and analysis tool [website] (<http://optimamodel.com/>, accessed 9 December 2015).
74. WHO HIV drug resistance report 2012. Geneva: WHO; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>, accessed 12 October 2015).
75. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 19 October 2015).
76. Shade SB, Kevany S, Onono M, Ochieng G, Steinfeld RL, Grossman D et al. Cost, cost-efficiency and cost-effectiveness of integrated family planning and HIV services. *AIDS*. 2013;27(Suppl 1):S87–92.
77. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect*. 2012;88(2):85–99.
78. Three interlinked patient monitoring systems for HIV care/ART, MCH/PMTCT (including malaria prevention during pregnancy), and TB/HIV: standardized minimum data set and illustrative tools. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77753/1/9789241598156_eng.pdf).
79. Consolidated HIV strategic information guide for the health sector. Geneva: World Health Organization; 2014 (draft).
80. . Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Geneva: World Health Organization; 2014

(<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 19 October 2015).