

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Запорізький державний медичний університет

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ТБ/ВІЛ: діагностика, лікування, профілактика

Навчальний посібник

Рекомендовано Державною установою «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України» як навчальний посібник для студентів ВНМЗ III-IV рівнів акредитації» (протокол № 1 від 01.04.2013 засідання Комісії з медицини науково-методичної ради з питань освіти МОНмолодьспорту України).

Лист від 12.04.2013 № 23-01-25/47.

Запоріжжя, 2013

УДК 616.98:578.828-06:616-002.5](07.8)

БК 54.1 Я 73

В 44

Рецензенти:

- **Бялик Йосиф Борисович** - головний науковий співробітник відділення фтизіатрії ДУ «Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» д.мед.н., професор ;
- **Тодоріко Лілія Дмитрівна** – завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, д. мед. н., професор.

Автори: Шальмін О.С. – завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ, професор, д.мед.н.; Разнатовська О.М. – доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ, к.мед.н.; Растворов О.А. – доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ, к.мед.н.; Гріцова Н.А. – доцент кафедри фтизіатрії, клінічної імунології, алергології та медичної генетики ДЗ «Луганський державний медичний університет», к.мед.н.

БК 54.1 Я 73 Шальмін О.С. ТБ/ВІЛ: діагностика, лікування, профілактика
В 44 [Текст]: навчальний посібник / Шальмін О.С., Разнатовська О.М., Растворов О.А., Гріцова Н.А. – Запоріжжя, 2013. – 112 с.

Навчальний посібник складено згідно з Робочою програмою з фтизіатрії для студентів ВНМЗ III-IV рівнів акредитації. Навчальний посібник призначений для студентів, лікарів-інтернів, лікарів фтизіатрів, інфекціоністів та інших спеціальностей, діяльність яких пов'язана з проблемами ко-інфекції.

УДК 616.98:578.828-06:616-002.5](07.8)

Запорізький державний медичний університет
ДЗ «Луганський державний медичний університет» 2013

ЗМІСТ

Вступ	4
1. Туберкульоз	5
1.1. Епідеміологія туберкульозу	5
1.2. Етіологія туберкульозу	9
1.3. Патогенез туберкульозу	16
1.4. Контрольні питання	18
2. ВІЛ-інфекція/СНІД	20
2.1. Епідеміологія ВІЛ-інфекції/СНІДу	20
2.2. Імунопатогенез ВІЛ-інфекції	22
2.3. Клінічні стадії та клінічні прояви ВІЛ-інфекції	25
2.4. Класифікація ВІЛ-інфекції у дітей та клінічні прояви ТБ/ВІЛ у дітей	35
2.5. Контрольні питання	40
3. ТБ/ВІЛ	43
3.1. Епідеміологія ТБ/ВІЛ	43
3.2. Патогенез і патоморфологія ТБ/ВІЛ	47
3.3. Клінічні прояви ТБ/ВІЛ	53
3.4. Контрольні питання	58
4. Діагностика ТБ/ВІЛ	60
4.1. Діагностика туберкульозу	60
4.2. Діагностика позалегенового туберкульозу	64
4.3. Організація виявлення туберкульозу при ВІЛ/СНІДі	65
4.4. Діагностика ВІЛ/СНІДу у хворих на туберкульоз	68
4.5. Контрольні питання	76
5. Лікування ТБ/ВІЛ	79
5.1. Антиретровірусні препарати і лікування туберкульозу	80
5.2. Лікування ТБ/ВІЛ у дітей	96
5.3. Лікування ТБ/ВІЛ у вагітних	98
5.4. Контрольні питання	99
6. Профілактика туберкульозу при ВІЛ-інфекції	101
6.1. Контрольні питання	106
Література	107

ВСТУП

На сьогодні в Україні відзначається одночасний розвиток епідемій двох хвороб – туберкульозу і ВІЛ/СНІДу. Туберкульоз – це найбільш розповсюджене опортуністичне захворювання, яке є головною причиною захворюваності і смертності серед хворих на СНІД. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), починаючи з 2000 року туберкульоз є причиною смерті 1 мільйона ВІЛ-інфікованих щорічно та рівень захворюваності на ко-інфекцію є чутливим показником поширення ВІЛ у загальній популяції населення.

За даними літературних джерел ВІЛ-інфекція підвищує ризик розвитку туберкульозу і, навпаки, туберкульоз має несприятливий вплив на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, 30,0 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і 30,0-40,0 % захворівших помирає від туберкульозу, що зумовлено тяжкістю перебігу туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції та несвоєчасним виявленням тяжких генералізованих форм.

Труднощі діагностики ТБ/ВІЛ пов'язані також зі схожістю клінічної картини обох захворювань. Однією з причин пізньої діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД є атиповий перебіг та клінічні особливості специфічного процесу. Встановлено, що туберкульоз на фоні ВІЛ-інфекції у 50,0-70,0 % випадків має позалегенову локалізацію і частіше приєднується до СНІДу коли рівень CD₄ знижується понад 200 клітин. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції у 60,0-70,0 % випадків діагностується дисемінований туберкульоз і туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Враховуючи вище зазначене, у навчальному посібнику ретельно викладено клінічні прояви, діагностика та лікування як поєданого перебігу ТБ/ВІЛ, так і кожного захворювання окремо.

1. ТУБЕРКУЛЬОЗ

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, яке викликається збудником – мікобактерією туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) і характеризується утворенням специфічних гранулом в різних органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, стадії, локалізації та розповсюдженості патологічного процесу. За даними літературних джерел, мікобактерією туберкульозу інфіковано близько 2/3 населення планети. Однак у більшості інфікованих ніколи не розвивається туберкульоз. Це відбувається лише в людей з послабленим імунітетом (особливо у ВІЛ-інфікованих).

1.1. Епідеміологія туберкульозу

Епідеміологія туберкульозу вивчає джерела зараження туберкульозом, шляхи передачі інфекції, поширеність туберкульозу як інфекційного захворювання серед здорового населення і серед осіб, які відносяться до груп ризику. Необхідно враховувати, що туберкульоз є не тільки медико-біологічною проблемою, але і проблемою соціальною, оскільки соціальні фактори впливають на стан здоров'я населення в цілому та на окремі його групи. Велике значення мають матеріальний рівень життя, санітарна грамотність і культура, рід занять, житлові умови, забезпеченість медичною допомогою та ін. Демографічні особливості також мають бути взяті до уваги при вивченні туберкульозу з епідеміологічних позицій: віковий склад населення, у тому числі питома вага дітей, розподіл за статтю, народжуваність, густота населення та ін.

Основним джерелом зараження оточуючих є хворий на туберкульоз, що виділяє мікобактерії туберкульозу (МБТ). Найбільш небезпечними є хворі з рясним постійним бактеріовиділенням. Встановлено, що хворі з незначним бактеріовиділенням, яке виявляється лише при посіві на живильні середовища, також можуть заражувати оточуючих, особливо при тісному контакті. Хворі на позалегеневий туберкульоз, що

виділяють МБТ, вважаються також небезпечними для оточуючих через ризик зараження останніх.

Зараження МБТ може бути при наявності прямого контакту з хворим, що розсіює МБТ при кашлі, чиханні, із крапельками слини. Основним шляхом зараження є повітряно-краплинний. Зараження можливе і без прямого контакту з хворим – при зіткненні з зараженими предметами, білизною, з пиловими частками, що містять засохле мокротиння, іншим матеріалом, що містить мікобактерії (повітряно-пиловий шлях зараження). Небезпека повітряно-пилового зараження зростає при невиконанні хворим правил особистої гігієни, недостатній дезінфекції чи її відсутності, при неякісному прибиранні приміщення. У зв'язку з тим, що МБТ мають високу стійкість до впливу зовнішніх факторів, вони тривалий час зберігають життєздатність і патогенність у темряві, у ґрунті і стічних водах, при низькій температурі, обробці багатьма дезінфікуючими засобами.

Другим за значенням джерелом зараження є велика рогата худоба, хвора на туберкульоз. Найбільша небезпека створюється для тваринників і інших працівників, що контактують із тваринами. У цьому випадку зараження також частіше відбувається повітряно-краплинним або повітряно-пиловим шляхом. Можливий і аліментарний шлях зараження при споживанні некип'яченого молока, або приготуваних з нього продуктів.

Інші джерела зараження на туберкульоз мають менше епідеміологічне значення, тому що зустрічаються рідше. Такими джерелами можуть бути птахи, різні тварини (свині, вівці, верблюди та ін.), у тому числі і домашні (кішки, собаки).

Шляхи передачі туберкульозної інфекції: аерогенний, аліментарний, контактний, внутрішньоутробний. Особливе значення має аерогенний шлях передачі. Кількість і концентрація МБТ у харкотинні, що виділяється джерелом захворювання, коливається від 10²-10⁴ при обмежених процесах, до 10⁷-10⁸ - при деструктивних.

Пилові частинки також містять МБТ, проте вони набагато менші і можуть повторно підніматися у повітря, знаходячись тривалий час у дисперсному стані. Більшість пилових частинок затримуються в носовій

порожнині, в той час як частинки розміром 0,1 мкм залишаються у зважуваному стані та можуть досягти альвеол. Аерогенний шлях зараження залишається основним.

Зараження людини можливо також аліментарним шляхом через харчові продукти, інфіковані МБТ. Разом з цим, ймовірність розвитку захворювання при цьому шляху зараження в 10 тис. разів менше, ніж при аерогенному інфікуванні, у зв'язку з тим, що збудник досить чутливий до кислого середовища шлунку. У цих випадках зараження зростає у осіб зі зниженою кислотністю шлункового соку.

Контактний шлях передачі туберкульозу через пошкоджені шкірні покрови зустрічається досить рідко, і в основному має місце серед патологоанатомів, судових медиків. Рідше цей шлях зараженні зустрічається серед лікарів інших спеціальностей, в тому числі хірургів, стоматологів, при ушкодженні шкіри під час лікувально-оперативних утручань і недодержуванні заходів обережності.

Можливість розвитку активного туберкульозу визначається різними факторами: масивністю інфекції, тривалістю контакту з джерелом інфекції, вхідними шляхами і станом резистентності організму людини. Серед вказаних факторів найбільше значення має рівень резистентності організму. Встановлено, що генералізовані і гостро прогресуючі форми туберкульозу розвиваються у осіб з послабленим імунітетом.

В епідеміологічних дослідженнях важливе місце займає вивчення сприйнятливості людини до туберкульозної інфекції. Найбільш небезпечно зараження туберкульозом у дитячому віці, особливо у ранньому дитячому віці, коли природна резистентність ще недосконала. Значний вплив на перебіг туберкульозу має наявність або відсутність набутого імунітету.

Про поширеність туберкульозу в країні або на якій-небудь території прийнято судити за епідеміологічними показниками:

1. Ризик інфікування населення вказує на ймовірність зараження МБТ на протязі року і характеризує інтенсивність розповсюдження туберкульозної інфекції серед населення в даний час і в даному регіоні. Цей показник розраховується за результатами двох туберкулінових

проб, зроблених в однієї і тієї ж людини з інтервалом в один рік, і виражається відсотковою кількістю осіб, первинно інфікованих МБТ на протязі року. За допомогою показника можна оцінити ефективність лікувально-протиепідеміологічних і профілактичних заходів у боротьбі з туберкульозом.

2. Показник інфікованості – це відсоткове відношення кількості осіб, що позитивно реагують на туберкулін, до кількості обстежених. Інфікованість людини виявляється за допомогою туберкулінової проби Манту з 2 ТО ППД-Л. Цей показник характеризує епідеміологічну ситуацію.

3. Показник захворюваності на туберкульоз визначається за числом вперше зареєстрованих хворих на протязі даного року на кожні 100 000 населення. Дозволяє судити про ступінь інформованості лікувально-профілактичних закладів і протитуберкульозних диспансерів про поширеність туберкульозу серед населення.

4. Показник хворобливості або чисельність хворих на активний туберкульоз легень обчислюється на 100 000 населення на кінець кожного року. Складається він з числа вперше виявлених хворих у даному році, а також усіх раніше зареєстрованих за попередні роки хворих з активністю туберкульозного процесу, що зберігається.

5. Показник смертності – число померлих від туберкульозу протягом року на кожні 100 000 населення та характеризує якість лікування і ефективність раннього виявлення і діагностики.

Таким чином, сукупність епідеміологічних показників дозволяє отримати уяву про поширеність туберкульозу, стан різних розділів протитуберкульозної роботи, оцінити закономірності, що визначають епідемічний процес як у цілому по країні, так і стосовно до різних її регіонів і територій.

В Україні ситуація з туберкульозу почала погіршуватись з 1990 року. З 1995 року в Україні зафіксовано епідемію туберкульозу. Щороку в усьому світі все більше людей помирає внаслідок цієї хвороби. Якщо система боротьби з туберкульозом у світі і надалі не буде поліпшена, то, за прогнозами фахівців, за період 2000-2020 рр. буде зареєстровано

майже 1 млрд. інфікованих; 200 млн. чоловік захворіють на туберкульоз і близько 40 млн. помруть від нього.

Найвищі показники захворюваності на всі форми туберкульозу зареєстровано в південно-східних регіонах України: Херсонській, Луганській, Миколаївській, Донецькій, Харківській і Запорізькій областях. До 70,0 % захворюваності припадає на соціально не захищені верстви населення, однак, інфекція не обходить стороною і верстви населення із середніми статками.

1.2. Етіологія туберкульозу

Збудником туберкульозу у людини є МБТ – грампозитивні кислотостійкі мікроорганізми. Роберт Кох 24 березня 1882 року на засіданні Берлінського фізіологічного товариства доповів про відкриття їм збудника туберкульозу. Мікроорганізм був названий *Mycobacterium tuberculosis* у 1886 р., коли Lehmann і Neumann виділили Рід *Mycobacterium* до родини *Mycobacteriaceae*. *M. tuberculosis* відноситься до порядку *Actinomycetales*, класу *Shisomycetus*. В літературі описано понад 250 видів мікобактерій, до цього роду також належать збудник лепри і велика група сапрофітів.

До родини *Mycobacteriaceae* входять нерухомі аеробні грампозитивні паличковидні бактерії. Іноді вони утворюють нитеподібні структури, що нагадують міцелій грибів. Це й послужило підставою для їх назви (грец. “myces” гриб і латин. “bacterium”, бактерія). Для бактерій характерно високий вміст ліпідів, фосфатидів і воску в клітинних стінках (до 60%), що визначає їх кислото-, спирто- і лужностійкість. Тому бактерії погано сприймають анілінові барвники і звичайні засоби пофарбування. Для фарбування використовують інтенсивні методи, звично Циля – Нільсена. Ростуть повільно і дуже повільно, сапрофітні види ростуть трохи швидше. Деякі види утворюють каротиноїдні недифундууючі у середовище пігменти.

При класифікації мікобактерій враховують патогенність для людини, здатність до пігментоутворення, швидкість росту і здатність синтезувати нікотинову кислоту (ніациновий тест).

За патогенністю рід мікобактерій включає облигатних паразитів, сапрофітів і умовно-патогенних мікробів. До патогенних мікобактерій відносяться *M. tuberculosis complex* і *M. leprae*. Сапрофітні і умовно-потенційні мікобактерії, які належать до групи нетуберкульозних мікобактерій, вільно живуть в навколишньому середовищі і джерелом їх виявлення служить ґрунт, вода, рослини та інші об'єкти.

За швидкістю росту виділяють повільно зростаючі (дають видимий ріст через 4-7 діб), швидко зростаючі (ріст спостерігають через 7-14 діб) і види, що не ростуть на штучних середовищах (*M. leprae*).

За здатністю утворювати пігменти виділяють фотохромогенні (пігмент утворюють на світлі), скотохромогенні (утворюють пігмент у темряві) і нефотохромогенні (не утворюють пігмент) види.

До *M. tuberculosis complex* входять наступні види: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* і *M. canetti*. *M. bovis* отримали свою назву як збудник бичачого типу в 1896. Бактерії Calmette-Guerin (BCG), які використовуються у всьому світі як вакцина проти туберкульозу, за своїм походженням являються аттенуованим штаммом *M. bovis*. *M. africanum* займають проміжне місце між *M. tuberculosis* і *M. bovis* і виділення її в самостійний вид є штучним. *M. microti* були виділені від мишей-польовок у 1930 р., за фенотипічними властивостями також розташовується між *M. tuberculosis* і *M. bovis*.

Mycobacterium tuberculosis – це збудник туберкульозу у людини та тварин, уражаючи систему органів дихання та інших органів при позалегеневій локалізації. В етіології мікобактеріальних захворювань людини *M. tuberculosis* займають першу позицію з частотою близько 99%. У ряді випадків захворювання може бути викликане іншими видами збудників туберкульозу – бичачим (*M. bovis*), що вражає як велику рогату худобу, так і людину, і проміжним видом (*M. africanum*).

Відмінною властивістю *M. tuberculosis* є їх здатність до синтезу значної кількості нікотинової кислоти (ніацину). Ніациновий тест – це важливий метод диференціровки мікобактерій.

Мікобактерії туберкульозу є типовими представниками роду мікобактерій. У пофарбованих препаратах вони являють собою тонкі,

злегка вигнуті, гомогенні або зернисті палички довжиною від 0,8 до 3-5 мкм і шириною від 0,3 до 0,5 мкм.

Збудник відноситься до числа облигатних аеробів, факультативних внутрішньоклітинних паразитів, що здатні розмножуватися як у макрофагах, так і позаклітинно. Розмножуються мікобактерії дуже повільно – один поділ клітини відбувається за 14-18 годин.

Основними властивостями, що характеризують мікобактерії, є патогенність, вірулентність, імуногенність.

Патогенність – це відова властивість мікобактерій, що виявляється можливістю викликати захворювання. Головним фактором патогенності є токсичний гліколіпід – корд-фактор, що зумовлює токсичну дію на тканини і захищає мікобактерії від фагоцитозу. Кислотостійкі сапрофіти корд-фактор не утворюють.

Вірулентність – ступінь патогенності, можливість росту і розмноження мікобактерій у певному макроорганізмі та здатність викликати специфічні патологічні зміни в органах. Вірулентним вважають штам мікобактерій, якій у дозі 0,1-0,01 мг викликає захворювання на туберкульоз, а через 2 місяці смерть морської свинки масою 250-300 г. Вірулентність не є незмінною властивістю мікобактерій. До важливого диференційного признаку вірулентності належить корд-фактор, який виявляють у жидких середовищах. Наявність корд-фактора обумовлює зближення бактеріальних клітин у мікроколоніях і їх ріст у вигляді серпантиноподібних кос. Крім того, корд-фактор відіграє роль в фагоцитарних реакціях, сприяючи їх незавершеному характеру, пошкоджує мембрани мітохондрій і блокує фагосома-лизосомальне зливання. Корд-фактор гальмує міграцію поліморфно-ядерних лімфоцитів, що сприяє слабкій виразності запальної відповіді.

Імуногенність – властивість мікобактерій, внаслідок взаємодії з факторами клітинного і гуморального імунітету, створювати протитуберкульозний імунітет. Імуногенність мікобактерій обумовлена переважно антигенними комплексами, що містяться в оболонках мікобактеріальних клітин, а також термолабільною фракцією рибосом.

Збудник туберкульозу має значний поліморфізм, що проявляється утворенням різноманітних форм: нитцеподібні, актиномікотичні, зернисті, коккоподібні, кислотостійкі, що фільтруються й інші форми. Різноманіття форм мікробу вказує на його адаптаційну пластичність.

Мінливість мікобактерій – це властивість їх набувати нових або/і втрачати старі ознаки. У зв'язку з тим що у мікобактерій туберкульозу короткий період генерації, висока частота мутацій і рекомбінацій, обміну генетичною інформацією, мінливість у них вельми висока й часта.

Геном *M. tuberculosis* був розшифрований і опублікований 8 червня 1998 р. Він включає 4 411 529 основ і майже 9000 генетичних локусів. Кількість гуанінцитозинових основ, які розподіляються на спіралі дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), становить 65,5 %. Геном містить багато вставних послідовностей (IS – Insertion sequens), мультигенних родин, ампліфікованих (подвоєних) місць власного обміну речовин.

Розрізняють фенотипічну й генотипічну мінливість. Фенотипічну мутацію називають ще модифікаційною, якій властива висока частота змін та їх часта реверсія у вихідну форму, адаптація до змін зовнішнього середовища, відсутність змін генетичному коді. Вона спадково не передається. Генотипічна мутація настає внаслідок мутацій та рекомбінацій.

Мутації – це стабільні успадковані зміни в нуклеотидному і складі генома мікобактерії, включаючи плазміди. Вони бувають спонтанні та індуковані. Спонтанні мутації виникають зі специфічною для даного гена швидкістю. Більшість із них є наслідком помилок у реплікації та репарації ДНК. Індуковані мутації можливі внаслідок впливу мутагенів (ультрафіолетова та іонізуюча радіація, хімічні речовини тощо). Мутації часто призводять до появи у фенотипі нової або втрати старої ознаки (порівняно з батьківською формою).

Одним із видів мінливості мікобактерій туберкульозу є утворення ними фільтрівних форм. Це дуже дрібні, невидимі під час звичайної мікроскопії форми, що мають дуже слабку вірулентність. Їх можна виявити лише у разі реверсії, використовуючи для цього повторні пасажі на

морських свинках. У цих випадках іноді виявляють кислотостійкі палички з дуже низькою вірулентністю. Фільтрівні форми – це дрібні фрагменти мікобактерій туберкульозу, що утворюються в несприятливих умовах існування і здатні до реверсії. Природу цих форм, їхню структуру, а також значення в патогенезі туберкульозу дотепер остаточно не встановлено.

L-форми мікобактерій туберкульозу вперше виділив й описав в 1945 р. Alexander-Jackson. L-форми мають або дефекти, або відсутність клітинної стінки. Для них характерна різко змінена морфологія бактеріальної клітини і знижений метаболізм. Вони мають низьку вірулентність і швидко руйнуються в зовнішньому середовищі. Через відсутність або ушкодження оболонки мікобактерій туберкульозу L-форми фарбують звичайними барвниками, тому їх не вдається виявити бактеріоскопічно в мазках. Перетворення мікобактерій туберкульозу в L-форми відбувається під дією протитуберкульозних препаратів, під впливом захисних сил макроорганізму, інших факторів.

L-форми мікобактерій туберкульозу можуть бути в макроорганізмі в стабільному і нестабільному стані, тобто реверсувати у вихідний мікробний вид із відновленням вірулентності. Вірулентні властивості стабільних L-форм мікобактерій різко знижені порівняно з вірулентністю нестабільних форм.

Нестабільні L-форми мікобактерій туберкульозу спричинюють у морських свинок генералізований туберкульоз, а стабільні L-форми зумовлюють лише морфологічні зміни, близькі до вакцинного процесу. Стабільні L-форми мікобактерій переважно містяться у неактивних туберкульозних вогнищах. Ці вогнища сприяють виникненню у здорових інфікованих людей протитуберкульозного нестерильного імунітету. Присутність в організмі людини мікобактерій туберкульозу у вигляді L-форм пояснює латентний перебіг хвороби. L-трансформація мікобактерій туберкульозу, як і їх патогенетичне та епідеміологічне значення, вивчені ще недостатньо.

Суттєве значення має властивість мікобактерій пристосовуватись до протитуберкульозних препаратів. Лікарську стійкість мікобактерій туберкульозу варто розглядати як одну з форм їх мінливості. Остання може відбуватися за такою схемою. У присутності антимікобактеріального

препарату значна кількість мікобактеріальних клітин може зазнати змін, що призведе до розмноження популяції хіміорезистентних мікроорганізмів.

Лікарська стійкість у різних штамів мікобактерій не постійна, а коливається в широких межах. В основі виникнення лікарської стійкості лежить спонтанна мутація. Унаслідок спонтанної мутації можливі зміни в морфології колоній штаму мікобактерій. Розрізняють первинну та вторинну лікарську стійкість мікобактерій. Первинна лікарська стійкість мікобактерій визначається у осіб, що раніше на туберкульоз не хворіли і протитуберкульозними препаратами не лікувались. Вторинна лікарська стійкість мікобактерій розвивається у хворих на туберкульоз в процесі хіміотерапії та пов'язана з порушеннями режимів лікування.

Мікобактерія являє собою досить складне утворення. До складу мікобактерії входять вода (майже на 86 %), білки, переважно туберкулопротеїни (7-11 %), вуглеводи (1,5-6 %), ліпіди (1,5-6 %) і мінеральних солей (2,5 %). Вхідні до складу збудника компоненти є носіями антигенних властивостей мікроба, його кислотостійкості, вірулентності й інших проявів.

Атипові мікобактерії. За класифікацією Е.Н.Руньон (1959) атипові мікобактерії поділено на чотири групи в залежності від швидкості росту і пігментоутворення.

I група – фотохромогенні мікобактерії. Вони утворюють велику гомогенну групу із спільними бактеріологічними та серологічними властивостями. Морфологічно вони майже не відрізняються від мікобактерій туберкульозу, можливо, трохи довші від них, проте ростуть швидше. За тривалого перебування на світлі колонії фотохромогенних мікобактерій набувають жовтогарячого і навіть оранжево-червоного забарвлення. До цієї групи належать *M. kansasii* і *M. marinum*. Їх виділяють від людей з ураженнями легенів, які дуже схожі на туберкульоз. Джерелом інфекції може бути велика рогата худоба і молочні продукти.

II група – скотохромогенні мікобактерії. Ця група мікобактерій поліморфніша, ніж мікобактерії туберкульозу. Скотохромогенні мікобактерії під час вирощування в темряві утворюють жовто-оранжевий пігмент. На твердих живильних середовищах колонії майже завжди

гладенькі, блискучі, мають вигляд заокруглених бляшок, проте інколи спостерігають і шорсткуваті колонії. До названої групи відносять *M. aqua*, *M. flavescens*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* і *M. paraffnicum*. Патогенність для людини і лабораторних тварин цих мікобактерій незначна, хоча вони можуть спричиняти лімфаденіти у дітей. Їх виділяють із забруднених водоймищ і ґрунту.

III група – нехромогенні мікобактерії – дуже гетерогенна. Культури нехромогенних мікобактерій не продукують пігменту або утворюють його в дуже незначній кількості. Морфологічно мікобактерії III групи поліморфні. Видимий ріст культури виявляється вже за 5-10 діб. Представниками цієї групи є *M. xenopi*, *M. avium*, *M. intracellulareae*, *M. gastri*, *M. haemophilum*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. triviale*, *M. ulcerans*. Нехромогенні мікобактерії патогенні для птахів, менш патогенні для великої рогатої худоби, свіней, овець, собак. Трапляються у ґрунті, воді, їх виділяють хворі тварини (свіні, вівці).

IV група - мікобактерії, що швидко ростуть на поживних середовищах. Колонії таких мікобактерій на живильних середовищах виростають вже на 2-у – 3-тю добу як за температури 37 °С, так і за кімнатної. Включають скотохромогенні та фотохромогенні штами. Морфологічно види IV групи поліморфні. Часто вони короткі, товсті, мають овоїдну або веретеноподібну чи гіллясту форми. При забарвленні таких мікобактерій за методом Ціля-Нільсена частина мікробних клітин може частково або повністю втрачати кислото- і спиртостійкість. Група швидкорослих мікобактерій включає *M. marianum*, *M. borstelense*, *M. phlei*, *M. vaccae*, *M. diernhoferi*, *M. smegmatis*, *M. thamnopheos*, *M. flavescens*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. chelonae*. Мікобактерії цієї групи рідко виділяють із патологічного матеріалу хворих.

Захворювання, що викликають атипіві штами мікобактерій туберкульозу, називають мікобактеріозами. Мікобактеріози найчастіше виникають на тлі імунодефіцитних станів. За клінічним перебігом мікобактеріоз нагадує туберкульоз, швидко прогресує, інколи супроводжується кровохарканням.

Розрізняють три типи мікобактеріозу, залежно від виду мікобактерій та імунного статусу організму:

а) Генералізована інфекція з розвитком видимих неозброєним оком патологічних змін, що зовнішньо нагадують туберкульоз, але гістологічно дещо відрізняються. У легенях виявляють дифузні інтерстиціальні зміни без гранульом й деструкцій. Основними ознаками є підвищення температури тіла, двобічна дисемінація у середніх і нижніх відділах легень, анемія, нейтропенія, абдомінальний біль і хронічна діарея. Діагноз підтверджується знаходженням мікобактерій в харкотинні, калі чи біопсією. Ефективними для лікування є етамбутол, рифампіцин, циклосерин, канаміцин, стрептоміцин. Проте, ефективність лікування низька, смертність досягає 20 %.

б) Локалізована інфекція – характеризується наявністю макро- та мікроскопічних уражень, що визначаються у певних ділянках тіла.

в) Інфекція, що перебігає без розвитку видимих уражень, при цьому збудник знаходиться у лімфатичних вузлах.

1.3. Патогенез туберкульозу

Зазвичай, передача туберкульозної інфекції відбувається повітряно-крапельним і повітряно-пилевим шляхом, інші шляхи зараження (аліментарний, внутрішньоутробний, контактний) мають значно менше значення у розповсюдженні інфекції. В залежності від стану неспецифічних і специфічних захисних систем організму, масивності контакту з мікобактеріями туберкульозу, для зараження здорової людини потрібен переважно тривалий контакт із хворим-бактеріовиділювачем. В літературі існують дані про те, що люди, які перебувають в контакті з хворими-бактеріовиділювачами на протязі 8 годин протягом 6 місяців мають 50 % більше ризик зараження. Такий же ризик мають люди, що контактують із хворим-бактеріовиділювачем 24 години на добу протягом 2 місяців (домашні контакти). Проте, контакт з хворими, які одержують адекватну протитуберкульозну хіміотерапію протягом хоча б 2 тижнів, значно знижує ризик інфікування.

Найбільш активними джерелами бактерій є хворі із супутніми захворюваннями легенів, що супроводжуються кашлем. Аерозольна суспензія слини й мокротиння, що містить МБТ, перебуває в повітрі протягом тривалого часу.

При наявності факторів (паління, тривалий контакт з забрудненим атмосферним повітрям, хронічні захворювання бронхо-легеневої системи, недостатній розвиток захисних систем у дітей або їх дегенеративні зміни у осіб похилого віку тощо), що знижують неспецифічні захисні механізми (мукоциліарний кліренс, сурфактантна система, місцеві імуноглобуліни, фактори компліменту, лізоцим тощо), МБТ швидко досягають легенів, де й відбувається подальше їхнє розмноження.

При просякненні МБТ через ушкоджену альвеолярну стінку – ворота інфекції – спрацьовують механізми місцевого імунітету. Першою захисною реакцією на проникнення збудника у незаражений раніше туберкульозом організм є фагоцитоз, ефективність якого залежить від ряду факторів – статі, віку, спадкової резистентності, індивідуальних факторів ризику чи схильності до нього.

Головну роль у долі туберкульозної інфекції відіграє стан імунітету, як уродженого, так і набутого. Локальні зміни в місці проникнення мікобактерій пов'язані, насамперед, з реакцією полінуклеарних клітин, які в наступному змінюються більш вдосконаленою формою захисту – реакцією макрофагів, що здійснюють фагоцитоз і руйнування збудника. Процес фагоцитозу і лізису мікобактерій перебуває під контролем Т-лімфоцитів і виділених ними медіаторів. Крім того, активна участь в інфекційному процесі належить речовинам, що вивільнюються при руйнуванні мікобактерій. Найбільш активно впливають на організм протеїни і нуклеопроїди, полісахариди й, особливо, ліпіди. Макрофаги, що фагоцитували МБТ, виділяють у позаклітинний простір фрагменти зруйнованих мікробних тіл, протеолітичні ферменти й медіатори, які активують міграцію нових макрофагів до місця локалізації мікобактерій. Активовані, внаслідок успішно завершеного фагоцитозу МБТ, макрофаги продукують шкірно-реактивний фактор, що викликає запальну реакцію і підвищення судинної проникливості, він обумовлює розвиток гіперчутливості сповільненого типу і позитивної туберкулінової реакції.

Проте, при масивній мікобактеріальній інфекції, недостатності макрофагів, при попередньому контакті МБТ з поліморфноядерними

лейкоцитами макрофаги не знищують усі МБТ – відбувається незавершений фагоцитоз. Не зруйновані макрофагами МБТ можуть в них тривало зберігатися, при цьому встановлюється рівновага між станом імунної системи й популяцією мікобактерій в організмі, що може тривати роками, і інфекція в організмі не розповсюджується. При зменшенні захисних можливостей імунної системи мікобактерії можуть почати розмножуватись усередині макрофагів, що призводить до утворення первинного туберкульозного вогнища. При інтенсивному розмноженні МБТ виділяється значна кількість токсичних речовин з появою ексудативного компоненту запалення з розвитком казеозного некрозу і його розрідження. У процесі розрідження казеозних мас мікобактерії отримують можливість для бурхливого позаклітинного розмноження, що призводить до пригнічення ГЧСТ, імунологічної активності Т-хелперів, лімфопенії й анергії, що обумовлюють прогресування туберкульозного процесу з розвитком ексудативно-некротичної реакції. При відносно невеликій бактеріальній популяції в умовах ГЧСТ і більш ефективному фагоцитозі відзначається інша тканинна реакція – утворення туберкульозної гранульоми і формування туберкульозних вогнищ.

Реактивність організму визначає різноманітність клініко-морфологічних проявів туберкульозу.

1.4. Контрольні питання

1. Скільки нових випадків активного туберкульозу реєструється у світі щорічно, яка смертність від туберкульозу у світі?
2. Яка загальна кількість хворих на активний туберкульоз у світі, яка кількість хворих є бактеріовиділювачами?
3. У яких регіонах світу зафіксовано епідемію туберкульозу?
4. Яку кількість людей може заразити один хворий-бактеріовиділювач?
5. Яка загальна кількість хворих на активний туберкульоз в Україні, яка кількість хворих є бактеріовиділювачами?
6. Які шляхи передачі туберкульозної інфекції існують?

7. На скільки більший ризик зараження мають особи, які перебувають в контактi з бактеріовиділювачами?
8. Які захисні механізми спрацьовують на рівні бронхів і альвеол?
9. Яка перша захисна реакція на проникнення МБТ у незаражений раніше туберкульозом організм? Як вона відбувається?
10. В чому полягає феномен незавершеного фагоцитозу? Які його причини?
11. Які тканинні реакції спостерігаються в процесі розвитку первинного туберкульозного вогнища?

2. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД

До інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-інфікованих) належать особи, в яких, незалежно від клінічних проявів хвороби, під час лабораторного дослідження встановлено ознаки вірусу імунодефіциту людини. ВІЛ-інфекція – хвороба, що розвивається внаслідок тривалої персистенції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у лімфоцитах, макрофагах та клітинах нервової тканини, і характеризується повільно прогресуючою дисфункцією імунної системи. Синдром набутого імунного дефіциту (СНІД) – кінцева стадія ВІЛ-інфекції, перебігає з ураженням імунної та нервової систем і проявляється розвитком тяжких супутніх вірусних, бактеріальних, паразитарних уражень і/або злоякісних новоутворень, що призводять до смерті хворого. Збудник ВІЛ-інфекції/СНІД у – вірус імунодефіциту людини, який відкрито в 1983 р. Він належить до родини ретровірусів (Retroviridae), роду лентівірусів (Lentivirus). Виділяють два типи вірусу, які відрізняються структурою генома та серологічними характеристиками: ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

Зараження вірусом відбувається при потраплянні ВІЛ в організм людини і запуску патогенетичних механізмів на клітинному рівні. Після зараження ВІЛ у 30-90 % інфікованих через 2-3 тижні розвивається клініка гострої інфекції.

2.1. Епідеміологія ВІЛ-інфекції/СНІДу

За даними ВООЗ, за два десятиліття після виявлення збудника і ідентифікації захворювання, інфікованість ВІЛ і захворюваність на СНІД набули масштаби пандемії – в 2000 році кількість ВІЛ-інфікованих осіб у світі досягло 36,1 млн. чоловік, а від СНІДу вмерло 21,8 млн. чоловік, а в 2006 році у світі зареєстровано вже 45 млн. ВІЛ-інфікованих.

За даними Об'єднаної Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) і ВООЗ, в 2007 р. визначалось 150 000 людей вперше інфікованих ВІЛ. Загальна кількість осіб, що живуть з ВІЛ у Східній і Центральній Азії, склала 1,6 млн. чоловік, що представляє собою зріст на 150 % в порівнянні з 2001 роком. Майже 90 % вперше

діагностованих випадків ВІЛ у Європі у 2006 році зафіксовано у двох країнах - Російській Федерації (66 %) та Україні (21 %). Також визначається зріст кількості вперше зареєстрованих випадків ВІЛ і в інших країнах – Азербайджані, Грузії, Казахстані, Киргизстані, Республіці Молдова, Таджикистані і Узбекистані (де на сьогодні відзначається сама велика епідемія в Центральній Азії). Майже дві третини (62 %) від загальної кількості нових випадків ВІЛ, зареєстрованих у Східній Європі і Центральній Азії в 2006 р., відбулося внаслідок споживання ін'єкційних наркотиків, а більше однієї третини (37 %) – в результаті незахищеного полового акту між партнерами.

Поширеність ВІЛ-інфекції серед дорослого населення в Україні складає 1,63 %. Перші випадки безсимптомного носіння ВІЛ-інфекції зареєстровані в Україні в 1987 році. З 1987 по 2008 рр. кількість ВІЛ-інфікованих зростає в десятки тисяч разів, а кількість випадків СНІДу – в тисячу. За кількістю ВІЛ-інфікованих Україна займає 32 місце в переліку 50 країн миру з найбільшим поширенням ВІЛ-інфекції й перше місце в Європі – в 2006 році офіційно було зареєстровано більше 87 тис. ВІЛ-інфікованих і більше 12 тис. хворих на СНІД. За 1987-2007 роки кількість вперше виявлених ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД збільшилась і у 2007 році досягла майже 180 на 100 тис. населення. Епідемія ВІЛ-інфекції продовжує розвиватися, збільшуючи ряди вперше інфікованих. Така картина підкреслює необхідність прийняття більше рішучих і комплексних відповідних мір, як у сфері профілактики, так і наданні допомоги і лікування людям, що живуть із ВІЛ. За оцінками Українського національного центру боротьби і профілактики СНІДу в Україні 7 657 пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, одержували антиретровірусну терапію (АРТ) в 2007 р. Дані свідчать про необхідність збільшити охоплення антиретровірусним лікуванням в Україні для забезпечення універсального доступу до лікування всіх, хто в ньому потребує.

Результати аналізу даних епідмоніторингу захворювання свідчать про те, що розвиток епідемії ВІЛ/СНІДу досяг концентрованої стадії, яка характеризується якісними змінами показників епідемічного процесу:

- поширення епідемії серед груп ризику населення;
- з 1996 р. захворюваність на ВІЛ-інфекцію набула характеру

- епідемічного спалаху;
- в епідемічному процесі задіяні переважно молоді люди віком 18-39 років, але випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію реєструються практично у всіх вікових групах;
 - зростання питомої ваги статевого і вертикального шляхів передачі ВІЛ та зниження виявлення ВІЛ-позитивних серед споживачів ін'єкційних наркотиків;
 - збільшення з року в рік числа інфікованих ВІЛ жінок. Співвідношення чоловіків і жінок серед ВІЛ-інфікованих складає 1,2:1 і як наслідок:
 - зростання числа дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями;
 - зростання числа сімейних вогнищ з 2-3 випадками ВІЛ-інфекції;
 - поступове втягнення в епідпроцес осіб, яких неможливо віднести до уразливих груп інфікування щодо ВІЛ-інфекції;
 - переміщення епіцентру епідемії з великих міст у сільські райони.

2.2. Імунопатогенез ВІЛ-інфекції

ВІЛ-інфекція призводить до руйнування клітинного імунітету й імунодепресії. Вірус імунодефіциту людини вражає CD_4+ Т-лімфоцити – хелпери-індуктори, що призводить до значного зменшення їх кількості в організмі, а також пригнічує функціональну активність цих клітин. У хворих на СНІД спостерігається 8-10 кратне зменшення абсолютної кількості циркулюючих у крові хелперних клітин (у нормі – 60-80 %). CD_8+ Т-лімфоцити (супресори-кілери) не підпадають вражаючої дії ВІЛ. Відзначається їх нормальна кількість у хворих на СНІД і навіть деяке підвищення абсолютної кількості активованих і ареакивних CD_8+ Т-лімфоцитів у хворих з лімфаденопатією.

Співвідношення Тх/Тс зменшується до 0,2-0,5 при нормі 1,9-2,4. Зменшення кількості CD_4+ Т-лімфоцити і співвідношення Тх/Тс є однією з патогномонічних ознак СНІДу. Так як CD_4+ Т-лімфоцити є регуляторними клітинами і відіграють важливу роль в розвитку імунної відповіді, зниження їх рівня може призводити до значних поламок в імунній системі. Розвиваються порушення всіх ланок імунної відповіді, в діяльності яких приймають участь CD_4+ Т-лімфоцити. Відбувається

інгібіція цитотоксичних Т-лімфоцитів, які вже не здатні до активності по відношенню до клітин-мішеней, що уражені вірусом. Порушується функція Т-супресорів, в результаті чого порушується їх регулюючий вплив на клітинний і гуморальний імунітет.

У всіх випадках при ВІЛ/СНІДі виявляється інволюція вілочкової залози з майже повним спустошенням лимфоїдних та епітеліоїдних елементів. Характерна деструкція й кальцифікація тілець віличкової залози, що є важливою патогенетичною ланкою захворювання.

Характерним для ВІЛ/СНІДу є неспецифічна поліклональна активація В-лімфоцитів, що призводить до підвищення вмісту IgG і IgA. В-лімфоцити виділяють значну кількість неспецифічних імуноглобулінів. У ВІЛ-інфікованих осіб відбувається спонтанна продукція В-лімфоцитами IgD і природних антитіл. Незважаючи на підвищення рівнів імуноглобулінів, абсолютна кількість В-лімфоцитів не збільшується, а їх функціональна активність знижується. Вони зберігають обмежену можливість продукувати специфічні антитіла у відповідь на чужорідні антигени й збудники інфекцій, при цьому уражається переважно первинна, а не вторинна імунна відповідь.

Аномальна відповідь В-лімфоцитів обумовлена підвищенням активності Т-супресорів або ураженням самих В-лімфоцитів. У хворих на СНІД відбувається постійна гіперактивація В-клітин, що призводить до виснаження пулу попередників антигенспецифічних В-лімфоцитів. Відзначається також пряма дія на В-лімфоцити поверхневих глікопротеїдів ВІЛ, що послаблює здатність антитілоутворення В-лімфоцитами на антигенне подразнення. Існує декілька факторів, які приймають участь у механізмах неспецифічної В-клітинної стимуляції при СНІДі – серед них тривала антигенна дія на імунну систему, включаючи її В-клітинну ланку, з боку активізованої опортуністичної мікрофлори, а також самого вірусу імунодефіциту людини, що персистує в організмі. Додатковим фактором стимуляції є дія вірусів звичайного герпесу, Епштейна-Барра, гепатиту В, цитомегаловірусу, які в значній кількості випадків супроводжують розвиток ВІЛ/СНІДу. Має місце і порушення деяких ланок імунної відповіді, що проявляється втратою здатності В-лімфоцитів своєчасно зупиняти процес

антитілоутворення.

З підвищеною продукцією неспецифічних імуноглобулінів пов'язан високий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК), що може підвищуватися у 10 разів у хворих на ВІЛ/СНІД. Відзначається й підвищена активація компліменту, яка під впливом ЦК може відігравати важливу роль у клінічних проявах захворювання.

Низький рівень і активність CD_4 +Т-лімфоцитів призводить до зниження продукції інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), порушується експресія на лімфоцитах рецептора до ІЛ-2 як у кількісному, так і у якісному відношенні. Це викликає порушення взаємодії лімфоцитів, що, в свою чергу, призводить до сповільнення росту зрілих Т-клітин.

Резервуаром ВІЛ можуть бути не лише CD_4 +Т-лімфоцити, а й інші клітини – макрофаги, тромбоцити, В-клітини, клітини ендотелію кровоносних і лімфатичних судин, епітеліальні клітини, гліальні клітини нервової тканини та нейрони, у яких також відзначається пригнічення функціональної активності. Встановлено зниження активності грануляційних клітин, що виробляють γ -інтерферон.

Дефіцит ІЛ-2, інтерферону та інших медіаторів імунної відповіді (цитокінів, лімфокінів, монокінів) призводить до зниження кількості й активності макрофагів, моноцитів і природних кілерних клітин. Інгібується як проліферативна активність, так і здатність до диференціації мононуклеарних клітин периферичної крові, лімфатичних залоз і кісткового мозку, активність поліморфноядерних клітин. Функціонально пригнічені макрофаги, в свою чергу, знижують продукцію інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), що активує Т-клітини. Продукція ІЛ-1 може не знижуватися, а навіть підвищуватися, проте його активність зменшується внаслідок дії особливими інгібіторами білкового походження, що виявляються у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД. Вважається, що ці інгібітори можуть знижувати проліферацію Т-лімфоцитів з розвитком дефіциту Т-хелперів.

У ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД порушуються майже всі ланки імунної відповіді, взаємодія між клітинами, що беруть участь у нормальному імунному процесі, причому недостатність окремих компонентів імунної системи може посилювати й підтримувати

розвиток порочного кола.

Взаємини між туберкульозом і ВІЛ на клітинному рівні представляються досить складними й недостатньо вивченими.

Вражений ВІЛ організм не здатен захищатися від банальної мікрофлори і елімінувати власні змінені клітини, що призводить до розвитку інфекційних хвороб та некерованому пухлинному росту.

2.3. Клінічні стадії та клінічні прояви ВІЛ-інфекції

За критеріями ВООЗ, СНІД у своїй еволюції проходить наступні стадії розвитку:

1. Початкова стадія ВІЛ-інфекції:

- стадія інкубації;
- стадія гострого захворювання;
- стадія безсимптомного носійства;
- стадія персистувальної генералізованої лімфаденопатії (ПГЛ).

2. Друга стадія СНІД-асоційованого комплексу – в основному це ВІЛ-інфекція, що проявляється двома ознаками: лімфаденопатією і змінами лабораторних показників.

3. Стадія розгорнутого СНІДа із трьома головними рисами – порушенням Т-клітинного імунітету, що супроводжують захворюваннями, включаючи туберкульоз, і саркому Капоши (злоякісна лімфома).

Для характеристики перебігу ВІЛ-інфекції застосовують такі маркери – кількість CD₄+Т-лімфоцитів в 1 мм³ крові та концентрацію вірусу.

У здорових осіб кількість CD₄+ Т-лімфоцитів в 1 мм³ крові може досягати 2 тисяч. У ВИЧ-інфікованих воно знижується, але може бути вище 500 в 1 мм³ крові, якщо здатність імунної системи у боротьбі з інфекцією не порушується, то стан хворого відносно задовільний. Вміст CD₄+Т-лімфоцитів нижче 200 в 1 мм³ крові – один з клінічних маркерів СНІДу.

«Вірусне навантаження», що визначається методом полімеразної ланцюгової реакції, від 500 до 30 тис. РНК-копій/мл відповідає ВІЛ-

асоційованому комплексу і кількість CD₄+Т-лімфоцитів складає від 300 до 900 клітин у 1 мм³ крові. При концентрації вірусу від 30 тис. до 100 тис. РНК-копій/мл відзначається зниження кількості CD₄+Т-лімфоцитів, з'являються скарги, спостерігається прогресування захворювання. А при «вірусному навантаженні» більш 100 тис. РНК-копій/мл кількість CD₄+Т-лімфоцитів знижується нижче 200 в 1 мм³ и виявляється клінічна картина СНІДу.

Початкова стадія (ВІЛ-інфікованість) – це безсимптомне вірусоносійство, коли при обстеженні виявляють ВІЛ(+)-реакцію, але люди клінічно ще здорові, ведуть активний спосіб життя і не пред'являють яких-небудь скарг (в 92 %) випадків. Цей період може тривати більше 5 років, оскільки клітинний імунітет у ВІЛ-інфікованих помірно порушений (кількість CD₄+лімфоцитів більше 200 в 1 мм³).

Друга стадія – це власно СНІД - це фінальна термінальна стадія ВІЛ-інфекції, що в 80-85% випадків проявляється пневмоцистною пневмонією, рідше – саркомою Капоши (8-32 %). По мірі зниження кількості CD₄+лімфоцитів у крові (до 200 в 1 мм³) поряд з легневими ураженнями (або замість них) все частіше починають виявлятися позалегеневі локалізації туберкульозу.

При СНІДі виявляється глибоке ураження імунної системи при вмісті CD₄+Т-лімфоцитів менше 200-100 в 1 мм³, що свідчить про зниження Т-клітинного імунітету, аж до його зникнення. Розвиваються найбільш тяжкі, гостро прогресуючі та розповсюджені процеси, такі як міліарний туберкульоз і менінгіт, для яких характерно різке зниження кількості CD₄+лімфоцитів до 100 в 1 мм³.

Нелікована ВІЛ-інфекція проходить такі стадії:

- зараження вірусом;
- гострий ретровірусний синдром;
- клінічне відновлення та сероконверсія;
- безсимптома хронічна ВІЛ-інфекція;
- симптоматична ВІЛ-інфекція/СНІД;
- смерть.

До СНІД-індикаторних захворювань відносять:

А. Опортуністичні інфекції:

1. Бактеріальні інфекції у дітей, молодших 13 років, множинні чи рецидивні.
 2. Кандидоз трахеї, бронхів або легень.
 3. Кандидоз стравоходу.
 4. Кокцидіомікоз поширений чи позалегеневий.
 5. Криптококоз позалегеневий.
 6. Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю понад місяць.
 7. Цитомегаловірусна інфекція у хворих віком понад один місяць, з ураженням внутрішніх органів, крім печінки, селезінки чи лімфатичних залоз.
 8. Цитомегаловірусний ретиніт із втратою зору.
 9. Герпетична інфекція з хронічними виразками, що не виліковуються протягом одного місяця, або з ушкодженням бронхів, легень, стравоходу в пацієнтів віком більше ніж 1 міс.
 10. Гістоплазмоз поширений або позалегеневий.
 11. Ізоспороз із діареєю понад один місяць.
 12. Інфекції, спричинені *M. kansasii*, поширені чи позалегеневі.
 13. Легеневий туберкульоз у дорослих або підлітків, старших 13 років.
 14. Позалегеневі форми туберкульозу.
 15. Інші захворювання, спричинені мікобактерією, крім *M. tuberculosis*, поширені або позалегеневі.
 16. Пневмонія, спричинена *P. carinii*.
 17. Повторні пневмонії.
 18. Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія.
 19. Сальмонельозна рецидивна септицемія (крім зумовленої *S. typhimurium*).
 20. Токсоплазмоз мозку у хворих віком понад 1 міс.
- Б. Інші хвороби:
21. Цервікальний інвазивний рак.
 22. Енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ.
 23. Саркома Капоші.
 24. Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія у дітей, молодших 13 років.
 25. Лімфома Беркітта.
 26. Лімфома іммунобластна.

27.Лімфома мозку (первинна).

28.Синдром виснаження, зумовлений ВІЛ (слім-хвороба, схуднення).

В. Індикаторні хвороби з недостатньою інформацією.

1. Опортуністичні інфекції невстановленої етіології.

2. Лімфома нез'ясованого походження.

Для діагностики ураження слизової оболонки рота у ВІЛ-інфікованих хворих прийнята робоча класифікація, затверджена в Лондоні, у вересні 1992 року. Всі поразки розділені на 3 групи:

Перша група - ураження, чітко пов'язані з ВІЛ-інфекцією. У цю групу включені наступні нозологічні форми:

- кандидози (еритематозні, псевдомембранозний, гіперпластичний);
- волосиста лейкоплакія;
- маргінальний гінгівіт ;
- виразково-некротичний гінгівіт;
- деструктивний пародонтит;
- саркома Капоші;
- Нон-Ходжкінская лімфома.

Друга група - ураження, менш чітко пов'язані з ВІЛ-інфекцією:

- бактеріальні інфекції;
- хвороби слинних залоз;
- вірусні інфекції;
- тромбоцитопенічна пурпура.

Третя група - ураження, які можуть бути при ВІЛ-інфекції, але не пов'язані з нею.

Клінічна картина хвороби, обумовленої ВІЛ, стає все складнішою. Окрім симптоматики, характерної для СНІДу, спостерігаються прояви інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами. За попередніми оцінками, СНІД щороку розвивається у 2-8 % інфікованих, і поки що цей показник не знижується.

Зараження ВІЛ може не супроводжуватися якими-небудь скаргами або клінічними симптомами протягом багатьох років. Проте згодом виникає важке загальне захворювання – СНІД. Для розмежування ВІЛ-інфікування від СНІДа в клінічній практиці прийняті певні параметри. Серед них виділяють обов'язкові клінічні ознаки

(зхуднення, лихоманка, діарея) і додаткові ознаки (генералізована лімфоаденопатія, повторні або хронічні дерматози, вірусні і грибкові інфекції). При наявності у пацієнта двох основних і хоча б однієї додаткової ознаки говорять уже не про ВІЛ-інфекцію, а про розвиток СНІДа.

Кількість CD₄+Т-лімфоцитів при ВІЛ/СНІДі варіює в широких межах. У здорових людей число CD₄+Т-лімфоцитів може досягати 2 тис. в 1 мм³ крові, у ВІЛ-інфікованих воно значно знижується, але може бути вище 500 в 1 мм³, якщо стан хворого залишається відносно задовільним і не порушується здатність імунної системи до боротьби з інфекцією. Кількість CD₄+Т-лімфоцитів менш 200 в 1 мм³ є одним із клінічних маркерів СНІДа. Кількість CD₄+Т-лімфоцитів – об'єктивний прогностичний критерій не тільки плин ВІЛ-інфекції, але й туберкульозу.

Звичайно за відсутності специфічного протівірусного лікування пацієнтів, весь ланцюг подій від зараження ВІЛ до смерті відтворюється десь за 10 років. Проте він може бути меншим або більш тривалим, що залежить від багатьох чинників. Одним з них є шлях зараження: так, при переливанні крові цей період скорочується до 7 років, у хворих на гемофілію він складає 10 років, у споживачів ін'єкційних наркотиків - до 12 років, у гомосексуальних чоловіків - 8-12 років. Доведено, що темпи прогресування ВІЛ-інфекції не залежать а ні від статі, а ні від раси або належності до груп ризику. Вважається, що коли первинна ВІЛ-інфекція має яскравий клінічний перебіг, слід очікувати більш швидкий перебіг захворювання. Важливе значення має вік зараження: якщо інфікування відбулося у віці 16-24 роки, розвиток СНІДу відбувається в середньому десь через 15 років після зараження, а у пацієнтів, які набули ВІЛ у віці 35 років і пізніше, на це потребується в середньому всього 6 років.

Суттєве значення для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції мають 2 лабораторних показника: рівень вірусного навантаження (тобто кількість копій ВІЛ в 1 мл крові) та вміст CD₄+Т-лімфоцитів. Вважається, що без лікування щорічно втрачається 50 клітин на рік, а середній рівень вірусного навантаження, навпаки, зростає на 30-50 тис.

Якщо ці цифри збільшуються, прогноз щодо швидкості розвитку СНІДу у даного пацієнта погіршується.

Відомі випадки дуже короткого проміжку часу, які проходять від виявлення антитіл до появи перших клінічних ознак СНІДу (декілька тижнів), але й існують випадки носійства, яке триває 15-17 років і довше – «тривалі непрогресори». Крім тривалої відсутності клінічної симптоматики (без будь-якого лікування) у цих людей кількість CD4+Т-лімфоцитів тримається на рівні 600 клітин в 1 мл понад 5 років, а вірусне навантаження не перевищує 5 тисяч копій ВІЛ в 1 мл. За даними багатьох дослідницьких центрів, на таких осіб серед усіх ВІЛ-позитивних припадає десь 4-7 %. Відомі прогнози, що у чоловіків-гомосексуалістів, які інфікувалися ВІЛ в молодому віці, клінічні ознаки хвороби можуть бути відсутніми протягом 20 та більше років.

Перебіг ВІЛ-інфекції розподіляють на ряд послідовних стадій:

- інфікування;
- первинна ВІЛ-інфекція (з клінічними ознаками, або без них);
- стадія сероконверсії (поява специфічних антивірусних антитіл);
- латентна стадія;
- стадія ранніх проявів ВІЛ-інфекції;
- синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Клінічні прояви захворювання безпосередньо залежать від стадії розвитку ВІЛ-інфекції і вмісту CD₄+Т-лімфоцитів.

На стадії інкубації, що триває від 3 тижнів до 3 місяців і більше, в період від моменту зараження до появи реакції організму у вигляді клінічних проявів «гострої інфекції» або вироблення антитіл, клінічні прояви захворювання відсутні, а антитіла ще не виявляються.

На стадії гострого захворювання, або первинних проявів, триває активна реплікація вірусу в організмі, що супроводжується виробленням антитіл і появою клінічної симптоматики. Є три варіанти перебігу цієї стадії: безсимптомний, гострої ВІЛ-інфекції без вторинних захворювань і гострої ВІЛ-інфекції із вторинними захворюваннями.

При безсимптомному варіанті перебігу будь-які клінічні прояви захворювання відсутні. Відповідь організму на зараження ВІЛ-інфекцією проявляється лише виробленням антитіл.

При варіанті перебігу у вигляді гострої ВІЛ-інфекції без вторинних захворювань відзначаються різноманітні клінічні прояви, здебільшого схожі на симптоми інших інфекцій: слабкість, лихоманка, болі у м'язах і суглобах, збільшенням лімфатичних залоз, фарингіт, можуть з'являтися висипки на шкірі та слизових оболонках, переважно на обличчі та тулубі, рідше на кінцівках, в тому числі на долонях та стопах, подекуди виникають виразки шкіри та слизових оболонок роту, нудота та блювота. Може відзначатися збільшення печінки, селезінки, поява діареї. У деяких випадках спостерігаються неврологічні порушення – від головних болів до зворотної енцефалопатії з втратою орієнтації, пам'яті і зрушеннями у свідомості. Іноді розвивається «асептичний менінгіт», що проявляється менінгіальним синдромом. Тому гостру ВІЛ-інфекцію іноді називають «мононуклеозоподібний синдром». У крові хворих з гострою ВІЛ-інфекцією можуть виявлятися широкоплазмені лімфоцити («мононуклеари»). Це ще більше підсилює подібність гострої ВІЛ-інфекції з інфекційним мононуклеозом. У цілому гостра клінічна інфекція відзначається в 50-90 % інфікованих осіб у перші 3 місяці після зараження.

При варіанті гострої ВІЛ-інфекції із вторинними захворюваннями на тлі тимчасового зниження CD₄+T-лімфоцитів і клінічних проявів гострої ВІЛ-інфекції додатково розвиваються вторинні захворювання – ангіна, бактеріальна пневмонія, кандидоз, герпесвірусна інфекція. Ці прояви короточасні та, як правило, добре піддаються лікуванню.

На сьогодні вважається, що виявлення пацієнтів саме на цій стадії має важливе значення, з огляду на те, що якщо відразу розпочати специфічне лікування (антиретровірусними препаратами), розвиток захворювання можна довгостроково контролювати. Зазвичай гостра ВІЛ-інфекція триває 1-4 тижні і супроводжується високими рівнями ВІЛ в крові, а зникання клінічних ознак хвороби йде паралельно із зменшенням вірусного навантаження, появою та зростанням вмісту специфічних противірусних антитіл та активністю кілерних клітин. Вважається, що наявність виразної клінічної симптоматики та її тривалість понад 2 тижні свідчать про прискорений (до 3-х років) розвиток СНІДу.

На стадії гострого захворювання відбувається сероконверсія – період ВІЛ-інфекції, який характеризується появою в крові антитіл до ВІЛ, що виявляються за допомогою стандартного тестування. Проміжок часу від зараження до появи антитіл називають "сліпим вікном" (наукова назва – сероконверсійне чи серонегативне вікно, від serum - сироватка, обумовлена тим, що обстеження сироватки в цей період даватиме негативний результат). В тих випадках, коли можна було точно встановити час зараження (наприклад, при переливанні інфікованої крові або в разі професійного зараження медпрацівника) появу антитіл зафіксовано за 3-12 тижнів. Вважається, що в 95 % випадків це відбувається протягом 6 місяців після зараження.

Стадії первинних проявів завершується ранньою фазою ВІЛ-інфекції. Цей період настає після появи антитіл і продовжується в середньому півроку. В цей час відбувається становлення рівноваги між ВІЛ та імунітетом, що супроводжується коливаннями вірусного навантаження та вмісту антитіл (аж до повного їх зникнення та наступної появи). Після цього періоду кількість копій ВІЛ та чисельність CD₄+T-клітин стабілізуються і протягом декількох наступних років за відсутності специфічного лікування їх коливання майже непомітне. Вважається, що нижчий рівень вірусного навантаження свідчить про кращий прогноз, вищий – про гірший. Раннє застосування антивірусних препаратів сприяє зменшенню вмісту ВІЛ аж до того рівня, який неможливо визначити існуючими нині лабораторними тестами.

Стадія безсимптомного носійства характеризується повільним прогресування імунodefіциту. Тривалість стадії безсимптомного носійства може варіювати від 2-3-х до 10 і більше років, у середньому – 6-7 років. В цій стадії захворювання пацієнти не мають ніяких скарг, і при їх обстеженні ніяких змін лікарями, як правило, не виявляється, за виключенням збільшення лімфозалоз. В пунктатах лімфозалоз виявляють високу концентрацію ВІЛ, як в клітинах, так і позаклітинно. Головним резервуаром вірусу в цій стадії виступає саме лімфоїдна тканина. По мірі прогресування захворювання клітини лімфозалоз руйнуються, що призводить до звільнення з них вірусу. В цей час швидкість його розмноження дуже висока, що супроводжується

щоденним знищенням до 10 млрд. CD₄+T-лімфоцитів. Але всі вони заміщаються новими клітинами. Щодоби оновлюється приблизно третина всієї популяції ВІЛ, який є в організмі людини, і приблизно 6-7 % CD₄+T-лімфоцитів (тобто їх повна заміна відбувається кожні півмісяця). Вміст CD₄+T-лімфоцитів на стадії безсимптомного носійства переважно більше 500 в 1 мм³.

Стадія персистувальної генералізованої лімфаденопатії відзначається подальшим прогресування імунодефіциту. Безсимптомне вірусоносійство переходить у фазу персистуючої генералізованої лімфаденопатії поступово. Після цього тривалість інфекційного процесу в середньому складає від 6 міс. до 5 років. Єдиним клінічним проявом цієї стадії є збільшення лімфатичних залоз (лімфаденопатія). Збільшення лімфозалоз може відзначатися й на більше пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, однак у стадію персистувальної генералізованої лімфаденопатії воно є єдиним клінічним проявом. Тривалість цієї стадії може варіювати від 2-3-х до 5 років. У цей період відзначається поступове зниження рівня CD₄+T-лімфоцитів до 200 в 1 мм³. Крім генералізованої лімфаденопатії, наприкінці цієї фази можуть спостерігатися збільшення печінки, селезінки та астеничний синдром.

Стадія ранніх клінічних проявів ВІЛ-інфекції – «стадія В». Найчастіше у цей період спостерігається втрата маси тіла менш 10% від вихідного, виникають кандидозний стоматит, волосиста лейкоплакія язика, оперізуючий лишай, дисплазія шийки матки, рецидувуюча герпетична інфекція та деякі інші захворювання. Перехід в стадію СНІДу супроводжується втратою ваги тіла більш 10 %, тривалими (понад 1 місяць) проносами та лихоманкою, появою поверхневих грибкових, вірусних або бактеріальних ушкоджень шкіри та слизових оболонок, неодноразово виникають фарингіти, тонзиліти, гайморити, синусіти.

Синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Цей період характеризується появою захворювань, які характерні для осіб з виразним імунодефіцитом - опортуністичними інфекціями, виникненням злоякісних пухлин, враженнями нервової системи. Серед СНІД-індикаторних захворювань найчастіше зустрічаються пневмоцистна

пневмонія, цитомегаловірусна інфекція, туберкульоз, саркома Капоші, дисемінована інфекція, хронічна герпетична інфекція, рецидивуючі бактеріальні пневмонії, ВІЛ-асоційована деменція, токсоплазмоз.

Термінальна стадія ВІЛ-інфекції. Цей діагноз виставляється тим пацієнтам, у яких число CD₄+Т-лімфоцитів знижується до рівня меншого 50 клітин у мм³. Практично всі хворі, що помирають від ускладнень, обумовлених ВІЛ-інфекцією, мають саме такий рівень іммунодефіциту. Тривалість їх життя, як правило, обмежена 12-18 місяцями. Подальше пригнічення імунної системи призводить до генералізованих вірусних, грибкових або бактеріальних інфекцій та злоякісного росту (серед пухлин найбільш типовими, крім саркоми Капоші, вважаються лімфоми), часто мають місце і різноманітні ураження центральної нервової системи. Крім цього, необхідно пам'ятати, що будь-які патогенні мікроорганізми викликають надзвичайно важкі клінічні стани.

СНІД-асоційованим інфекціям притаманні особливості перебігу:

- гострий перебіг з розвитком станів, небезпечних для життя;
- дисемінація збудника у різні органи і тканини;
- мала ефективність специфічній терапії, часті рецидиви, що притаманно пневмоцистозу, токсоплазмозу, кріптоспоридіозу, атипичним мікобактеріозам;
- слабка специфічна імунна відповідь на опортуністичний збудник.

Основним преморбідним фоном для СНІД-асоційованих інфекцій є дефіцит клітинного імунітету. Найбільш чутливими до послаблення імунного захисту організму є вірус оперізуючого лишая, кандиди, вірус Епштейна-Барр, мікобактерія туберкульозу.

За міжнародними стандартами, діагноз СНІДу виставляється усім особам, із СНІД-асоційованими захворюваннями (незалежно від вмісту CD₄+клітин), а також і тим хворим, які мають рівень Т-хелперів нижче 200/мкл, навіть при відсутності СНІД-індикаторних хвороб.

Отже, патологічний процес при ВІЛ-інфекції охоплює практично всі органи і систем людини, але основними вогнищами ураження виступають легені, шлунково-кишковий тракт і нервова система

Особливість клініки СНІДу у хворих на туберкульоз легенів полягає в незвичайно злоякісному, клінічно важкому перебігу хвороби, із блискавичним прогресуванням процесу в легенях, тенденцією до генералізації в інші органи і летальний результат (через 4-6, рідше 9-12 місяців). При цьому протитуберкульозне лікування, як правило, неефективне. Пояснюється це, очевидно, наявністю біологічного взаємозв'язку або асоціації між туберкульозом і СНІДом.

Приблизно в половині всіх випадків туберкульоз випереджає інші прояви СНІДу. По даними літератури, клінічні прояви різних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих виникають при різному ступені придушення імунітету. Туберкульоз відноситься до найбільш вірулентних інфекцій, що виникають раніше інших.

2.4. Класифікація ВІЛ-інфекції у дітей та клінічні прояви ТБ/ВІЛ у дітей

Виділяють три групи ВІЛ-інфікованих дітей:

1. діти, народжені від ВІЛ-інфікованих або хворих на СНІД матерів;
2. діти, інфіковані під час парентеральних маніпуляцій (ін'єкції, гемотрансфузії, медичні маніпуляції з порушенням цілісності шкіри та слизових оболонок);
3. діти і підлітки, інфіковані статевим шляхом та через використання ін'єкційних наркотиків.

Центром з контролю за інфекційними захворюваннями (CDC) в США розроблено у 1994 р. класифікацію, яка ґрунтується на клінічних симптомах та визначенні імунного статусу дитини за рівнем клітин CD₄⁺:

1. Імунологічна категорія N (без симптомів):
 - без імуносупресії – N1;
 - помірна імуносупресія – N2;
 - тяжка імуносупресія – N3.
2. Імунологічна категорія A (зі слабо вираженими симптомами):
 - без імуносупресії – A1;
 - помірна імуносупресія – A2;
3. Імунологічна категорія B (з помірними клінічними симптомами):

- без імуносупресії – В1;
- помірна імуносупресія – В2;

4. Імунологічна категорія С (симптоми СНІДу):

- без імуносупресії – С1;
- помірна імуносупресія – С2;
- тяжка імуносупресія – С3.

Клінічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей залежать від шляху інфікування, вікової реактивності, імунної відповіді. При трансплацентарному зараженні ВІЛ значно порушується фізичний розвиток плода, розвивається дизморфний синдром (ВІЛ-ембріопатія). У новонародженого клінічні прояви ВІЛ-інфекції проявляються у вигляді вираженої гіпотрофії або затримці внутрішньоутробного розвитку, мікроцефалією, черепно-лицьовим дизморфізмом. Дитина частіше народжується недоношеною, відстає у психомоторному розвитку.

У ВІЛ-інфікованих жінок діти частіше народжуються недоношеними і (або) із затримкою внутрішньоутробного розвитку, тобто з нижчою масою тіла, ніж у неінфікованих жінок. Причиною недоношеності та (або) затримки внутрішньоутробного розвитку у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, можуть бути, крім ВІЛ-інфекції, шкідливі звички, ускладнений перебіг вагітності та інші гострі чи хронічні інфекції під час вагітності.

У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, частіше можуть спостерігатися інші інфекції, зараження якими відбулося в перинатальний період (сифіліс, гепатити В, С, герпес-інфекція, цитомегаловірусна інфекція та інш.).

Частина перинатально інфікованих народжуються без виражених клінічних виявів хвороби. Далі інфекційний процес може розвиватися двома шляхами. Серед ВІЛ-інфікованих внаслідок перинатальної трансмісії від матерів у 14 % діагностують СНІД протягом першого року життя. Швидкий розвиток імуносупресії супроводжується приєднанням тяжкого бактеріального сепсису та пневмоцистної пневмонії, які є головними причинами смерті дітей на першому році життя. У частини дітей – клінічний перебіг поєднує рецидивну інфекційну патологію з ознаками

генералізованої лімфоїдної гіперплазії. ВІЛ-інфекція перебігає у них менш бурхливо, тривалість життя може досягати 6-10 років і більше.

Клінічною особливістю ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку є висока частота бактеріальних інфекцій.

Збільшення периферичних лімфатичних залоз є одним з ранніх симптомів ВІЛ-інфекції у дітей. Основними ознаками генералізованої лімфаденопатії при ВІЛ-інфекції є:

- збільшення одного чи більше периферичних лімфатичних залоз розміром до 0,5-1 см у двох групах чи білатерально в одній групі;
- лімфатичні залози безболісні при пальпації, не спаяні з навколишніми тканинами, шкіра над ними звичайного кольору і температури;
- збільшення лімфозалоз носить стійкий характер, триває 3 місяці та більше і не пов'язано з гострими запальними процесами.

Гепатолієнальний синдром – ранній симптом, що найчастіше спостерігається і безпосередньо пов'язаний з впливом ВІЛ-інфекції. Ознаками гепато- і спленомегалії при ВІЛ-інфекції є:

- збільшення печінки і селезінки протягом 3 місяців і більше;
- печінка і селезінка виступають з-під краю реберної дуги на 2-5 см;
- край печінки і селезінки еластичний, безболісний при пальпації;
- при біохімічних дослідженнях у ВІЛ-інфікованих часто відзначають значне збільшення показників тимолової проби, можливо, рівнів трансаміназ;
- наявність гіпербілірубінемії не характерна для ВІЛ-інфекції і свідчить скоріше про наявність гепатиту.

У дітей з ВІЛ-інфекцією реєструють гострі гепатити, спричинені вірусами гепатиту.

Порушення збільшення маси тіла та зниження темпів росту при ВІЛ-інфекції пов'язано з частими інфекційними захворюваннями, з підвищеними енергетичними витратами організму, порушенням всмоктування живильних речовин у кишках (синдром мальабсорбції), з різними соціальними причинами.

Синдром виснаження (вастинг-синдром) при ВІЛ-інфекції належить до діагностичних критеріїв СНІДу і визначається як: втрата

більше 10 % маси тіла, підвищення температури тіла постійного чи інтермітуючого характеру протягом 30 днів і більше, хронічна діарея (дворазові та більше рідкі випорожнення) протягом 30 днів і більше.

Ураження шкіри часто спостерігають при ВІЛ-інфекції у дітей. Поряд з частими інфекційними ураженнями шкіри (грибковими, бактеріальними, вірусними) при ВІЛ-інфекції у дітей спостерігають себорейний чи атопічний дерматит, коросту, контагіозний моллюск, васкуліт, плямисто-папульозний висип.

Особливістю СНІДу в дітей є рецидивні паротити, яких не виявляють у дорослих. При пальпації слинні залози еластичні, безболісні, шкіра над ними незмінена. Рецидивні паротити часто поєднуються з лімфаденопатією та лімфоїдною інтерстиціальною пневмонією.

Ураження органів дихання при ВІЛ-інфекції у дітей може бути обумовлено бактеріальними збудниками, а також опортуністичними інфекціями. Опортуністичною інфекцією, що спостерігається найчастіше у дітей, є пневмоцистна пневмонія. Пневмоцистна пневмонія - це опортуністична інфекція, що спостерігається у 30 - 40 % дітей із клінічною маніфестацією ВІЛ-інфекції у віці між 3 і 6 міс. при швидкому прогресуванні захворювання, або старше 1 року при тяжкій імуносупресії ($CD4^+$ -Т-лімфоцити - менш ніж 15 %). Пневмоцистна пневмонія є СНІД-індикаторним захворюванням.

Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія / легенева лімфоїдна гіперплазія (ЛПП/ЛЛГ) – це специфічний для ВІЛ-інфекції у дітей стан. ЛПП/ЛЛГ діагностують у дітей віком від 1 року, частіше в 2,5 - 3 роки при повільному прогресуванні захворювання.

У дітей старшого віку, інфікованих шляхом гемотрансфузії, СНІД розвивається через 5-7 років. Пневмоцистна пневмонія діагностується рідко. Проте, часто спостерігаються такі вторинні інфекційні захворювання, як кандидозний стоматит, езофагіт, вторинні інфекційні захворювання ЦНС.

Ураження серцево-судинної системи, зокрема серцева недостатність, найчастіше спостерігається у ВІЛ-інфікованих дітей з клінічними проявами СНІДу і (або) важким ступенем

імуносупресії. Частими в дітей бувають кардіопатії та множинні артеріопатії.

Ураження травного тракту у ВІЛ-інфікованих дітей зустрічається дуже часто, що може бути обумовлено інфекціями, синдромом мальабсорбції, токсичним впливом лікарських препаратів. Клінічна симптоматика проявляється зниженням апетиту, нудотою і блюванням, хронічною діареєю тривалістю більше 1 місяця, збільшенням живота, обумовленим вздуттям кишок і збільшенням розмірів печінки і селезінки, випаданням прямої кишки.

Порушення функції нирок у ВІЛ-інфікованих дітей може бути обумовлено інфекційними захворюваннями, порушеннями водно-електролітного балансу, токсичним впливом лікарських препаратів, гострим тубулярним некрозом та інтерстиціальним нефритом. Клінічними ознаками нефропатії є: протеїнурія, нефротичний синдром, ниркова недостатність.

Ураження ЦНС зустрічається більш ніж у половини дітей у стадії СНІДу. Причинами ураження ЦНС є безпосередній вплив ВІЛ на клітини нервової системи, що розвивається, токсична дія опортуністичних інфекцій і пухлин, токсичний вплив медикаментів.

ВІЛ-енцефалопатія – СНІД-індикаторне захворювання, що виникає при безпосередньому впливі ВІЛ на клітини нервової системи. Прогресуюча енцефалопатія проявляється як мінімум, один з перерахованих нижче симптомів, що наявні протягом 2-х місяців і більше та не пов'язані з іншими захворюваннями, крім ВІЛ-інфекції. Симптомами ВІЛ-енцефалопатії є порушення уваги чи втрата навичок інтелектуальних функцій (виявляються при стандартному неврологічному обстеженні чи за допомогою нейрофізіологічних тестів), порушення росту головного мозку або набута мікроцефалія (визначається при вимірюванні окружності голови), атрофія головного мозку (виявляється при комп'ютерній чи магнітно-резонансній томографії), набуті симетричні рухові розлади – парези, патологічні рефлекси, атаксія й ін.

У більшості дітей при ВІЛ-інфекції відзначають зміни в загальному аналізі крові, які проявляються анемією, лейкопенією,

лімфопенією, тромбоцитопенією. Частота і важкість анемії у дітей прямо пропорційні стадії захворювання і ступеню імуносупресії. Часто спостерігаються зниження кількості лейкоцитів менш 3000 у 1 мкл крові та зниження кількості нейтрофільних гранулоцитів менше 1000 у 1 мкл у ВІЛ-інфікованих дітей, що не одержують АРТ. Лімфопенія характерна для більшості дітей у стадії СНІДу. При ВІЛ-інфекції спостерігається зниження кількості тромбоцитів менш ніж 100000 в 1 мкл крові.

Серед опортуністичних інфекцій у дітей найчастіше спостерігають пневмоцистну пневмонію, мікози (кандидоз, криптококоз, кокцидіоз), бактеріальні інфекції, у тому числі туберкульоз і атипові мікобактеріози, захворювання, обумовлені групою герпес-вірусів, паразитози (токсоплазмоз, криптоспоридіоз).

Для ВІЛ-інфікованих дітей характерні часті гострі респіраторні вірусні інфекції, важкі бактеріальні інфекції з тенденцією до затяжного, рецидивуючого перебігу і генералізації. Бактеріальні інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей перебігають важко, зі схильністю до рецидивування. Найчастіше спостерігають гнійний отит, синусит, менінгіт, пневмонію з абсцедуванням і захопленням плеври, гнійні ураження шкіри при супутній екземі, бактеріальні ураження суглобів, кісток, багаторазові епізоди бактеріального сепсису, діареї.

СНІД-індикаторними захворюваннями є серйозні бактеріальні інфекції, множинні чи рецидивуючі, не менше 2 разів за 2-річний період, підтвержені гемокультурою, у виді септицемії, пневмонії, менінгіту, остеомієліту, абсцесів різних органів і порожнин (крім отиту, поверхневого шкірно-слизового абсцесу, інфекції, обумовленої катетером у центральній вені).

Пухлинні процеси у ВІЛ-інфікованих дітей виникають рідко. Найбільший ризик виникнення новоутворень у III стадії захворювання (стадія СНІДу).

2.5. Контрольні питання

1. Які особи належать до ВІЛ-інфікованих?
2. Що таке ВІЛ-інфекція, СНІД?
3. Який мікроорганізм є збудником ВІЛ-інфекції, його характеристика?

4. Які якісні зміни показників епідемічного процесу ВІЛ/СНІДу відзначаються в Україні?
5. Яку дія ВІЛ спостерігається на CD₄⁺ та на CD₈⁺ Т-лімфоцити?
6. До яких ушкоджень розвитку імунної відповіді призводить зниження кількості і пригнічення функціональної активності CD₄⁺ Т-лімфоцитів?
7. Які зміни при ВІЛ/СНІДі відбуваються у тимусі?
8. Яку дія ВІЛ спостерігається на В-лімфоцити?
9. Які фактори приймають участь у механізмах неспецифічної В-клітинної стимуляції при СНІДі?
10. До яких змін у рівнях імуноглобулінів, ЦІК, медіаторів імунної відповіді призводить неспецифічна активація В-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції?
11. Які стадії ВІЛ/СНІДу за критеріями ВООЗ?
12. Які маркери застосовують для характеристики перебігу ВІЛ-інфекції? Які зміни цих маркерів відзначаються на різних стадіях ВІЛ/СНІДу?
13. Що таке «Початкова стадія (ВІЛ-інфікованість)», у чому вона проявляється?
14. Що таке «Друга стадія (власно СНІД)», у чому вона проявляється?
15. Які стадії проходить нелікована ВІЛ-інфекція?
16. Які опортуністичні інфекції спостерігаються при СНІДі?
17. Які інші хвороби спостерігаються при СНІДі?
18. Які індикаторні хвороби з недостатньою інформацією спостерігаються при СНІДі?
19. Які існують стадії розвитку ВІЛ-інфекції?
20. Які параметри прийняті в клінічній практиці для розмежування ВІЛ-інфікування від СНІДу?
21. Скільки триває стадія інкубації, які зміни на ній відбуваються?
22. Скільки триває стадія гострого захворювання, або первинних проявів, які варіанти перебігу вона має?
23. Які клінічні прояви відзначаються при безсимптомному варіанті перебігу стадії гострого захворювання, які зміни відбуваються?

24. Які клінічні прояви відзначаються при варіанті перебігу гострої ВІЛ-інфекції без вторинних захворювань стадії гострого захворювання, які зміни відбуваються?
25. Які клінічні прояви відзначаються при варіанті гострої ВІЛ-інфекції із вторинними захворюваннями стадії гострого захворювання, які зміни відбуваються?
26. Що таке сероконверсія, чим вона характеризується?
27. Що відбувається на ранній фазі ВІЛ-інфекції, скільки вона триває?
28. Чим характеризується стадія безсимптомного носійства, скільки вона триває?
29. Чим характеризується стадія персистуючої генералізованої лімфаденопатії, скільки вона триває?
30. Чим характеризується стадія ранніх клінічних проявів ВІЛ-інфекції, скільки вона триває?
31. Чим характеризується синдром набутого імунодефіциту (СНІД)?
32. Чим характеризується пізня або термінальна стадія ВІЛ-інфекції?
33. Які особливості перебігу СНІД-асоційованих інфекцій?
34. Які особливості мають діти, народжені від ВІЛ-інфікованих жінок?
35. Як перебігає ВІЛ-інфекція у перинатально інфікованих дітей?
36. У чому проявляється генералізованої лімфаденопатії у дітей при ВІЛ-інфекції?
37. У чому проявляється синдром виснаження у дітей при ВІЛ-інфекції?
38. Які опортуністичні інфекції найчастіше спостерігають у дітей при ВІЛ-інфекції?

3. ТБ/ВІЛ

Активний туберкульоз сам по собі викликає деяке зниження імунітету. В країнах, де епідемії ТБ/ВІЛ протікають незалежно одне від одного, туберкульоз не завжди є ознакою важкого ураження імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Це пояснюється тим, що зараження на туберкульоз може відбутися до зараженні ВІЛ-інфекцією або на її ранніх стадіях, тобто до розвитку тяжкого імунодефіциту. При активному туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зазвичай спостерігається загострення імунодефіциту, зумовленого ВІЛ-інфекцією, що полегшує розвиток інших опортуністичних інфекцій, в першу чергу, пневмоцистної пневмонії, кандидозного езофагіта і криптококкового менінгіту. Кожна із цих інфекцій може мати летальний результат. У цих випадках туберкульоз є непрямою причиною смерті.

Туберкульоз є безпосередньою причиною смерті до 30,0 % пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, а на стадіях СНІДу – у 90,0 % випадків є основною причиною смерті.

Це підкреслює необхідність раннього виявлення й лікування туберкульозу у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо у хворих з рівнем CD₄+Т-лімфоцитів, що вказує на важкий імунодефіцит.

За даними ВООЗ, починаючи з 2000 року туберкульоз є причиною смерті 1 мільйона ВІЛ-інфікованих щорічно. За даними статистики США, близько 100 тисяч ВІЛ-інфікованих є носіями МБТ. Туберкульоз – це перша інфекція, з якою доводиться зіштовхуватися ВІЛ-інфікованим. У майже 8 % таких пацієнтів щорічно розвивається активний туберкульоз.

3.1. Епідеміологія ТБ/ВІЛ

СНІД – це термінальна стадія захворювання, викликаного вірусами імунодефіциту людини. Найбільше часто клінічний прояв СНІД – інфекційні захворювання, викликані «опортуністичної» мікробною й грибовою флорою. Серед них туберкульоз і мікобактеріози, які найчастіше зумовлені *M. avium*, *M. intercellularae* і іншими «атиповими» мікобактеріями, служать характерними проявами в країнах, де широко розповсюджений туберкульоз і ВІЛ-інфекція.

Туберкульоз є однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в регіонах з його високою поширеністю. ВІЛ-інфекція різко підвищує кількість хворих на туберкульоз, що, підвищує ризик зараження туберкульозом від членів родини (найбільший ризик передачі туберкульозу спостерігається при побутових контактах, у домашніх господарствах, особливо це стосується дітей і ВІЛ-інфікованих партнерів) і в співтовариствах (виробничі контакти, тісні контакти у обмежених соціальних групах). Крім того, якщо пацієнти не забезпечені ефективною і безперервною протитуберкульозною терапією, це веде до підвищення поширення штамів *M. tuberculosis* з різним спектром стійкості до протитуберкульозних препаратів (ПТП).

Частий розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих вперше було відзначено в країнах Африки й серед наркоманів США. ВІЛ-інфекція – найбільш потужний із всіх відомих факторів, що підвищують ризик розвитку туберкульозу – щорічна ймовірність захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих становить 5-10 %, а серед населення в цілому – не більше 10 % протягом всього життя. У хворих з ВІЛ/СНІДом в сьогодення туберкульоз є найбільш частою супутньою інфекцією, і саме ВІЛ/СНІД став одним з факторів наростання епідемії туберкульозу у світі.

Поширення ВІЛ-інфекції призвело не тільки до збільшення кількості хворих на СНІД, але й до швидкого збільшення захворюваності на ТБ/ВІЛ не лише у країнах, що розвиваються, а також і в економічно високорозвинених країнах. Вперше за багато років зафіксоване збільшення захворюваності на туберкульоз внаслідок розповсюдження ВІЛ-інфекції. Встановлено, що ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих в 6 разів вище, ніж у тих, у кого ця інфекція відсутня. У США туберкульоз діагностований в 4 % ВІЛ-інфікованих осіб, що в багато разів перевищує захворюваність на туберкульоз серед усього населення; серед ВІЛ-інфікованих наркоманів туберкульоз виявлений в 24 %.

У країнах, що розвиваються, низький життєвий рівень і погані соціальні умови призводять до високого інфікування туберкульозом у

популяції. Зараження ВІЛ-інфекцією стимулює реактивацію старих залишкових посттуберкульозних змін і послаблення протитуберкульозного імунітету, тому, навіть невелике поширення ВІЛ-інфекції або СНІДу, може значно погіршити епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

Реактивація раніше існуючої латентної туберкульозної інфекції, як причина розвитку туберкульозу при ВІЛ-інфекції, в цих випадках підтверджується частим виявленням при розтинах трупів ВІЛ-інфікованих пацієнтів старих фіброзних або звапнених туберкульозних змін у легенях і у внутрішньогрудних лімфатичних залозах, які містять життєздатні МБТ, що послужили джерелом реактивації туберкульозу. У розвинених країнах з високим життєвим рівнем у населення відзначається низька інфікованість туберкульозом на тлі досить достатньої загальної імунологічної опірності організму. Більшість випадків туберкульозу в цих країнах у ВІЛ-інфікованих розвивається внаслідок екзогенного інфікування на тлі зниження клітинного імунітету, про що свідчить генетична ідентичність штамів мікобактерій туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, туберкульоз у яких виник в більш ніж 50 % випадків в умовах тісного сімейного і внутрішньолікарняного контакту.

Патоморфоз ТБ/ВІЛ в сучасних умовах:

- туберкульоз – це головна причина смертності серед ВІЛ-інфікованих людей;
- ВІЛ – єдиний наймогутніший фактор, що викличе спалах хвороби в людини, що інфікована туберкульозом;
- у ВІЛ-позитивної людини, інфікованої туберкульозом, можливість занедужати на туберкульоз в 30 разів вище, ніж у ВІЛ-негативної людини;
- відповідно до оцінок ВООЗ, до кінця цього століття, ВІЛ-інфекція стане причиною щорічного виникнення принаймні 1,4 млн. активних випадків туберкульозу додатково;
- на туберкульоз доводиться майже 1/3 смертельних випадків від СНІДу в усьому світі.

Розростання епідемії ВІЛ-інфекції позначається і на ситуації з полірезистентним туберкульозом, що також пов'язане з порушеннями протитуберкульозного імунітету. За даними літературних джерел, висока частота розвитку множинної лікарської резистентності мікобактерій туберкульозу прямо корелює з поширеністю ВІЛ-інфекції і СНІДу.

Туберкульоз і СНІД – розглядаються як закономірні супутники. Закономірність подібного сполучення пояснюється насамперед переважним поширенням обох цих захворювань серед – наркоманів, ув'язнених і мігрантів. Підвищеної небезпеки зараження тією й іншою інфекцією піддаються також медичні працівники й мешканці притулків.

Саме ВІЛ-інфекція стала одним з факторів зростання епідемії туберкульозу у світі. Показники захворюваності й смертності від туберкульозу особливо зросли в країнах, що розвиваються, де ВІЛ-інфекцію реєструють в 40-70 % всіх хворих на туберкульоз. Подібна ситуація була названа епідемією в епідемії.

Туберкульоз, як інфекційна хвороба, іде в ногу з ВІЛ, що різко пригнічує імунітет. Таке сполучення особливо актуально для України, де відзначаються як взаємне перехресне інфікування (50 % хворих ВІЛ/СНІДом є хворими на туберкульоз, як правило, у важкій формі), так і рекордно високі темпи поширення обох інфекцій (за останні 12 років захворюваність на туберкульоз офіційно зросла в 3 рази, а ВІЛ/СНІДом – в 20 разів).

Основним захистом від обох інфекцій – є самоконтроль, тестування, відповідальність за себе й оточуючих людей. В Україні прийнята Національна програма боротьби з туберкульозом на 2002-2005 роки, Загальнодержавна програма протидії захворюванню на туберкульоз у 2007-2011 роках і Національна програма боротьби з ВІЛ/СНІДом на 2004-2008 роки та Закон України від 19.02.2009 року № 1026-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки». Проте, епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні продовжує залишатися загрозливою, що пов'язано з рядом недоліків. За

результатами міністерських перевірок, від 18 % до 42 % хворих переривають курс лікування на стаціонарному й амбулаторному етапах, що приводить до рецидивів хвороби, високої смертності й появи штамів мікобактерій стійких до протитуберкульозних препаратів.

У дітей і підлітків з постнатальним зараженням ВІЛ, перебіг хвороби більше схоже на перебіг у дорослих, ніж у перинатально інфікованих дітей. Доведено, що під час відсутності АРТ у дітей, що заразилися до 13-літнього віку, СНІД розвивається у віці 24 років, тобто через 11 років. Відносно сприятливий прогноз зумовлений більш сильною імунною відповіддю у підлітків, ніж у дорослих. Отримані дані також говорять про те, що у молодих здатність імунної системи до відновлення може бути вище, ніж у більш старших.

Хоча перебіг самої ВІЛ-інфекції у підлітків і дорослих подібний, патогенез інших вірусних інфекцій у них відрізняється. За даними літератури, дівчата-підлітки більш сприятливі до вірусу папіломи людини, чим дорослі жінки. Хоча у ВІЛ-інфікованих жінок ризик зараження цим вірусом не підвищений, у ВІЛ-інфікованих підлітків цей вірус персистує довше і частіше викликає зміни плоского епітелію. Частка серопозитивних до вірусів гепатиту В серед ВІЛ-інфікованих підлітків у США значно вище, ніж серед населення в цілому. Крім того, серологічна відповідь на вакцину проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих підлітків і у підлітків із групи ризику ВІЛ-інфекції гірше. Таким чином, у ВІЛ-інфікованих підлітків підвищений ризик гепатиту В та його ускладнень.

3.2. Патогенез і патоморфологія ТБ/ВІЛ

У ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД туберкульоз виникає в результаті інфікування МБТ людського й бичачого видів. Так само часто виникає мікобактеріоз, викликаний атипovими мікобактеріями, які в умовах імунодефіциту стають патогенними для людини. При інфікуванні умовно-патогенними мікобактеріями мікобактеріоз легенів представлений дифузним інтерстиціальним запальним процесом, часто без гранульом і порожнин розпаду.

Туберкульоз і ВІЛ мають різну природу збудника (туберкульоз – бактеріальну, ВІЛ – вірусну) і різні шляхи передачі (туберкульоз – переважно аерогенний, ВІЛ – статевий, парентеральний, ін'єкційний, і паренатальний).

Факторами, що пояснюють закономірність переважного сполучення туберкульозу і ВІЛ-інфекції, є особливості механізмів патогенезу обох захворювань. ВІЛ-інфекція істотно впливає на стан імунореактивності при туберкульозі, змінюючи взаємини в системі клітинного імунітету, порушуючи диференціацію макрофагів і формування специфічної грануляційної тканини. Головною імунною мішенню для цих інфекцій є Т-хелперна субпопуляція Т-лімфоцитів.

ВІЛ-інфікована людина, особливо на пізніх стадіях розвитку ВІЛ-інфекції, зазнає найрізноманітніших інфекційних захворювань, насамперед туберкульозу, оскільки до 90 % дорослого населення України інфіковані МБТ. Розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, що спостерігається значно частіше, ніж в усій популяції в цілому, пов'язаний зі зниженням загальної імунологічної опірності та послабленням протитуберкульозного імунітету та відбувається двома шляхами:

1. зі старої латентної туберкульозної інфекції в результаті реактивації старих залишкових посттуберкульозних змін у хворих на туберкульоз в стані ремісії (у осіб, що були виліковані від туберкульозу) або у осіб, що були раніше інфіковані туберкульозом при відсутності раніше клінічних проявів захворювання;
2. внаслідок недавнього інфікування *M. tuberculosis*.

У разі розмноження ВІЛ в організмі хворого виникає імунний дефіцит,

на тлі якого більше і чіткіше виявляються вірулентні властивості внутрішньої мікрофлори і тієї, що потрапляє із-зовні, зокрема і *M. tuberculosis*.

У ВІЛ-інфікованого глибокі зміни гомеостазу призводять до нетипових проявів туберкульозу:

- туберкульоз легень схильний до дисемінації;

- на ранніх етапах хвороби зміни під час рентгенологічного дослідження практично не простежуються та результат мікроскопії мокротиння найчастіше негативний;
- у ВІЛ-позитивних частота позалегенових форм туберкульозу збільшується до 50 % від усіх випадків.

Туберкульоз у ВІЛ-інфікованих хворих має злоякісний перебіг та має схильність до генералізації і прогресування, як наслідок вираженого імунодефіциту. Це може служити сигналом до необхідності цілеспрямованого обстеження такого хворого. У той же час хворих на СНІД слід розглядати як потенційних хворих туберкульозом. У ситуації, що створилася, насущної стала необхідність координації й вироблення єдиної стратегії в роботі служб боротьби з туберкульозом і СНІДом.

Розповсюдження ВІЛ-інфекції внесла і постійно вносить радикальні зміни в епідеміологію туберкульозу. Основний вплив ВІЛ-інфекції проявляється у швидкому прогресуванні клінічно вираженого туберкульозу у осіб, раніше інфікованих мікобактеріями туберкульозу.

Туберкульоз і ВІЛ-інфекція можуть сполучатися в трьох варіантах:

- первинне зараження туберкульозом ВІЛ-інфікованих хворих;
- одночасне зараження ВІЛ-інфекцією і туберкульозом;
- розвиток туберкульозного процесу на тлі розвитку імунодефіциту при ВІЛ-інфекції (СНІДі).

Пригноблення імунітету при ТБ/ВІЛ призводить до зниження здатності формування каверн і фіброзу, сприяє прогресуванню активного процесу, генералізації інфекції з ушкодженням легенів, лімфатичних залоз, інших органів і систем. Внаслідок порушень клітинного імунітету порушується диференціація макрофагів і формування специфічної гранулематозної тканини. На ранніх стадіях інфікування ВІЛ патоморфологія туберкульозного запалення мало змінюється, а в пізньому періоді специфічні гранульоми не формуються.

Значне ушкодження і зниження кількості CD₄+Т-лімфоцитів супроводжується суттєвим послабленням активності альвеолярних макрофагів, посиленням розмноження у легенях МБТ, що сприяє активізації латентної ВІЛ-інфекції. Під впливом ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз збільшується продукція інтерлейкінів (ІЛ-4 і ІЛ-8),

змінюється весь профіль секреції цитокінів, що вказує на порушення регуляції їх продукції. Мононуклеарні клітини периферичної крові хворих зі сполученою інфекцією продукують більш значну кількість фактору некрозу пухлин (ФНП- α) під впливом туберкуліну, чим це відзначається у хворих тільки на туберкульоз або тільки на ВІЛ-інфекцію, що сприяє швидкому розмноженню ВІЛ. Некротична реакція тканин в зоні туберкульозного запалення з наявністю масивної популяції *M. tuberculosis* та незначними проявами ексудативно-проліферативних процесів в значній мірі пов'язане зі збільшенням продукції ФНП- α . При поєднаній інфекції у хворих відзначається більш високий вміст β_2 -мікроглобуліну у сироватці крові, сурогатного маркера активності ВІЛ-інфекції. Наведені механізми можуть лежати в основі взаємного несприятливого впливу інфекцій на плин один одного.

При туберкульозі на початкових стадіях ВІЛ-інфекції шийні, надключичні і пахвові лімфатичні залози значно збільшені у розмірах зі склерозом і гіалінозом капсули зі значною кількістю дрібних і великих казеозних вогнищ з розплавленням. Найбільш типовими змінами є міліарні висипання у легенях, печінці, селезінці, збільшення внутрішньогрудних (ВГЛЗ) і парааортальних лімфатичних залозах, з явищами періаденіту, зменшенням кількості лімфоцитів у збережених ділянках залоз.

При ураженні легенів процес локалізується переважно в середній і нижній частках, що свідчить про первісну специфічну поразку ВГЛЗ. Збільшені ВГЛЗ спаяні в конгломерати, заміщені казеозними масами, часто ускладнюються множинними бронхоодулярними норіцями. Виявляються великі ділянки казеозної пневмонії з гострими секвестрованими порожнинами розпаду в межах декількох часток.

Тромбогеморагічні порушення спостерігаються у зоні інфільтрації по периферії, та проявляються набряком, повнокров'ям капілярної мережі з порушенням проникності судинної стінки. Просвіти альвеол заповнені набряковою рідиною, фібрином, клітками злушеного альвеолярного епітелію, безліччю нейтрофілів, що розпадаються, нечисленними макрофагами, сідерофагами, лімфоцитами, плазмоцитами. Подекуди зустрічаються поодинокі, пухкі дрібні,

епітеліоїдно-макрофагальні гранульоми або скупчення безладно розташованих епітеліоїдних клітин. Типові елементи грануляційної тканини відсутні навколо ділянок казеозної пневмонії. У легеневій тканині на відстані від основної ділянки ураження розташовані казеозно-некротичні вогнища бронхо-легеневої дисемінації, як без обмеження, так і обмежені епітеліоїдно-клітинною грануляційною тканиною з одиничними гігантськими клітками Пирогова-Лангханса з помітною плазматизацією по периферії туберкульозних вогнищ.

На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції визначається значне збіднення тканини лімфоїдними елементами, макрофагами і масивна нейтрофільна інфільтрація усіх структур уражених органів. Хворі помирають від гострого генералізованого гематогенного і лімфогематогенного туберкульозу з ураженням багатьох органів найгострішими зливними казеозно-некротичними вогнищами. Великі вогнища, що місцями зливаються, необмежені, з перифокальною пневмонією, представлені безліччю нейтрофілів, що розпадаються, центральними ділянками розплавлення тканини. Лімфоїдна і епітеліоїдно-клітинна реакції редуковані, по периферії вогнищ зустрічаються скупчення нейтрофілів, фібрин, що заповнюють просвіти альвеол. Казеозні гематогенні вогнища розташовуються у зоні перифокальної пневмонії з рясним випотом фібрину і серозної рідини, діapedезом еритроцитів. Судини мікроциркуляторного русла розширені, повнокровні, зі стазом еритроцитів. У судинах м'язового типу розвивається ексудативно-некротичний васкуліт або тромбоваскуліт. Казеозно-некротичні вогнища, які однотипні за морфологічною будовою, тотально уражують усі частки обох легенів, багато з них з розпадом і утворенням численних дрібних гострих порожнин. Лімфатичні судини глибокої і поверхневої мережі різко розширені, повнокровні, з безліччю нейтрофілів у просвіті. Відзначається казеозний панбронхіт.

У цій стадії специфічна грануляційна тканина не обмежує вогнища гематогенної дисемінації. По периферії казеозно-некротичних вогнищ виявляються тільки окремі пухкі скупчення моноцитів, епітеліоїдів і поодинокі гігантські клітки типу симпластів, що фагоцитують різні частки.

Як на ранніх, так і на пізніх стадіях відзначають значний розвиток сполучної тканини у інтерстичії легені і по ходу лімфатичних шляхів. Навколо окремих туберкульозних вогнищ виявляється формування сполучної тканини, що місцями піддається дезорганізації.

Лімфатичні залози межистіння та інших органів піддаються значному гнійному переродженню з утворенням каверн і норичь, формуванням розповсюдженого періаденіту.

Для термінального періоду ТБ/ВІЛ характерна відсутність типового некрозу, уражені тканини швидко піддаються масивному розплавленню і переповнюються МБТ, тобто, замість казеозного коагуляційного, характерного для типової туберкульозної гранулеми, спостерігається коллікваційний некроз.

Масивні сплющення легеневої тканини виявляються у половини померлих, але розпад відзначається в 2 рази рідше, ніж у померлих від туберкульозу без СНІДу. Чітка тенденція до більше значної кількості МБТ в уражених органах, що супроводжується значним послабленням гістологічних ознак специфічного запалення, розглядається як найбільш характерна особливість морфологічних проявів туберкульозу при ВІЛ-інфекції.

Якщо зараження ВІЛ відбулося на тлі існуючого туберкульозного процесу, то в легенях виявляються різної величини рубці й старі інкапсульовані вогнища казеозу. У деяких з них визначається ендогенна реактивація процесу. Якщо ж ВІЛ-інфекція передувала туберкульозу, то сполучнотканинна реакція в легенях менш виражена.

Гістологічно при ТБ/ВІЛ в порівнянні з ураженням саме при туберкульозі спостерігається перевага альтеративно-ексудативних змін при відсутності продуктивного компоненту запалення або мінімальних його проявах: відсутність ознак обмеження й організації вогнищ запалення. На тлі виснаження клітинної ланки протитуберкульозного захисту компенсаторно підсилюються реакції гуморального імунітету. Це проявляється збільшенням кількості плазмоцитів у складі гранульоми. Вогнища мають вигляд періваскулярних, гнійно-некротичних фокусів, по периферії яких перебувають поодинокі епітеліоїдні клітини. Якщо для туберкульозу характерною ознакою є

наявність гігантських клітин Пірогова-Лангханса і лімфоїдного валу, то у випадку сполученої інфекції ці елементи майже завжди відсутні.

Крім того, при ТБ/ВІЛ гранульоми можуть зовсім не виявлятися, не характерний хвилеподібний плин: вогнища мають мономорфну будову (однакова давнина процесу). Замість гранульом спостерігається неспецифічне запалення у вигляді моноклеарної інфільтрації інтерстицію легенів. В інших випадках відсутня і ця клітинна реакція, а МБТ розташовані тільки в альвеолярних макрофагах, що свідчить про повне пригноблення ГЧСТ (негативна анергія). Ураження судин має вигляд специфічного й неспецифічного характеру з вираженою ексудативною перифокальною реакцією з перевагою лейкоцитів у складі запального інфільтрату й різким зниженням макрофагів і лімфоцитів.

3.3. Клінічні прояви ТБ/ВІЛ

Скомпрометований імунітет у ВІЛ-інфікованих створює сприятливий ґрунт для приєднання різних інфекцій, у тому числі й захворювання туберкульозом, що входить у перелік СНІД-індикаторних захворювань. Асоціація збудника туберкульозу й вірусу імунодефіциту створює особливу клінічну картину захворювання, що відрізняється злякисністю плину й своєрідністю симптоматики.

Важкість клінічних проявів туберкульозного процесу тим більша, чим менша кількість CD_4+T -лімфоцитів циркулює у периферичній крові. При несприятливому для життя прогнозі у осіб із поєднаною патологією в імунограмі спостерігається різке зниження кількості CD_4+T -лімфоцитів, збільшення концентрації IgM, IgA, різке збільшення ЦИК і зниження функціональної активності нейтрофілів. У значній кількості випадків прогресування туберкульозу при ВІЛ/СНІДі, навіть на тлі хіміотерапії, приводить до летального результату.

Основними клінічними проявами туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції є астенія, постійна або інтермітуюча лихоманка, тривалий кашель, значне зниження маси тіла, при розвитку СНІДУ приєднуються діарея, збільшення лімфатичних залоз.

На початковій стадії ВІЛ-інфікування, коли кількість CD_4+T -лімфоцитів ще залишається досить високим, прояви туберкульозу

можуть бути самими типовими і нічим не відрізнятися від клінічної і рентгенологічної картини у ВІЛ-негативних хворих. На цьому етапі розвитку ВІЛ-інфекції у хворих домінують звичайні прояви переважно легеневого туберкульозу. Розвиваються інфільтрати у верхніх частках легень і рідше вогнищеві процеси, у половині випадків з розпадом. Тому специфічна терапія виявляється ефективною, і туберкульоз виліковується. На стадіях СНІДу внаслідок суттєвого імунодефіциту туберкульозний процес перебігає переважно атипово і з гострим прогресуванням.

Визначеність клінічних проявів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД в значній мірі залежить від ступеня пригнічення клітинного імунітету. Приблизно у половині всіх випадків туберкульоз попереджає прояви СНІДу на 2 роки й виникає раніше інших можливих інфекцій. При приєднанні інфекції відзначається переважання інтоксикаційного синдрому, прогресуюче зниження маси тіла над плевро-бронхо-легеневими симптомами, а мікобактерії виявляються не лише в легенях, але і в кістковому мозку, печінці, селезінці, лімфозалогах, нирках й інших органах.

На початковій стадії (ВІЛ-інфікування), коли кількість CD_4 +Т-лімфоцитів більше 200 в 1 мм^3 , хворі в основному пред'являють помірні інтоксикаційні й бронхо-легеневі скарги, характерні для туберкульозу. У деяких випадках скарги можуть бути відсутні. Прояви туберкульозу можуть бути самими типовими й нічим не відрізнятися від клінічної й рентгенологічної картини у ВІЛ-негативних хворих. На цьому етапі розвитку захворювань у хворих домінують звичайні прояви переважно легеневого туберкульозу. Розвиваються верхньочасткові інфільтрати й рідше осередкові процеси, у половині випадків з розпадом. Клініка часто нагадує вторинний туберкульоз легенів, з виділенням МБТ у мокротинні.

По мірі зниження кількості CD_4 +Т-лімфоцитів у крові (до 500 в 1 мм^3 і менше) легеневі форми туберкульозу, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, частіше, ніж при ізольованому туберкульозі, можуть проявлятися нетиповою (нижньочастковою) локалізацією, меншою частотою бактеріовиділення й утворення деструкцій, сполученням з

ураженням внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних залоз, ураженням інших органів. Специфічна терапія ефективна. Туберкульоз виліковується. Але відзначене значне прискорення перебігу самої ВІЛ-інфекції й достовірне зменшення тривалості життя хворих після перенесеного туберкульозу легенів у зв'язку із ще більшим пригнобленням імунітету.

На стадії безпосередньо СНІДу, коли розвиваються опортуністичні інфекції, а кількість CD₄+Т-лімфоцитів перебуває в межах 200–100 в 1 мм³, поряд з легневими ураженнями (або замість них) частіше виявляються позалегенові локалізації туберкульозу. Картина туберкульозу на цій стадії характеризується: вираженою тривалою інтоксикацією; наявністю дифузійних інфільтратів, які локалізуються у верхніх, середніх і нижніх відділах легенів; збільшенням ВГЛЗ, генералізованою лімфаденопатією; наявністю позалегенових уражень: плеври, лімфатичних залоз, кісткового мозку, ЦНС, нирок, печінки; гепатоспленомегалією; сумнівною або негативною реакцією на пробу Манту, внаслідок пригноблення клітинного імунітету більш ніж в 60% пацієнтів. Частота негативних реакцій на туберкулін обернено пропорційна рівню CD₄+Т-лімфоцитів. Клініка нагадує первинний легневий туберкульоз. Характерно те, що кашель і кровохаркання рідше зустрічаються у хворих з ВІЛ-інфекцією, ніж у ВІЛ-негативних хворих. У результаті глибоких уражень імунної системи розвиваються найбільш важкі, гостропрогресуючі й розповсюджені процеси – міліарний туберкульоз і менінгіти, для яких характерно різке зниження кількості CD₄+Т-лімфоцитів до 100 в 1мм³ і нижче. Туберкульозні зміни легенів у хворих на СНІД відрізняються більше частим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висівок, наявністю переважно інтерстиціальних змін і утворенням плеврального випоту. У той же час у них значно рідше уражаються верхні відділи легенів та формуються характерні для туберкульозу каверни й ателектази. Нерідко у хворих на СНІД замість міліарних висівок на рентгенограмах легенів виявляються дифузійні інфільтративні зміни, що зливаються, які перебігають по типу казеозної пневмонії. Досить характерним є більш частий розвиток туберкульозної мікобактеріємії, що у хворих на СНІД ускладнюється

септичним шоком з порушенням функції багатьох органів. Діагностика туберкульозу ускладнюється наявністю вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій, рідким виявленням МБТ у мокротинні.

Особливостями рентгенологічної картини туберкульозу легенів у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД є значна частота (до 30 % випадків) середньо- і нижньочасткових локалізації з наявністю двостороннього процесу за рахунок обсіменіння при вогнищевому та інфільтративному туберкульозі легенів, наявністю дрібних і середніх за розмірами, без схильності до злиття й казеозного некрозу вогнищ при дисемінованих процесах, зменшенням частоти деструктивних змін при всіх клінічних формах туберкульозу, значним зниженням фіброзно-склеротичних змін, зокрема, фіброзно-кавернозного туберкульозу, частим сполученням легеневого туберкульозу з ураженнями плеври й внутрішньогрудних лімфатичних залоз. Атипові прояви рентгенологічної картини туберкульозу легенів спостерігаються в 1,5-2 рази частіше при ВІЛ-інфікуванні й в 3-5 разів частіше при захворюванні на СНІД, ніж у ВІЛ-негативних хворих на туберкульоз.

Порушення харчування ще більше змінюють клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу, а також сприяють розвитку кандидозу, дерматитів і нейрофізіологічних відхилень у хворих з поєднаною інфекцією. Хворі із асоційованою патологією частіше дають побічні реакції на лікарські препарати, у них відзначаються дещо інші прояви СНІДу й висока смертність. На пізніх стадіях СНІДу, хоча зміни в легенях мають атиповий характер і прогноз несприятливий, проте туберкульоз не завжди буває основною причиною смерті, летальний результат може настати внаслідок приєднання опортуністичних інфекцій.

У хворих з ВІЛ при приєднанні туберкульозу часто розвиваються ускладнення – ексудативний плеврит, серцева й легенева недостатність, вторинне інфікування з розпадом і нагноєнням туберкульозних вогнищ, перитоніт, нориці, плевропневмонія, легенева кровотеча, нагноєння лімфозалоз з подальшим розвитком нориць, набряк головного мозку. При приєднанні ж ВІЛ до туберкульозу звичайно розвивається лише легенева недостатність.

За різними даними, у структурі клінічних форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих інфільтративний процес зустрічається у 48-57 % випадків, дисемінований – у 29-37 %, фіброзно-кавернозний – у 5-14 %, вогнищевий процес і туберкульоми – у 2-7 %, міліарний і казеозна пневмонія – у 1-3 %. Бактеріовиділення відзначається в 52-73 %, наявність деструкцій – в 41-62 %.

При захворюванні на СНІД структура клінічних форм туберкульозу змінюється: інфільтративний туберкульоз спостерігається в 14-36 % випадків, дисемінований – у 34-48 %, фіброзно-кавернозний – у 3-6 %, міліарний - в 5-11 %, казеозна пневмонія - в 4-12 %, генералізовані форми з ураженням декількох органів – у 21-32 %. Наявність бактеріовиділення спостерігається в 31-57 %, деструкцій - в 28-41%.

Туберкульозний плеврит у хворих на СНІД відзначається злякисним перебігом з повторним накопиченням ексудату. З позалегенових форм туберкульозу, переважно на стадіях СНІДу, виявляють патологію лімфатичних залоз (30-60 %), нирок, мозкових оболонки, кишечника, селезінки, печінки, підшлункової залози, мезентеріальних лімфозалоз, перикарда, ока. Туберкульоз кістково-суглобної системи приєднується пізніше або зовсім не встигає розвинути внаслідок швидкого розвитку прогресуючої ВІЛ-інфекції.

Простежується наступна закономірність: у хворих на туберкульоз, при приєднанні ВІЛ зростає частота фіброзно-кавернозного туберкульозу; у ВІЛ-інфікованих, при приєднанні туберкульозу – переважають інфільтративний і дисемінований туберкульоз, у хворих на СНІД при захворюванні на туберкульоз значно зростає частота генералізованих форм туберкульозу з ураженням багатьох органів і систем, зокрема, гострого міліарного туберкульозу (що часто перебігає по типу сепсису) та казеозної пневмонії; при одночасному зараженні на ВІЛ-інфекцію та на туберкульоз переважно спостерігається інфільтративний туберкульоз.

Більш виражена клінічна симптоматика спостерігається у хворих, у яких туберкульоз виник на тлі ВІЛ-інфекції, ніж у хворих на туберкульоз, які пізніше були інфіковані ВІЛ і занедужали на СНІД.

2.6. Контрольні питання

1. Яка щорічна ймовірність захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих?
2. Які особливості ТБ/ВІЛ в розвинених країнах і країнах, що розвиваються або з кризовою економікою?
3. Які фактори призводять до прискорення розвитку захворювань при ТБ/ВІЛ?
4. Які показники епідеміологічної ситуації з ТБ/ВІЛ в Україні, яка їх динаміка?
5. Які особливості епідеміологічної ситуації з ТБ/ВІЛ у дітей?
6. З чим пов'язана закономірність переважного сполучення туберкульозу і ВІЛ-інфекції?
7. Які шляхи розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих?
8. Які нетипові прояви туберкульозу визначаються при ВІЛ-інфекції?
9. Як за термінами виникнення можуть сполучатися туберкульоз і ВІЛ-інфекція?
10. Як при ВІЛ/СНІДі змінюються морфологічна прояви туберкульозу?
11. Які патоморфологічні зміни притаманні туберкульозу на початкових стадіях ВІЛ-інфекції?
12. Які патоморфологічні зміни притаманні туберкульозу на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції?
13. Які основні клінічні прояви туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції?
14. Які клінічні прояви має туберкульоз на початковій стадії ВІЛ-інфікування?
15. Які рентгенологічні прояви має туберкульоз на початковій стадії ВІЛ-інфікування?
16. Які особливості мають легеневі форми туберкульозу, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, при зниженні кількості CD₄+T-лімфоцитів до 500 і менше в 1 мм³ у крові?
17. Які клінічні прояви має туберкульоз на стадії безпосередньо СНІДу?
18. Які рентгенологічні прояви має туберкульоз на стадії безпосередньо СНІДу?

19. Які клінічні форми туберкульозу найчастіше спостерігаються на стадії безпосередньо СНІДу?
20. Які ускладнення розвиваються у хворих на ТБ/ВІЛ?
21. Яка структура клінічних форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих?
22. Яка структура клінічних форм туберкульозу у хворих на СНІД?

4. ДІАГНОСТИКА ТБ/ВІЛ

4.1. Діагностика туберкульозу

Діагностика туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції має визначені особливості в залежності від стадії перебігу СНІДу і кількості CD₄+Т-лімфоцитів в крові хворого.

Принципи діагностики туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД залишаються такими ж, як і у осіб з нормальним імунітетом. Діагностика здійснюється на підставі стандартних методів обов'язкового клінічного обстеження, що складається з вивчення скарг і анамнезу пацієнта, об'єктивного обстеження, аналізів крові і сечі, рентгенографії органів грудної клітки і 3-кратного мікроскопічного дослідження й посіву мокротиння на живильні середовища, оцінки реакції Манту з 2 ТО ППД-Л.

Проте, у популяціях, де ВІЛ і туберкульоз часто сполучаються, усі ланки служби охорони здоров'я змушені справлятися з величезним і зростаючим числом випадків туберкульозу, у результаті чого можливі: гіподіагностика легеневого туберкульозу серед осіб без бактеріовиділення; гіпердіагностика туберкульозу легенів в осіб з позитивними мазками мокротиння на МБТ; пізнє виявлення туберкульозу й початок антимікобактеріального лікування; неадекватна хіміотерапія туберкульозу; низька ефективність лікування; висока смертність; часті випадки припинення лікування через побічні реакції на протитуберкульозні препарати; високий відсоток рецидивів туберкульозу; зростання частоти стійкості МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

Рання діагностика туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією, особливо на стадії СНІДу, представляє значні труднощі, оскільки ці захворювання, у більшому або меншому ступені, мають схожі клінічні прояви. Для обох захворювань досить частими проявами є швидка стомлюваність, нічні поти, підвищення температури тіла, що може бути постійний або перемежованим, тривалий кашель, втрата ваги більше 10 %, аж до виснаження. Ці труднощі діагностики виникають і на амбулаторному прийомі і в умовах стаціонару.

Діагностика туберкульозу – це, насамперед, виявлення етіологічного фактору захворювання – *M. tuberculosis*, а в деяких випадках – інших збудників роду *Micobacterium*.

Хворим з підозрою на наявність туберкульозу проводять 3-кратне мікроскопічне дослідження мокротиння та інших матеріалів на наявність кислотостійких бактерій (КСБ). Чутливість мікроскопії складає 30-60 %, у решти хворих з бактеріовиділенням і позитивним посівом мокротиння на МБТ, при мікроскопії трьох послідовних мазків мокротиння КСБ не виявляються. Крім того, при мікроскопії неможливо відрізнити збудника туберкульозу від не туберкульозних мікобактерій.

Зразок мокротиння для дослідження варто брати ранком, у різні дні. Якщо мокротиння у хворого не відкашлюється, для стимуляції її відходження проводять інгаляцію 3 % гіпертонічним розчином хлориду натрію.

Діагностика туберкульозу ускладнюється у хворих на СНІД у зв'язку з переважанням в цей період дисемінованих і позалегеневих форм туберкульозу разом з різким зменшенням числа випадків з розпадом легеневої тканини, що істотно зменшує число хворих, у яких у мокротинні при мікроскопії й посіві виявляються мікобактерії туберкульозу. Проте, враховуючи той факт, що в цей період перебігу СНІДУ практично у всіх хворих визначається мікобактеріємія, виявлення збудника при мікроскопії й посіві крові на живильні середовища є суттєвим діагностичним критерієм.

Обов'язковим методом діагностики туберкульозу служить виділення мікобактерій туберкульозу в культурі. Результат посіву вважається негативним, тільки якщо збудник не виявлений через 6-8 тижнів. Всі виділені штами МБТ потрібно досліджувати на наявність лікарської стійкості. Мікобактерії дуже погано ростуть і бактеріологічний аналіз займає близько 4 тижнів, визначення ж чутливості займає ще 2-3 тижні. Все це робить діагностику й лікування туберкульозу ускладненими.

При великій підозрі на туберкульоз, якщо при мікроскопії мокротиння КСБ не виявлені, звичайно проводять бронхоскопію. Бронхоскопія може бути дуже корисною в диференціальній діагностиці

туберкульозу та інших захворювань, особливо тому, що у ВІЛ-інфікованих нерідко є відразу кілька захворювань легенів.

При туберкульозі гістологічне дослідження трансbronхіального біоптата в деяких випадках дозволяє виявити гранульому з казеозним некрозом, гігантські клітини і КСБ. Наступного дня після бронхоскопії варто знову зібрати мокротиння для аналізу, тому що після втручання ймовірність виявити КСБ зростає.

З урахуванням високої частоти позалегенових уражень у хворих на туберкульоз і СНІД, значна роль у діагностиці повинна приділятися біопсіям лімфозалоз, селезінки, печінки, кісткового мозку й інших органів. У біоптатах більш ніж в 70 % пацієнтів вдається виявити КСБ. При морфологічному дослідженні біоптатів нерідко визначають ознаки зниження реактивності у вигляді вкрай слабкого утворення гранулем з перевагою некрозів, причому більш ніж у половині випадків характерні для туберкульозу гранулеми відсутні.

Методом діагностики туберкульозу може бути метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для експрес-діагностики використовують виявлення ДНК мікобактерій у біологічних зразках за допомогою ПЛР. Цей метод є корисним для уточнення виду виділених при мікроскопії мікобактерій. Позитивна ПЛР на МБТ підтверджує діагноз туберкульозу зі значною вірогідністю.

Перспективними методами діагностики, розробленими в США, є метод акумуляції мікробної ДНК і метод з використанням люмінофорів природного походження, які дозволяють скоротити термін діагностики й визначення підходящого антимікробного засобу до 1-2 днів.

Якщо в мокротинні, або рідині, отриманої при бронхоальвеолярному лаважі, виявлені КСБ, хворого на час лікування варто ізолювати. Скасовувати ізоляцію можливо у випадку, якщо при посіві виявляться нетуберкульозні мікобактерії. Також припинити ізоляцію хворого можливо, якщо (при відсутності резистентності МБТ) на протязі двох місяців при трьохкратній мікроскопії щомісячно мазків мокротиння, взятих у різні дні, отримано негативні результати. При виявленні резистентних штамів мікобактерій туберкульозу, хворого

тримають в ізоляції доти, поки на протязі двох місяців поспіль посіви мокротиння не стануть негативними.

Рентгенологічна картина при туберкульозі нерідко буває неспецифічною й дуже різноманітною. Туберкульоз може протікати під виглядом безлічі інших легеневих захворювань, а іноді він має перебіг без помітних змін на рентгенограмі органів грудної клітки. Кальцифікати й рубці можуть указувати на перенесений туберкульоз легенів і можливість реактивації інфекції. Рентгенологічне дослідження у хворих на СНІД і туберкульоз не завжди результативно у зв'язку зі схильністю туберкульозу до генералізації й розвитку на його тлі інтерстиціальних пневмонитів і лімфоаденопатій.

У хворих з низькою кількістю лімфоцитів CD₄+T-лімфоцитів нерідко виявляється плевральний випіт при відсутності інфільтратів в легеневій тканині. У сумнівних випадках бажано зробити комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітки.

Методом діагностики туберкульозу також є внутрішньошкірний туберкуліновий тест – проба Манту. За допомогою туберкулінової проби можна виявити імунологічну пам'ять, зумовлену колишніми або поточними контактами з антигенами мікобактерій туберкульозу.

У хворих на стадіях СНІДу використання туберкулінових проб малоефективно через гіпо- або анергію, в результаті чого проба часто буває псевдонегативна. Псевдонегативні результати можливі також у щеплених вакциною БЦЖ, а також у осіб, що контактували з нетуберкульозними мікобактеріями.

За даними Американського товариства по боротьбі з інфекційними захворюваннями (IDSA) у ВІЛ-інфікованих папула діаметром 5 мм і більше вважається позитивним результатом проби.

На ранніх стадіях ВІЛ-інфікування відповідь організму на проведення туберкулінодіагностики практично не змінюється. Проба Манту у цьому випадку може зіграти роль як діагностичного тесту, так і як підстава для призначення хіміопрофілактики. ВООЗ рекомендує застосування туберкулінових проб ВІЛ-інфікованим, і при позитивній реакції (5 мм і більше) призначати із профілактичною метою ізоніазид по 5 мг/кг, але не більше 300 мг на добу, протягом 6-12 місяців.

Для виявлення активної форми туберкульозу в пацієнтів з позитивною пробою Манту додатково застосовують інші методи виявлення захворювання, проте диференціальна діагностика може бути ускладнена внаслідок того, що туберкульоз здатен маскуватися під інші захворювання, зокрема пневмонію, абсцеси легенів, пухлини або грибкові процеси, або сполучатися з ними.

Недавно з'явився новий метод діагностики латентного туберкульозу ELISPOT. Цей метод спрямований на виявлення секретуючих γ -інтерферон мононуклеарів, специфічних до антигенів МБТ, таких як ESAT-6 і CFP-10. Цей метод більше чутливий і специфічний, ніж проба Манту, і здатний виявляти латентний туберкульоз у ВІЛ-інфікованих, однак поки не ясно, чи перевершує він туберкулінову пробу у ВІЛ-інфікованих з низьким числом CD₄+Т-лімфоцитів.

4.2. Діагностика позалегеневого туберкульозу

У більшості ВІЛ-інфікованих позалегеневий туберкульоз розвивається, коли кількість лімфоцитів CD₄+ стає менш 200 мкл. Найчастішим проявом позалегеневого туберкульозу – є збільшення периферичних лімфовузлів. Уражені лімфатичні залози щільні, зазвичай безболісні при пальпації. Нерідко утворюються абсцеси, нориці, часто спостерігається лихоманка і знедужання.

Туберкульозний менінгіт часто проявляється неспецифічними продромальними симптомами, такими як головний біль, нудота й блювота, після чого підвищується температура тіла й з'являються симптоми подразнення мозкових оболонок. Найчастіше відбувається ураження м'якої мозкової оболонки, що проявляється парезами III і VI пар черепно-мозкових нервів. Іноді розвиваються моно-, гемі- і парапарези. Для уточнення діагнозу необхідно негайно виконати люмбальну пункцію.

У хворих з лихоманкою, з болем у животі і асцитом у диференціальний діагноз варто враховувати можливу наявність туберкульозу очеревини.

Дрібновузликові, просовидні зміни на рентгенограмі грудної клітки характерні для міліарного туберкульозу. По рентгенологічній картині відрізнити міліарний туберкульоз від кріптококозу легенів неможливо. Міліарну дисемінацію туберкульозу можна також виявити при УЗД селезінки й печінки, а в деяких випадках і наднирок (з розвитком первинної надниркової недостатності).

Інші форми позалегеневого туберкульозу включають перикардит, остеоартрит, туберкульоз шкіри і сечостатевої системи. Туберкульоз може вражати практично будь-який орган.

Для діагностики позалегеневого туберкульозу досліджують біологічні рідини. Використовуються також гістологічне дослідження біоптатів лімфатичних залоз, плеври, очеревини, синовіальних оболонок, перикарда й інших тканин. Часта позалегенева локалізація у хворих на туберкульоз і ВІЛ/СНІД припускає широке застосування в діагностично неясних випадках комп'ютерної томографії й ультразвукового дослідження.

4.3. Організація виявлення туберкульозу при ВІЛ/СНІДі

Виявлення туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб організується лікарями Центрів СНІД або кабінетів інфекційних захворювань (КІЗ) при центральних районних поліклініках, у яких ці особи на обліку. ВІЛ-інфіковані хворі інформуються про те, що з появою будь-яких симптомів вони повинні звертатися в територіальні Центри СНІД або кабінети інфекційних захворювань за місцем обліку.

При наявності скарг, підозрілих відносно туберкульозу, ВІЛ-інфіковані особи із Центрів СНІД направляються до кабінетів інфекційних захворювань територіальних поліклінік, де проводиться необхідний комплекс досліджень: бактеріоскопічне дослідження мокротиння на КСБ, рентгенографія органів грудної клітки та інші дослідження. Якщо хворий безпосередньо, минаючи СНІД-центр, звертається в КІЗ, то лікар в такий же спосіб організує проведення необхідних досліджень у поліклініці, при якій функціонує КІЗ.

При виявленні КСБ у мокротинні, хворі направляються в протитуберкульозні диспансери. При негативних результатах

проводиться рентгенографія грудної клітки. При відсутності змін на рентгенограмах хворий направляється до терапевта. При наявності рентгенологічних змін хворий консультується фтизіатром територіального протитуберкульозного диспансеру (у плановому порядку, раз на тиждень, фтизіатр територіального диспансеру проводить консультації). Подальша тактика визначається характером рентгенологічних змін у легенях. В одних випадках, наприклад при підозрі на міліарний туберкульоз, хворі направляються в протитуберкульозний диспансер. В інші, при необхідності проведення диференціальної діагностики із пневмонією, призначається лікування антибіотиками широкого спектра дії протягом 2-х тижнів у стаціонарних або амбулаторних умовах в установах загальної лікувальної мережі (ЗЛМ). При відсутності клініко-рентгенологічної динаміки або торпідному плинні процесу проводиться повторне трикратне бактеріоскопічне дослідження мокротиння на КСБ. Подальша тактика визначається спільно фтизіатром і фахівцем Центра СНІД.

Планова рентгенографія органів грудної клітки ВІЛ-інфікованим особам (1 раз на рік) так само проводиться в територіальних поліклініках за направлення лікарів КІЗів, а якщо ВІЛ-інфікований пацієнт спостерігається в центрі СНІД, то з метою дотримання конфіденційності, лікар центра СНІД направляє пацієнта в КІЗ, а лікар КІЗа – на рентгенологічне обстеження.

У протитуберкульозних диспансерах міського, районного й обласного рівня і територіальних Центрів СНІД створюється загальна база даних про хворих на поєднані захворювання. Звірення даних між установами протитуберкульозної служби й служби СНІД здійснюються 1 раз на місяць.

Доступ до інформації про ВІЛ-інфікованих осіб мають тільки головні лікарі протитуберкульозних установ і особи, спеціально виділені в протитуберкульозних установах для здійснення контактів зі службою СНІД, при цьому у них береться підписка про нерозголошення інформації.

Основні напрямки діяльності по організації виявлення й лікування поєднаної патології ВІЛ та туберкульозу:

- Забезпечення координації заходів на республіканському рівні.
- Підготовка кадрів.
- Створення системи інформування про туберкульоз і міри його профілактики.
- Організація виявлення туберкульозу на різних стадіях ВІЛ-інфекції.
- Організація лікування туберкульозу на різних стадіях ВІЛ-інфекції.
- Організація диспансерного спостереження хворих ВІЛ-інфекцією фтизіатром.
- Забезпечення превентивного лікування туберкульозу з урахуванням стадій ВІЛ-інфекції.
- Створення системи соціальної адаптації хворих із поєднаною інфекцією.
- Створення системи моніторингу за туберкульозом серед хворих ВІЛ-інфекцією.
- Створення системи соціального захисту медичних працівників, що працюють із хворими з подвійною інфекцією ВІЛ та туберкульозу.

Встановлення діагнозу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб здійснюється лікарем-фтизіатром і затверджується рішенням ЦЛКК протитуберкульозного диспансеру. Після встановлення діагнозу туберкульозу хворі беруться на облік у протитуберкульозний диспансер. Хворі на туберкульоз із супутньою ВІЛ-інфекцією, що прибули з пенітенціарних установ, також беруться на облік у територіальні протитуберкульозні диспансери (кабінети). Інформація про хворих, що звільняються з пенітенціарних установ, із зазначенням адреси їхнього проживання передається в територіальні протитуберкульозні диспансери, які зв'язуються із хворими й беруть їх на облік.

Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб у лікувальних закладах ЗЛМ здійснюється на підставі стандартних методів обов'язкового клінічного обстеження, що складається з:

- вивчення скарг і анамнезу пацієнта;
- об'єктивного обстеження;
- аналізів крові;

- рентгенографії органів грудної клітки;
- трикратному мікроскопічному дослідженні мокротиння і її посів на живильні середовища;
- оцінки шкірної реакції Манту з 2 ТО ППД-Л;
- ІФА протитуберкульозних антитіл і туберкульозних антигенів.

Виділяють наступні розходження клінічних проявів туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих у порівнянні з ВІЛ-неінфікованими хворими:

- наявність позалегенових форм туберкульозу, особливо часто у вигляді збільшених лімфатичних вузлів, що рідко спостерігається при других формах туберкульозу;
- підвищена частота міліарного туберкульозу;
- МБТ можуть бути виділені із крові, що ніколи не трапляється при звичайному туберкульозі;
- дані рентгенологічного обстеження;
- на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції клініка туберкульозу легенів мало відрізняється від звичайної. На більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції частіше спостерігаються збільшені медіастінальні лімфатичні залози. Розпад зустрічається рідше. Частіше, ніж звичайно, виявляються плевральний і перикардіальний випоти. Тіні в легені можуть швидко змінюватися;
- туберкульозні ураження можуть утворюватися в незвичайних ділянках організму, наприклад, у мозку у вигляді туберкульом, абсцесів у стінці грудної клітки або в іншому місці;
- в мокротинні МБТ часто не виявляються, незважаючи на значні рентгенологічні зміни в легенях;
- туберкуліновий тест зазвичай негативний (анергія);
- лихоманка і втрата маси тіла частіше спостерігаються у ВІЛ-інфікованих хворих туберкульозом, ніж у ВІЛ-негативних.

4.4 Діагностика ВІЛ/СНІДу у хворих на туберкульоз

Діагностика ВІЛ-інфекції проходить в два етапи: на першому визначається саме факт зараження особи ВІЛ, а на другому з'ясовуються стадія і характер перебігу захворювання, формується його прогноз та обирається відповідна тактика лікування. Своєчасне виявлення стану

інфікованості ВІЛ має велике значення для проведення певних протиепідемічних заходів і має суттєві правові та соціальні наслідки. Проведення епідемічного розслідування часто дозволяє виявити шлях передачі вірусу, що у деяких випадках (наприклад, при внутрішньолікарняних спалахах) можна швидко перервати. Епідрозслідування дозволяє також виявити ризиковані контакти ВІЛ-позитивної особи з іншими людьми, які можуть бути вже також інфікованими і служити джерелом інфекції для інших, а також осіб, які ще не набули вірус, але піддаються високому ризику зараження.

Проведення консультування з питань ВІЛ-інфекції та лабораторне обстеження, яке підтверджує діагноз ВІЛ-інфекції, повинно передувати первинному огляду. Консультування повинно проводитися підготовленим спеціалістом: вивченими медичною сестрою і/або соціальним працівником-консультантом, і/або психологом, тобто не обов'язково лікарем. Після підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції консультування проводиться лікарем.

Метою клінічного обстеження є:

- підтвердження клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції та визначення стадії захворювання;
- виявлення вторинних та супутніх захворювань для визначення тактики подальшого ведення і лікування;
- психологічна підтримка;
- допомога у соціальній адаптації.

При первинному обстеженні проводиться збір скарг й анамнезу, фізикальне обстеження, також рекомендується проводити лабораторне обстеження пацієнта. Лабораторне обстеження (крім обстеження на антитіла до ВІЛ) рекомендується проводити або повторювати не більш, ніж за два тижні до початку АРТ.

Лабораторні методи діагностики ВІЛ-інфекції умовно поділяють на специфічні та неспецифічні. Специфічне лабораторне дослідження передбачає виявлення специфічних ознак (маркерів) присутності ВІЛ в біологічному матеріалі пацієнта.

Обсяг лабораторних досліджень включає:

- дослідження на наявність антитіл до ВІЛ;

- загальний аналіз крові (з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів);

- біохімічний аналіз крові (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, креатинін, глюкоза, ЛДГ, амілаза або ліпаза);

- встановлення кількості CD₄⁺-лімфоцитів (при можливості);

- при можливості проводиться визначення вірусного навантаження;

- дослідження крові на сифіліс;

- загальний аналіз сечі;

- дослідження калу на яйця глистів та найпростіші.

Додатково проводяться:

- шкірно-алергічна проба (туберкулінова), якщо вона не проводилася у найближчі 6 місяців;

- рентгенографія органів грудної клітини, якщо вона не проводилася у найближчі 6 місяців;

- при необхідності огляд спеціалістів (фтизіатра, гінеколога, невропатолога, окуліста, дерматолога, отоларинголога, психіатра).

При встановленні у хворого клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції його слід обґрунтувати на підставі епідеміологічних, клінічних та наявних лабораторних даних, потім визначити стадію захворювання, вказавши її характерні прояви.

У скринінгових дослідженнях застосовується серологічна діагностика ВІЛ за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА), який виявляє сумарний спектр антитіл проти антигенів ВІЛ. Антитіла до ВІЛ з'являються у 90-95 % інфікованих протягом трьох місяців після інфікування, у 5-9 % - через 6 місяців і у 0,5-1 % - пізніше. В термінальній фазі СНІД кількість антитіл може значно знижуватись, можлива їх повна відсутність.

У випадку позитивного результату аналіз в лабораторії проводиться двічі (з цією ж сироваткою), і при отриманні хоча б одного позитивного результату сироватка направляється на тест підтвердження. Підтверджуючим лабораторним тестом є метод імуного блотингу (ІБ), при якому здійснюється виявлення антитіл до окремих білків вірусу. ІБ є

методом більш специфічним і менш чутливим, ніж ІФА. Допускається проведення серологічного підтвердження ВІЛ-інфекції за допомогою декількох тест-систем для твердофазового ІФА, які розрізняються між собою за складом антигенів.

Проте, діагноз ВІЛ-інфекції не може бути встановлено лише на основі цих лабораторних досліджень: необхідно враховувати епідеміологічні дані, результати клінічного обстеження, результати імунологічних тестів (визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій, насамперед, Т-клітин, кількості CD₄ (Т-хелпери (Тх)), CD₈ (Т-супресори (Тс)), а також співвідношення Тх/Тс). Важливими є також методи кількісного виявлення рівня р24 антитіл, рівня антигену р24, неоптерину, β₂-мікроглобуліну, фактору некрозу пухлин та інших цитокінів. До неспецифічних ознак відноситься наявність імунодефіциту, що з'ясовується проведенням комплексного імунологічного дослідження крові з обов'язковим визначенням вмісту CD₄+ Т-лімфоцитів.

Найбільш відомим та розповсюдженим методом лабораторного тестування на ВІЛ є виявлення антитіл до нього. З огляду на те, що ВІЛ-інфекція триває довічно, вважається, що для діагностики досить самого факту виявлення антитіл. Але слід пам'ятати, що не завжди присутність ВІЛ супроводжується появленням антитіл до нього і навпаки. Досить широко відомі деякі ситуації, при яких вірус в організмі є (тобто людина заражена), а антитіла до нього відсутні.

По-перше, це початкова стадія інфекції: після проникнення збудника в організм має пройти в середньому 1,5-3 місяці, доки антитіла не синтезуються в достатній для проведення лабораторного тесту кількості. По-друге, на заключному етапі хвороби (СНІДу) імунна система пацієнта стає настільки виснаженою, що її клітини втрачають спроможність до утворення антитіл. Крім того, у деяких людей на ряд мікроорганізмів, в тому числі ВІЛ, антитіла можуть не утворюватися зовсім.

Може бути, коли специфічні антитіла виявлені, а насправді вірусу немає. Перш за все це буває у немовлят, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Багаторічними спостереженнями доведено, що навіть за

відсутності специфічного профілактичного лікування вагітних лише третина таких дітей дійсно заражена, а в інших є тільки материнські антитіла, які звичайно зникають до 15-місячного віку. Якщо ж під час вагітності жінка отримувала протівірусні препарати, ризик народження нею інфікованої дитини знижується до 2-8 %, тобто 92-98 % новонароджених будуть здоровими, але переважна більшість їх матимуть антитіла.

Спеціальні набори реактивів для виявлення маркерів ВІЛ називають діагностичними тест-системами і найчастіше вони призначені саме для визначення антитіл до вірусу за допомогою імуноферментних методів. Їх здатність виявляти максимальну кількість "дійсно позитивних" сироваток крові визначає чутливість тест-системи, а здатність реєструвати мінімальну кількість "хибно позитивних", тобто тих, що дають помилкову реакцію, визначає специфічність тест-системи.

На результати тестування можуть впливати безліч інших факторів: наприклад, наявність у пацієнта деяких хвороб (наприклад при сифілісу або корі часто бувають хибно позитивні результати тестування).

Виявлення антитіл до ВІЛ включає два етапи. Усі діагностичні процедури повинні проводитися лише відповідно до затверджених інструкцій із застосуванням зазначених в ній тестів. Кров у кількості 3-5 мл береться з ліктьової вени шприцом і вміщується в чисту суху пробірку. Потім відокремлюється сироватка, яка переноситься в стерильну пробірку чи флакон або пластиковий контейнер.

При одержанні першого позитивного результату аналіз проводиться ще 2 рази (з тією ж сироваткою й у тій же тест-системі). При одержанні хоча б ще одного позитивного результату (два позитивних результати з трьох постановок) сироватка досліджується в іншій тест-системі, обраної для підтвердження. При позитивному результаті аналізу і в другій тест-системі сироватку направляють на дослідження в імуноному блотінгу, який дозволяє виявляти не сумарні антитіла до структурних компонентів ВІЛ, а антитіла до окремих його антигенів, що часто дозволяє визначити не лише наявність ВІЛ у пацієнта, але й певною мірою з'ясувати давність зараження.

Позитивний результат свідчить про наявність у досліджуваному матеріалі антитіл до ВІЛ, негативний - про їх відсутність. При одержанні невизначеного (сумнівного) результату в повному обсязі проводяться повторні дослідження на антитіла до ВІЛ через 3 місяці, і якщо сумнівні результати зберігаються – ще через 6 місяців. Якщо і через 6 місяців знову будуть отримані невизначені результати, а у пацієнта фактори ризику зараження і клінічних симптомів ВІЛ-інфекції не будуть виявлені, результат розцінюється як хибно позитивний. Але при наявності епідеміологічних і клінічних показань ці дослідження за призначенням лікаря повторюються через певний час.

Методика імуноферментного виявлення антитіл до ВІЛ базується на здатності специфічних антитіл, які можуть міститися в сироватці інфікованої людини, специфічно зв'язуватися з вірусними антигенами і утворювати комплекс антиген-антитіло, що можна виявити за допомогою спеціальних біотехнологічних реактивів, які в свою чергу специфічно реагують із тими антитілами, які "сіли" на вірусні антигени (до речі, в іншій назві цього варіанту імуноферментного аналізу є термін "сандвіч", який досить точно відбиває його сутність). Завдяки наявності в складі цих реагентів певних ферментів (зокрема пероксидази), позитивна реакція супроводжується зміною кольору рідини.

Найчастіше в імуноферментному аналізі використовують сумарні антигени ВІЛ. Проведення імунного блотінгу передбачає попередню розгонку антигенів ВІЛ електрофорезом, що дає можливість виявляти антитіла к цим окремим антигенам (при цьому для обліку реакції звичайно використовують імунофлюоресценцію).

З метою діагностики використовуються також методи виявлення вірусу, або антигенів, а також генного матеріалу. Серед антигенів ВІЛ найчастіше намагаються виявляти білок p24 ВІЛ-1, однак ця методика не знайшла належного застосування в епідеміологічних дослідженнях, тому що велика кількість цього антигену зв'язується антитілами тоді, коли останні з'являються в організмі людини (тобто знайти цей антиген можна лише або у початковий період захворювання або вже при розвинутому СНІДі). Тому даний метод використовується переважно для виявлення хворих на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції, для оцінки

прогресування захворювання і як критерій встановлення факту зараження дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою.

Виділення й ідентифікація культури ВІЛ є найбільш достовірною ознакою інфікування, однак, цей метод малодоступний, вимагає тривалого часу, високої кваліфікації виконавців та спеціального устаткування.

В останні роки вирішальне значення для визначення прогнозу і важкості ВІЛ-інфекції має визначення "вірусного навантаження" – вимірювання кількості копій РНК ВІЛ у плазмі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Але нині вони мають чутливість лише в 98 %, тобто виявляють лише 98 % проб від ВІЛ інфікованих осіб, що істотно нижче, ніж при використанні імуноферментного аналізу (до 99,9%). Перевага ПЛР полягає в тому, що вона здатна виявляти ВІЛ-інфекцію в інкубаційному і ранньому клінічному періоді, коли антитіл ще може і не бути, а також вона виявляється корисною для прогнозування перебігу захворювання і оцінки ефективності терапії.

ПЛР найбільш широко застосовується для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей ВІЛ-інфікованих матерів, які майже всі при народженні мають материнські антитіла. За допомогою проведення цих досліджень стало можливим не тільки раніше і більш точно поставити діагноз ВІЛ-інфекції дітям, які народилися від ВІЛ-інфікованих жінок, але визначити також час, чинники і ймовірні механізми вертикальної передачі вірусу.

Для якісного проведення ПЛР необхідно ретельно виконувати вимоги до забору, зберігання й транспортування матеріалу.

Забір крові проводиться натще з ліктьової вени в спеціальну вакуумну систему типу Vacutainer, Monovet і т. ін. Як антикоагулянт використовується цитрат Na або К₃ЕДТА. Забороняється використовувати гепарин. Максимальний термін зберігання до відправлення в лабораторію – 4 години при 4°C. При неможливості доставити матеріал в цей термін, кров центрифугують, плазму відбирають у стерильні пробірки типу «Епіндорф» стерильними одноразовими наконечниками з фільтрами. Для тривалого зберігання плазму заморожують при –20°C. Наступне транспортування здійснюють на холоді.

Забір ліквору здійснюють одноразовим шприцом у кількості 1 мл. Відібраний матеріал кладуть у стерильну пробірку типу «Епіндорф». Термін зберігання 4 години при температурі $+4-8^{\circ}\text{C}$ до відправлення в лабораторію. Транспортування здійснюють в спеціальних контейнерах на холоді.

Відбір слини проводиться в стерильну одноразову пробірку в кількості 3 - 5 мл. За 2 години перед забором слини слід припинити приймання їжі та тричі прополоскати рот фізіологічним розчином. Матеріал необхідно відбирати безпосередньо перед дослідженням або негайно доставляти в лабораторію. При неможливості доставки, слину після взяття слід негайно заморозити. Транспортування здійснюється в замороженому стані у спеціальному контейнері з льодом.

Відбір матеріалу з ротоглотки (мазок) проводиться робочою частиною одноразового аплікатора з задньої стінки глотки і крипт мигдалин. Аплікатор кладуть в стерильну одноразову пробірку з транспортним середовищем. Термін зберігання 4 години при $+4-8^{\circ}\text{C}$ до відправки в лабораторію. Транспортують в замороженому стані у спеціальному контейнері з льодом.

При наявності гною мазки з кон'юктиви забирають стерильним ватним тампоном, змоченим фізіологічним розчином. Мазок беруть з внутрішньої поверхні нижньої повіки рухом від зовнішнього кута до внутрішнього кута ока. Робочу частину зонду з матеріалом для дослідження відрізають і кладуть в стерильну одноразову пробірку з транспортним середовищем. Матеріал зберігають при температурі $+4-8^{\circ}\text{C}$ 4 години до відправки в лабораторію. Транспортування здійснюють в спеціальних контейнерах на холоді.

Сеча для аналізу збирається в кількості 10 мл в спеціальний флакон або пробірку без консервуючого розчину. Відбирається перша порція ранкової сечі. Максимальний термін зберігання 1 доба при $+4^{\circ}\text{C}$.

Після забору біопсійний матеріал кладуть в стерильну пробірку типу "Епендорф", яка містить 0,5-1 мл фізіологічного розчину. Матеріал зберігають при температурі $+4-8^{\circ}\text{C}$ 4 години до відправлення в лабораторію. Транспортування здійснюють в спеціальних контейнерах на холоді.

Матеріал з уретри збирають зондом. У жінок зонд вводиться в уретру на глибину 1,0-1,5 см, у чоловіків – на 3-4 см, потім робиться декілька обертальних рухів. У дітей матеріал для дослідження береться з зовнішнього отвору уретри. Робочу частину зонду з матеріалом для дослідження відрізають і кладуть в стерильну одноразову пробірку, що містить транспортне середовище або фізіологічний розчин. Матеріал зберігають при температурі +2-8°C протягом 4 годин до відправлення у лабораторію. Транспортування здійснюють в спеціальних контейнерах на холоді.

Перед забором матеріалу з цервікального каналу ватним тампоном необхідно віддалити слиз і обробити шийку матки стерильним фізіологічним розчином. Зонд вводять в цервікальний канал на глибину 0,5-1,5 см. При наявності ерозій цервікального каналу їх необхідно обробити стерильним фізіологічним розчином, матеріал належить брати на межі здорової і зміненої ткани. При вилученні зонду слід уникати його торкання до стінок піхви. Робочу частину зонду з матеріалом для дослідження відрізають і кладуть в стерильну одноразову пробірку, що містить транспортне середовище або фізіологічний розчин. Матеріал зберігають при температурі +2-8°C протягом 4 годин до відправлення у лабораторію. Транспортування здійснюють в спеціальних контейнерах на холоді.

Діагноз ВІЛ-інфекції не може бути встановлено лише на основі лабораторних досліджень: необхідно враховувати епідеміологічні дані, результати клінічного обстеження, результати імунологічних тестів тощо.

4.5. Контрольні питання

1. Які принципи діагностики туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
2. Які проводяться виявлення туберкульозу методом бактеріоскопії у хворих на ВІЛ/СНІД?
3. Які проводяться виявлення туберкульозу методом бактеріології у хворих на ВІЛ/СНІД?

4. Які можливості мають бронхоскопія й гістологічне дослідження трансbronхіального біоптата у діагностиці туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
5. Яка роль дослідження біоптатів у діагностиці туберкульозу позалегеневої локалізації у хворих на ВІЛ/СНІД?
6. Яка ефективність методів полімеразної ланцюгової реакції та акумуляції мікробної ДНК у діагностиці туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
7. Яка ефективність методів рентгенологічного дослідження у діагностиці туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
8. Яка ефективність туберкулінодіагностики у виявленні туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
9. Які прояви має туберкульоз периферичних лімфовузлів у хворих на ВІЛ/СНІД?
10. Які прояви має туберкульозний менінгіт у хворих на ВІЛ/СНІД?
11. Які методи застосовуються для діагностики позалегеневого туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД?
12. Як організується виявлення туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, хто його здійснює?
13. Яка тактика застосовується до хворого відповідно до результатів дослідження мокротиння на КСБ та рентгенографії грудної клітки?
14. Які основні напрямки діяльності по організації виявлення й лікування поєднаної патології ВІЛ та туберкульозу?
15. Як здійснюється встановлення діагнозу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб?
16. Які стандартні методи обов'язкового клінічного обстеження застосовуються для діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб у лікувальних закладах ЗЛМ?
17. У чому полягають цілі клінічного обстеження?
18. Який обсяг лабораторних досліджень застосовується при виявленні ВІЛ-інфекції?
19. На чому ґрунтується встановлення клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції?

20. Який метод застосовується для скринінгової діагностики ВІЛ-інфекції?
21. В які терміни і у якому відсотку з'являються антитіла проти антигенів ВІЛ у ВІЛ-інфікованих?
22. Яка тактика у випадку позитивного результату аналізу на антитіла до ВІЛ в лабораторії?
23. Яка тактика при одержанні невизначеного (сумнівного) результату аналізу на антитіла до ВІЛ?
24. Які вимоги до проведення аналізу виявлення антитіл до ВІЛ?
25. На чому базується методика імуноферментного виявлення антитіл до ВІЛ?
26. В чому полягає методика визначення "вірусного навантаження", в чому її перевага та недоліки?

5. ЛІКУВАННЯ ТБ/ВІЛ

Стосуючись стратегії боротьби з туберкульозом, ця стратегія при правильному адаптованому підході може замінити нині діючу дорогу, у багатьох випадках не відповідним сучасним стандартам систему боротьби з туберкульозом в українських клініках. В основі успіху ДОТС-стратегії лежить наступний головний принцип: за досягнення позитивних результатів лікування відповідає не пацієнт, а система охорони здоров'я. Більшість хворих, відчувши себе краще після декількох тижнів лікування, припиняє приймати лікарські засоби. Однак точно встановлено, що для повного знищення МБТ в організмі хворого необхідно 6-8 місяців, «недобиті» мікобактерії швидко відновлюються в чисельності й дають генерацію лікарськостійких форм.

Крім ВООЗ, у рішенні проблеми туберкульозу в Україні задіяні й інші авторитетні міжнародні організації. Хоча для Представництва ООН в Україні (UNDP) і Глобального фонду боротьби із СНІДом, туберкульозом і малярією основним напрямком роботи є ВІЛ/СНІД, з огляду на те, що практично в 60% ВІЛ-інфікованих людей виявляється туберкульоз, питання антиретровірусної терапії йдуть у нерозривній єдності із протитуберкульозною.

При ТБ/ВІЛ слід дотримувати таких правил:

- своєчасне й точне встановлення діагнозу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих;
- обстеження на ВІЛ усіх пацієнтів з діагнозом туберкульозу;
- адекватне призначення стандартних режимів антимікобактеріальної терапії;
- складання адекватних режимів терапії хіміорезистентного туберкульозу, що включають дослідження на лікарську чутливість, і формування на цих засадах режимів лікування;
- використання ефективної комбінації препаратів (не менше трьох) для АРТ, проведеної під безпосереднім спостереженням осіб з досвідом лікування ВІЛ інфекції;
- контроль за взаємодією лікарських препаратів і кумулятивною лікарською токсичністю;

- моніторинг, профілактика й лікування опортуністичних інфекцій; введення вакцин, якщо вони показані, та проведення лікувально-оздоровчих заходів;
- консультування для надання хворим психосоціальної та емоційної підтримки й запобігання вторинній інфекції;
- підтримання режиму харчування хворих.

5.1. Антиретровірусні препарати і лікування туберкульозу

Антиретровірусні препарати першої лінії:

- Зидовудин (Zidovudine), ретровір (Retrovir). Противірусний препарат, який інгібує реплікацію ретровірусів, зокрема і ВІЛ. Використовують у комплексній терапії СНІДу. Призначають по 2 капсули (200 мг) 6 разів на добу.
- Ламівудин (Lamivudine), зефікс (Zeffix). Противірусний препарат – аналог нуклеозидів. Випускають у таблетках по 100 мг та розчині для вживання всередину по 25 мг у 5 мл. Використовують у комплексній терапії СНІДу, вірусного гепатиту В. При ВІЛ-інфекції призначають по 150 мг двічі на добу незалежно від їжі.
- Невірапін (Nevirapine), вірамун (Viramune). Противірусний препарат, ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ-1. Не блокує зворотну транскриптазу ВІЛ-2. Випускають у таблетках по 200 мг і суспензії для вживання всередину по 50 мг у 5 мл суспензії. Показаний для лікування дорослих і дітей, інфікованих ВІЛ-1, а також для профілактики передачі ВІЛ-1-інфекції від матері до новонародженого. Призначають по 120 мг/м² протягом 14 днів, потім по 200 мг/м² двічі на добу.
- Нельфінавір (Nelfinavir), Вірасепт. Антиретровірусний засіб, інгібітор протеаз. Випускають у таблетках по 250 мг, порошку для вживання всередину по 50 мг/г у флаконах по 144 г. Показаний при ВІЛ-інфекції. Дозування: дорослим 1250 мг 2 рази на добу всередину під час їди; дітям (55— 65 мг/кг) двічі на добу.

Антиретровірусні препарати для лікування ВІЛ-інфекції ділять на три класи:

1. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ: Абакавір, Диданозин, Зальцитабін, Зидовудин, Ламівудин, Ставудин, Тенофовір. Комбіновані препарати: Зидовудин+ламівудин (комбівір); Зидовудин+ламівудин+абакавір (тризівір).
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ: Невірапін, Іфавіренц, Делавірдин. До цих препаратів може швидко розвинутися резистентність, якщо їх призначають як монотерапію або в схемі комбінованої терапії, яка недостатньо пригнічує реплікацію ВІЛ.
3. Інгібітори протеази ВІЛ блокують протеазу ВІЛ, протидіють розділу незрілих довгих ланцюгів білків серцевинної частини вірусу на менші фрагменти. Внаслідок цього утворюються дефектні незрілі віріони, нездатні інфікувати нові клітини: Ампренавір, Індінавір, Лопінавір/Ритонові, Нелфінавір, Ритонавір, Саквінавір.

Для лікування СНІДу та ВІЛ-інфекції у 1997 році у практику був впроваджений метод, названий «тритерапія», що образно визначався як «шлях до надії». По даним CaESAR, «тритерапія», тобто, комбінація із трьох препаратів: криксівана, ретровіра і епівіра – є найефективнішим методом лікування СНІДу та ВІЛ-інфекції: при потрійній терапії у більшості хворих спостерігаються позитивні результати лікування.

Показання до початку АРТ розподіляють на дві категорії, залежно від того, можливо визначити показник CD₄⁺ чи ні.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнти з вираженими клінічними виявами ВІЛ-інфекції (СНІД; розгорнута III стадія та IV стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ для дорослих) повинні отримувати АРТ незалежно від кількості CD₄⁺-лімфоцитів. Лікування також рекомендується призначати у випадках ранніх клінічних проявів ВІЛ-інфекції (II і III стадії) та в разі безсимптомного перебігу захворювання (I стадія), якщо кількість CD₄⁺-лімфоцитів наближається до рівня 200 клітин/мм³ або опускається нижче чи коли відсотковий вміст CD₄⁺-лімфоцитів нижчий ніж 15.

Якщо у хворого спостерігаються симптоми активного туберкульозу або гострих опортуністичних інфекцій, рекомендується спочатку пролікувати пацієнта з цього приводу, після чого перейти до АРТ.

Для ефективності терапії АРВ препарати слід вживати безперервно, бо вони не виліковують хворого, не елімінують ВІЛ з організму, а лише пригнічують реплікацію вірусу. Рекомендується проводити стандартну високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) – це призначення кількох препаратів одночасно. Не рекомендується застосовувати монотерапію, бо це призводить до швидкого розвитку резистентності ВІЛ щодо лікарських препаратів.

Для ефективності терапії вкрай важливим є її своєчасне призначення та вибір оптимальної за ефективністю і переносністю схеми. Початкова схема лікування є найважливішою, оскільки з нею пов'язується найбільша вірогідність досягнення тривалої супресії вірусу. Слід враховувати можливість і бажання пацієнта проводити лікування у суворій відповідності до призначеної схеми. АРТ повинні передувати первинний огляд, консультування з питань ВІЛ-інфекції та лабораторне дослідження, яке підтверджує діагноз ВІЛ-інфекції. Якщо у хворого встановлено гострий перебіг опортуністичної інфекції або іншого захворювання, що супроводжується декомпенсацією функцій органів або систем, то в першу чергу слід провести етіотропне і патогенетичне лікування цих захворювань, стабілізувати стан і лише після цього розпочинати АРТ.

Значне місце в лікуванні хворих на СНІД займає терапія вторинних захворювань, які розподіляють на групи:

1. Бактеріальні інфекції: бактеріальні ГРВІ; бактеріальні інфекції травного каналу (сальмонельоз, шигельоз); атипові ікобактеріози.
2. Грибкові захворювання: кандидоз, пневмоцистна пневмонія, криптококоз, гістоплазмоз, кокцидіодоз.
3. Вірусні інфекції: герпесвірусні захворювання (простий герпес, оперізувальний лишай), цитомегаловірусні захворювання.
4. Паразитарні захворювання: токсоплазмоз, криптоспоридіоз, мікроспоридіоз, ізоспороз, лейшманіоз.

5. Інші захворювання (саркома Капоші, негоджкінська лімфома, папіломи, СНІД-дементний комплекс, прогресуюча багатовогнищева лейкоен-целофалопатія).

Основні принципи лікування туберкульозу у хворих на ТБ/ВІЛ полягають в одночасному призначенні комбінації антимікобактеріальних препаратів, відповідно до стандартних схем лікування залежно від категорії, одночасному й обов'язковому лікуванні опортуністичних інфекцій, що викликані активізацією умовно-патогенної мікрофлори.

Дослідження з хіміотерапії легеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих підтвердили високу її ефективність. Зокрема, зникнення мікобактерій туберкульозу з мокротиння хворих з ВІЛ-інфекцією відбувалося в ті ж терміни і настільки ж часто, як у ВІЛ-негативних пацієнтів. Однак, при цьому залишаються недослідженими частота закриття порожнин розпаду в легенів, частота й терміни розвитку більше пізніх рецидивів туберкульозного процесу. Більше високі показники летальних випадків у хворих на СНІД аж ніяк не завжди пов'язані з безуспішністю протитуберкульозної хіміотерапії. У значному числі випадків вони пояснюються розвитком іншої опортуністичної інфекції.

Неефективність лікування хворих на ТБ/ВІЛ пов'язана зі значною поширеністю резистентних штамів *M.tuberculosis*. Частий розвиток лікарської стійкості МБТ у ВІЛ-інфікованих пов'язують із порушеннями протитуберкульозного імунітету. Проте сама по собі ВІЛ-інфекція не розглядається як етіологічний фактор розвитку резистентності, хоч остання чітко й прямо корелює з поширеністю ВІЛ-інфекції та СНІДу. Звичайно виникнення резистентності відображає неакуратність лікування й нерегулярність прийому препаратів даним контингентом хворих. У значному відсотку випадків резистентність є результатом внутрішньолікарняної інфекції, коли хворі, госпіталізовані із приводу симптомів імунодефіциту, заражаються вже стійкими формами збудника від інших хворих на СНІД, що вже лікуються з приводу туберкульозу. Даний шлях поширення інфекції простежено у багатьох госпіталях і підтверджено методами молекулярної епідеміології.

Останні інструкції ВООЗ передбачають проведення ВІЛ-інфікованим хворим на туберкульоз 6-9-місячних курсів інтенсивної терапії відповідно до категорії спостереження і лікування.

Відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги», контингент хворих на туберкульоз розділений на 4 категорії. При цьому виділяють наступні випадки туберкульозу:

1. Нові випадки - вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) у хворих, які ніколи раніше не хворіли на туберкульоз, або лікувалися ПТП менше 1 місяця. Вперше діагностований хворий може мати як негативні, так і позитивні результати мікроскопії мокротиння та культуральних досліджень. У таких хворих може діагностуватись туберкульоз різної локалізації.

2. Повторні випадки лікування – у хворих, які раніше лікувались один місяць чи більше із позитивними або негативними бактеріологічним результатами з будь-якою локалізацією туберкульозного процесу. Включає в себе наступні випадки туберкульозу:

2.1. Рецидив туберкульозу (РТБ) - підтверджений випадок захворювання на туберкульоз у пацієнта, який раніше успішно закінчив повний курс антимікобактеріальної терапії та вважавсявилікуваним, або закінчив основний курс лікування з результатом «лікування завершено», і у нього повторно виявляється бактеріовиділення.

Рецидив туберкульозу реєструють лише при виділенні МБТ із зразка мокротиння методом мікроскопії мазка, культуральним або молекулярно-генетичним методом (МБТ+).

Якщо у пацієнта з повторним загостренням туберкульозного процесу не визначають МБТ (МБТ-) вищевказаними методами, то такий випадок ТБ реєструють як “інший” випадок повторного лікування.

2.2. Лікування після перерви (ЛПП) – випадок, коли хворий на туберкульоз перервав лікування більше ніж на 2 місяці поспіль до завершення основного курсу хіміотерапії, який почав знову лікування

незалежно від того, чи залишився мазок позитивним, чи дослідження мокротиння дало негативний результат.

2.3. Невдача лікування (НЛТБ) - випадок захворювання на туберкульоз у пацієнта, у якого зберігається або з'являється бактеріовиділення (за мазком або за посівом) та/або негативною клініко-рентгенологічною динамікою (якщо виключена інша етіологія захворювання), після завершення стандартної ІФ, яка при потребі може бути продовжена за рішенням ЦЛКК максимум до 90 доз. До 120 доз ІФ за рішенням ЦЛКК може бути продовжена виключно у хворих з чутливим туберкульозом (за результатами ТМЧ від початку лікування), якщо наявна об'єктивна позитивна динаміка (зменшення масивності бактеріовиділення).

2.4. Інший (ІТБ) – це хворий на туберкульоз, який не відповідає критеріям для інших типів пацієнтів (хворі щодо яких немає даних про проведене раніше лікування та його результату; раніше ліковані хворі на туберкульоз легень з негативним результатом мікроскопії мокротиння, раніше ліковані хворі з позалегеневими формами туберкульозу з негативним результатом бактеріологічного дослідження, хворі з тривалим (хронічним) перебігом туберкульозу з чисельними епізодами неефективного (перерваного) лікування в анамнезі з М+).

3. Переведений (прибулий) – це хворий, який переведений (прибулий) з іншої адміністративної території (області) або з іншого відомства та зареєстрований для продовження лікування.

4. Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма туберкульозу, при якій пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості ПТП, що підтверджено лабораторним методом в ТМЧ.

Розрізняють наступні види медикаментозної резистентності МБТ:

4.1 Підтверджена монорезистентність – це туберкульоз у хворих, які виділяють МБТ з доведеною *in vitro* резистентністю до одного ПТП I ряду.

4.2 Підтверджена полірезистентність – це туберкульоз у хворих, які виділяють МБТ з доведеною *in vitro* резистентністю до більше ніж одного ПТП I ряду, за виключенням одночасної резистентності до ізоніазиду та рифампіцину.

4.3 Підтверджена мультирезистентність – це туберкульоз у хворих, які виділяють МБТ з доведеною *in vitro* резистентністю МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

4.4. Підтверджена розширена медикаментозна резистентність – резистентність МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та одного з препаратів з 2-х груп ПТП II ряду – аміноглікозидів та фторхінолонів.

5. Ризик мультирезистентного туберкульозу (РМР ТБ):

Високий: а) контактні з хворими на підтверджений випадок МР ТБ; б) «невдача лікування за 2 кат. за мазком/культурою» (якщо не встановлена інша ймовірна причина невдачі, а саме: неконтрольваність лікування, неадекватні схема або дози, неврахування моно- або полірезистентності, індекс дотримання режиму лікування менше 80% тощо); в) хворі, в яких за результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлена резистентність до рифампіцину;

Середній: решта випадків повторного лікування, невдача або перерва 1 курсу лікування;

Низький: решта нових випадків ТБ.

6. Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) – це форма туберкульозу, коли пацієнт виділяє МБТ, резистентні як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину, а часто і більшої кількості ПТП I та II ряду, що підтверджено лабораторним методом в ТМЧ.

7. Туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ (РР ТБ) - це форма туберкульозу, коли пацієнт виділяє МБТ, резистентні як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину, будь-якого фторхінолону та принаймні одного з трьох препаратів – амікацин, канаміцин та капреоміцин.

Категорії хворих на туберкульоз:

До 1-ї категорії належать хворі на вперше діагностований туберкульоз різних локалізацій з бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ+), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ(-): міліарним, дисемінованим туберкульозом, деструктивним легеневим туберкульозом (при поодиноких порожнинах понад 3 см або при наявності більш ніж 3-х порожнин меншого розміру); менінгітом, казеозною пневмонією

туберкульозним перикардитом, перитонітом, туберкульозом кишківника, туберкульозом хребта з неврологічними ускладненнями, уrogenітальним туберкульозом. Туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більше ніж 2-х груп з однієї сторони або 2-х і більше груп з обох сторін. Ускладнений перебіг туберкульозу у дітей.

У випадку, коли ВДТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт з хворим із встановленим діагнозом мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 1 кат., і до моменту отримання тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1-1,5 міс.), залишаючись у 1 кат. Якщо МРТБ не підтверджується (для контактних з МБТ/+/) хворі або залишаються у своїй категорії та переводяться на режим лікування за 1 кат., або переводяться у кат. 4.3.(у разі виявлення резистентності, яка потребує лікування більше 12 міс.). У разі підтвердження МР ТБ (для хворих з МБТ/+/) або при негативній культурі (для контактних з МБТ(-) – перереєстровуються у 4.1. кат. та продовжують розпочате лікування згідно ТМЧ джерела або згідно з отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою проведення ТМЧ МБТ (культуральним на рідке середовище, молекулярно-генетичними методами).

До 2-ї категорії відносяться будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегеневого туберкульозу, що реєструють для повторного лікування: рецидив туберкульозу різної локалізації з бактеріовиділенням (РТБ з МБТ+); невдача лікування (НЛТБ з МБТ+) та лікування після перерви з бактеріовиділенням (ЛПП з МБТ+), інший (ІТБ) з МБТ(+/-).

У випадку, коли раніше лікований хворий з МБТ(+) має високий ризик МР ТБ (поточна невдача лікування за 2 кат. за мазком/культурою), а молекулярно-генетичні методи дослідження щодо визначення

стійкості до рифампіцину недоступні, такий випадок залишається у 2 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідких середовищах лікується за стандартним режимом за 4 кат. (макс. 1-1,5 міс.). При відсутності МР ТБ залишається у 2 кат. та переводиться на режим лікування за 2 кат., або перереєструється у 4.3. кат. (у разі виявлення профілю полірезистентності, яка потребує лікування комбінацією ПТП I та II рядів більше 12 міс. за індивідуалізованими схемами). У разі підтвердження МР ТБ – перереєструється у 4.1. кат. та продовжує лікування за режимом 4 кат. згідно з отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки туберкульозу є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою культурального дослідження на рідкому середовищі та молекулярно-генетичними методами.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, на тимчасовий стандартизований режим лікування за 4 (МР ТБ) кат. переводяться лише хворі з високим ризиком МР ТБ з бактеріовиділенням за мазком, а на індивідуальний – з культурально (молекулярно-генетично) підтвердженим МР ТБ за результатами ТМЧ. У разі встановлення клініко-рентгенологічної «невдачі лікування» за 2 кат. (тобто, у раніше лікованого хворого з непідтвердженим останнім випадком туберкульозу) стандартизований режим лікування за 4 (МР ТБ) кат. не призначається. У такому разі вживаються усі можливі заходи для виключення іншої етіології поточного захворювання, отримання діагностичного матеріалу (ендо-, торако (плевро-скопічні, хірургічні, біопсія тощо) для поглибленого мікробіологічного дослідження, або виключаються інші можливі причини невдачі (неадекватність добових доз, порушення призначеного режиму лікування, недотримання ДОТ тощо). Виключенням з цього алгоритму можуть бути індивідуальні випадки та тільки за відповідальним рішенням обласної ЦЛКК - ХР ТБ.

До 3-ї категорії належать хворі з новими випадками (ВДТБ) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–), яких не віднесено до 1 категорії. У випадку, коли ВДТБ за МБТ- має підтверджений контакт з хворим зі встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ).

До **4-ї категорії** належать хворі на МР ТБ, РРТБ та хворі з підтвердженими випадками хіміорезистентного туберкульозу, які згідно з профілем резистентності вимагають лікування тривалістю понад 12 міс).

У зв'язку з включенням до 4 категорії різних категорій хворих, що будуть отримувати різні індивідуалізовані режими хіміотерапії (згідно з ТМЧ МБТ) або тільки паліативне лікування, з метою забезпечення коректності та прозорості розрахунків потреби у ПТП 2 ряду, а також епідеміологічних показників щодо поширення зазначених форм туберкульозу, 4 категорію розділено на підкатегорії, у т.ч.:

4.1 категорія – випадки мультирезистентного туберкульозу, що підтверджені ТМЧ (МР ТБ), у т.ч.:

4.1.А. – (загальна лікувальна);

4.1.Б. – (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

4.2. категорія – випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ), у т.ч.;

4.2.А. – (загальна лікувальна);

4.2.Б. (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування не рекомендоване (обтяжений профіль резистентності, тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

4.3. категорія – випадки хіміорезистентного ТБ (перереєстровані з кат. 1-2 та з числа хронічних хворих), які згідно з профілем резистентності вимагають лікування тривалістю більше 12 міс. (див. Розділ А.3.3.10), у т.ч.:

4.3.А. – (загальна лікувальна);

4.3.Б. – (паліативна лікувальна) – для хворих, яким лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

У разі зміни в процесі лікування підкатегорій (А/В, 4.1./4.2) з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, перевід на паліативне лікування (або навпаки) основний діагноз не змінюється, але

знає змін його формулювання: після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни. Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

Пацієнтам 1, 2, 3 кат. лікування проводять стандартним чотирьох-компонентним режимом хіміотерапії протягом 6 міс. Інтенсивна фаза лікування (ІФ) основного курсу терапії триває 2-3 місяців, але не менше 60 доз. Підтримуюча фаза (ПФ) триває 4 міс, але не менше 120 доз. Лікування проводять виключно в умовах ДОТ :

1. ІФ – ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол – 2-3 місяці (не менше 60 доз);
2. ПФ – ізоніазид + рифампіцин 4 міс. (не менше 120 доз).

Препарати приймаються за один прийом усередину із розрахунку відповідно до маси тіла під безпосереднім контролем. Комбіновані ПТП з фіксованими дозами можна застосовувати у будь-якому режимі лікування туберкульозу.

Лікування пацієнтів 4 кат. проводиться стандартизованим режимом хіміотерапії для 4 категорії до отримання результатів ТМЧ, а далі згідно з профілем медикаментозної резистентності з дотриманням вимог інфекційного контролю щодо розподілення потоків хворих згідно з результатами бакреріоскопічного дослідження та ТМЧ

Фармококінетика ізоніазида, рифампіцину і піразинаміда у ВІЛ-інфікованих хворих нічим не відрізняється від ВІЛ-негативних хворих туберкульозом. Однак частота побічних реакцій, переважно гепато- і гемотоксичесних, при поєднаній патології настає значно частіше. Найбільш тяжкі побічні реакції у даній категорії хворих, аж до синдрому Стівенса-Джонсона з летальним результатом, відзначені при застосуванні режимів, що містять тіацетозон.

Зазвичай при лікуванні хворих на туберкульоз і СНІД необхідно одночасне призначення протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів. В останні роки усе ширше пропагується методика так названої інтенсивної антиретровірусної терапії (НААРТ), спрямованої на придушення активності ретровірусів, збудників СНІДа. Більш висока ефективність комплексної антиретровірусної і протитуберкульозної

терапії пояснюється відновленням і нормалізацією імунних реакцій організму. Це супроводжується підвищенням кількості CD₄⁺-лімфоцитів в крові і реверсією туберкулінових реакцій. Відновлення імунітета клінічно проявляється парадоксальними реакціями у вигляді загострень туберкульозного процесу на тлі комплексного лікування. Призначення антиретровірусних препаратів стає необхідним елементом лікування туберкульозу.

Лікування хворих на ТБ/ВІЛ регламентується Наказом МОЗ України № 276 від 28.05.2008. Так як при поєднаній інфекції в більшості хворих на туберкульоз діагностується II або III стадія ВІЛ-інфекції, то, відповідно до міжнародних і національних рекомендацій, на цих стадіях показана антиретровірусна терапія (АРВТ). При проведенні протитуберкульозної терапії у хворих з I стадією ВІЛ-інфекції не рекомендується одночасне лікування двох інфекцій – за можливістю початок АРВТ відкладається.

Призначення АРВТ при туберкульозі визначається наступними критеріями:

- якщо при легеневому туберкульозі кількість CD₄⁺Т-лімфоцитів становить більше 350 в 1мм³, проводиться плановий моніторинг CD₄⁺Т-лімфоцитів і АРВТ призначається відповідно до протоколу лікування ВІЛ/СНІДу;
- при вмісті CD₄⁺Т-лімфоцитів більше 200 в 1мм³, АРВТ призначається після завершення курсу антимікобактеріальної терапії;
- при вмісті CD₄⁺Т-лімфоцитів у межах 200-100 в 1мм³, АРВТ призначається після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, якщо кількість CD₄⁺Т-лімфоцитів зберігається нижче 200 в 1мм³;
- при вмісті CD₄⁺Т-лімфоцитів менш 100 в 1мм³, АРВТ призначається через 2 тижні після початку антимікобактеріальної терапії.

Більш висока ефективність комплексної антиретровірусної і протитуберкульозної терапії пояснюється відновленням і нормалізацією імунних реакцій організму. Це супроводжується підвищенням кількості

CD₄+T-лімфоцитів у крові й реверсією шкірних туберкулінових реакцій. Нерідке відновлення імунітету клінічно проявляється парадоксальними реакціями у вигляді загострень туберкульозного процесу на тлі комплексного лікування. Вони відображають усунення анергії й нормалізацію запальної реакції на туберкульозну інфекцію. У цей час призначення антиретровірусних препаратів стає необхідним елементом лікування туберкульозу з формами ВІЛ-інфекції, що далеко зайшли.

В теперішній час ще обмежені дослідження з хіміотерапії бацилярних форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих показали, що вона виявляється настільки ж ефективною і у ВІЛ-негативних пацієнтів. Однак виключення рифампіцина з режиму хіміотерапії помітно знижує її ефективність у ВІЛ-позитивних хворих.

Лікування СНІДу проводиться одночасно з хіміотерапією туберкульозу легенів, яка у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД у принципі нічим не відрізняється від режимів лікування ВІЛ-негативних хворих і проводиться за загальними правилами. ВІЛ-інфіковані хворі із вперше виявленим туберкульозом легенів в інтенсивну фазу хіміотерапії протягом 2-3 місяців одержують чотири основних протитуберкульозних препарати: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол (стрептоміцин).

Фаза продовження лікування становить 4-6 місяців ізоніазидом і рифампіцином або ізоніазидом і етамбутолом. При виявленні лікарської резистентності МБТ проводиться корекція хіміотерапії. При вихідній резистентності до рифампіцину і/або стрептоміцину лікування проводиться ізоніазидом, піразинамідом і етамбутолом протягом 8 місяців або ізоніазидом і етамбутолом протягом 10 місяців. У цьому випадку загальна тривалість лікування становить 10-12 місяців.

Не встановлено взаємовпливів на фармакокінетичні параметри АРВТ і протитуберкульозних препаратів. Проте, сполучення ізоніазиду з діданозіном, зальцитабіном або ставудіном може збільшити ризик розвитку периферичної полінейропатії. Найбільш значимі небажані лікарські взаємодії відзначаються між інгібіторами протеази ВІЛ і рифампіцином або рифабутіном. Препарати рифабутін, і особливо рифампіцин є потужними активаторами системи цитохрому Р-450, що

здійснює метаболізм інгібіторів протеази. При терапії рифампіцином необхідно з обережністю включати в схему АРВТ препарат невірапін у зв'язку з можливим збільшенням частоти розвитку гепатотоксичності. При виключенні зі схем протитуберкульозних препаратів рифампіцину й рифабутіну можна використовувати антиретровірусні препарати всіх груп, без будь-якої корекції добових доз.

Слід зазначити, що такі антиретровірусні препарати, як інгібітори протеази (криксіван, аїрасепт, фортоваза), інактивуються ферментом, активність якого підвищується рифампіцином, тому при використанні рифампіцину, сироватковий рівень інгібіторів протеази може бути значно знижений. У свою чергу, інгібітори протеази несприятливо впливають на метаболізм рифампіцину. У зв'язку з цим у режимі хіміотерапії доцільніше використати рифабутін (мікобутин).

Хіміотерапія туберкульозу легенів при наявності резистентності МБТ у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД проводиться за індивідуальними режимами, згідно даним лікарської стійкості до ПТП, і повинна здійснюватися в спеціалізованих протитуберкульозних установах, де проводиться централізований контроль якості мікробіологічних досліджень і є необхідний набір резервних протитуберкульозних препаратів, таких як канаміцин (амікацин), протіонамід (етіонамід), фторхінолони, циклосерін, капреоміцин, ПАСК, рифабутін.

Інтенсивна фаза лікування становить 6 місяців, протягом яких призначається комбінація як мінімум з 5 хіміопрепаратів - піразинаміда, етамбутола, фторхінолона, канаміцину, (амікацину/капреоміцину), протіонаміда. Показанням для фази продовження лікування є припинення бактеріовиділення по мікроскопії і посіву мокротиння, позитивна клініко-рентгенологічна динаміка специфічного процесу в легенях і стабілізація плинущо захворювання. Комбінація повинна складатися як мінімум з 3 резервних препаратів, таких як протіонамід (етіонамід), ПАСК і фторхінолон, які застосовуються протягом не менш 12 місяців.

Однак традиційна терапія туберкульозу легенів у хворих у термінальній стадії СНІДа виявляється неефективною, і прогноз

залишається несприятливим. Звичайно ці хворі вмирають від різних інфекційних ускладнень СНІДа (часто від пневмоцистної пневмонії). Туберкульоз майже ніколи не буває головною причиною смерті.

Загальна тривалість лікування визначається термінами припинення бактеріовиділення і стабілізацією процесу в легенях. У зв'язку з ризиком малої ефективності комбінації резервних препаратів, а також рецидивів туберкульозу, викликаного лікарськостійкими штамми МБТ, хіміотерапію проводять протягом не менш 18-22 міс.

Довготривалий прогноз поганий для всіх ВІЛ-інфікованих. Однак лікування туберкульозу у таких хворих звичайно продовжує тривалість життя. Крім того, воно перешкоджає поширенню туберкульозу.

Профілактичне лікування ізоніазидом може призначатися ВІЛ-хворим без наявності в них клінічних проявів туберкульозу. Туберкульоз прискорює прогресування ВІЛ-інфекції. Тому, у ВІЛ-інфікованих хворих туберкульозом можуть розвиватися інші ускладнення, пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Встановлення терапевтичної категорії і призначення режиму хіміотерапії ВІЛ-інфікованим хворим туберкульозом здійснюється фтизіатрами протитуберкульозних установ. Комбінації і дози застосовуваних протитуберкульозних препаратів відповідають стандартним протоколам DOTS. При проведенні лікування ВІЛ-інфікованим хворим перевагу варто віддавати неін'єкційним формам (таблетки, капсули) протитуберкульозних і інших препаратів.

Підтримуюча фаза лікування, якщо дозволяє стан хворого, проводиться амбулаторно (в установах ЗЛМ, у протитуберкульозних диспансерах) або в протитуберкульозних санаторіях. Якщо стан хворого не дозволяє проводити підтримуючу фазу амбулаторно, вона проводиться стаціонарно: у туберкульозних стаціонарах (у випадках, коли вага стану обумовлена туберкульозним процесом), або в інших стаціонарах по профілі захворювання, якщо вага стану обумовлена не туберкульозом і хворою не є бактеріовиділювачем. Прийом протитуберкульозних препаратів, як в інтенсивної, так і в підтримуючій фазі, здійснюється під безпосереднім спостереженням медичних працівників.

Звичайним аспектом лікування хворих на поєднаний перебіг туберкульозу і СНІДу є одночасне призначення декількох антиретровірусних препаратів (нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази та інгібітори протеази вірусу).

Протягом усього курсу лікування туберкульозу – і в інтенсивній і в підтримуючій фазі, всім особам, що живуть із ВІЛ/СНІД, призначається профілактичний прийом котримоксазола. Застосування котримоксазола сприяє профілактиці пневмоцистної пневмонії, стрептококової (пневмококової) пневмонії, токсоплазмозу, сальмонельозу, ізоспороза, малярії. Котримоксазол призначається в дозі 160/800 мг 1 раз на добу в один прийом. Препарат приймається всередину щодня або 3 рази в тиждень, 3 дні підряд. Після закінчення лікування туберкульозу питання про доцільність подальшого прийому котримоксазола вирішує лікар-інфекціоніст.

Якщо у хворого на туберкульоз виявлена ВІЛ-інфекція, він повинен має бути негайно проконсультований лікарем-інфекціоністом. Рішення про призначення або відстрочку АРТ хворим на туберкульоз із супутньою ВІЛ-інфекцією в кожному конкретному випадку приймається сумісно лікарем-інфекціоністом і фтизіатром. Режимом АРТ і дози противірусних препаратів призначаються лікарем-інфекціоністом.

При позалегеневому, генералізованому і міліарному туберкульозі, дисемінованому туберкульозі легенів і казеозній пневмонії, незалежно від числа CD₄+Т-лімфоцитів в крові і стадії ВІЛ-інфекції, АРТ варто почати після досягнення хворим гарної переносимості протитуберкульозних препаратів, але не раніше, ніж через 3-4 тижні від початку протитуберкульозної терапії щоб уникнути розвитку у хворого вкрай небезпечного для життя синдрому відновлення імунної системи.

В IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції по класифікації ВООЗ, АРТ призначається, незалежно від клінічної форми туберкульозу і числа CD₄+Т-лімфоцитів у крові, після досягнення гарної переносимості протитуберкульозних препаратів, але не раніше, ніж через 3-4 тижні від початку протитуберкульозної терапії.

АРТ ВІЛ-інфікованим хворим туберкульозом організовується та проводиться персоналом протитуберкульозних установ або установ

ЗЛМ, залежно від того, де хворий на туберкульоз у цей момент одержує протитуберкульозну терапію. Після завершення курсу протитуберкульозної терапії подальше проведення антиретровірусної терапії здійснюється медичними установами, у яких хворий спостерігається і лікується по профілю захворювання.

Протитуберкульозні установи (районні диспансери, лікарні) і установи загальної лікувальної мережі одержують антиретровірусні препарати в регіональні (обласних, міських) протитуберкульозних диспансерах, куди ці препарати доставляються з регіональних Центрів СНІД.

5.2. Лікування ТБ/ВІЛ у дітей

Принципами терапії ВІЛ-інфекції у дітей, є запобігання прогресуванню хвороби. Для цього призначають АРТ, профілактику та лікування опортуністичних інфекцій. Лікуванню підлягають усі діти з клінічними проявами ВІЛ-інфекції. Терапевтичний курс потрібно починати якомога раніше. Він має бути інтенсивним, тобто слід призначати комплекс із 2-3 антиретровірусних препаратів.

Антиретровірусна терапія показана:

- ВІЛ-серопозитивним до 18 міс життя з позитивним результатом вірусологічного тесту та III клінічною стадією серед дітей;
- ВІЛ-серопозитивним до 18 міс життя, якщо немає результатів вірусологічних тестів із III стадією ВІЛ-інфекції та CD_4^+ -Т-лімфоцити $< 20\%$;
- ВІЛ-серопозитивним у віці понад 18 міс життя, що мають I чи II стадію ВІЛ-інфекції та CD_4^+ -Т-лімфоцитів $< 15\%$ або III стадію незалежно від кількості CD_4^+ -Т-лімфоцитів.

Протитуберкульозна терапія призначається дітям відповідно до Додатку 10 Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», особливості проведення хіміотерапії у дітей (рекомендовані ВООЗ підходи до проведення хіміотерапії туберкульозу у дітей за даними доказової медицини) представлено у таблиці.

Для дітей, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції*, або висока резистентність до ізоніазиду або де спостерігаються обидва ці фактори, у разі підозри або підтвердження захворювання на легеневий ТБ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, а також для дітей із розповсюдженою легеневою формою захворювання, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазиду, рекомендується режим лікування	2 HRZE	4 HR
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на легеневий ТБ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазиду, а також для дітей без ВІЛ-інфекції може рекомендуватися режим лікування з трьох препаратів	2 HRZ	4 HR
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на легеневий ТБ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції (або дітей із підтвердженою ВІЛ-інфекцією)	Інтермітуючий режим не застосовується	
У фазі продовження лікування для дітей із підтвердженою відсутністю ВІЛ-інфекції, які живуть в умовах із добре налагодженим лікуванням під безпосереднім спостереженням (ДОТ)	Можна розглядати режими з прийомом препаратів тричі на тиждень	
Стрептоміцин не слід застосовувати в режимах лікування препаратами першого ряду для дітей із легневим ТБ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів	Стрептоміцин можна залишити для лікування ТБ з множинною медикаментозною резистентністю у дітей із відомою чутливістю до цього препарату	
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на туберкульозний менінгіт, загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Дози, рекомендовані для лікування туберкульозного менінгіту, є такими самими, що й дози, зазначені для легеневого ТБ	2 HRZE	10 HR
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБ кісток і суглобів, загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Дози, рекомендовані для лікування ТБ кісток і суглобів, є такими самими, що й дози, зазначені для легеневого ТБ	2 HRZE	10 HR

5.3. Лікування ТБ/ВІЛ у вагітних

Оцінку показань до АРТ і вибір препаратів проводять за тими ж принципами, що і у невагітних. Оскільки в 10-20 % вагітних відзначається фізіологічне зниження числа CD₄⁺-Т-лімфоцитів, до початку терапії потрібно вірно визначити граничні значення. Під час відсутності клінічних проявів ВІЛ-інфекції показаннями до АРТ служать:

- число CD₄⁺-Т-лімфоцитів менш 200-350 мкл⁻¹;
- вірусне навантаження більше 50 000-100 000 мол⁻¹.

Перед початком лікування однієї зі звичайних комбінованих схем варто провести дослідження на лікарську стійкість.

При складанні плану лікування важливо враховувати наступні правила:

1. У схему терапії потрібно включити зидовудін, якщо дослідження стійкості до нього дало негативний результат.
2. В I триместрі вагітності ефавиренз протипоказаний через ризик тератогенного дії.
3. Комбінація диданозина із ставудином у вагітних не застосовується через ризик важкої мітохондріопатії.

Навіть якщо під час вагітності буде досягнуте максимальне придушення вірусної активності, це не виключає передачі ВІЛ дитині. Тому, навіть при успішній АРТ у вагітної рекомендується проводити профілактику перинатальної передачі ВІЛ.

Як правило, якщо вагітність діагностується після першого триместру, АРТ варто продовжувати. Перерва в лікуванні може привести до росту вірусного навантаження і порушенням імунітету, і як наслідок – прогресуванню хвороби і погіршенню імунного статусу матері й плода. Зидовудин у складі комбінованої схеми варто призначати не пізніше 32-го тижня вагітності.

Якщо вагітність діагностується у першому триместрі, жінку варто проінформувати про користь і ризик лікування в цьому періоді. За умови ретельного лабораторного контролю та УЗД АРТ можна продовжувати навіть у першому триместрі, особливо при порушеному імунному статусі. На ранніх термінах вагітності варто уникати препаратів, що

мають ембріотоксичну дію. В інших випадках, особливо, якщо вагітність установлена на самих ранніх термінах – для запобігання ембріотоксичності АРТ можна перервати до закінчення першого триместру, або 13-го тижня вагітності. Однак у цей час недостатньо даних, щоб дати однозначні рекомендації для кожного окремого випадку. Приймаючи рішення, потрібно враховувати індивідуальні клінічні, імунологічні й вірусологічні обставини й відомі або передбачувані впливи на плід.

Жінки, які припинили прийом АРВ препаратів під час вагітності через неприборкану блювоту, повинні відновити лікування при першій нагоді. У цьому випадку як і в інших, потрібно дотримувати наступного правила: відмінити всі препарати одночасно і відновляти їхній прийом одночасно, та уникати при цьому функціональної монотерапії препаратами із тривалим періодом напіввиведення.

5.4. Контрольні питання

1. Які антиретровірусні препарати застосовують для лікування ВІЛ-інфекції, які механізми їх дії?
2. Які показання до початку антиретровірусної терапії?
3. Яка тактика призначення антиретровірусної терапії хворому на ВІЛ-інфекції, якщо у нього спостерігаються симптоми активного туберкульозу або гострих опортуністичних інфекцій?
4. Які основні принципи лікування туберкульозу у хворих на ТБ/ВІЛ?
5. Яка ефективність хіміотерапії легеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих, чим це підтверджується?
6. З чим пов'язана неефективність лікування хворих на ТБ/ВІЛ?
7. Які хворі на туберкульоз входять до Категорії 1 ?
8. Які варіанти основних режимів хіміотерапії хворих 1 категорії?
9. Які хворі на туберкульоз входять до Категорії 2 ?
10. Які варіанти основних режимів хіміотерапії хворих 2 категорії?
11. Які хворі на туберкульоз входять до Категорії 3 ?
12. Які варіанти основних режимів хіміотерапії хворих 3 категорії?
13. Які хворі на туберкульоз входять до Категорії 4 ?

14. Які особливості режимів хіміотерапії хворих 4 категорії?
15. Які позитивні та негативні моменти одночасного призначення протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів у хворих на ТБ/ВІЛ?
16. Якими критеріями визначається призначення АРВТ при туберкульозі?
17. Які сполучення антиретровірусних та протитуберкульозних препаратів збільшує ризик розвитку побічних реакцій?
18. Яка тактика застосовується щодо хворого на туберкульоз у разі виявлення у нього ВІЛ-інфекції?
19. Яка тактика призначення АРТ у хворих на позалегеневий і міліарний туберкульоз, дисемінований туберкульоз легенів і казеозну пневмонію?
20. Яка тактика призначення АРТ у хворих на туберкульоз в IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції?
21. Які принципи і вимоги до лікування дітей з клінічними виявами ВІЛ-інфекції?
22. Які показання для призначення антиретровірусної терапії дітям, хворим на ТБ/ВІЛ?
23. Які правила враховувати при складанні плану лікування вагітних?
24. Які особливості проведення антиретровірусної терапії у різні терміни вагітності?

6. ПРОФІЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Питання про показання, методи і ефективність хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб залишаються невирішеними. Насамперед неясні критерії відбору. Зазвичай рекомендується призначення специфічної хіміопрофілактики ВІЛ-інфікованим особам при віражі туберкулінових проб і папулі розміром 5 мм і більше. Однак, виявлення подібної реакції буває скрутним через анергію. Іншим показанням до призначення хіміопрофілактики у ВІЛ-інфікованих осіб є зниження рівня CD₄⁺-лімфоцитів до 200 в 1 мм³ або 100 в 1 мм³ крові.

ВООЗ вважає найбільш прийнятним методом хіміопрофілактики призначення ізоніазида по 0,3 м одноразово на добу протягом 12 місяців. При акуратному її проведенні захворюваність на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих знижується в 3 рази. Можливо також використання рифампіцину (0,6 м на добу). Комбінована хіміопрофілактика як протитуберкульозними, так і антиретровірусними препаратами, представляється досить перспективною. Широка пропаганда профілактичних заходів у боротьбі з туберкульозом, а також санітарна освіта відносно зростаючої небезпеки ВІЛ і СНІДа дозволить скоротити інфікованість і захворюваність обома інфекціями.

Метою хіміопрофілактики є елімінація латентної туберкульозної інфекції. У ВІЛ-інфікованих осіб проводиться як первинна, так і вторинна хіміопрофілактика туберкульозу.

До контингентів ВІЛ-інфікованих осіб, яким показане проведення первинної хіміопрофілактики туберкульозу відносять:

1. Всі вперше виявлені ВІЛ-інфіковані особи (діти, підлітки, дорослі), при встановленні факту ВІЛ-інфікування, незалежно від туберкулінової чутливості.
2. ВІЛ-інфіковані особи (діти, підлітки, дорослі), незалежно від туберкулінової чутливості, що проживають у контакті із хворим легенеvim або позалегенеvim туберкульозом, незалежно від наявності бактеріовиділення у хворого.

ВІЛ-інфікованим особам (дітям, підліткам, дорослим), що не проживають в контакті із хворими на туберкульоз, хіміопрофілактика проводиться одноразово при встановленні факту ВІЛ-інфікування. Її

призначають лікарі-фтизіатри територіальних протитуберкульозних диспансерів, а проводять установи загальної лікувальної мережі (кабінети інфекційних захворювань), або центри СНІД. Туберкулінова проба Манту для відбору контингентів на проведення хіміопрофілактики не використовується.

Контактним особам хіміопрофілактика також проводиться одноразово при первинному виявленні контакту із хворим на туберкульоз. Якщо ВІЛ-інфікований або хворий на СНІД продовжує перебувати в контакті з бактеріовиділювачем протягом ряду років, ЦЛКК протитуберкульозного диспансеру може ухвалити рішення щодо проведенні повторних курсів хіміопрофілактики.

Хіміопрофілактика призначається лікарями-фтизіатрами територіальних протитуберкульозних диспансерів тільки після виключення у ВІЛ-інфікованих осіб активного туберкульозу за даними комплексного клініко-рентгенологічного дослідження. Хіміопрофілактика туберкульозу ВІЛ-інфікованим особам проводиться ізоніазидом у відповідній вазі і віку дозуваннях, щодня, протягом 6 місяців.

Імунопрофілактика – здійснюється введенням вакцини BCG. За рекомендаціями ВООЗ, вакцинація БЦЖ може проводитися немовлятам, якщо в них відсутні явні ознаки імунодефіциту. Вакцинація немовлят, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів (при відсутності у новонароджених протипоказань, в тому числі клінічних ознак ВІЛ-інфекції), проводиться стандартною дозою вакцини BCG (0,05 мг) внутрішньошкірно одноразово, у календарний термін – протягом перших чотирьох-шести днів життя. Немовлята, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів, не щеплені в зазначений термін, можуть бути щеплені протягом перших чотирьох тижнів життя без попередньої проби Манту. Після закінчення четвертого тижня життя введення вакцини BCG дітям, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів не допускається, тому що, якщо дитина інфікована ВІЛ, наростає вірусне навантаження і прогресування імунодефіциту можуть привести до розвитку генералізованої інфекції BCG.

Діти, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів, не щеплені при народженні вакциною BCG, у яких в ході повторного тестування на ВІЛ до віку 18 місяців ВІЛ-інфекція виключена, прищеплюються стандартною дозою вакцини BCG після попередньої проби Манту з 2 ТО при негативних її результатах. Ревакцинація BCG ВІЛ-інфікованим дітям і підліткам не проводиться через небезпеку розвитку генералізованої інфекції BCG на тлі зростаючого імунодефіциту. Якщо дитина народилася від ВІЛ-інфікованої матері, але сам не є ВІЛ-інфікованою, ревакцинація BCG проводиться йому в календарний термін.

Щеплення ВІЛ-інфікованих осіб вакциною БЦЖ проводиться згідно календаря профілактичних щеплень в Україні, відображеного у Наказі МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Інструкція щодо організації епідеміологічного нагляду за несприятливими подіями після імунізації при застосуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного»

Визначення ситуації	Проведення щеплень
Дитина народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю (Z20.6; R75) – ВІЛ-статус дитини не визначено	Не щеплювати до уточнення ВІЛ-статусу
Безсимптомне носійство ВІЛ (Z21) або клінічні стадії I та II ¹ при відсутності імуносупресії або з легкою імуносупресією ³	Не проводиться
Клінічні стадії ¹ III та IV з середньоважкою та важкою імуносупресією ²	Вакцинація не проводиться

¹ Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2005 рік)

² Імунологічні категорії ВІЛ-інфекції у дітей.

Імунний статус (визначення CD4+ лімфоцитів)	Вік		
	до 12 місяців	13-59 місяців	5 років або старше
Немає істотної імуносупресії	≥35%	≥25%	≥500/мм ³
Легка імуносупресія	25-34%	20-24%	350-499/мм ³
Середньоважка імуносупресія	20-24%	15-19%	200-349/мм ³
Важка імуносупресія	<20%	<15%	<200/мм ³

Особлива проблема пов'язана з можливістю і безпекою проведення вакцинації БЦЖ у ВІЛ-інфікованих осіб. Описано окремі випадки дисемінованих VCG-ітів у дітей, відомості про ВІЛ-інфікованість, які були отримані вже після введення вакцини БЦЖ. Наявність клінічних симптомів СНІДа служить протипоказанням для вакцинації і ревакцинації.

Одним з пояснень виникнення цих ускладнень може бути атенуація штаму БЦЖ. Однак, більше ймовірними представляються неоптимальний відбір для вакцинації й невірне трактування ускладнень, нібито пов'язаних з вакциною БЦЖ. Проте, ВООЗ рекомендує не проводити вакцинацію БЦЖ дітям і дорослим при СНІДі, і навіть безсимптомним ВІЛ-носіям, що проживають у районах ризику по туберкульозі.

При проведенні щеплень необхідно призначити вітаміни, що містять вітамін А. Щеплення проводяться в амбулаторно-поліклінічних або стаціонарних умовах.

Профілактика перинатальної передачі ВІЛ-інфекції: в 75,0 % випадків передача ВІЛ дитині відбувається в останні тижні перед пологами або під час пологів. У 10,0 % випадків відбуваються в перші два триместри вагітності і 10,0-15,0 % - під час грудного вигодовування.

Імовірність передачі ВІЛ залежить від вірусного навантаження. У жінок, які одержують АРВ препарати, спостерігається та ж залежність. Якщо сучасними методами діагностики вірусне навантаження не визначається, імовірність передачі ВІЛ дуже низька; однак навіть у цьому випадку передача ВІЛ можлива. Передчасні пологи та передчасне відходження біляплодних вод також підвищують ризик передачі інфекції дитині.

Із цих причин зниження вірусного навантаження і поліпшення імунного статусу у вагітної є найважливішими профілактичними заходами. Якщо вагітна одержує АРВ препарати, для максимального зниження ризику передачі ВІЛ дитині і зниження ризику лікарської стійкості вона повинна одержувати їх і в пологах через установлені інтервали часу.

Вагітну варто попередити, що вона не повинна вживати ін'єкційні наркотики і не повинна вступати в статеві контакти без презерватива, тому що при цьому підвищується ризик передачі ВІЛ плоду.

Крім АРТ для матері (за показниками або на вибір), для профілактики передачі ВІЛ дитині проводять наступні заходи:

- АРВ профілактика перед пологами та у пологах.
- Плановий кесаревий розтин до початку пологів, оскільки пологи через природні родові шляхи при вірусному навантаженні більше 1000 мкл⁻¹ підвищують ризик передачі ВІЛ.
- Постнатальна АРВ профілактика у дитини.
- Відмова від грудного вигодовування.

Стандартні комбіновані схеми АРВТ варто пропонувати всім ВІЛ-інфікованим вагітним незалежно від вірусного навантаження, пояснюючи їхню користь для профілактики передачі ВІЛ. Ці схеми особливо показані при вірусному навантаженні > 10 000 мкл⁻¹. Комбіновану профілактику призначають на період з 32-й тижня вагітності до закінчення пологів.

При використанні комбінації зидовудина з ламівудином можливий розвиток мутації стійкості в гені M184. Тому, все частіше для профілактики використовують ВААРТ.

У жінок, які одержували АРТ до вагітності, у схему терапії починаючи з 32-й тижня вагітності потрібно включити зидовудин. У схемах, що містять ставудин, його варто замінити на інший активний препарат через антагонізм ставудина і зидовудина.

Профілактика в пологах у жінок, що не одержували дородової профілактики. Якщо ВІЛ-інфекція діагностована тільки до моменту пологів, при високому ризику вертикальної передачі (високе вірусне навантаження, ускладнення в пологах) мати і дитина повинні одержати дво- або трикомпонентну профілактику (зидовудин + ламівудин ± невірапін).

Однокомпонентну профілактику зидовудином з 32-й тижня вагітності можна застосовувати у жінок з вірусним навантаженням менш 10 000 мкл⁻¹, особливо менш 1000 мкл⁻¹, які хочуть обмежити вплив АРВ препаратів на дитину.

6.1. Контрольні питання

1. Які показання для призначення специфічної хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих?
2. За методом проводиться хіміопрофілактика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих?
3. Якою вакциною, в якій дозі, в які терміни і за якою методикою проводиться вакцинація проти туберкульозу немовлят, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів?
4. Яка тактика щодо вакцинації проти туберкульозу відносно немовлят, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів, та не були щеплені протягом перших чотирьох-шести днів життя?
5. Яка тактика щодо вакцинації дітей, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів, та не були щеплені при народженні вакциною проти туберкульозу, у яких в ході повторного тестування на ВІЛ до віку 18 місяців ВІЛ-інфекція виключена?
6. Чи проводиться ревакцинація BCG ВІЛ-інфікованим дітям і підліткам, чому?
7. Чи проводиться ревакцинація BCG дитині, що народилася від ВІЛ-інфікованої матері, але сам не є ВІЛ-інфікованою?
8. Що є найважливішим профілактичним заходом передачі ВІЛ-інфекції дитині від ВІЛ-інфікованої матері?
9. Які заходи проводяться для профілактики передачі ВІЛ-інфекції дитині від ВІЛ-інфікованої матері?
10. Як проводиться профілактика ВІЛ-інфекції у вагітних?

Література:

1. Александров О.В. ВІЛ та туберкульоз: проблеми та шляхи їх вирішення // Доповідь на науково-практичному семінарі “Проблеми фтизіатрії в Запорізькій області та шляхи їх подолання” – Запоріжжя, 18.03.2008.
2. Андрейчин М.А., Чоп’як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 372 с.
3. Андрейчин М.А., Руденко А.О., Івахів О.Л., Чемич М.Д. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 144 с.
4. Андрейчин М.А. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
5. Богадельников И.В. Дифференциальный диагноз инфекционных болезней у детей. – Симферополь. 2007 – 720 с.
6. Богадельников И.В., Кубышкин А.В. Поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей. - “Крым-Фарм-Трейдинг”, 2004. – 665 с.
7. Волкова К.И., Кокосов А.Н., Браженко Н.А. Туберкулёз в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании // Проблемы туберкулёза. – 2001. - № 2. – С.61-65.
8. ВИЧ-инфекция / Л.Ф. Скляр, В.А. Иванис, А.Ф. Попов и др. // Учебное пособие. - Владивосток. – 2008. - 81 с.
9. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулёз в Запорожской области / Растворов А.А., Шарапова И.М., Скороходова Н.О., Гусарова А.Ю. // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2007. - № 1. – С. 72-74.
10. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулёз в первые годы XXI века в Запорожской области / А.А.Растворов, А.И.Ахтырский, С.Д.Лихолит, А.В.Левич, Р.Н.Ясинский // Запорожский медицинский журнал. – 2008. - № 5. – С. 45-47.
11. Джон Бартлетт, Джоэл Галлант, Медицинское ведение ВИЧ-инфекции, Университет Джона Хопкинса, школа медицины, 2003, С. 1. [John G. Bartlett, M. D. and Joel E. Gallant, M. D., M. P. H.,

- Medical management of HIV infection, Johns Hopkins University School of Medicine, 2003, p. 1].
12. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості / Мельник В.М., Новожилова О.І., Приходьмо А.М., Сметаніна О.Р. // Украинский пульмонологический журнал. – 2006. - № 1. – С.53-55.
 13. Дяченко М.Ю. Туберкульоз і СНІД // Український медичний альманах. – 2003. - № 1. – С.174-176.
 14. Зайцева С.И., Матвеева С.Л., Ющенко Л.П. Клиника и профилактика туберкулёза у ВИЧ-инфицированных // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 4. – С. 29-33.
 15. Запорожан В.Н., Аряев Н.А. ВИЧ – инфекция в перинатологии. – К.: Здоров'я, 2000. – 187 с.
 16. Запорожан В.М., Аряев М.Л., Котова Н.В. та ін. “Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини”. Навчальний посібник для акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів, організаторів охорони здоров'я, лікарів-інтернів і студентів. – К.: “Акві-К”, 2003. – 184 с.
 17. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
 18. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Ученик. – СПб: ООО “Издательство ФОЛИАНТ”, 2005. – 752 с.
 19. Ільїнська І.Ф., Мельник В.М., Назарова О.Г. Епідеміологічний аналіз ВІЛ-інфекції в Україні та шляхи його удосконалення // Журн. Академії мед. наук України. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 344-358.
 20. Карачунский М.А. Туберкулёз при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулёза. – 2000. - № 1. – С.47-51.
 21. К особенностям патогенеза, клинико-рентгенологической характеристики и лечения туберкулёза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / Растворов А.А., Шарапова И.М., Логийко В.С., Яценко О.В., Булана Т.В., Маринюк Т.В., Грянистая Т.И.,

- Ясинский Р.Н. // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2009. - № 1-2 (12). – С. 65-76.
- 22.Леоненко О.М. Рентгенологічні особливості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2005. - № 1. – С.16-20.
- 23.Мельник В.П., Світлична Т.Г. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфікуванням та СНІДом // Украинский пульмонологический журнал. – 2006. - № 2. – С.34-36.
- 24.М'ясніков В.Г. Проблеми поєднання захворювання на СНІД та туберкульоз // Журнал АМН України. – 1998. - № 1. – С.133-142.
- 25.Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 “Про затвердження Протоколу по впровадженню DOTS-стратегії в Україні”.
- 26.Наказ МОЗ України № 276 від 28.05.2008 „Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію”.
- 27.Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 „Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків”.
- 28.Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Інструкція щодо організації епідеміологічного нагляду за несприятливими подіями після імунізації при застосуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного». – 8 с.
- 29.Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги» – 166 с.
- 30.Нечаева О.Б., Антонова Н.В. ВИЧ-инфекция и туберкулёз // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. - № 2. – С. 33-35.
- 31.Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа / Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р. и др. // Архив патологии. – 2007. - № 3. – С.34-37.
- 32.Показатели иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом на разных стадиях заболевания / С.А. Сотниченко, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр и др. //

- Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - № 1. – С. 62-65.
- 33.Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 496 с.
- 34.Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. - № 4. – С.9-13.
- 35.Процюк Р.Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Украинский пульмонологический журнал. – 2009. - № 2. – С.22-25.
- 36.Растворов А.А. Биохимические аспекты в прогнозировании течения туберкулёзного процесса // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми фтизіатрії та пульмонології в умовах промислового мегаполісу”. – Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2007. – С. 70-78.
- 37.Салина Т.Ю., Худзик Л.Б. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. -№ 8. – С.32-33.
- 38.Світлична Т.Г., Єфименко Л.В. Епідеміологічний нагляд та ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз // Актуальні проблеми медицини та біології. – 2007. - № 1(35). – С.182-187.
- 39.Сотниченко, С.А. Клинические аспекты ВИЧ-ассоциированного туберкулеза/ С.А. Сотниченко // Фундаментальные исследования - 2006 - № 5. - С. 25-28.
- 40.Сотниченко, С.А. Современные аспекты ВИЧ-инфекции, ассоциированного с туберкулезом / С.А. Сотниченко, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр // Учебное пособие. – Владивосток. - 2008. - 90 с.
- 41.Степаненко В.А. Эпидемиология ВИЧ/СПИДа в Украине: социально-демографический аспект. Программа развития ООН. – К.: Министерство здравоохранения Украины, 2000. – 52 с.

42. Течение туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией / Щелканова А.И., Кравченко А.В., Чуканов В.И. и др. // Терапевтический архив. – 2001. - № 11. – С.46-49.
43. Туберкулез, ВІЛ-інфекція/СНІД. За ред. чл.-кор., проф. В.Ф.Москаленка, проф. Р.Г. Процюка. – Київ, Медицина, 2009. – 424 с.
44. Туберкулез в Україні (аналітично-статистичний довідник за 1997- 2007 роки). – Київ, 2008. – 76 с.
45. Туберкулез позалегеневої локалізації. За ред. Фещенко Ю.І. – К., 1998.
46. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / Рахманова А.Г., Степанова Е.В., Романова Е.И., Евсеева И.Д. // Клиническая медицина. – 2003. - № 12. – С.71-73.
47. Туберкулёз у детей и подростков. Под ред. Янченко Е.Н., Греймера М.С. – С.Пб., 2001.
48. "Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов". Руководство по применению методов общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения. Июнь 2002 года ["Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings". Guidelines for a public health approach. World Health Organization. June, 2002].
49. Фещенко Ю.І. Туберкулез і СНІД – актуальна проблема сьогодення // Медичні перспективи. – 2000. - № 1. – С.3-6.
50. Фещенко Ю.І., Мельник В.П. Сучасні погляди на епідситуацію з туберкульозу в Україні // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. - № 2. – С.75-80.
51. Фещенко Ю.І., Мельник В.Ф., Турченко Л.В. Туберкулез, ВІЛ-інфекція та СНІД: навчальний посібник. – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
52. Чемич М.Д, Ільїна Н.І. Методичні вказівки до семінарських занять тематичного циклу вдосконалення лікарів "Внутрішньолікарняні інфекції. Вірусні гепатити. ВІЛ-інфекція, СНІД". – Суми: Вид-во СумДУ, 2007. – 25 с.

53. Черенько С.О., Александріна Т.А. Епідеміологічний нагляд за ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні // Український медичний часопис. – 2004. - № 3 (41). – С. 69-72.
54. Щелканова А.И., Кравченко А.В. Особенности течения туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2004. - № 4. – С.20-24.
55. Якубовяк В., Коробицын А., Малахов К. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 4. – С.40-63.
56. AIDS epidemic update. – UNAIDS/WHO, december 2003. – P. 3-28.
57. Apers L., Wijarajah C., Mutsvangwa J. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area high HIV prevalence // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – V. 8. - № 8. – P. 945-951.
58. Galetti D. Tuberculosis as cofactor for the pathogenesis human immunodeficiency virus infection // TB and HIV. – 1997. – No 13. – P. 44-46.
59. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.
60. Kirschner D. Epidemiology of AIDS tuberculosis // Theor. Popul. Biol. – 1999. – Vol. 55, No 1. – P. 94-109.
61. Recommendations of the Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities // Weekly epid. record. – 2004. - № 1/2. – P.8-10.