

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

**УДК 616-002.5:616.98:578.828**

На правах рукописи

**БОБОЕВ МАНУЧЕХР УМАРОВИЧ**

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ  
НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА СРЕДИ ВИЧ-  
ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ДЕТЕЙ  
В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Бобоходжаев О.И.

**Душанбе - 2025**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Перечень сокращений и условных обозначений</b>	<b>4</b>
<b>Введение</b>	<b>6</b>
<b>Общая характеристика исследования</b>	<b>10</b>
<b>ГЛАВА 1 СИТУАЦИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>16</b>
1.1. Ситуация и проблемы по выявлению туберкулёза у детей в мире и в Республике Таджикистан	<b>16</b>
1.2. Ситуация и проблемы по выявлению ВИЧ-инфекции среди детей в мире и в Республике Таджикистан	<b>28</b>
1.3. Современные подходы к диагностике туберкулёза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей	<b>36</b>
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>49</b>
<b>ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН</b>	<b>58</b>
3.1. Региональные, половозрастные и клинические особенности ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан	<b>58</b>
3.2. Региональные, половозрастные и клинические особенности туберкулёза у детей в Республике Таджикистан	<b>60</b>
3.3. Проблемы выявления туберкулёза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан	<b>68</b>
<b>ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ДЕТЕЙ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ</b>	

<b>РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН</b>	<b>75</b>
<b>ГЛАВА 5 ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>97</b>
<b>Выводы</b>	<b>122</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования</b>	<b>124</b>
<b>Список литературы</b>	<b>125</b>
<b>Публикации по теме диссертации</b>	<b>153</b>

## Список сокращений и условных обозначений

- АРТ – антиретровирусная терапия
- БЦЖ – Бациллы Кальмета Жерена
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ-инфекцией
- ЛПУ - лечебно-профилактические учреждения
- ЛУ - лекарственная устойчивость
- МЛУ - множественная лекарственная устойчивость
- МБТ - микобактерия туберкулёза
- МЗиСЗН РТ – Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ - мультисрезовая компьютерная томография
- ОЛС - общая лечебная сеть
- ПЛТИ – профилактическое лечение туберкулезной инфекции
- ПМСП - первичная медико-санитарная помощь
- ППМР - профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку
- ПТП - противотуберкулёзные препараты
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- РТ – Республика Таджикистан
- РФ- Российская Федерация
- РЦЗНТ - Республиканский центр по защите населения от туберкулёза
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- ТБ – туберкулёз
- ТКП – туберкулиновая кожная проба
- ТЛЧ - тестирование на лекарственную чувствительность;
- ХТ – химиотерапия

GeneXpert – экспресс-метод выявления микобактерий туберкулеза

LAM-test – метод выявления частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан в моче

MGIT-960 – аппарат для определения лекарственной устойчивости

Hain-1 (LPA-DR) – метод определения лекарственной устойчивости

Hain-2 (LPA-SL) – метод определения лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда

HU (Hounsfield Units) - единица денситометрических показателей на МРТ

STIR (Short Tau Inversion Recovery) - инверсия-восстановление спинового эха на МРТ

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Согласно актуальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 год, глобальное бремя туберкулёза (ТБ) достигло критической отметки в 10 миллионов случаев заболевания. Особую озабоченность вызывает тот факт, что 1,2 миллиона из этих случаев приходится на педиатрическую популяцию, где своевременная диагностика и терапия существенно затруднены ввиду специфики течения заболевания, что приводит к значительному числу нераспознанных случаев среди медицинских работников [WHO, 2023].

Коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулёза представляет собой особо неблагоприятную комбинацию патологических состояний, характеризующуюся взаимным потенцированием прогрессирования обоих заболеваний [Руководство по менеджменту сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ, ВОЗ, 2016]. Статистические данные 2022 года свидетельствуют о том, что летальность от ВИЧ-ассоциированного туберкулёза составила около 208 000 случаев. Примечательно, что вероятность развития активной формы туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов превышает таковую у неинфицированных ВИЧ лиц в 18 раз (с вариабельностью от 15 до 21 раза) [WHO, 2023].

Существенную медико-социальную значимость представляет проблема перинатальной ВИЧ-инфекции, частота встречаемости которой в 42 раза превышает аналогичный показатель среди детей, рожденных от ВИЧ-негативных матерей [Яковлев А.А. и др., 2018].

Многочисленные исследования подтверждают, что иммуносупрессивное состояние, обусловленное ВИЧ-инфекцией, создает значительные диагностические трудности при выявлении туберкулёза [Зими́на В.Н. и др., 2014; Манина В.В. и др., 2017; Мишина А.В. и др., 2018; Поваляева Л.В. и др., 2019; Потапов С.Н. и др., 2017; Цыбикова Э.Б. и др., 2018].

Диагностические подходы к выявлению ТБ у ВИЧ-позитивных пациентов,

независимо от их возрастной категории, в целом соответствуют стандартным алгоритмам, применяемым для ВИЧ-негативных лиц. Однако верификация ТБ у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), сопряжена с рядом специфических диагностических вызовов, обусловленных следующими особенностями. Во-первых, характерная для ТБ симптоматика может быть проявлением широкого спектра оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции. Данное обстоятельство существенно снижает специфичность клинической картины при дифференциальной диагностике ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с иммунокомпетентными лицами. Во-вторых, прогрессирующий иммунодефицит значительно ограничивает диагностическую ценность иммунологических методов исследования. По мере усугубления иммуносупрессии достоверность результатов иммунодиагностики существенно снижается, что требует комплексного подхода к верификации диагноза. Кроме того, наличие множественной сопутствующей патологии у лиц, живущих с ВИЧ, не только усложняет дифференциальную диагностику, но и может оказывать существенное влияние на эффективность противотуберкулезной терапии, модифицируя ответ организма на проводимое лечение. Значительные трудности возникают при интерпретации результатов лучевых методов исследования. Рентгенологическая картина туберкулезного поражения легких у ВИЧ-инфицированных пациентов зачастую имеет сходные характеристики с проявлениями других оппортунистических инфекций. У пациентов с выраженной иммуносупрессией (при снижении показателей CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), ТБ часто протекает в генерализованной форме, затрагивая множество систем и органов одновременно. Заражение детей ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев происходит перинатально. Эпидемиологические данные свидетельствуют о преимущественном распространении ВИЧ-инфекции в детской популяции, особенно среди детей раннего возраста (от рождения до 5 лет). Дети с ВИЧ-статусом демонстрируют повышенную восприимчивость к развитию

патологических процессов респираторного тракта, как острого, так и хронического характера, в сравнении с ВИЧ-негативными детьми. Следует отметить, что дифференциальная диагностика респираторных заболеваний, включая туберкулезную инфекцию, в данной возрастной когорте представляет особую сложность ввиду неспецифичности клинической картины и ограниченной информативности стандартных диагностических подходов.

Необходимо проводить обследование каждого нового случая ВИЧ-инфекции (как у взрослых, так и у детей) для определения наличия или отсутствия латентной туберкулезной инфекции, а также активного ТБ. В то же время, всем пациентам с диагностированным ТБ следует предложить пройти тестирование на ВИЧ, включая проведение консультирования до и после теста [Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, Москва, 2016].

Лучевая диагностика остается основным методом выявления ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Существует прямая корреляция между стадией ВИЧ-инфекции и выраженностью рентгенологических признаков генерализованного туберкулезного процесса. Распространение специфических очагов в легких осуществляется посредством гематогенного, лимфогенного или смешанного механизмов [Гаврилов П.В. и др., 2009]. Из других методов диагностики ТБ у ВИЧ-позитивных детей ВОЗ рекомендует применять молекулярно-генетический экспресс-метод с использованием аппарата GeneXpert и иммунохроматографический метод LAM-test.

В Республике Таджикистан научных исследований по изучению данной проблемы не проводилось. Проведение таких исследований могло бы значительно способствовать более эффективному и своевременному выявлению туберкулеза как среди детей с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Именно поэтому выбранная тема исследования обладает высокой актуальностью.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Тема,

связанная с особенностями проявления и определения ТБ у детей, страдающих ВИЧ, остаётся недостаточно освещённой в специализированных публикациях, особенно с учётом региональных особенностей трансмиссии туберкулезной инфекции. Это приводит к значительным пробелам в выявлении туберкулёза как у детей с ВИЧ-положительным статусом, так и у тех, кто не страдает от ВИЧ-инфекции. В связи с чем, проблема разработки эффективного алгоритма диагностики ТБ у ВИЧ-положительных и у ВИЧ-негативных детей является чрезвычайно актуальной как для Республики Таджикистан, так и для других стран мира. Все вышеизложенные аспекты данной проблемы в Республике Таджикистан не изучены и проведены впервые.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.**

Данное научное исследование проведено в рамках выполнения научной темы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», выполняемой в период 2017-2021 гг. по теме «Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых и детей: методы диагностики и эффективность лечения в Республике Таджикистан», номер гос. регистрации № 0117 TJ 00805. Имеется также связь данного исследования с выполнением «Национальной программы защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» (утверждена постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, №49).

## **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования.** Провести изучение региональных, половозрастных и клинических особенностей, проблем выявления ВИЧ-инфекции и ТБ у детей, а также разработать и внедрить новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Республики Таджикистан.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить региональные, половозрастные и клинические особенности ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан.
2. Изучить региональные, половозрастные и клинические особенности ТБ у детей в Республике Таджикистан.
3. Изучить проблемы выявления ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан.
4. Разработать и внедрить новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в ЛПУ Республики Таджикистан.

**Объект исследования.** Объектом исследования диссертационной работы были 84 больных детей: 42 ВИЧ-инфицированных детей, взятых на учёт в Республиканский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД и 42 детей, не инфицированных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных на обследование и лечение в Детскую туберкулезную больницу г. Душанбе на основной клинической базе кафедры фтизиопульмонологии. Все больные дети отнесены к группе риска по развитию ТБ: дети, имеющие близкий семейный контакт с больным активной формой ТБ (проспективное исследование).

Также изучены данные официальной статистики ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД» и ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», а также оценочные данные ВОЗ по уровню заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за последние 5 лет (2018-2022 гг.) (ретроспективное исследование).

**Предмет исследования.** Анализ региональных, половозрастных и

клинических особенностей и проблем выявления ТБ и ВИЧ-инфекции при их сочетании у детей разных возрастных групп Республики Таджикистан, а также разработка и внедрение нового диагностического алгоритма диагностики ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан.

#### **Научная новизна исследования.**

1. Установлено, что недовыявление ВИЧ-инфицированных лиц и больных ТБ среди детей в Республике Таджикистан составляет в среднем 50,0% от оценочного числа больных, опубликованных ВОЗ.
2. Научно доказано, что использование в комплексе диагностических методов МРТ сканирования тела ребёнка в качестве инструмента диагностики внелёгочных очагов ТБ значительно повышает точность установления диагноза у детей, как с ВИЧ-позитивным, так и с ВИЧ-серонегативным статусом, а также является безопасным в плане отсутствия дополнительной лучевой нагрузки.
3. В Республике Таджикистан впервые научно обосновано применение методики анализа индуцированной мокроты и кала с помощью молекулярно-генетического метода GeneXpert и иммунохроматографического метода анализа мочи с использованием LAM-теста с целью повышения эффективности диагностики ТБ среди ВИЧ-позитивных детей.
4. Разработан новый алгоритм диагностики «Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» путём применения в комплексе методов обследования (GeneXpert, LAM-test), также МРТ сканирования тела ребёнка, основанный на повышении эффективности диагностики и в исключении дополнительной лучевой нагрузки от проведения компьютерной томографии, обладающей иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в том, что проведенные исследования по изучению региональных и половозрастных особенностей, а также клинико-рентгенологической картины и МРТ сканирования, использования экспресс-метода диагностики ТБ с помощью

исследования мокроты, либо индуцированной мокроты, а также кала молекулярно-генетическим методом с помощью аппарата GeneXpert и иммунохроматографического метода исследования мочи на выявление частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан (LAM-test) позволили разработать и внедрить новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан, что несомненно повышает эффективность своевременного выявления детей Республики Таджикистан, страдающих ТБ.

#### **Положения выносимые на защиту:**

1. Проведение магнитно-резонансного томографического сканирования тела ребёнка является эффективным и безопасным способом верификации внелёгочных поражений ТБ у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных пациентов.
2. Для эффективного проведения исследования на GeneXpert у детей в случаях невозможности сбора мокроты, необходимо прибегнуть к тактике сбора индуцированной мокроты или использовать кал ребёнка.
3. У ВИЧ-серопозитивных детей для диагностики туберкулёза научно обосновано применение иммунохроматографического метода LAM-test в моче (определение частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан).
4. Внедрен в практику применения новый «Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» (изобретение №ТJ 1550 от 07.11.2024), основанный на повышении эффективности диагностики и в исключении дополнительной лучевой нагрузки от проведения компьютерной томографии, обладающей иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита путём замены его применения в комплексе методов лабораторной диагностики и МРТ сканирования.

**Степень достоверности результатов.** Подтверждается достаточным объемом материалов исследования, многолетними наблюдениями, статистической обработкой результатов исследований, глубоким анализом

публикаций по данной проблеме и публикациями результатов собственных исследований. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов изучения региональных, половозрастных и клинических особенностей ВИЧ-инфекции в сочетании с ТБ у детей в Республике Таджикистан.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия: пункт 1. Патогенез ТБ, изучение свойств возбудителя микобактерий ТБ, взаимодействие возбудителя ТБ и организма больного, методы выявления микобактерий ТБ, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; пункт 2. Клинические проявления ТБ органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при ТБ, ТБ с сопутствующими заболеваниями, диагностика ТБ органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика ТБ органов дыхания и других заболеваний легких; пункт 4. Выявление, эпидемиология и статистика ТБ, диспансерное наблюдение за контингентами больных ТБ, организация борьбы с ТБ. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика ТБ, лучевая диагностика, туберкулино-диагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении ТБ, эпидемиология ТБ в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения ТБ человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Автором лично проведено изучение региональных, половозрастных и клинических особенностей и

проблем выявления ТБ и ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан, а также разработан и внедрён новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в ЛПУ Республики Таджикистан. Статистическая обработка результатов исследования проведена автором. Основной и решающий объём работы выполнен самостоятельно и содержит ряд новшеств, которые свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в науку. Написание всех глав диссертации, формулировка цели и задач, положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнены лично диссертантом.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные результаты диссертации доложены: на кафедральном совещании кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (ноябрь, 2023 г.), на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (17.04.2024 г., протокол №5); на Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования» (г. Самарканд, февраль, 2023 г.); XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием (г. Душанбе, апрель, 2023 г.); LXXXIX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2023». – Санкт-Петербург, 1-СПГМУ им. акад. И.П. Павлова, апрель 2023; 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в странах Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г.; Годичной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (г. Душанбе, декабрь, 2023 г.).

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации

опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, и получен Патент №ТJ 1550 от 07.11.2024. от Национального патентно-информационного центра за разработку изобретения.

**Структура диссертации и объём.** Материал диссертации изложен на 155 страницах компьютерного текста, и включает: введение, общую характеристику работы, Главу 1 «Обзор литературы», Главу 2 «Материал и методы исследования», две главы собственных исследований (Глава 3 и Глава 4), Главу 5 «Обзор результатов исследований», выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 21 рисунками. Список использованной литературы включает 201 литературных источников, 98 из которых на русском языке и 103 – на английском. Приложен также список, публикаций соискателя ученой степени по теме диссертации.

**ГЛАВА 1.**  
**СИТУАЦИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ-  
ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ  
ТАДЖИКИСТАН (обзор литературы)**

**1.1. Ситуация и проблемы по выявлению туберкулёза у детей в мире и в  
Республике Таджикистан**

Состояние здоровья детей отражает состояние здоровья поколения в целом, качество жизни населения и чутко реагирует на процессы, происходящие в общественной, социально-экономической и политической жизни общества [59]. Для улучшения медицинской и социальной поддержки детей и повышения результативности профилактических мер необходимо провести детальное изучение и анализ инцидентности заболеваний среди детей разных возрастных категорий. На основе полученных данных следует разработать целевые стратегии, ориентированные на укрепление и поддержание здоровья юного поколения [43].

По оценкам ВОЗ, во всем мире в 2022 г. ТБ заболели 10 миллионов человек, включая 1,2 миллиона детей [193].

Частота заболевания туберкулёзом среди детского населения рассматривается как значимый прогностический эпидемиологический индикатор, служащий “барометром” для оценки эпидемической обстановки по ТБ в целом по стране [8, 34]. Эта взаимосвязь обусловлена вероятностью более быстрого развития ТБ у детей после контакта с источником заражения [3].

Влияние возраста ребенка на момент заражения туберкулёзом является определяющим фактором для прогрессирования первичной инфекции. В детском возрасте до наступления полового созревания часто происходит гематогенное распространение микобактерий туберкулёза, что может вызвать развитие распространенных форм заболевания, таких как милиарный или

внелегочный туберкулёз. С наступлением полового созревания, инфекция в большинстве случаев склонна поражать легочную систему [102, 106, 158, 169, 170].

Изучая современные эпидемиологические тенденции туберкулёза среди детей, Kebede Z.T., с соавт. (2017) некоторые исследователи выделяют увеличение числа случаев заболевания, особенно среди детей дошкольного и младшего школьного возраста [147].

Из всех новых случаев туберкулёза, зарегистрированных в России в 2018 году, 4,5% приходилось на детей и подростков в возрастной группе от 0 до 17 лет [7].

При анализе форм туберкулёза у детей и подростков выявлено, что в возрастной категории от 0 до 14 лет преобладает туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, тогда как среди подростков в возрасте 15-17 лет чаще встречается инфильтративный туберкулёз легких [63, 101]. Несмотря на некоторые положительные изменения в эпидемиологической картине, продолжает быть актуальной проблема выявления детей с посттуберкулезными изменениями, подчеркивая важность раннего диагностирования этого заболевания.

Эпидемиологический мониторинг распространенности ТБ среди педиатрической популяции Российской Федерации, основанный на анализе государственных статистических форм (№ 8, № 33, № 1 и № 4), демонстрирует существенную вариабельность показателей в течение двадцатилетнего периода наблюдения. Наиболее драматические изменения были зафиксированы в период с 1992 по 2001 годы, когда произошел более чем двукратный прирост заболеваемости в детской популяции до 14 лет: показатель увеличился с 9,4 до 19,1 на 100 тысяч детского населения. Последующий пятилетний интервал характеризовался относительной стабильностью эпидемиологической ситуации, при этом показатели заболеваемости находились в диапазоне 16,2-16,4 случаев на 100 тысяч детского населения (95% ДИ). 2008 год ознаменовался снижением

инцидентности ТБ до 15,3 случаев на 100 тысяч детского населения, после чего наблюдалась стабилизация показателя в пределах 14,7-15,3 на 100 тысяч. Тем не менее, в период 2009-2011 гг. зарегистрирована неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости: с 14,6 до 16,3 случаев на 100 тысяч детского населения. В абсолютном выражении в 2011 году было диагностировано 3545 новых случаев ТБ среди детей возрастной группы 0-14 лет. Доля детей до 14 лет в общей структуре заболеваемости населения (согласно форме № 8 государственной статистики РФ) снизилась с 3,8% в 1999 году до 2,7% в 2009 году и вновь возросла до 3,2% в 2011 году. Эпидемиологический надзор за туберкулёзной инфекцией в подростковой группе (15-17 лет) демонстрирует более высокую эффективность выявления случаев заболевания по сравнению с педиатрической популяцией до 14 лет. Данное преимущество обусловлено двумя ключевыми факторами: клинико-рентгенологическими особенностями течения заболевания и организационными аспектами медицинского наблюдения. Клиническая манифестация туберкулёза у подростков характеризуется более выраженной симптоматикой, что находит отражение в значительных рентгенологических изменениях и наличии бактериовыделения. Существенным организационным преимуществом является систематический охват подростковой популяции профилактическими осмотрами, что обусловлено как образовательным процессом в организованных коллективах, так и необходимостью медицинского освидетельствования для определения годности к военной службе. Анализ эпидемиологической динамики выявил тенденцию к росту заболеваемости ТБ в подростковой группе, достигшую пика к 2005 году, что контрастирует с показателями в группе 0-14 лет. В частности, период 2002-2005 гг. характеризовался увеличением показателя с 32,7 до 40,5 случаев на 100 тыс. населения, при этом колебания находились в пределах 95% ДИ. Последующий период отмечен позитивной динамикой: к 2011 году зафиксировано снижение заболеваемости до 30,9 случаев на 100 тыс. населения подростковой группы [88].

Анализ патоморфологических вариантов туберкулёзной инфекции в

педиатрической популяции демонстрирует характерную возраст-зависимую локализацию поражений. Согласно актуальным исследованиям, респираторный тракт выступает основной мишенью патологического процесса, при этом наблюдается преимущественное вовлечение лимфатического аппарата внутригрудной локализации, нередко без существенной альтерации паренхиматозных структур легких [96, 97]. Статистический анализ частоты поражения легочной ткани демонстрирует отчетливую возрастную градацию: минимальные значения регистрируются в группе детей дошкольного возраста (до 7 лет) - 9,2% случаев, возрастают до 29,1% в возрастном интервале 7-14 лет и достигают максимума (86,5%) в подростковой популяции. Примечательно, что несмотря на относительно низкую частоту бактериовыделения среди пациентов до 14 лет (5%, что соответствует 174 случаям), преобладание лимфонодулярных форм заболевания свидетельствует о необходимости использования комплексного подхода к оценке распространенности инфекционного процесса в данной возрастной категории. По данным региональных противотуберкулёзных диспансеров, зафиксированным на конец 2011 года, выявлена значимая проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди педиатрической популяции с бактериовыделением. Несмотря на относительно небольшую когорту бактериовыделителей (173 случая в детской и 358 в подростковой группах), обращает на себя внимание высокая частота МЛУ-форм, достигающая 22,5% и 20,4% соответственно. Особого внимания заслуживает патоморфологическая характеристика туберкулёзного процесса в возрастной группе до 14 лет, где доминирующей формой выступает поражение внутригрудных лимфатических узлов (64-90% случаев). При этом наблюдается парадоксальная ситуация: при относительно редком бактериовыделении в данной возрастной категории отмечается выраженная корреляция с развитием МЛУ-форм заболевания. Эти данные выявляют необходимость переосмысления существующих методов лечения даже при легких формах ТБ у детей, учитывая увеличивающуюся частоту случаев МЛУ. Несмотря на общее уменьшение числа

случаев внелегочного туберкулёза в последние пятнадцать лет, большинство пациентов с таким диагнозом обнаруживаются только после обращения за медицинской помощью [10]. Это свидетельствует о недостаточности проактивных диагностических мер в сфере здравоохранения. К примеру, число детей с урологическим ТБ заметно сократилось с 133 в 1997 году до 36 в 2011 году. Не выявленный в детстве мочеполовой ТБ редко прекращается самопроизвольно и склонен к прогрессированию, что в зрелом возрасте часто приводит к разрушительным изменениям в органах, вынуждая прибегать к хирургическому вмешательству. Это объясняет рост количества случаев с деструктивными формами туберкулёза почек и гениталий среди лиц в возрасте 18–35 лет [98].

Анализ структуры внелегочных форм туберкулёза в 2011 году выявил преобладание мочеполовой локализации: 419 случаев из 1138 впервые диагностированных случаев ТБ. В педиатрической популяции наблюдаются противоположные тенденции: снижение частоты поражения периферических лимфоузлов (с 168 до 68 случаев за 1997-2011 гг.), возможно связанное с сокращением профилактических осмотров, при одновременном росте костно-суставного туберкулёза (с 98 до 127 случаев). Среди внелегочных форм у детей до 14 лет преобладает костно-суставная форма (40,2%), достигающая 80% у детей первого года жизни, что может быть связано с поствакцинальными БЦЖ-оститами, хотя отсутствие бактериологической верификации затрудняет подтверждение их этиологии.

Эпидемиологический анализ динамики тяжелых генерализованных форм туберкулёза и туберкулёзного менингита в младенческой и грудной возрастных группах демонстрирует стабильные показатели, что служит валидным индикатором эффективности вакцинопрофилактики. Динамическое наблюдение случаев туберкулёзного менингита выявляет отчетливую тенденцию к снижению заболеваемости: от 38 случаев в 1997 году до 27 в 2005 году, с последующей стабилизацией на уровне 20-23 случаев в период 2006-2010 гг.

[91].

Особого внимания заслуживают показатели летальности от туберкулёза в педиатрической популяции, демонстрирующие минимальные значения - 0,08 на 100 тыс. детского населения (13 случаев за 2011 год). Полученные данные, отражающие гетерогенность проявлений туберкулёзной инфекции в различных возрастных группах, свидетельствуют об эффективности существующей системы профилактики и диагностики, одновременно указывая на необходимость дальнейшего совершенствования фтизиатрической практики [1, 42].

Уникальность детского организма проявляется в его способности к самоизлечению от туберкулёза через локализацию воспалительного процесса и последующее образование петрификатов или фиброза в поражённой области. Такой исход наиболее характерен для ТБ, поражающего лимфатические узлы, печень и селезенку. Дети с остаточными изменениями после туберкулёза часто выявляются во время рентгенологического исследования, проводимого в случаях положительной реакции на туберкулиновую пробу с 2 ТЕ или при выявлении других патологий [81].

По данным многих авторов, например Hirsch-Moverman Y. с соавт. (2021), Martinez L., с соавт. (2020), Ogbudebe C.L., с соавт. (2018), Thein S.K., с соавт. (2019) диагностика ТБ в детском возрасте сопряжена со значительными трудностями, особенно учитывая легкость, с которой может произойти гипердиагностика заболевания у этой возрастной группы. Это требует от клиницистов особо внимательного и всестороннего анализа всех доступных симптомов и данных перед постановкой окончательного диагноза. Выделение микобактерий ТБ в мокроте у детей встречается крайне редко, так как дети редко выделяют мокроту. В результате диагноз туберкулёза у детей часто остается предположительным и не может быть подтвержден бактериологически в обычных условиях. Процесс диагностики туберкулёза у детей часто сопоставим с определением ТБ легких без бактериовыделения или диагностикой

внелегочного ТБ. Особенностью детей в возрасте до 10 лет является то, что при туберкулёзе легких они редко кашляют с выделением мокроты, чаще всего её проглатывая. Анализ содержимого желудка или пробы, взятой с использованием носоглоточного тампона, обычно не приносит значимых результатов. Исключение составляют случаи, когда такой материал используется для бактериологического посева с целью выделения культуры *M. tuberculosis* [144, 153, 168, 186].

Качественная оценка диагностической работы в педиатрической и подростковой популяции РФ базируется на анализе соотношения впервые выявленных случаев туберкулёза и доли пациентов в возрасте 0-17 лет, первично регистрируемых в ША группе диспансерного учета. Ежегодная статистика демонстрирует стабильно высокие показатели выявления остаточных посттуберкулёзных изменений у детей младше 14 лет, достигающие около 1000 случаев. Данные 2011 года свидетельствуют о регистрации 1355 детей с туберкулёзом в фазе обратного развития, при этом доля первично поставленных на учет в ША ГДУ составила 23-25% от общего числа впервые диагностированных случаев. Примечательно, что оптимизация системы раннего выявления туберкулёзного процесса потенциально способна повысить официальные показатели заболеваемости ТБ в детской популяции РФ более чем на 30% [64].

За период с 2005 по 2019 годы наблюдалось значительное снижение показателей ТБ среди детей в возрасте от 0 до 17 лет: заболеваемость уменьшилась с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (сокращение более чем в два раза), распространенность заболевания снизилась с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (также более чем в два раза), а смертность упала с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (уменьшение более чем в семь раз). Среди детей возрастной группы 0-14 лет заболеваемость сократилась с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (более чем в два раза), а среди подростков 15-17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (также более чем в два раза). Отмечается, что мальчики страдают от туберкулёза реже девочек.

Общее снижение заболеваемости туберкулёзом среди детей коррелирует с улучшением ситуации по ТБ в стране, включая сокращение числа очагов туберкулёза почти в два раза. В недавних тенденциях по заболеваемости туберкулёзом наблюдается увеличение случаев, связанных с поражением легочной системы. В то же время, происходит заметное снижение доли заболеваний, поражающих другие части органов дыхания и внелегочные участки [61].

За период с 2005 по 2019 год наблюдается значительный рост доли случаев поражения легких при ТБ среди детей. В возрастной группе 0-14 лет этот показатель увеличился с 18,0% до 32,1%, а среди подростков 15-17 лет - с 80,8% до 89,1%. В течение того же периода среди детей в возрасте от 0 до 17 лет, состоящих на учете по ТБ, доля ВИЧ-позитивных поднялась до 3,4%, при этом общее количество детей уменьшилось до 108. Кроме того, заметно возросла доля детей-бактериовыделителей с множественной лекарственной устойчивостью ТБ (МЛУ-ТБ): если в 2005 году она составляла 10,0%, то к 2019 году достигла 45,8%. С 2005 по 2019 год наблюдалось заметное снижение смертности от туберкулёза среди детей. В возрастной группе 0-14 лет показатель смертности сократился с 0,17 до 0,02 на 100 000 детей (уменьшение в 8,5 раза), а среди подростков 15-17 лет – с 0,22 до 0,07 на 100 000 детей (уменьшение в 3,1 раза). Число детей в возрасте до 14 лет, поставленных на учет из-за поствакцинальных осложнений, также сократилось в 6,2 раза за тот же период (с 947 детей в 2005 году до 153 детей в 2019 году). Персистирующие признаки туберкулёзной интоксикации в детском возрасте представляют существенный фактор риска развития вторичных форм заболевания в подростковом и молодом возрасте. Особую настороженность вызывает потенциальная реактивация туберкулёзного процесса у пациентов подросткового и раннего взрослого возраста, нередко требующая хирургической коррекции значительных остаточных изменений [61, 64].

Отдельного внимания заслуживает проблема сочетанной ВИЧ/ТБ

инфекции в педиатрической практике. Современная эпидемиологическая ситуация характеризуется значительными трудностями в обеспечении эффективной профилактики как ВИЧ-инфекции, так и туберкулёза у детей. Наблюдается существенный рост частоты коморбидных случаев: если десятилетие назад сочетанная ВИЧ/ТБ патология регистрировалась спорадически, то в 2011 году документировано 101 случай такой коморбидности в детской популяции [94].

За последние десятилетия туберкулиновый тест, даже в странах дальнего зарубежья, стал ключевым инструментом в рамках массового скрининга на туберкулёз среди детей и подростков, позволяя определить специфическую реактивность организма на эту инфекцию. Эпидемиологический анализ охвата туберкулиновой диагностикой педиатрической популяции в 2011 году в ряде стран мира демонстрирует высокие показатели скрининга в возрастной группе до 14 лет (91,2%). Однако диагностическая эффективность метода остается относительно низкой: частота выявления составляет лишь 0,1 случая на 1000 обследованных детей, а в возрастной группе до 17 лет идентифицируется только 48,1% случаев. Особого внимания заслуживает контингент профилактического учета: ежегодно до полумиллиона детей регистрируется в VI группе ПТД с назначением превентивной терапии. Несмотря на значительные государственные инвестиции в профилактические программы, заболеваемость в данной когорте превышает общепопуляционные показатели в пятикратном размере, достигая 240 случаев на 100 тыс. детей VI группы учета в 2011 году. Учитывая субоптимальную эффективность традиционной туберкулинодиагностики, актуализируется необходимость либо оптимизации критериев её дифференцированного применения при профилактических осмотрах, либо внедрения альтернативных методов скрининга туберкулёзной инфекции в педиатрической практике [112, 147, 153].

Внедрение внутрикожной пробы с применением препарата Диаскинтест® представляет собой перспективное направление в оптимизации скрининговой

диагностики туберкулёзной инфекции в Российской Федерации. Методика характеризуется технической простотой выполнения и экономической доступностью, не требуя инвестиций в специализированное лабораторное оборудование. Результаты клинических исследований и медицинских испытаний демонстрируют высокую диагностическую эффективность Диаскинтеста в идентификации групп повышенного риска по туберкулёзной инфекции. Валидность и надёжность данного диагностического подхода подтверждается обширной статистической базой, накопленной в процессе его применения в РФ. Широкомасштабное внедрение Диаскинтеста в диагностическую практику инициировано принятием приказа Министерства здравоохранения РФ № 855, регламентирующего применение рекомбинантного туберкулёзного аллергена в стандартизированных разведениях. Географический охват метода демонстрирует впечатляющую динамику: от 37 регионов России в 2010 году до повсеместного использования в рамках противотуберкулёзной программы к 2011 году. Анализ предварительных результатов на основе официальной статистики свидетельствует о существенном повышении эффективности диагностики ТБ [78, 83, 84]. К 2012 году регистрируется увеличение выявляемости туберкулёза среди детской популяции, преимущественно малых форм заболевания, а также рост частоты диагностики остаточных посттуберкулёзных изменений. При этом сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости среди контингентов IIIA группы диспансерного учёта (ГДУ). Анализ статистической отчётности (форма № 33) демонстрирует значительную динамику показателей заболеваемости туберкулёзом в педиатрической популяции. Если в 2008 году среди детей 0-17 лет, находящихся под диспансерным наблюдением, уровень заболеваемости превышал 1,5% (1573 случая на 100 тыс. населения соответствующей группы), то к 2011 году зафиксировано драматическое снижение до единичных случаев (3 пациента). Столь впечатляющая положительная динамика служит убедительным обоснованием для дальнейшего расширения применения Диаскинтеста в

качестве скринингового метода диагностики туберкулёза в РФ. Внедрение данной методики не только оптимизирует экономические затраты на дополнительные обследования, но и способствует повышению качества диагностики и улучшению общей эпидемиологической ситуации [14]. Дополнительный анализ гендерно-возрастной структуры заболеваемости выявил преобладание девочек (50,3%) со средним возрастом 6 лет, при этом у 25,1% пациентов диагностирована сочетанная ТБ/ВИЧ-инфекция [191].

Согласно информации ВОЗ, Республика Таджикистан относится к числу 30 стран мира, где наблюдается высокая распространенность ТБ, включая его лекарственно-устойчивые формы [194].

По данным официальной статистики ГУ «Республиканский центр по защите населения от ТБ», выявление ТБ в Таджикистане приблизилось к его расчетному показателю, ежегодно представляемого Всемирной организацией здравоохранения [196]. Другими словами, диагностические возможности выявления всех форм ТБ среди взрослых значительно улучшились [9, 11, 54, 55, 132]. Совершенно другая картина вырисовывается по выявлению ТБ среди детей [37, 52, 67, 68, 70, 79].

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и клинико-лабораторного обследования детей в школах г. Душанбе установлено, что латентная туберкулезная инфекция выявлена в 10,7% и активная форма ТБ – в 0,09% случаев среди детей школьного возраста [39].

Эпидемиологический мониторинг туберкулезной инфекции в Республике Таджикистан демонстрирует вариабельность показателей заболеваемости в педиатрической популяции. Динамическое наблюдение за период 2016-2019 гг. выявило колебания частоты регистрации новых случаев и рецидивов ТБ среди детей 0-14 лет в диапазоне 13,1-11,1 на 100 000 населения, с последующим значительным снижением показателя в 2020 году до 7,8/100 000 (в сравнении с 12,7/100 000 в 2019 году) [6].

Неблагоприятным прогностическим признаком текущей

эпидемиологической ситуации служит высокая частота выявления распространенных и тяжелых форм туберкулёза как в педиатрической, так и во взрослой популяции впервые диагностированных пациентов. Значительная доля бациллярных форм ТБ в структуре детской заболеваемости свидетельствует о существенных дефектах в системе ранней диагностики заболевания [53, 66].

Приоритетной задачей противотуберкулёзной службы республики остается совершенствование системы раннего выявления туберкулёзной инфекции в педиатрической популяции. Ключевым инструментом скрининговой диагностики служит проба Манту, результаты которой определяют необходимость углубленного фтизиатрического обследования детей группы риска. Однако существующая система скрининга демонстрирует существенные организационные дефекты, особенно выраженные в сельской местности: нерегулярность или полное отсутствие туберкулинодиагностики, обусловленные дефицитом как диагностических препаратов, так и квалифицированного персонала. Данные организационные недостатки привели к значительному снижению эффективности формирования групп риска среди детской популяции, что существенно ограничивает возможности своевременного направления пациентов на специализированное обследование, диспансерное наблюдение и превентивную терапию [69].

Анализ факторов, детерминирующих развитие тяжелых и осложненных форм туберкулёза в педиатрической популяции, выявляет критическую роль неадекватного мониторинга детей из очагов туберкулёзной инфекции. Особую тревогу вызывает ситуация в сельских районах, где отсутствие регистрации контактов с больными ТБ приводит к исключению потенциально инфицированных детей из системы медицинского наблюдения. Масштаб проблемы подтверждается данными о структуре госпитализации в специализированные клиники: более 50% пациентов поступают из очагов инфекции, при этом регистрируются множественные случаи заболевания в пределах одной семьи (до 2-3 детей). Диагностика заболевания у большинства

пациентов осуществляется лишь при развитии выраженной клинической симптоматики, после неэффективных курсов терапии в соматических стационарах и центрах здоровья, что приводит к прогрессированию патологического процесса. Исключение данной категории пациентов из группы контактных лиц лишает их возможности своевременного получения химиопрофилактики [21, 104].

## **1.2. Ситуация и проблемы по выявлению ВИЧ-инфекции среди детей в мире и в Республике Таджикистан**

Пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) представляет собой беспрецедентный вызов для систем здравоохранения глобального масштаба на рубеже XX-XXI веков [75, 76, 85]. Масштаб распространения инфекции достиг критических значений: к 2020 году глобальная популяция ВИЧ-инфицированных лиц составила 40 млн. человек, причем в ряде стран показатель превалентности преодолел критический однопроцентный барьер [195].

Помимо очевидных медико-социальных, демографических и экономических последствий, эпидемия ВИЧ-инфекции сформировала особый социально-психологический феномен стигматизации лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), что существенно осложняет реализацию профилактических и лечебных программ.

На сегодняшний день ВИЧ продолжает оставаться одной из критических проблем в области мирового здравоохранения. Вирус привел к гибели 40,1 миллиона человек. По данным Всемирной организации здравоохранения на конец 2021 года, количество людей, живущих с ВИЧ, достигло 38,4 миллиона. Из них две трети, или 25,6 миллиона, находятся в Африканском регионе. В том же году ВИЧ-инфекция стала причиной смерти 650 тысяч человек, а также было зафиксировано 1,5 миллиона новых случаев инфицирования [192].

Чтобы достичь новых целевых показателей «95–95–95», установленных программой ЮНЭЙДС, требуется усилить усилия по предотвращению худшего сценария. В таком сценарии, в течение следующих 10 лет, смертность от ВИЧ

может достигнуть 7,7 миллионов случаев. Также ожидается рост числа заражений ВИЧ из-за прерывания помощи в период пандемии COVID-19 и замедления мер по борьбе с ВИЧ в сфере общественного здравоохранения [5, 15, 28].

После инфицирования ВИЧ у взрослых наступает продолжительный период без явных симптомов, прежде чем начнут проявляться заболевания, связанные с ВИЧ, или СПИД. Инфицированный ВИЧ человек может оставаться без симптомов на протяжении десяти и более лет. В отличие от взрослых, у детей, которые чаще всего заражаются ВИЧ в перинатальный период, бессимптомное течение болезни продолжается меньше времени [82]. У некоторых детей симптомы заболевания начинают проявляться уже в первые недели жизни, тогда как у большинства признаки ВИЧ-инфекции обнаруживаются к двухлетнему возрасту. Только небольшое количество детей сохраняет относительное здоровье на протяжении нескольких лет [47, 48, 62, 177].

По данным Европейского регионального офиса ВОЗ, в Европейском регионе особо неблагоприятными по борьбе с ВИЧ-инфекцией являются страны Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА), согласно данным официальной статистики которых выявлен факт ежегодного увеличения бремени по распространению ВИЧ-инфекции [56, 89]. По прогнозу ученых, в ближайшем и видимо не ближайшем будущем, данная проблема усугубится вследствие глобальных изменений в философии понятия семьи, брака и формирования личности [105, 113, 115, 171, 181].

Увеличение распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин репродуктивного возраста обуславливает рост числа инфицированных беременных, что, в свою очередь, повышает риск вертикальной трансмиссии и способствует увеличению заболеваемости в детской и подростковой популяции [5].

По расчётам Российских ученых, диагноз ВИЧ-инфекции верифицирован лишь у немного более 5 тысяч детей из 100 тысяч прогнозируемых случаев

детской заболеваемости [57, 72, 74]. При этом, при отсутствии мер профилактики вертикальной передачи вероятность передачи ВИЧ от матери к ребенку составляет до 50% [95]. В противовес этим данным в странах, в которых доступны превентивные меры, данный показатель составляет около 2% [20, 22, 73, 93].

Клиническое течение состояния ВИЧ инфицированности у детей зависит от пути передачи инфекции: при перинатальном - протекает с быстрым прогрессированием симптоматики с присоединением оппортунистических заболеваний, при парентеральном – менее яркой клинической картиной [122, 148].

Современные эпидемиологические данные демонстрируют прогрессирующую феминизацию ВИЧ-инфекции, что подтверждается динамикой гендерного соотношения: на 1 января 2017 года соотношение инфицированных женщин и мужчин достигло 1:1,75. Примечательно, что 90% ВИЧ-позитивных женщин принадлежат к группе активного репродуктивного возраста (15-49 лет) [110, 114, 136, 146], что определяет приоритетность изучения факторов риска, модифицирующих течение гестационного процесса, родов и влияющих на состояние плода в данной популяции [103, 111, 162, 175, 184].

В результате переосмысления научных данных установлено, что при надлежащем проведении антиретровирусной терапии (АРТ) вероятность рождения здорового ребенка у ВИЧ-инфицированной матери варьирует в диапазоне 59-86%. Данный оптимистичный прогноз часто становится решающим фактором в пользу пролонгирования беременности [107, 150, 174, 182, 183].

Анализ эпидемиологических данных свидетельствует о том, что вертикальная передача ВИЧ-инфекции является доминирующим путем инфицирования и летальных исходов среди детей 1-4 лет. Трансмиссия вируса определяется комплексом материнских факторов, которые можно разделить на

две основные категории. К первой относятся поведенческие факторы: употребление психоактивных веществ, алкоголя, табакокурение и нутритивная недостаточность. Вторая категория включает клинико-иммунологические параметры: стадию заболевания, иммунный статус и вирусную нагрузку. Существенное повышение риска перинатальной передачи ВИЧ наблюдается в острой фазе заболевания при вирусной нагрузке, превышающей 10000 копий. Исследования показывают, что риск перинатальной передачи ВИЧ существенно возрастает при наличии определенных иммунологических и клинических факторов. В частности, при вирусной нагрузке, превышающей 50 тысяч копий, более 50% случаев завершаются инфицированием плода или новорожденного. Иммунологические маркеры повышенного риска включают снижение уровня CD4+ лимфоцитов ниже 600/мл крови и уменьшение соотношения CD4+/CD8+ менее 1,5. Важно отметить, что наибольшая концентрация вируса обнаруживается в цервикальном секрете и грудном молоке. Дополнительными факторами, усугубляющими риск вертикальной трансмиссии, являются сопутствующие экстрагенитальные патологии и ИППП [109, 156, 162, 172, 200].

Проведение тестирования крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения РНК вируса (определение провируса) является основанием для постановки диагноза ВИЧ-инфекции среди новорожденных детей [127, 166, 173]. К полугодовалому возрасту ребенка чувствительность данного теста составляет 100 %, и это дает возможность установить или исключить диагноз ВИЧ-инфекции. При условии, если имеет место 2 отрицательных результата ПЦР на РНК, когда проводили исследование двух образцов крови, различной даты забора, есть вероятность исключить ВИЧ-инфекцию, но при условии если ребенок не находится на естественном вскармливании. Однако, необходимо брать во внимание то, что циркуляция материнских антител в крови ребенка сохраняется до конца полугодовалого возраста ребенка (12–18 месяцев). По этой причине даже если имеет место 2

отрицательных результата ПЦР РНК ВИЧ, к первым 18 месяцам жизни возникает необходимость в проведении стандартного серологического исследования крови ребенка, только тогда можно с большой долей вероятности говорить о том, что ребенок действительно здоров. Но факт диспансерного наблюдения продолжается в течение 36 месяцев [116, 121, 131, 139, 155].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции педиатрические случаи составляют от 5 до 10% от общего числа инфицированных [119, 157, 159, 201]. Клиническое течение ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным путем заражения характеризуется двумя основными вариантами прогрессирования заболевания.

При быстром варианте течения клинические проявления манифестируют уже в первый месяц жизни и характеризуются развитием тяжелого иммунодефицитного состояния. Клиническая картина включает гепатоспленомегалию, задержку физического развития, энцефалопатию, а также развитие тяжелых оппортунистических инфекций, в частности пневмоцистной пневмонии. При отсутствии своевременной специфической терапии летальный исход у таких пациентов наступает до достижения двухлетнего возраста. Альтернативный вариант течения характеризуется постепенной генерализацией инфекционного процесса с отсроченным развитием СПИДа в возрасте 6-9 лет [138, 151, 154]. В современной перинатологии установлено, что основным источником ВИЧ-инфекции у новорожденных выступает инфицированная мать, независимо от стадии заболевания - носительство ВИЧ или СПИД. При этом вертикальная трансмиссия вируса реализуется не во всех случаях: риск передачи инфекции от матери к плоду достигает 40%. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в индустриально развитых странах показатель врожденной ВИЧ-инфекции составляет около 25%. Существенного снижения риска перинатального инфицирования - до 10% - удается достичь при своевременном проведении полноценной химиопрофилактики [100, 120, 167].

Многочисленные клинические исследования демонстрируют значительные различия в течении ВИЧ-инфекции у детей разных возрастных групп. Особенно неблагоприятный прогноз наблюдается у перинатально инфицированных детей младшего возраста, у которых заболевание характеризуется более агрессивным течением и быстрой генерализацией процесса. В противоположность этому, при инфицировании через гемотрансфузии в старшем возрасте отмечается менее стремительное прогрессирование заболевания [117, 125, 128].

При отсутствии эпидемиологического анамнеза диагностика ВИЧ-инфекции у детей основывается на комплексной оценке клинических проявлений заболевания. Современная литература выделяет следующие основные клинические маркеры [49, 51, 90, 92, 179]:

- Генерализованная лимфаденопатия является одним из ранних и характерных признаков заболевания. Лимфатические узлы увеличиваются преимущественно в затылочной, подчелюстной, подмышечной и паховой областях, достигая размеров 0,5-1 см. При пальпации они безболезненны, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Морфологически определяется фолликулярная гиперплазия.
- Гепатоспленомегалия, обусловленная прямым цитопатическим действием вируса, также манифестирует на ранних стадиях заболевания. Морфофункциональные изменения паренхиматозных органов сопровождаются повышением показателей тимоловой пробы и умеренным увеличением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).
- Задержка физического развития может быть обусловлена как частыми оппортунистическими инфекциями, так и метаболическими нарушениями, включающими мальабсорбцию и повышенные энергетические затраты.
- Существенную роль играют также социально-биологические факторы.
- Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции различной локализации: отиты, пиодермии, пневмонии, гастроэнтероколиты, менингит,

остеомиелит, сепсис. Поражения кожи и слизистых включают стойкий атопический или себорейный дерматит, ихтиоз, а также грибковые (кандидоз, дерматофитоз) и вирусные (герпетические) инфекции.

- Периодонтальные поражения варьируют от легкой гиперемии до некротизирующего язвенного периодонтита. Хроническая диарея длительностью более месяца может быть обусловлена вирусами, простейшими (*Cryptosporidium*) или бактериальными агентами (*Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Enterobacter*).

- Паротит характеризуется одно- или двусторонним поражением слюнных желез длительностью более двух недель, при пальпации железы обычно безболезненны. Рецидивирующая лихорадка может продолжаться несколько дней.

- Поражение ЦНС проявляется широким спектром неврологических нарушений: энцефалопатией, полинейропатией, невритами черепных нервов, неврозами, симптоматической эпилепсией и деменцией. У ВИЧ-инфицированных детей часто наблюдается длительный субфебрилитет или генерализованные заболевания различной этиологии.

Анализ современной эпидемиологической ситуации позволяет прогнозировать, что ВИЧ-инфекция и СПИД останутся ведущими причинами детской заболеваемости и смертности в глобальном масштабе, причем наиболее критическая ситуация сохранится в развивающихся странах [117, 126].

В условиях, где уровень передачи ВИЧ во время беременности остается высоким, а стратегии по предотвращению передачи вируса от матерей к их детям (ППМР) не находят широкого применения, детская ВИЧ-инфекция становится все более распространенной. Это особенно актуально для младенцев и детей младшего возраста, которые также подвержены угрозе туберкулеза. В районах, где ТБ и ВИЧ являются распространенными заболеваниями, наблюдается взаимосвязь между ТБ у детей, инфицированных ВИЧ, и ВИЧ-инфекцией у детей, болеющих ТБ [125].

Эпидемиологический анализ, проведенный Давлатовым Х.Б. (2021), демонстрирует, что доля детей среди ВИЧ-инфицированных в Таджикистане составляет 2,6% от общей популяции инфицированных, при этом частота перинатального инфицирования достигает 5,1%. У всех детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией наблюдаются существенные нарушения физического развития, характеризующиеся выраженной дисгармоничностью и значительным отставанием всех основных антропометрических показателей. Существует обоснованное предположение о полиэтиологичной природе данных нарушений в контексте основного заболевания. Клиническая картина у ВИЧ-инфицированных детей с бронхолегочной патологией характеризуется комплексом симптомов, включающим задержку физического и психомоторного развития, рецидивирующие инфекции, а также триаду признаков: лимфаденопатию, гепатомегалию и спленомегалию. Особенно важно отметить, что у новорожденных с перинатальным контактом по ВИЧ наблюдается более тяжелое течение заболеваний, степень тяжести которых не может быть объяснена исключительно нозологической формой или преморбидным фоном (недоношенность, тяжелая асфиксия при рождении и другие факторы). Комплексный анализ развития детей с ВИЧ-инфекцией выявляет существенное отставание от здоровых сверстников по двум ключевым параметрам: особенностям онтогенеза и физическому развитию. Выраженность данных отклонений определяется совокупностью социально-биологических и медицинских факторов. Перинатальный иммунодефицит существенно снижает резистентность детского организма к инфекциям, что проявляется частыми эпизодами ОРВИ, осложненными локализованными бактериальными инфекциями с тенденцией к генерализации и рецидивированию. Данные патологические состояния значительно ухудшают качество жизни пациентов и повышают риск неблагоприятного исхода. Примечательно, что показатели выживаемости ВИЧ-инфицированных детей демонстрируют прямую зависимость от нутритивного статуса, причем эта корреляция сохраняется даже

при высокой вирусной нагрузке и измененном количестве CD4-лимфоцитов. В условиях ограниченных социально-экономических ресурсов особую значимость приобретает повышенная потребность ВИЧ-позитивных детей в нутриентах [26].

Исследования, проведенные в нашей стране ранее другими исследователями: Мирзоев А.С., с соавт., 2007; Закирова К.А., 2011; Нуров Р.М., 2014; Каримов С.С., 2015; Рузиев М.М., 2016; Цой В.Н., с соавт., 2017; Кадырова Д.А., с соавт., 2019, и др., выявили подобную закономерность в бремени ВИЧ-инфекции в Таджикистане [23, 24, 25, 27, 32, 33, 36, 38, 41, 56, 65, 93].

### **1.3. Современные подходы к диагностике туберкулёза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей**

По оценкам ВОЗ, в настоящее время 14 000 человек живут с ВИЧ-инфекцией в Таджикистане, при этом ежегодно регистрируются менее 1 000 новых случаев ВИЧ-инфицирования, 9 500 - знают о своем статусе, 8 000 получают АРТ и 6 900 - имеют подавленную вирусную нагрузку [195]. По данным многих публикаций, систематическая совместная деятельность по ТБ/ВИЧ между Национальными программами по защите населения от туберкулеза (ТБ) и по борьбе со СПИД осуществляется посредством совместных программных и технических консультаций, корректировки руководств и протоколов ведения случаев и координации деятельности, связанной с предоставлением консультирования и тестирования на ВИЧ больных ТБ, систематического скрининга на ТБ среди лиц живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), профилактического лечения ТБ среди ЛЖВ, обмен данными и интеграция систем мониторинга и отчетности, а также за счет согласования и координации вмешательств среди групп высокого риска [192].

Манифестация оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов демонстрирует четкую корреляцию со степенью иммуносупрессии. Особое место в спектре этих инфекций занимает туберкулез, отличающийся не только агрессивным течением, но и ранней манифестацией. Клинико-рентгенологическая картина туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

находится в прямой зависимости от выраженности иммунодефицита [58].

Согласно данным ВОЗ, в регионах с умеренной и высокой распространенностью туберкулеза частота ВИЧ-инфекции среди детей с ТБ варьирует в широких пределах - от 10 до 60% [198].

В глобальном масштабе инфекционная заболеваемость и смертность возглавляются ВИЧ-инфекцией, за которой следует туберкулез, занимающий вторую позицию. Ежегодная статистика демонстрирует впечатляющие цифры: около 10 миллионов новых случаев туберкулеза и 2,8 миллиона случаев инфицирования ВИЧ [197].

Особую сложность представляет диагностика сочетанной инфекции у детей, что обусловлено значительным перекрытием клинических проявлений ТБ и ВИЧ. Несмотря на настоятельную необходимость получения микробиологического подтверждения диагноза туберкулеза в педиатрической практике, это удается достичь лишь в небольшом проценте случаев. Данное обстоятельство объясняется как малобациллярным характером детского туберкулеза, так и объективными трудностями получения диагностического материала [95].

ВИЧ-инфекция значительно повышает вероятность развития туберкулеза, так как ослабляет способность организма противостоять микобактериям туберкулеза. В результате, у лиц с ВИЧ инфекцией риск заражения ТБ за всю жизнь может достигать 50%. При одновременном наличии активного туберкулеза и ВИЧ-инфекции часто происходит усиление иммунодефицита, вызванного ВИЧ. Это усугубляет состояние пациента, увеличивая риск возникновения других заболеваний, таких как пневмоцистная пневмония, кандидоз эзофагита и криптококковый менингит. Многочисленные исследования указывают на то, что туберкулез является прямой причиной смерти примерно у 30% больных с ВИЧ-инфекцией. Этот факт подчеркивает важность своевременного обнаружения и лечения ТБ у всех инфицированных ВИЧ, особенно при низком содержании CD4 клеток. Иммунодефицит,

вызванный ВИЧ-инфекцией, может изменять клиническую картину туберкулеза, что делает его выявление более сложным при стандартных методах диагностики. Например, при рентгеновском исследовании грудной клетки у ВИЧ-инфицированных пациентов могут отсутствовать типичные признаки ТБ, а в анализе мокроты, полученной во время кашля, бактерии ТБ зачастую не обнаруживаются. Своевременное начало лечения как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции, обычно приводит к положительным результатам. Тем не менее, врачу может потребоваться корректировать дозировки и общий подход к лечению, чтобы достичь наилучшего сочетания антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов [60].

Быстрые тесты полимеразной цепной реакции, такие как анализ GeneXpert, все чаще используются у детей. Так, исследование GeneXpert превзошло микроскопию мазка и установило диагноз у значительной части пациентов ТБ с отрицательным мазком, а также выявило много весьма вероятных случаев ТБ, пропущенных посевом, и точно исключило ТБ устойчивый к рифампицину [187]. Использование менее или неинвазивных методов сбора образцов, таких как назофарингеальные аспираты и образцы кала для диагностических тестов на основе ПЦР и культур микобактерий, является многообещающим методом у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных детей [190].

Если же сочетать применение GeneXpert с цифровой рентгенографией органов грудной клетки, то эффективность диагностики ТБ в разы увеличивается [160]. Хотя в случае отрицательных результатов микроскопии мокроты у больных с ТБ легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией рентгенография является малоинформативной [108, 149, 164, 180, 189].

Дети, инфицированные ВИЧ, сталкиваются с увеличенным риском заражения туберкулезом, развития и прогрессирования инфекции, а также с высокой вероятностью заболеваемости и смертности от ТБ [152]. Этот риск коррелирует с уровнем снижения иммунитета. В связи с этим, важно, чтобы все дети, живущие с ВИЧ-инфекцией в районах с высоким уровнем ТБ, регулярно

проходили скрининг на туберкулез. Это должно включать клиническую оценку при каждом визите в медицинское учреждение или при обращении к медицинскому специалисту. При проведении оценки важно определить пациентов, у которых может быть диагностирован туберкулез и которым требуется начать противотуберкулезное лечение, а также тех, кто нуждается в профилактическом лечении туберкулезной инфекции (ПЛТИ) [99, 124, 133, 134, 140]. Кроме того, ВИЧ-инфекция не только способствует развитию ТБ, но и значительно влияет на его симптоматику и ход болезни.

Подозрение на заболевание ТБ у детей с ВИЧ исходно основывается на наличии клинических симптомов. Клиническая оценка может сопровождаться дальнейшими исследованиями (например, рентгенографией грудной клетки). Как и в случае любого ребенка с подозрением на ТБ, следует по возможности попытаться подтвердить диагноз (например, посев, анализ GeneXpert) [13, 35, 71].

Стратегия диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией в целом схожа с методами, используемыми для ВИЧ-негативных детей. Однако у детей, инфицированных ВИЧ, этот подход может сталкиваться с определенными трудностями по следующим причинам [5, 31, 45, 142, 163, 165]:

- Симптомы, обычно ассоциируемые с туберкулезом легких, часто наблюдаются у детей, инфицированных ВИЧ. Однако эти же признаки могут указывать и на другие заболевания, что делает их менее надежными для точной идентификации ТБ;
- ВИЧ-инфекция у детей чаще всего передается от матери, в результате чего высокий уровень заражения ВИЧ фиксируется среди младенцев и детей до пяти лет. Именно в этой возрастной группе диагностика острых или хронических легочных патологий, включая туберкулез, представляет собой особую сложность;
- Туберкулиновая кожная проба (ТКП) проявляет меньшую чувствительность у ВИЧ-инфицированных детей по сравнению с теми, кто не имеет ВИЧ. Для

детей, живущих с ВИЧ, результат ТКП считается положительным при уплотнении кожи более 5 мм;

- Дети с ВИЧ-инфекцией сталкиваются с высоким уровнем риска развития как острых, так и хронических патологий легких, включая, но не ограничиваясь туберкулезом;
- У детей с ВИЧ-инфекцией возможно одновременное наличие нескольких заболеваний легких (коинфекция), что может скрывать реакцию организма на лечение. Это усложняет диагностику и оценку эффективности терапевтических мер;
- Рентгеновские снимки легких могут показывать схожие изменения при туберкулезе и других легочных патологиях, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, что делает дифференциальную диагностику этих состояний более сложной.

Международные усилия в борьбе с распространением туберкулеза и ВИЧ оказывают значительное влияние на здоровье детей. Расширение программ, направленных на предотвращение передачи ВИЧ от матерей к детям, способствует уменьшению количества заражений ВИЧ среди младших возрастных групп. Тем не менее, существует необходимость в разработке и внедрении дополнительных специфических стратегий. В частности, крайне важно проводить регулярный скрининг на туберкулез у всех детей, живущих с ВИЧ. Помимо этого, всем детям, страдающим от ТБ, а также их семьям, следует предложить тесты на ВИЧ и консультации, особенно в регионах с высокой распространенностью ВИЧ [46, 98].

Все дети с ВИЧ-инфекцией, вне зависимости от их возраста и находящиеся в близком контакте с инфицированными туберкулезом, должны пройти обследование на наличие ТБ. В зависимости от результатов скрининга, они должны либо начать лечение от туберкулеза, либо получить профилактическое лечение в случае, если риск заражения ТБ оценивается как низкий [176].

Для эффективного выявления и предотвращения заболевания у детей с коинфекцией ВИЧ и ТБ требуются инновационные подходы. Это предполагает интеграцию услуг и скоординированные усилия на уровне национальных программ по борьбе с туберкулезом и ВИЧ. Важную роль в этом процессе также играют другие заинтересованные стороны, чье участие необходимо для достижения целей по предотвращению и лечению этих заболеваний [178].

Следует помнить, что ребенок, живущий с ВИЧ, контактировавший с заразным случаем ТБ, подвергается особенно высокому риску развития заболевания ТБ [179].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ [199], необходимо провести обследование всех лиц, находящихся в бытовом контакте с заразными пациентами с туберкулезом, на предмет выявления симптомов ТБ. В случаях, когда туберкулез не подтверждается, следует предложить профилактическое лечение детям до 5 лет, не инфицированным ВИЧ, а также любым лицам, инфицированным ВИЧ, независимо от их возраста.

С момента публикации руководства в 2006 году рекомендации по профилактике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей остались неизменными и соответствуют последним указаниям [137]. Рекомендуется проводить скрининг на ТБ на основе наличия или отсутствия симптомов. У ВИЧ-инфицированных детей, которые не демонстрируют тревожные признаки, такие как неудовлетворительный набор веса, лихорадка или постоянный кашель, риск наличия туберкулеза считается низким [112]. Дети, живущие с ВИЧ, находящиеся в тесном контакте с больным ТБ и не имеющие признаков заболевания ТБ, должны начинать ПЛТИ независимо от возраста. Также следует помнить, что предоставление ПЛТИ людям, живущим с ВИЧ, не увеличивает риск развития устойчивого к изониазиду ТБ: опасения по поводу развития устойчивости к изониазиду не должны быть препятствием для проведения ПЛТИ [143].

В дополнение к существующим рекомендациям, были разработаны

указания по проведению профилактической антитуберкулезной терапии для младенцев и детей, инфицированных ВИЧ, у которых риск развития ТБ оценивается как низкий, и у которых не отмечен контакт с инфекцией ТБ. Этот подход, известный как первичная профилактика туберкулеза, нацелен на предотвращение развития заболевания у этой уязвимой группы [184].

За последнее десятилетие (2009-2018 гг.) в Москве, несмотря на общее снижение случаев заболевания ТБ и ВИЧ среди детей, произошло увеличение группы риска заражения ТБ в контексте ВИЧ-инфекции. Это увеличение произошло как среди детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин (на 1,8 раза), так и среди детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией (на 2,1 раза), что частично связано с интенсивными миграционными потоками в мегаполис. Кроме того, в структуре наблюдаемых групп детей с ВИЧ-инфекцией прослеживаются значимые тенденции, включая увеличение численности и доли детей старше восьми лет, находящихся на стадии вторичных заболеваний или с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, а также детей-мигрантов из других регионов. В период с 2004 по 2018 годы наиболее высокий уровень сочетания заболеваний ТБ и ВИЧ был зафиксирован среди детей в возрасте от 8 до 11 лет (14 из 34 случаев, что составляет 41,2%), которые до этого не проходили обследование на ВИЧ. Более того, большинство из этих случаев (16 из 34, или 47,1%) приходится на детей, не проживающих в Москве. Среди мигрирующего населения, особенно среди детей, не имеющих доступа к регулярному медицинскому обследованию, также наблюдались наиболее тяжелые формы сочетания ВИЧ и ТБ, включая случаи с летальным исходом. Наблюдаемые тенденции в формировании группы риска по туберкулёзу среди детей, живущих с ВИЧ-инфекцией в крупных городах, указывают на продолжающееся влияние миграционных потоков и эпидемиологических изменений на увеличение случаев сочетания ТБ и ВИЧ среди детей. Для улучшения результатов противотуберкулезных программ в мегаполисах, особенно среди ВИЧ-инфицированных детей, требуется тесное сотрудничество между фтизиатрическими и инфекционными службами города.

Важным аспектом такого сотрудничества является проведение регулярных обследований на ТБ в рамках амбулаторной педиатрической сети под надзором специалистов-фтизиатров [2, 12, 30, 40, 44].

В подобных ситуациях ВОЗ рекомендует использовать относительно новый метод - тест на выявление частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан (LAM) – это тест, основанный на наличие специфических антител в моче ВИЧ-позитивных пациентов с иммуносупрессией [135]. Действующие международные руководства рекомендуют использовать тест LAM только у ВИЧ-положительных амбулаторных пациентов с очень ослабленным иммунитетом. Однако мы предполагаем, что этот тест также может быть полезен для диагностики ТБ в более широкой группе, включая пациентов с менее ослабленным иммунитетом. Такие данные были представлены по результатам проспективного исследования методом наблюдения в 6 медицинских учреждениях Малави и Мозамбик, у зарегистрированных ВИЧ-инфицированных амбулаторных пациентов с симптомами ТБ. Из 456 зарегистрированных пациентов у 205 (45%) был ТБ; из них LAM был положительным в 82,4% (169/205), микроскопия в 33,7% (69/205) и GeneXpert в 40,0% (84/205). Таким образом, использование LAM в дополнение к другим доступным диагностическим методам увеличило долю пациентов с диагнозом ТБ на 38,0% по сравнению с диагностическим алгоритмом, включая клиническое обследование, рентгенографию грудной клетки и микроскопию, и на 34,6% по сравнению с алгоритмом, включая клиническое обследование, рентгенографию грудной клетки и GeneXpert [118].

О диагностической значимости LAM теста свидетельствуют данные многих исследований, ещё одно из которых мы приводит в нашем обзоре, авторы которого обнаружили, что в программных условиях, при включении LAM в процесс диагностики для ВИЧ-положительных амбулаторных пациентов с признаками и симптомами ТБ и CD4 менее 200 клеток/мкл значительно увеличивается диагностическая значимость алгоритмов, которые также

включали клинические признаки, микроскопию или рентген и рентгенографию грудной клетки (более 80%). Более того, у половины больных ТБ единственным лабораторным тестом был LAM. Эти данные также наблюдались у пациентов с CD4 100–199 клеток/мкл [123].

Исследование, проведенное в различных учреждениях Уганды и Южной Африки, показало, что LAM может выявить более половины случаев ТБ с положительным посевом [129]. В Уганде чувствительность сочетания Xpert и LAM превзошла любой тест по отдельности и приблизилась к чувствительности тестирования посева мокроты на жидкой среде. С другой стороны, исследование, проведенное в южной части Африки, обнаружило, что у LAM теста ограниченная эффективность по сравнению с GeneXpert или микроскопией мазка [145]. Тем не менее, это исследование включало только пациентов, способных отхаркивать мокроту. Хотя GeneXpert обладает более высокой чувствительностью, чем LAM тест, у ВИЧ-позитивных детей диагностическая значимость GeneXpert была ниже, чем LAM тест. Этот результат был обусловлен трудностями в сборе и обработке образцов мокроты: некоторые пациенты не могли отхаркивать мокроту или отхаркивали только 1 образец, в то время как у других не было результата GeneXpert из-за проблем с транспортировкой образцов в лабораторию или проблемы с логистикой в лаборатории. Например, в Малави персонал, ответственный за сбор образцов мокроты, также отвечал за другие виды деятельности и не всегда присутствовал в медицинском учреждении для сбора проб; коробки для правильной транспортировки образцов в периферийных центрах зачастую отсутствовали, а перевозка образцов (на мотоциклах при их наличии или на общественном транспорте) не всегда возможна. Кроме того, показатель позитивности GeneXpert был низким, возможно, из-за низкого качества некоторых образцов мокроты (например, образцы слюны). В местах проведения исследования, как это часто бывает в местах с небольшим количеством ресурсов, не было условий для сбора индуцированной мокроты. Напротив, сбор образца мочи и его обработка для

теста LAM на местах была простой процедурой и позволила почти всем пациентам получить результат LAM теста. Кроме того, время обработки было значительно больше для микроскопии и GeneXpert, чем для LAM теста. В целом, интегрировать тест LAM в диагностический алгоритм было просто: потребовалось минимальное количество материально-технических данных, небольшая дополнительная нагрузка для пользователей, и он считался тестом, простым для выполнения [145].

Таким образом, выполнение теста LAM параллельно с GeneXpert даёт преимущество диагностике пациентов, которые не могут отхаркивать мокроту или дают некачественный образец. Тем не менее, отрицательный результат LAM теста не должны исключать ТБ, и следует провести другие обследования. Действительно, в нашей когорте пропорция пациентов, отрицательных на LAM тесте, была положительной на GeneXpert или микроскопию. Следовательно, выполнение GeneXpert позволит лечить пациентов, не охваченных LAM тестом. Кроме того, выполнение GeneXpert параллельно с LAM тестом будет важно для выявления пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ в ситуациях с высокой распространенностью устойчивости к рифампицину. LAM тест может ускорить начало лечения; тем не менее, тест на лекарственную чувствительность (по крайней мере, через GeneXpert) все еще следует проводить при его наличии.

Нынешние рекомендации ВОЗ ограничивают использование LAM теста амбулаторным пациентам с признаками и симптомами туберкулёза и CD4 менее или равно 100 клеток/мкл и основаны на исследованиях, обнаруживших более низкую чувствительность LAM теста у пациентов с CD4 более 100 клеток/мкл. В одном исследовании авторы обнаружили, что тест LAM полезен для амбулаторных пациентов с признаками и симптомами ТБ и CD4 100–199 клеток/мкл. Диагностический результат LAM теста был высоким у этой популяции. Почти у половины пациентов с ТБ единственным положительным лабораторным тестом был LAM, и при его включении в диагностические алгоритмы значительно увеличилось число пациентов с диагнозом ТБ. В другом

исследовании в Кении LAM тест диагностировал 58% амбулаторных пациентов с CD4 менее 200 клеток/мкл и микробиологически подтвержденным легочным ТБ [130, 141].

Потребность в подсчете CD4 для выявления пациентов, которые могут получить пользу от LAM теста, может быть проблемой в некоторых учреждениях, если учетом вирусной нагрузки заменен подсчет CD4 для мониторинга пациентов на АРТ. Если недавний подсчет CD4 или за тот же день недоступен и нет никаких финансовых или других ограничений в использовании теста, LAM тест может быть выполнен для всех пациентов с неизвестным количеством CD4 параллельно с запросом тестов по мокроте, таких как GeneXpert или микроскопия [118].

В условиях с ограничениями на выполнение LAM тест у всех пациентов с неизвестным количеством CD4 врачи и/или руководители программ могут быть сфокусированы на тяжелобольных пациентов и с возможно прогрессирующим заболеванием (например, не получающих АРТ, без снижения вирусной нагрузки или с низким Индексом массы тела [129].

Также многочисленными исследованиями выявлено, что среди LAM-положительных пациентов смертность была выше, чем среди LAM-отрицательных. Кроме того, у LAM-положительных пациентов, не диагностированных с помощью других методов и которых не лечили, был повышенный риск смертности по сравнению с лечеными LAM-положительными пациентами [141].

За последние два десятилетия в медицине все большее распространение получает такой метод исследования, как мультиспиральная (или мультисрезовая) компьютерная томография (МСКТ) [17]. Этот метод использует рентгеновские лучи в сочетании с двухмерными детекторами, что позволяет с высокой точностью визуализировать различные органы и выявлять патологии на ранних стадиях их развития. Во время МСКТ датчики, вращающиеся вокруг тела пациента, способны сделать более двухсот снимков за один полный оборот,

обеспечивая тем самым детальное изображение исследуемой области. МСКТ позволяет преобразовать полученные снимки в трехмерное изображение с помощью специализированного программного обеспечения, обеспечивая тем самым детальное представление о структуре и состоянии исследуемых органов.

Например, при МСКТ возможно выявление специфических признаков туберкулезного поражения внутригрудных лимфатических узлов, таких как изменения структуры за счет участков с повышенной плотностью (более 50 единиц Hounsfield, или HU) и формирование конгломератов лимфатических узлов. Это позволяет с высокой точностью диагностировать туберкулезный лимфаденит [16, 18, 19].

Существуют научные рекомендации [29, 50, 77, 86, 91], подчеркивающие преимущества использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) по сравнению с МСКТ. Основное отличие между МРТ и МСКТ заключается в принципах, лежащих в основе этих методов диагностики. МРТ работает на основе магнитного поля и не подвергает организм лучевому воздействию, в то время как МСКТ использует рентгеновское излучение и может включать применение контрастных веществ для улучшения качества изображения [87, 188].

Приоритетной задачей современной фтизиатрии является исследование диагностических трудностей туберкулеза в педиатрической популяции, особенно среди ВИЧ-инфицированных пациентов, а также разработка методов оптимизации противотуберкулезных мероприятий в данной группе риска. Верификация диагноза туберкулеза у детей существенно осложняется высокой частотой коморбидности с ВИЧ-инфекцией. В условиях иммунодефицита диагностический процесс становится особенно сложным из-за атипичности и минимальной выраженности клинических проявлений туберкулезной инфекции.

В Республике Таджикистан вопросы развития ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц в целом (без акцента на детский возраст) были проведены Закировой К.А., Махмудовой П.У., Махмудовой Р.У. и др. [33, 53, 55, 56]. Результаты этих

исследований показали, что из-за улучшения организации и оснащённости противотуберкулёзной службы республики лабораторными микроскопами и рентгенологическими аппаратами раннее выявление туберкулёза среди ВИЧ-инфицированных пациентов по республике увеличился в 2,5 раза, были изучены тенденции смертности, заболеваемости и распространённости ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц, выявлены медико-социальные факторы риска развития ТБ среди ВИЧ инфицированных пациентов. Однако, в указанных работах не были раскрыты клинические аспекты улучшения ранней диагностики ТБ среди ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных детей.

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ данных официальной статистики ГУ «Республиканский центр по профилактике борьбе с ВИЧ/СПИД» и ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», а также оценочные данные ВОЗ по уровню заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан за последние 5 лет (2018-2022 гг.). При этом, изучена половозрастная и клиническая структура заболеваемости детей ТБ и ВИЧ-инфекцией в разных детских возрастных группах: 0-4 лет, 5-14 лет и 15-17 лет (ретроспективное исследование).

В рамках нашего исследования было проведено обследование на ТБ у 84 детей, выявленных нами в 2018-2022 гг., среди которых были 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, находящихся на учете в Республиканском центре по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД, а также 42 ребенка без ВИЧ-инфекции, госпитализированных на обследование и лечение в Городскую туберкулезную больницу г. Душанбе – основную клиническую базу кафедры фтизиопульмонологии (в рамках проспективного исследования). Все обследованные дети принадлежали к группам риска развития ТБ, в частности, к детям, имеющим семейный контакт с больными в активной фазе ТБ. Таким образом, среди обследованных нами 84 детей, 45 было – мальчиков и 39 – девочек. Возраст детей колебался от 2 до 16 лет.

Согласно действующего в стране диагностического алгоритма для верификации диагноза ТБ у ребенка с лёгочными симптомами (продолжительный кашель с выделением мокроты) первоначально следует провести неспецифическую антибактериальную терапию и наблюдать динамику в течение 2-х недель и при сохранении симптомов назначается сбор образцов мокроты/кала для проведения молекулярного тестирования (GeneXpert). У ребенка с наличием ВИЧ минуя неспецифическую антибактериальную терапию назначается сбор образцов мокроты для проведения молекулярного

тестирования (GeneXpert). Далее делается заключение по результатам проведенных исследований, проводится рентгенография и при необходимости КТ органов грудной клетки.

Нами разработан новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных детей с добавлением в комплекс методов обследования МРТ сканирование всего тела ребенка. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелегочной локализации туберкулезного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии туберкулеза в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе применения МРТ сканирования: нулевая лучевая нагрузка в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность при сравнении с рентгенографией/КТ.

Кроме этого, нами проведено следующее комплексное исследование больных детей:

- Сбор анамнеза заболевания с анализом эффективности вакцинирования БЦЖ, изучения аллергологического анамнеза, перенесенных заболеваний, наличия ВИЧ-инфицированности у мамы ребенка, получения антиретровирусной терапии, медицинского наблюдения за ребёнком с момента рождения, наличия контакта с больным ТБ;
- Изучение жалоб и физикальное исследование;
- Проведение пробы Манту;
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- Проведение высокопольной магнитно-резонансной томографии 1,5 Тесла всего тела;
- Исследование общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови;
- Исследование мокроты (или индуцированной мокроты) и кала на аппарате GeneXpert;
- Исследование мочи на LAM-test;

- Серологические и вирусологические исследования на наличие ВИЧ-инфекции (ПЦР тест).

Для оценки реакции на пробу Манту, мы производили измерения через 72 часа после её проведения. Измерялся диаметр инфильтрата (поперек оси руки), а в случае отсутствия инфильтрата — диаметр гиперемии. Результаты пробы Манту оценивались в соответствии с определённой градацией:

- Отрицательная реакция: диаметр папулы составляет от 0 до 1 мм.
- Сомнительная реакция: размер папулы находится в пределах 2-4 мм или наблюдается гиперемия без учета её размера.
- Положительная реакция: диаметр папулы составляет 5 мм или более.
- Гиперергическая реакция: у детей — папула 17 мм и более, у подростков — 21 мм и более, а также любой размер папулы, сопровождающийся везикулами, некрозом, с лимфангоитом или без него.

Диагностический алгоритм проводился на основании обращения больных детей в учреждения ПМСП за медицинской помощью. При положительной пробе Манту или при наличии семейного контакта с больным ТБ или при контакте с больным ТБ в школе или детском саде или при наличии кашля более 2-х недель, ребёнок расценивался как больной с «предполагаемым случаем ТБ».

С целью бактериологического исследования на ТБ собирались 2 образца мокроты, один из которых должен был быть утренним.

При затруднении сбора мокроты у ребенка собиралась индуцированная мокрота. Использование менее или неинвазивных методов сбора образцов, таких как назофарингеальные аспираты и индуцирование отделения мокроты с помощью ингаляции гипертонического солевого раствора и методов физиотерапии (перкуSSION и вибрационную технику). Затем мокрота отхаркивается, если это возможно, или отсасывается из носоглотки ребенка. Если мама говорит, что ребенок проглатывает мокроту, то можно собрать зондом желудочное содержимое аспирацию содержимого желудка/промывание следует выполнять рано утром, пока ребенок ещё лежит и желудочные выделения не

попали в кишечник. Также применяют специальную дыхательную гимнастику, способствующую отхождению мокроты.

Исследование мокроты проводилось молекулярными диагностическими методами (GeneXpert, LPA-DR, LPA-SL).

При неэффективности сбора мокроты и индукции мокроты, на аппарате GeneXpert исследовали кал ребенка. Образец кала собирался обычным способом, желательно во время первого ежедневного испражнения.

GeneXpert представляет собой инновационную автоматизированную систему молекулярной диагностики, которая основана на использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Эта тест-система позволяет обнаруживать ДНК микобактерий туберкулёза, а также мутации, связанные с устойчивостью к антибиотику рифампицину, непосредственно в образцах мокроты. Процесс диагностики занимает всего 2 часа, что делает этот метод быстрым и эффективным для выявления туберкулёза.

LPA-DR (Hain 1) – молекулярно-генетический метод, основанный на постановке гибридизации с типоспецифическими зондами. Позволяет быстро (48-72 часа) определять наличие *M. tuberculosis* и устойчивость к рифампицину и изониазиду. Данный метод проводили путем тестирования образцов мокроты (прямой метод) или выросшей фенотипическим методом культуры (непрямой метод).

LPA-SL (Hain 2) - молекулярно-генетический метод, позволяющий быстро идентифицировать *M. tuberculosis* и её устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда из образцов мокроты и культуры. Чувствительность данного метода выше из положительных по микроскопии мазка образцов [2, 93, 94, 95, 136, 181, 210].

Одновременно проводился посев мазка мокроты на культуру. В случае получения отрицательного результата молекулярно-генетического метода (GeneXpert) проведение микроскопии мокроты не требовалось, из-за более высокой чувствительности и специфичности молекулярных методов выявления

МБТ в сравнении с микроскопией, и образец направлялся только на посев. Образец с положительным результатом посева подвергался тестированию на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). При получении отрицательного результата молекулярного теста и посева, при отсутствии изменений на рентгенограмме и полного отсутствия клиники заболевания (после неспецифической терапии), ребенку проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и МРТ сканирование тела. При выявлении молекулярным методом чувствительности к рифампицину, по возможности проводили Hain-1 test к ППР для выявления случаев монорезистентности к изониазиду. При выявлении устойчивости к изониазиду начиналось лечение по схеме для пациентов с монорезистентностью к изониазиду. В обоих случаях проводили культуральные исследования с последующим фенотипическим тестированием лекарственной чувствительности (фТЛЧ). В случае подтверждения устойчивости к рифампицину рекомендовали провести Hain-2 (LPA SL) образцов мокроты вне зависимости от результата микроскопии мазка. При получении положительного результата посева проводили фенотипическое ТЛЧ (фТЛЧ) к препаратам первого и второго ряда вне зависимости от результатов LPA SL.

Посев (бакпосев) - один из методов культивирования микроорганизмов на питательных средах, применяемый для культуральной диагностики ТБ, типирования МТБ и определения чувствительности выделенной культуры к ПТП. В процессе бактериологического анализа, обнаружение активности возбудителя туберкулёза в образцах подтверждается образованием колоний на специализированных питательных средах. Этот процесс обычно занимает от трех до четырех недель инкубации. После появления колоний, обладающих уникальными морфологическими характеристиками и специфической окраской, проводится тщательная количественная оценка их роста для определения степени активности инфекции. При положительных результатах посева, проводилась видовая идентификация изолята для определения принадлежности

КУБ к комплексу *M. tuberculosis* или к нетуберкулёзным микобактериям (микобактериоз).

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Для определения лекарственной устойчивости микобактерий к ППР и ПВР применяли методом пропорций на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

Для определения устойчивости к противотуберкулёзным препаратам использовался метод сравнения количества колоний, которые развились на питательной среде, содержащей лекарственные средства, с количеством колоний на среде без медикаментов. Этот подход позволяет определить процент штаммов, устойчивых к противотуберкулёзным препаратам, от общего числа жизнеспособных колониобразующих единиц (КОЕ) в исследуемом образце.

MGIT-960 является автоматизированной системой культуральной диагностики ТБ на жидких питательных средах и постановки теста на чувствительность к ППР и ПВР. Пробирки MGIT с патологическим материалом помещаются в инкубатор ВАСТЕС MGIT-960. В этом устройстве автоматически осуществляется мониторинг уровня флюоресценции каждый час. Если в пробирке обнаруживается рост микобактерий туберкулёза (МБТ), достигающий концентрации 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> колониобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл среды, аппарат классифицирует пробу как положительную и активирует световой и/или звуковой сигнал. В случае отсутствия признаков роста микобактерий в течение шести недель (42 дней), аппарат автоматически регистрирует пробу как отрицательную.

В случае получения рифампицин устойчивости на основе GeneXpert или Hain-1, проводился ТЛЧ одновременно к ПТП первого и второго ряда. В случаях получения результата «Ошибка/Error» или «Недействительный/Invalid» молекулярный тест проводился повторно.

В случае отсутствия МБТ в патологическом материале, но имеющих изменения на рентгенограмме, больному, согласно алгоритму диагностики, назначали курс антибиотиков широкого спектра действия, за исключением

аминогликозидов и фторхинолонов (ФХ). Если наблюдались положительные изменения в клиническом состоянии пациента и результатах рентгенологического исследования, диагноз туберкулёза исключался. Однако, при отсутствии улучшений в клинико-рентгенологической картине, выполнялись микроскопический анализ и тестирование с помощью GeneXpert. В таких случаях пациент направлялся на ЦВВК для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Далее проводили LAM-тест, который так назван по имени частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан, представляющего собой гликолипид и фактор вирулентности, связанный с *Mycobacterium tuberculosis*. Его основная функция заключается в инактивации макрофагов и удалении окислительных радикалов. Инактивация макрофагов способствует распространению микобактерий в другие части тела. Разрушение окислительных радикалов обеспечивает выживание бактерий, поскольку окислительные свободные радикалы являются важным механизмом, с помощью которого наш организм пытается избавиться от инфекции. Помимо того, что он служит основным компонентом клеточной стенки, считается, что он служит модулем с иммунорегуляторным и противовоспалительным действием. Это позволяет бактерии поддерживать выживание в человеческом резервуаре, подрывая устойчивость хозяина и приобретенные иммунные реакции. Выделяется липоарабиноманнан из организма с мочой, на этом и основан иммунохроматографический метод исследования. Сбор мочи осуществляется обычным способом.

Во всех случаях диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на комиссионной основе, с привлечением основных специалистов сотрудников центра по борьбе с ВИЧ/СПИД. Следующие критерии были основанием для постановки диагноза: данные эпиданамнеза, определение основных клинических показателей недостаточности иммунной системы, данные серологических исследований на наличие ВИЧ-инфекции, результаты проведения вирусологических

исследований на наличие ВИЧ-инфекции (ПЦР тест). В случае верификации ВИЧ/СПИД, такого ребенка устанавливали на диспансерное наблюдение в государственном учреждении «Республиканский центр по борьбе с ВИЧ/СПИД».

Изучена структура клинических форм ТБ в каждой группе (лёгочные и внелёгочные формы), наличие микобактерии ТБ, метод их выявления.

При проведении МРТ сканирования тела ребенка мы ставили перед собой цель исключить ТБ адениты, абдоминальный ТБ, ТБ позвоночника, ТБ перикардит и ТБ костей и суставов. У детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием необходимо было также исключить ТБ менингит и миллиарный ТБ.

Принцип МРТ сканирования органов и тканей основан на магнитном резонансе атомов водорода и определение плотности ранее не применялся. При МРТ измерения проводятся в специализированных программах, которые называются Dicom viewer Radiant (DVR). Нами предлагается определение плотности органов и тканей в единицах Хаунсфилда и при оценке МРТ изображений на Dicom viewer Radiant. Следует отметить, что отрицательные значения на шкале соответствуют воздуху и жировой ткани, в то время как положительные значения относятся к мягким тканям, костям и более плотным материалам, таким как металл.

В наших многочисленных наблюдениях при МРТ последовательности STIR, чем ярче сигнал от затыкательных пластинок и диска, тем показатель денситометрической плотности повышается.

Например, при спондилодисцитах развитие остеопороза это 20-30 HU; средний показатель плотности нормальной кости в последовательности STIR составляет 50-60; начальные проявления в остром процессе спондилита составляет – 80; при формировании абсцесса – 150; в подострой стадии – 100; в стадии жировой генерации – 50 (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1); в стадии склероза – 10 HU (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1).

**Статистическая обработка материала** выполнялась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Оценка нормальности распределения проводилась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели описывались в виде среднего значения и стандартной ошибки. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и долей (%). При множественных сравнениях между независимыми группами по количественным показателям применялся Н-критерий Краскела-Уоллиса, при парных сравнениях использовался U-критерий Манна-Уитни. При парных сравнениях качественных показателей использовался критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при «р» меньше 0,05.

### ГЛАВА 3.

## ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

### 3.1. Региональные и половозрастные особенности ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан

Нами изучены региональные и половозрастные особенности ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1. - Половозрастные данные официальной статистики по ВИЧ-инфицированным детям (абс. число)**

Год	0-4 лет		5-14 лет		15-17 лет		Итого
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
2018	19	15	56	29	4	7	130
2019	12	11	92	56	4	10	185
2020	13	12	35	15	1	7	83
2021	8	10	19	10	7	6	60
2022	8	9	12	12	3	8	52

Как видно из данной таблицы, в последние годы наблюдается тенденция к снижению общего количества выявленных случаев ВИЧ-инфекции. Наиболее высокая частота выявления новых случаев ВИЧ-инфицирования регистрируется среди лиц мужского пола, с максимальной концентрацией в возрастной когорте 5-14 лет. Следующей по уровню заболеваемости является группа детей раннего возраста (0-4 года). Примечательно, что минимальные показатели инфицирования наблюдаются в подростковой популяции 15-17 лет.

При проведении пятилетнего ретроспективного анализа средних показателей заболеваемости среди детей была выполнена территориальная стратификация случаев ВИЧ-инфицирования, что позволило установить следующее распределение (Таблица 3.2).

**Таблица 3.2. Региональные данные официальной статистики по ВИЧ-инфицированным детям за 5 лет и их средние показатели (абс.число)**

Регион проживания	Год	Итого по всем возрастным группам	Средние показатели за 5 лет
г. Душанбе	2018	37	22,2±4,9
	2019	20	
	2020	29	
	2021	16	
	2022	9	
Районы республиканского подчинения	2018	25	19,6±3,7
	2019	31	
	2020	18	
	2021	12	
	2022	12	
Согдийская область	2018	16	10,8±2,2
	2019	16	
	2020	9	
	2021	6	
	2022	7	
Хатлонская область	2018	50	37,6±6,8
	2019	57	
	2020	33	
	2021	24	
	2022	24	
ГБАО	2018	2	1,20±0,4
	2019	1	
	2020	1	
	2021	2	
	2022	0	
р	$p_{1-2}>0,05, p_{1-3}<0,01, p_{1-4}<0,01, p_{1-5}<0,001,$ $p_{2-3}<0,01, p_{2-4}<0,001, p_{2-5}<0,001, p_{3-4}<0,001,$ $p_{3-5}<0,001, p_{4-5}<0,001$		
Всего	2018	130	91,4±16,1
	2019	185	
	2020	90	
	2021	60	
	2022	52	

Примечание: здесь и далее в таблицах при  $p<0,05$  по Н-критерию Краскела-Уоллиса приводятся данные парных сравнений между соответствующими регионами по U-критерию Манна-Уитни

Как видно из данной таблицы, максимальное число ВИЧ-инфицированных

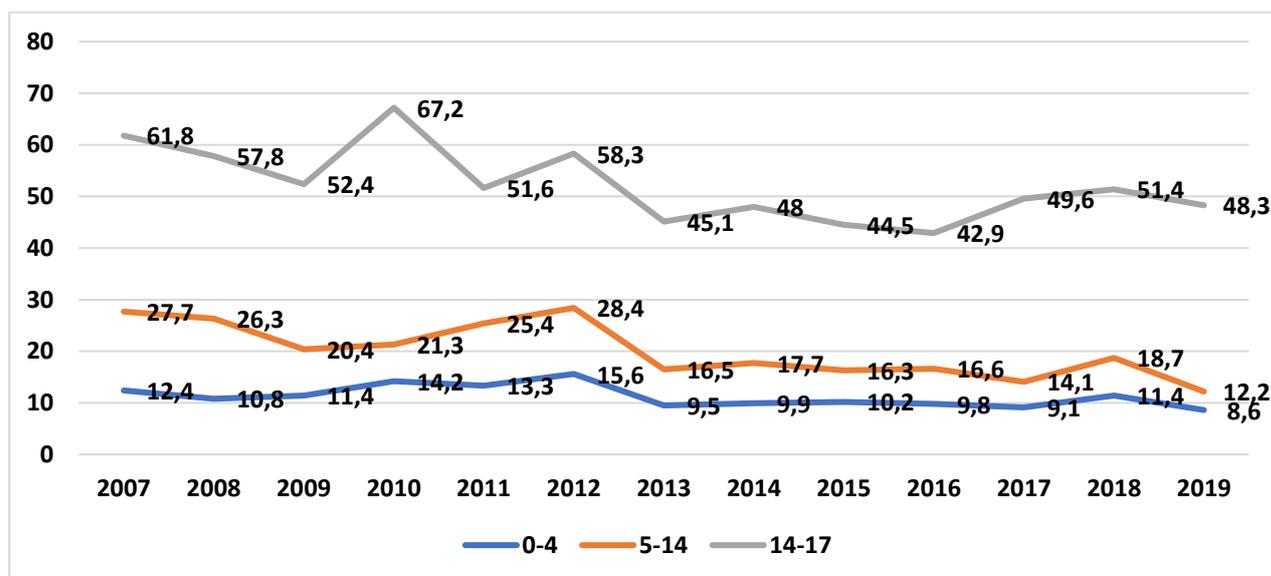
детей выявлено в Хатлонской области (среднее число  $37,6 \pm 7,1$  случаев), на втором месте – г. Душанбе ( $22,2 \pm 9,4$  случаев), на третьем - районы республиканского подчинения ( $19,6 \pm 6,6$  случаев), на четвертом – Согдийская область ( $10,8 \pm 4,5$  случаев) и минимальное число ВИЧ-инфицированных детей выявлено в ГБАО ( $1,20 \pm 0,60$  случаев). Всего по стране в год обнаруживается в среднем  $103 \pm 30,5$  детей с ВИЧ-инфекцией.

Территориальный анализ распространенности ВИЧ-инфекции в педиатрической популяции выявил существенные региональные различия. Наивысшая концентрация случаев инфицирования зарегистрирована в Хатлонской области, за которой следуют г. Душанбе, РРП и Согдийская область, в то время как в ГБАО отмечены минимальные показатели заболеваемости. Согласно результатам эпидемиологического мониторинга, среднегодовой показатель выявления новых случаев ВИЧ-инфекции среди детской популяции составляет  $103 \pm 30,5$  случаев в масштабах страны. Характерно, что наибольшая восприимчивость к инфицированию наблюдается в мужской когорте, преимущественно в возрастном диапазоне 5-14 лет.

### **3.2. Половозрастные, клинические и региональные особенности туберкулёза у детей в Республике Таджикистан**

Эпидемиологический анализ официальных статистических данных, предоставленных МЗиСЗН РТ, свидетельствует о субоптимальном уровне выявляемости туберкулеза в педиатрической популяции, при этом отмечается отчетливая динамика к редукции показателей заболеваемости (Рисунок 3.1).

Так, начиная с 2012 года отмечается спад выявляемости ТБ среди детей во всех возрастных группах. В течение 5 лет структура форм ТБ среди детей претерпела явные изменения (Таблица 3.3).



**Рисунок 3.1. - Заболеваемость туберкулёзом среди детей в Республике Таджикистан за 2007-2019 гг.**

**Таблица 3.3. - Характеристика форм туберкулеза среди детей**

Дети	2014 год	2019 год	p
Все случаи туберкулеза, все формы	334	406	
Детский туберкулез на 100000 детского населения	11,4	11,6	>0,05
Проценты детского туберкулеза среди всех случаев туберкулеза	5,3%	6,8%	>0,05
Новые случаи среди всех детских случаев туберкулеза	321 (96,1%)	399 (98,3%)	>0,05
Легочной туберкулез среди всех детских случаев туберкулеза	119 (35,6%)	122 (30,0%)	>0,05
Внелегочный туберкулез среди всех детских случаев	215 (64,4%)	284 (70,0%)	>0,05
Туберкулезный менингит	3 (0,9%)	1 (0,2%)	>0,05*
Число детей с МЛУ ТБ, новые и ранее леченные	16 (4,8%)	48 (11,8%)	<0,001
Число новых случаев МЛУ ТБ	10 (3,0%)	45 (11,1%)	<0,001
Легочные формы МЛУ ТБ среди всех детских случаев МЛУ ТБ	12 (3,6%)	15 (3,7%)	>0,05
Внелегочные формы МЛУ ТБ среди всех детских случаев МЛУ ТБ	4 (1,2%)	33 (8,1%)	<0,001*
Широкая лекарственная устойчивость туберкулеза	0 (0,0%)	2 (0,5%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между годами (по критерию  $\chi^2$ , \*по точному критерию Фишера)

Как видно из данной таблицы, основные эпидемиологические показатели по ТБ в стране в течение 5 лет ухудшились. Так, при сравнительном анализе статистических данных 2019 года с 2014 годом обнаруживается значительное ухудшение показателей по туберкулёзу среди детей. К таким показателям относятся общее количество случаев ТБ, доля детского ТБ от всех случаев ТБ, процент новых случаев среди детского ТБ, количество легочных форм ТБ среди всех детских случаев ТБ, число внелегочных форм ТБ среди всех случаев ТБ, количество случаев ТБ менингита и число случаев лекарственно устойчивых форм ТБ среди детей.

Ретроспективный анализ эпидемиологических данных за пятилетний период, предоставленных ГУ «Республиканский центр защиты населения от туберкулёза» МЗиСЗН РТ, демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом во всех возрастных когортах детей. Данная динамика прослеживается как в группе раннего детского возраста (0-4 года), так и среди детей среднего (5-14 лет) и старшего (15-17 лет) возраста, причем гендерный анализ подтверждает идентичную направленность процесса для обоих полов (Таблица 3.4).

Анализ динамики заболеваемости туберкулезом в педиатрической популяции демонстрирует нелинейный характер. После максимальных показателей, зафиксированных в 2018-2019 годах (555 и 587 случаев соответственно), отмечается существенное снижение заболеваемости в 2020 году до 375 случаев, с последующим минимумом в 2021 году (362 случая). В 2022 году наблюдается незначительный прирост на 24 случая, достигая показателя в 386 случаев.

Эпидемиологическая стратификация по возрастным группам, основанная на пятилетнем мониторинге, выявила преобладание заболеваемости среди детей 5-14 лет, особенно среди лиц мужского пола. Количественный анализ демонстрирует следующее распределение: в младшей возрастной группе (0-14 лет) регистрировалось в среднем 68,2 случая ежегодно (кумулятивно 341 случай

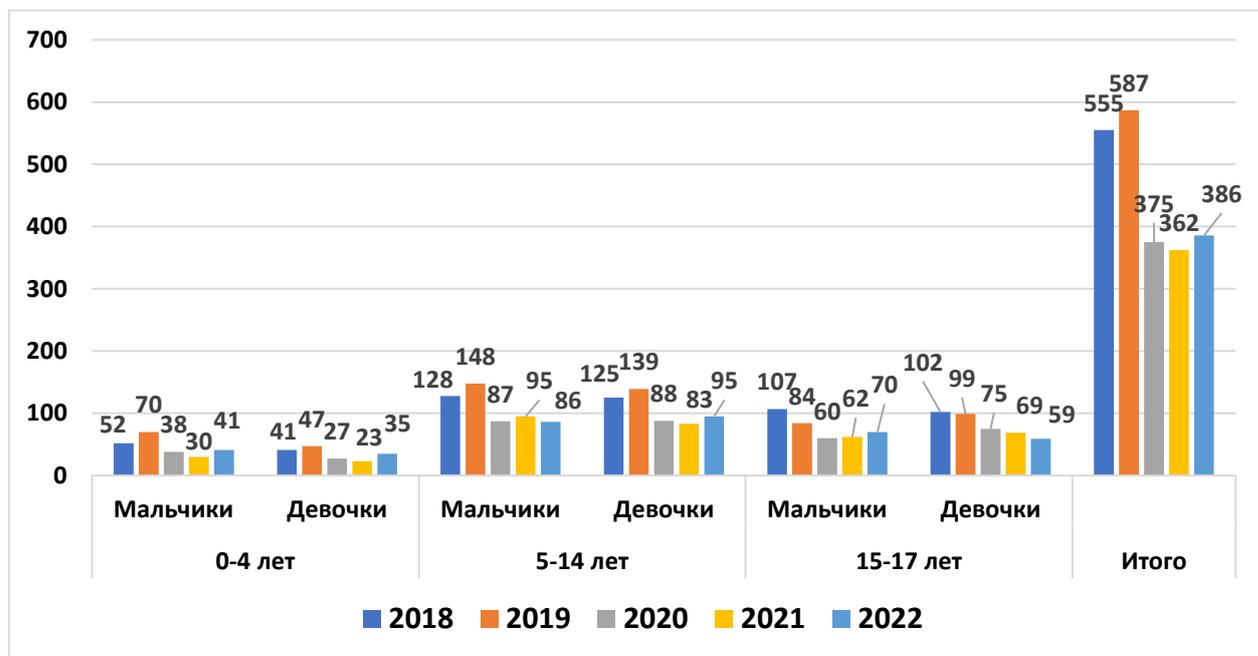
за 5 лет), в средней возрастной когорте (5-14 лет) - 214,8 случаев в год (суммарно 1074 случая), в старшей группе (15-17 лет) - 157,4 случая ежегодно (совокупно 787 случаев за анализируемый период).

**Таблица 3.4. - Половозрастная структура детского туберкулеза за последние 5 лет (абс.)**

Форма заболевания	Год	0-4 лет		5-14 лет		15-17 лет		Итого
		Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
ТБ лёгких с МБТ +	2018	4	1	12	29	48	56	150
	2019	4	2	14	25	28	49	122
	2020	1	-	7	18	27	35	122
	2021	1	3	8	15	23	36	88
	2022	3	1	7	14	21	32	107
ТБ лёгких клинически установленный	2018	8	8	39	27	17	19	100
	2019	6	10	35	26	22	19	118
	2020	4	4	13	17	11	16	65
	2021	4	2	14	8	11	7	46
	2022	7	8	19	20	18	14	86
Внелёгочные формы ТБ	2018	40	32	77	69	42	27	287
	2019	60	35	99	88	34	31	347
	2020	33	23	67	53	22	24	200
	2021	25	18	73	60	28	26	230
	2022	31	26	60	61	31	13	222
Всего	2018	52	41	128	125	107	102	555
	2019	70	47	148	139	84	99	587
	2020	38	27	87	88	60	75	375
	2021	30	23	95	83	62	69	362
	2022	41	35	86	95	70	59	386

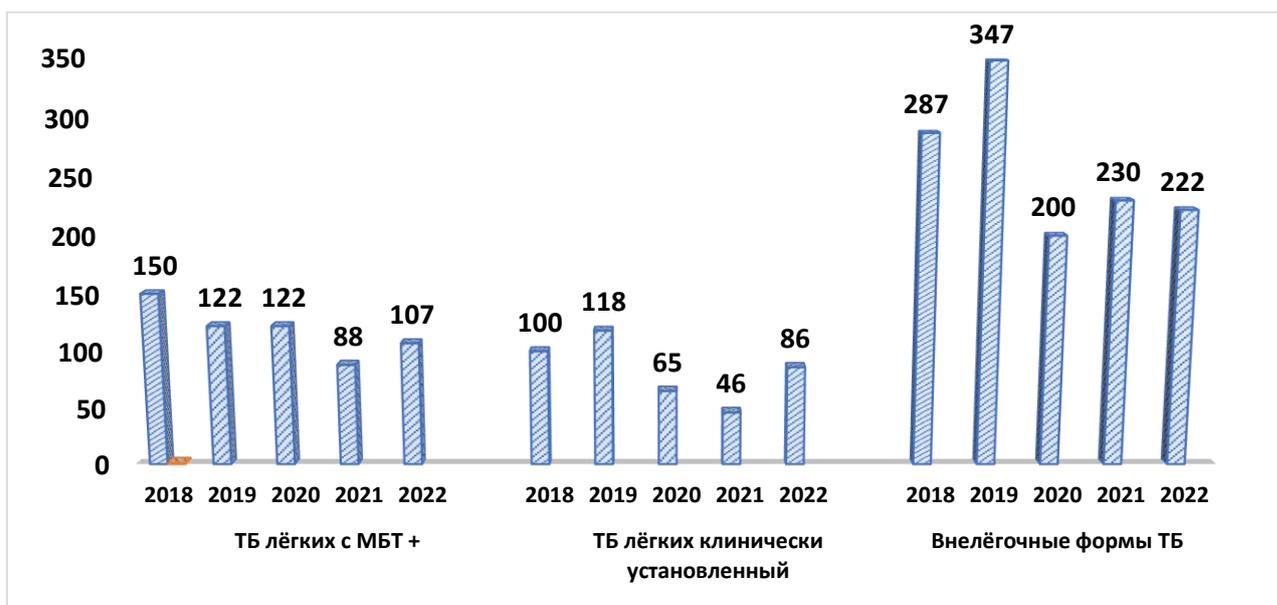
Детальный анализ динамики заболеваемости туберкулезом в педиатрической популяции выявил существенные изменения в структуре выявляемости случаев (рисунок 3.2). Среди пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом (МБТ+) наблюдается отчетливая тенденция к снижению: от максимального показателя в 150 случаев в 2018 году до минимума в 88 случаев в 2021 году, с незначительным повышением до 107 случаев в 2022 году. Промежуточные значения составили 122 случая в 2019 и 2020 годах.

Параллельно отмечается аналогичная динамика в отношении клинически диагностированных случаев туберкулеза: после пиковых значений в 2018-2019 годах (100 и 118 случаев соответственно) зафиксировано прогрессивное снижение до 65 случаев в 2020 году и минимума в 46 случаев в 2021 году, с последующим увеличением до 86 случаев в 2022 году.



**Рисунок 3.2. - Половозрастная структура детского туберкулеза за последние 5 лет**

Наблюдаемые тенденции коррелируют с расширением диагностических возможностей в постковидном периоде, в частности, с внедрением высокочувствительных молекулярно-генетических методов диагностики, включая технологию GeneXpert, что способствовало повышению качества и доступности диагностического процесса. Динамика выявления внелегочных форм туберкулеза характеризуется выраженной вариабельностью: после пикового значения в 347 случаев в 2019 году (предшествующий показатель 2018 года - 287 случаев) отмечено значительное снижение до 200 случаев в 2020 году, с последующими колебаниями до 230 и 222 случаев в 2021 и 2022 годах соответственно (Рисунок 3.3).



**Рисунок 3.3. - Динамика структуры клинических форм детского туберкулёза за последние 5 лет**

Эпидемиологический анализ структуры заболеваемости туберкулезом за 2019 год выявил, что доля педиатрических случаев в общей популяции больных составила 6,8%. Примечательно, что подавляющее большинство детских случаев (98,3%, что соответствует 399 пациентам) были классифицированы как впервые выявленные. Особого внимания заслуживает тот факт, что среди общего числа детей с туберкулезом 48 пациентов (11,8%) имели множественную лекарственную устойчивость, включая как новые, так и ранее леченные случаи.

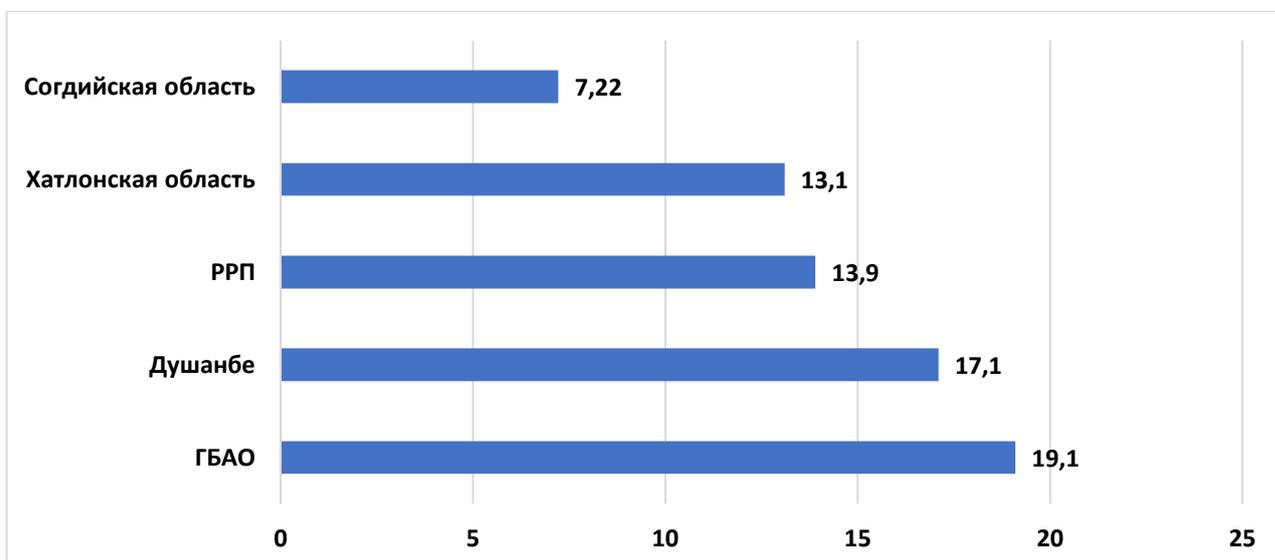
Дальнейшее направление исследования было сфокусировано на изучении территориальных особенностей распространения туберкулеза в педиатрической популяции. Территориальный анализ распространенности туберкулеза в педиатрической популяции выявил существенные региональные различия в абсолютных показателях заболеваемости за пятилетний период. Максимальное среднее число случаев зарегистрировано в Хатлонской области (176,2), далее следуют районы республиканского подчинения (119,6), Согдийская область (78,0), г. Душанбе (60,0) и ГБАО (17,2) (Таблица 3.5).

**Таблица 3.5. - Половозрастная структура детского туберкулеза за последние 5 лет в зависимости от региона проживания (абс.)**

Регион проживания	Год	0-4 лет		5-14 лет		15-17 лет		Итого
		Маль- чики	Девоч- ки	Маль- чики	Девоч- ки	Маль- чики	Девоч- ки	
г. Душанбе	2018	1	6	13	24	12	13	69
	2019	10	11	19	20	11	14	85
	2020	5	5	14	15	6	9	54
	2021	3	-	14	5	6	9	37
	2022	5	7	11	16	4	12	55
РРП	2018	11	8	31	43	32	23	148
	2019	20	11	48	52	19	25	175
	2020	13	4	20	31	14	22	104
	2021	11	2	22	22	16	13	86
	2022	12	8	12	25	16	12	85
Согдийская область	2018	17	7	21	16	10	10	81
	2019	19	11	26	27	7	12	102
	2020	7	10	18	14	3	8	60
	2021	6	10	24	25	4	6	75
	2022	8	5	19	21	8	11	72
Хатлонская область	2018	19	17	57	40	50	54	237
	2019	18	13	45	35	44	46	201
	2020	12	8	29	26	36	32	143
	2021	9	10	33	27	35	40	154
	2022	14	13	37	27	42	23	146
ГБАО	2018	4	3	6	2	3	2	20
	2019	3	1	10	5	3	2	24
	2020	1	-	6	2	1	4	14
	2021	1	1	2	4	1	1	10
	2022	2	2	7	6	-	1	18
Всего	2018	52	41	128	125	107	102	555
	2019	70	47	148	139	84	99	587
	2020	38	27	87	88	60	75	375
	2021	30	23	95	83	62	69	362
	2022	41	35	86	95	70	59	386

Однако при пересчете на 100 тысяч детского населения выявлена иная эпидемиологическая картина, более точно отражающая интенсивность распространения заболевания. Наивысший относительный показатель зафиксирован в ГБАО - 19,1 на 100 тыс. детского населения (при общей

численности детской популяции 90 тыс.), далее следуют г. Душанбе - 17,1 (350 тыс.), районы республиканского подчинения - 13,9 (860 тыс.), Хатлонская область - 13,1 (1,34 млн.) и Согдийская область - 7,22 (1,08 млн.) на 100 тыс. детского населения. (Рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4. - Средний показатель детской заболеваемости туберкулезом в регионах Таджикистана за последние 5 лет (на 100 тыс. детского населения)**

Ретроспективный пятилетний анализ эпидемиологических данных по туберкулезу в педиатрической популяции выявил характерную двухфазную динамику: отчетливое снижение выявляемости в доковидном периоде с последующим умеренным повышением в постковидную эпоху.

Наибольшая заболеваемость зафиксирована в возрастной когорте 5-14 лет.

В структуре клинических форм преобладают внелегочные локализации, далее следуют случаи туберкулеза легких с бактериовыделением, наименьшую долю составляют клинически диагностированные формы.

Территориальный анализ интенсивных показателей (на 100 тыс. детского населения) демонстрирует максимальные значения в ГБАО, с последующим убыванием в следующей последовательности: г. Душанбе, РРП, Хатлонская область и минимальные показатели в Согдийской области.

### 3.3. Проблемы выявления туберкулёза у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан

По оценочным данным ВОЗ в 2019, 2020 и 2021 годах расчётный показатель уровня заболеваемости ТБ в Республике Таджикистан среди ВИЧ-положительных случаев составил соответственно 2,4, 2,4 и 2,5 на 100 тысяч населения (230, 230 и 250 случаев). В то же время в эти же годы (2019, 2020 и 2021 гг.), по данным официальной статистики было выявлено соответственно 167, 118 и 118 пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, что составляет 72,6%, 51,3% и 47,2% от общих показателей ВОЗ. Результаты исследования показывают, что в среднем почти каждый второй случай ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией остаётся невыявленным.

При анализе оценочных данных ВОЗ и данных официальной статистики по выявлению ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц также выявил явное недовыявление случаев ко-инфекции (Рисунок 3.5).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что охват ЛЖВ скринингом на ТБ имеет тенденцию к росту, но все еще недостаточен (76,7% в 2018 г.). В то же время, охват ТБ больных тестированием на ВИЧ достигло 97–98% в 2018–2020 годах (Рисунок 3.6).

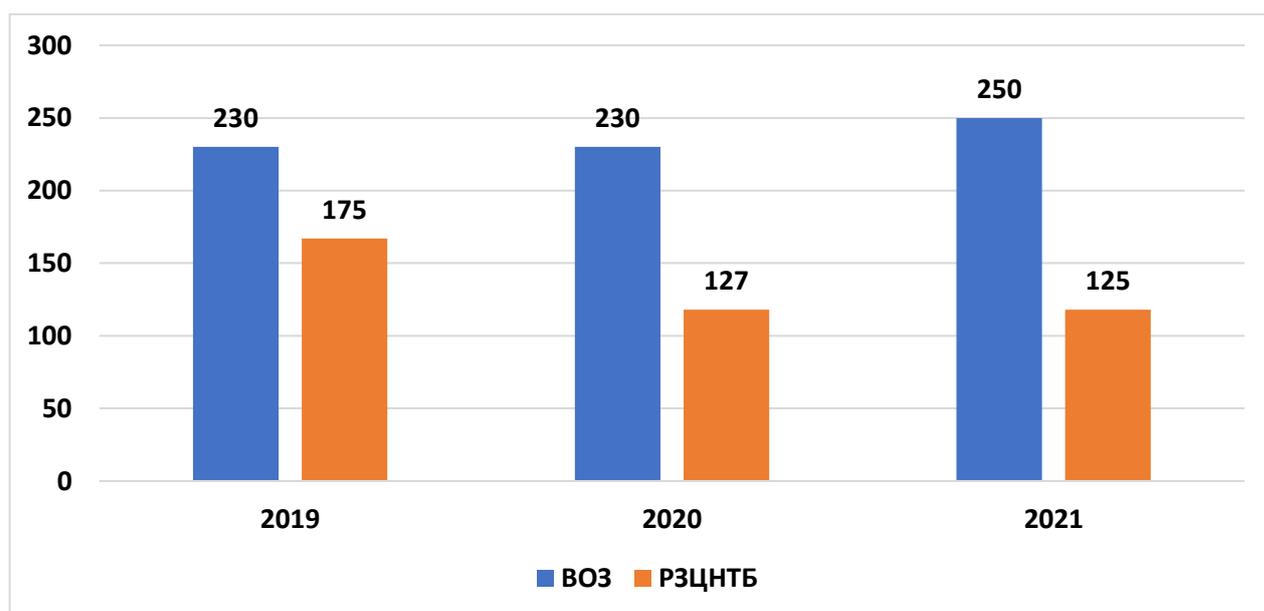
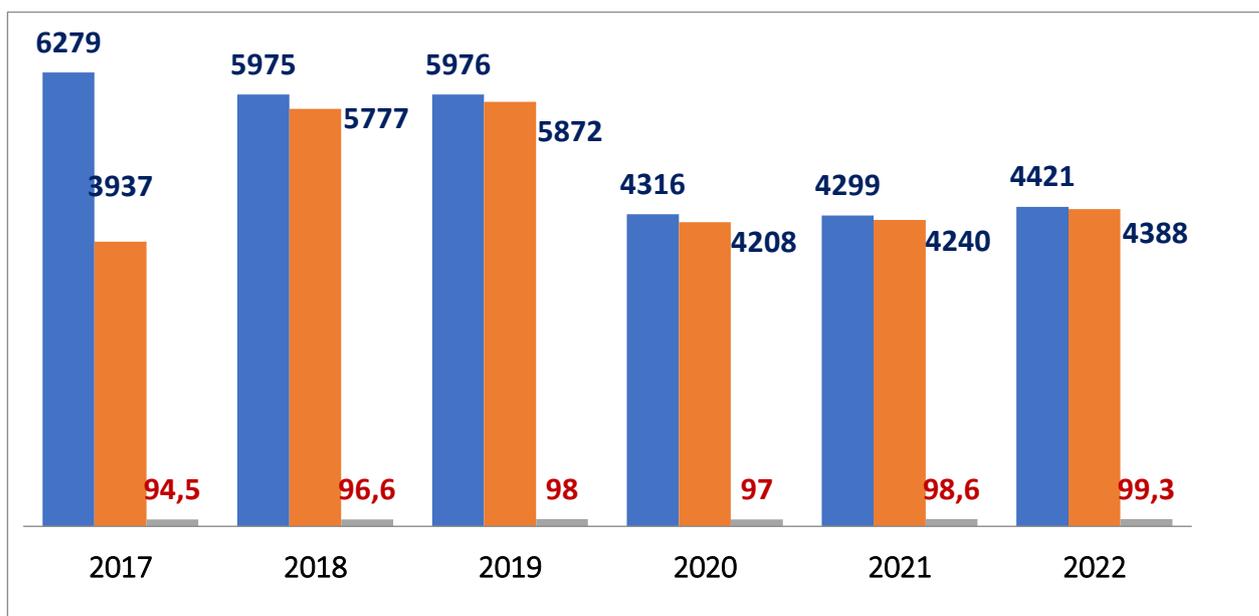
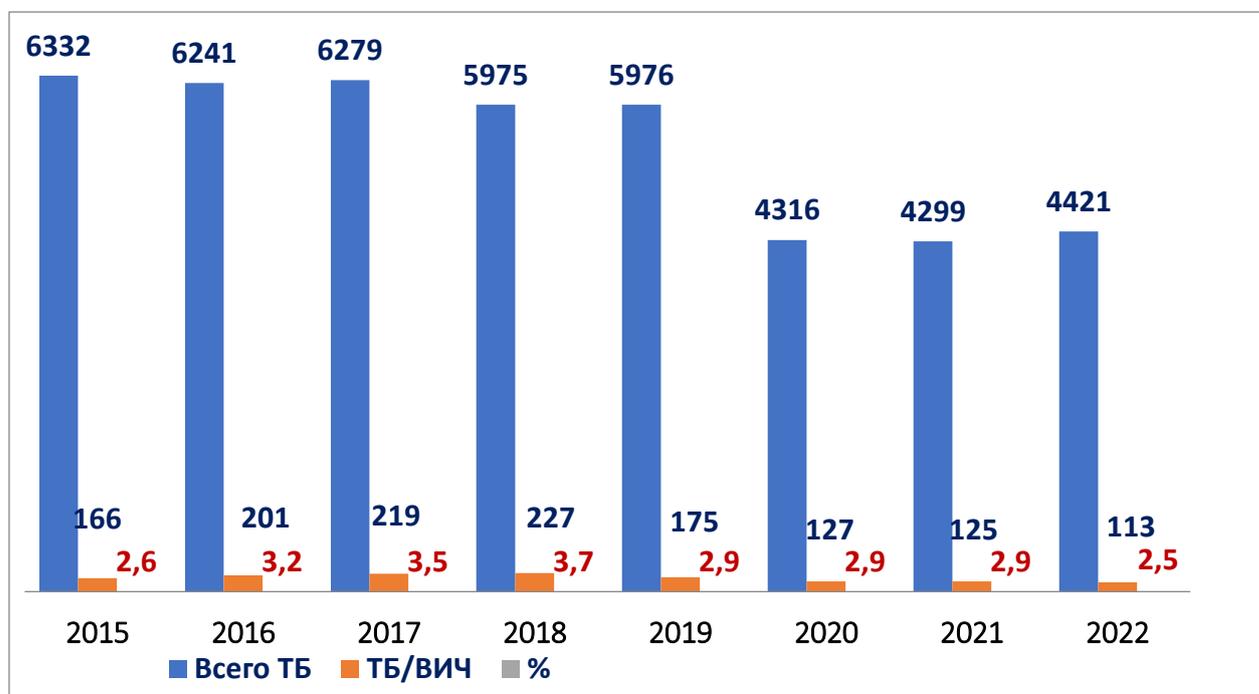


Рисунок 3.5. - Оценочные данные ВОЗ и данные официальной статистики по выявлению туберкулёза среди ВИЧ-инфицированных лиц, все возрасты



**Рисунок 3.6. - Общее количество зарегистрированных случаев туберкулёза, прошедшие тестирование на ВИЧ с 2017 по 2022 года, абс. и %**

Таким образом, обследование ТБ больных на наличие ВИЧ-инфекции выявило тенденцию направленную на снижение числа больных с ко-инфекцией (Рисунок 3.7).



**Рисунок 3.7. - Общее количество зарегистрированных случаев туберкулеза и сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ с 2015 по 2022 года, все возрасты, абс. и %**

Как видно, до 2018 года наблюдался рост числа пациентов, страдающих от коинфекции ТБ/ВИЧ. Однако после 2018 года зафиксирована стабильная тенденция к снижению количества случаев такой коинфекции.

Результаты изучения заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных детей показали, что из заболевших ТБ 555 детей в 2018 г, 19 из них были также инфицированы ВИЧ-инфекцией. Распределение по возрастным группам было следующее: 0-4 года – 1 мальчик и 3 – девочки; 5-14 лет – 8 мальчиков и 5 девочек; 15-17 лет – 1 мальчик и 1 девочка. В 2019 году всего 12 детей с ТБ/ВИЧ – соответственно возрастным группам мальчики и девочки – 0 и 1; 7 и 2; 1 и 1. В 2020 г. всего заболели 9 детей ТБ/ВИЧ – соответственно по полу и возрастам - 0 и 0; 2 и 5; 1 и 1. В 2021 г. всего заболели 2 ребенка ТБ/ВИЧ – соответственно по полу и возрастам - 0 и 0; 2 и 0; 0 и 0. В 2022 г. всего заболели 7 детей ТБ/ВИЧ – соответственно по полу и возрастам - 0 и 0; 2 и 3; 2 и 0 (Таблица 3.6).

**Таблица 3.6. - Заболеваемость туберкулёзом детей, инфицированных ВИЧ**

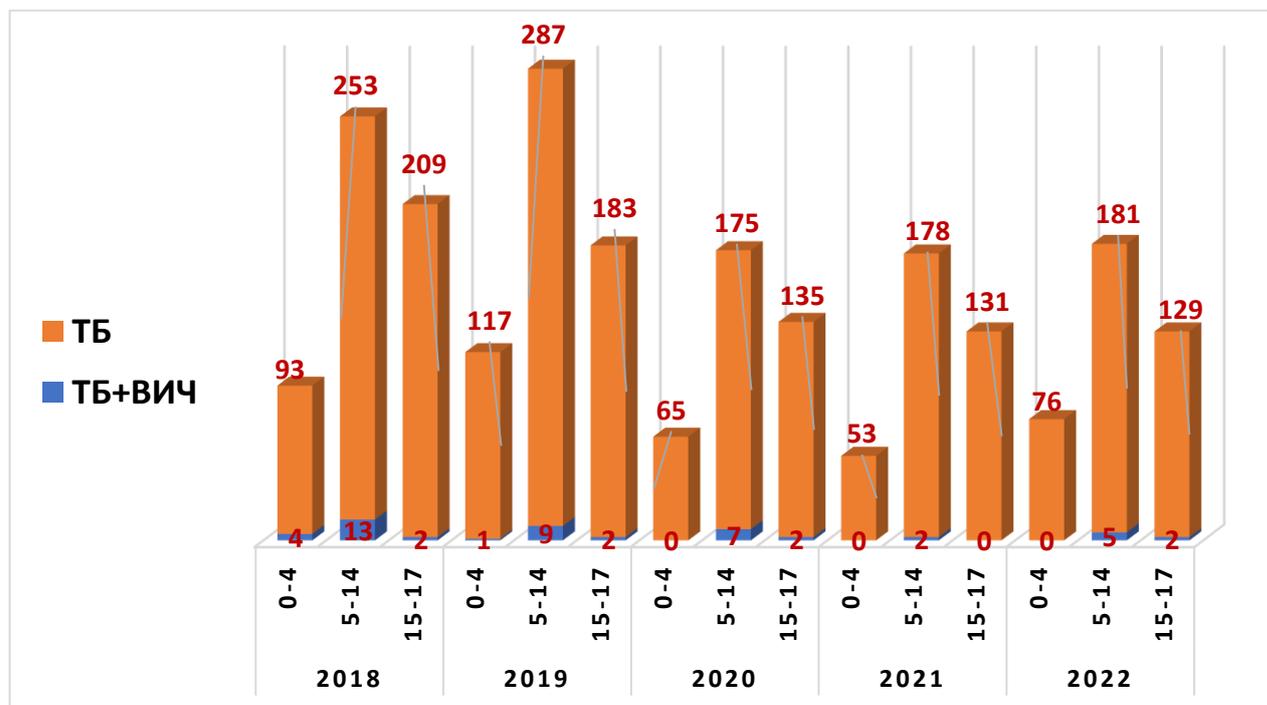
Год	0-4 лет		5-14 лет		15-17 лет		Итого
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
<b>2018</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
<b>2019</b>	-	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
<b>2020</b>	-	-	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>9</b>
<b>2021</b>	-	-	<b>2</b>	-	-	-	<b>2</b>
<b>2022</b>	-	-	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	-	<b>7</b>

Анализ распространенности сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в различных возрастных когортах демонстрирует неоднородную динамику за исследуемый период.

В младшей возрастной группе (0-4 года) отмечается прогрессивное снижение числа коинфицированных пациентов: от 4 случаев из 93 в 2018 году и 1 из 117 в 2019 году до полного отсутствия случаев в последующие годы (при общем количестве случаев ТБ: 65 в 2020, 53 в 2021 и 76 в 2022 году).

Средняя возрастная группа (5-14 лет) характеризуется наибольшим числом случаев коинфекции с тенденцией к снижению: 13 из 253 случаев ТБ в 2018 году, 9 из 287 в 2019, 7 из 175 в 2020, достигая минимума в 2 случая из 178 в 2021 году,

с последующим умеренным повышением до 5 из 181 случая в 2022 году. В старшей возрастной группе (15-17 лет) наблюдается относительно стабильная картина с небольшим числом коинфицированных: по 2 случая из 209, 183 и 135 пациентов в 2018-2020 годах соответственно, отсутствие случаев в 2021 году (из 131) и вновь 2 случая из 129 в 2022 году. (рисунок 3.8).



**Рисунок 3.8. - Число заболевших туберкулёзом (всего) и в их числе ТБ/ВИЧ детей в разных возрастных группах по Республике Таджикистан (абс)**

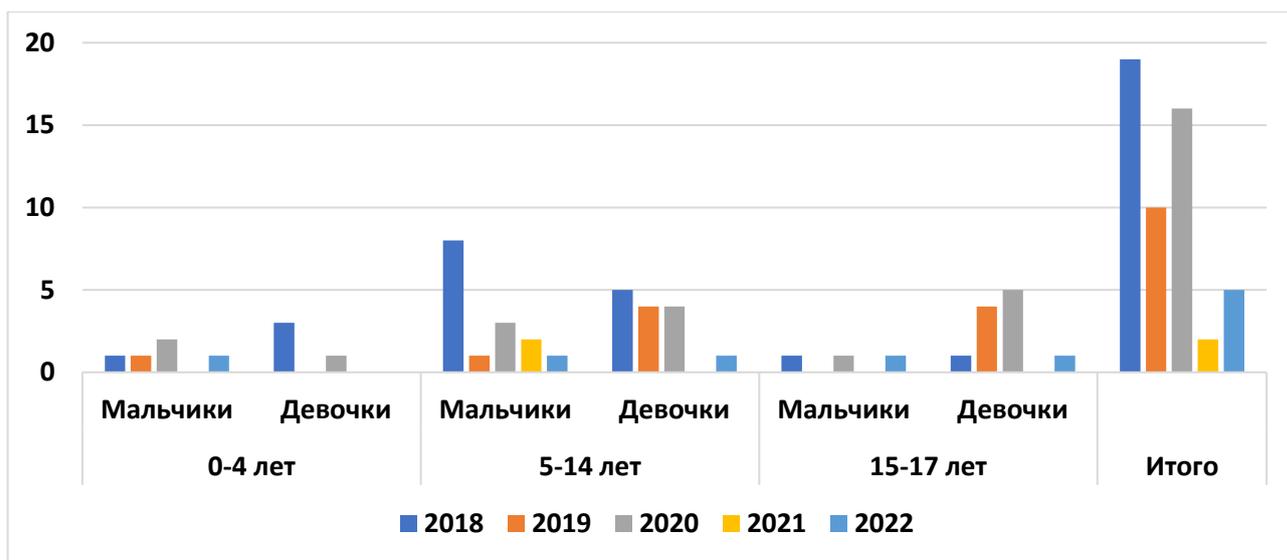
При этом, средний процент выявления случаев ТБ/ВИЧ-инфицированных детей среди больных ТБ составил  $3,13 \pm 0,06$  %, в то время как ВОЗ оценивает данный показатель в 6,0%.

Таким образом, данные официальной статистики свидетельствуют о явном недо выявлении случаев ТБ/ВИЧ как среди взрослых, так и среди детей в Республике Таджикистан.

Пятилетний анализ распространенности коинфекции ВИЧ/ТБ в педиатрической популяции выявил преобладание случаев в возрастной когорте 5-14 лет. При детальном статистическом анализе установлено, что в данной возрастной группе среднегодовой показатель составил 5,80 случаев (суммарно 29 случаев за пятилетний период). Существенно меньшая частота коинфекции

зарегистрирована в старшей возрастной группе (15-17 лет) - 2,80 случаев ежегодно (всего 14 случаев за 5 лет) и минимальная в младшей возрастной группе (0-14 лет) - 1,80 случаев в год (совокупно 9 случаев за анализируемый период).

Более наглядно указанная динамика заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных детей видна на следующем рисунке (Рисунок 3.9).



**Рисунок 3.9. - Половозрастная структура ТБ/ВИЧ у детей**

При этом, явная динамика к снижению заболеваемости выявлена у больных с клинически установленным ТБ, нежели чем у больных с ТБ легких с МБТ+ или с внелегочными формами ТБ (Рисунок 3.10).



**Рисунок 3.10. - Динамика структуры клинических форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей за последние 5 лет**

Далее мы провели сравнительное изучение числа больных ТБ среди ВИЧ-инфицированных детей (Таблица 3.7).

**Таблица 3.7. - Число больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных детей**

Год	Число зарегистрированных случаев			
	ВИЧ-инфиц. дети	Дети больные ТБ	% больных ТБ от числа ВИЧ-инф.	Усредненный % случаев ТБ среди ВИЧ-инф.
2018	130	19	14,6	9,6±2,1
2019	185	12	6,5	
2020	90	9	10,0	
2021	60	2	3,3	
2022	52	7	13,5	
<b>р</b>	<b>р<sub>1-2</sub>&lt;0,05, р<sub>1-3</sub>&gt;0,05, р<sub>1-4</sub>&lt;0,05, р<sub>1-5</sub>&gt;0,05, р<sub>2-3</sub>&gt;0,05, р<sub>2-4</sub>&gt;0,05, р<sub>2-5</sub>&gt;0,05, р<sub>3-4</sub>&gt;0,05, р<sub>3-5</sub>&gt;0,05, р<sub>4-5</sub>&lt;0,05</b>			

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между соответствующими годами: р<sub>1</sub>-2018, р<sub>2</sub>-2019, р<sub>3</sub>-2020, р<sub>4</sub>-2021, р<sub>4</sub>-2022 (по критерию  $\chi^2$ )

Пятилетний мониторинг распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных детей выявил среднегодовой показатель на уровне 9,6±2,1%. Сопоставительный анализ национальных статистических данных с оценочными показателями ВОЗ по заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированной популяции в Республике Таджикистан за период 2019-2021 гг. демонстрирует значительное расхождение. Выявляемость составила 72,6%, 51,3% и 47,2% от прогнозируемого ВОЗ числа случаев в соответствующие годы.

Несмотря на постепенное сокращение разрыва между фактическими и оценочными показателями, сохраняющийся высокий уровень недовыявления случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц представляет существенную эпидемиологическую проблему. Ретроспективный анализ эпидемиологических данных за период 2018-2022 гг. демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом в педиатрической популяции, независимо от гендерной принадлежности и возрастной категории. Наиболее

выраженная динамика снижения наблюдается в группе клинически диагностированных случаев туберкулеза, в то время как частота выявления случаев с бактериовыделением (МБТ+) и внелегочных форм характеризуется меньшей вариабельностью. Максимальная частота как моноинфекции туберкулеза, так и коинфекции ТБ/ВИЧ зарегистрирована в возрастной когорте 5-14 лет по сравнению с группами 0-4 и 15-17 лет. Особого внимания заслуживает значительное расхождение между фактическими и оценочными показателями распространенности коинфекции: средний процент выявления ТБ/ВИЧ среди детей с туберкулезом составил  $3,13 \pm 0,06\%$ , что существенно ниже прогнозируемого ВОЗ уровня в  $6,0\%$ . При этом усредненная частота развития туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных детей за пятилетний период составила  $9,58 \pm 6,3\%$  в год.

Таким образом, в Республике Таджикистан имеют место серьезные проблемы выявления туберкулёза как у ВИЧ-позитивных, так и ВИЧ-негативных детей.

## **ГЛАВА 4.**

### **РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВОГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ДЕТЕЙ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

В «Национальной программе защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» указано, что одним из актуальных проблем фтизиатрии в Таджикистане является изыскание путей улучшения выявления ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц. В рамках реализации данной программы:

- Принят ряд нормативно-законодательных мероприятий по профилактике ТБ и ВИЧ, который внёс определенную лепту в приостановление тенденции распространения двух сочетанных инфекций;
- Программа интегрировала консультирование и тестирование на ВИЧ по инициативе служб с внесением в рабочий протокол ведения больных ТБ;
- Обеспечено комплексное лечение ТБ и ВИЧ для всех пациентов с ко-инфекцией;
- Обе службы продолжают сотрудничество для разработки соответствующих совместных протоколов ведения случаев ко-инфекции и обеспечения их реализации с привлечением всех вовлеченных служб;
- Интеграция ТБ и ВИЧ служб позволит снизить уровень смертности и повысить вероятность успешного излечения, а также улучшить показатели своевременного взятия и начала лечения;
- Со стороны рабочей группы по ТБ/ВИЧ разработаны формы направления и выписки для обеих служб по информированному перенаправлению пациентов ТБ, ВИЧ, ТБ/ВИЧ.

Наш анализ показал, что к сожалению, указанные меры не выделяют детей, как отдельную целевую группу.

Согласно действующему алгоритму, комплексное обследование и диагностика ЛЖВ включает:

- Пробу Манту С 2ТЕ, Диаскинтест, рентген снимки легких с использованием новых портативных аппаратов с искусственным интеллектом.
- Инновационные методы диагностики GeneXpert, тест LAM, LPA, MGIT, Hain тест на ПТП 2-го ряда.

При каждом визите в СПИД центры ВИЧ-инфицированным лицам проводится скрининг на ТБ на основании указанных вопросов о наличии:

- Высокой температуры и длительной субфебрильной температуры;
- Кашля с мокротой независимо от его продолжительности;
- Похудания по неизвестной причине;
- Длительной ночной потливости;
- У детей, живущих с ВИЧ: при наличии низкого веса, лихорадки, кашля или контакта с ТБ больным;

Если присутствует хотя бы один из вышеперечисленных симптомов, следует рассмотреть возможность наличия ТБ. Во всех этих случаях необходимо немедленно провести комплексное обследование пациента на ТБ.

Несмотря на внедрение ряда мер, они не привели к заметному изменению в частоте выявления туберкулёза среди детей с ВИЧ-инфекцией.

В рамках нашего исследования находились под наблюдением две группы пациентов, включающие в себя всего 84 ребенка, выявленные нами в течение 2018-2022 гг.: первая группа состояла из 42 ВИЧ-положительных детей, вторая – из 42 ВИЧ-отрицательных детей. Все наблюдаемые дети принадлежали к группам риска развития ТБ, особенно те, кто имел семейный контакт с человеком, страдающим активной формой туберкулёза. Всем больным детям было проведено комплексное клинико-рентгенологическое исследование, туберкулиновая проба, при необходимости КТ, молекулярно-генетическое исследование мокроты (GeneXpert, Hain-test, культуральные методы), иммунохроматографическое исследование мочи (LAM-test) и МРТ-

сканирование тела.

При изучении жалоб больных детей (со слов матерей) мы разделили пациентов на 4 группы: дети, имеющие только продолжительный кашель с выделением мокроты; дети, имеющие наряду с кашлем повышение температуры тела разных уровней и потливость в ночное время; дети, имеющие кроме указанных жалоб одновременно и потерю массы тела; контактные дети не имеющие клинических проявлений болезни. У около 50% ВИЧ-положительных детей клинические проявления болезни были скудными, в то время как у более половины ВИЧ-негативных детей, наоборот клиническая манифестация заболевания была явной (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1. – Число больных детей с наличием клинических проявлений туберкулёза, абс. (%)**

Симптом	Группа детей		p
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
<b>Продолжительный кашель с выделением мокроты</b>	<b>20 (47,6%)</b>	<b>7 (16,7%)</b>	<b>&lt;0,01*</b>
<b>Продолжительный кашель с выделением мокроты, лихорадка и потливость в ночное время</b>	<b>9 (21,4%)</b>	<b>2 (4,8%)</b>	<b>&lt;0,05**</b>
<b>Продолжительный кашель с выделением мокроты, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время</b>	<b>8 (19,0%)</b>	<b>23 (54,8%)</b>	<b>&lt;0,001*</b>

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Следующим этапом верификации диагноза ТБ у больных детей было проведение иммунологических исследований. Туберкулиновая проба дала положительный ответ у ВИЧ-положительных детей только в 21,4% случаев, когда как у ВИЧ-негативных детей – у более половины наблюдаемых нами детей. Исследование мокроты/кала на аппарате GeneXpert выявила микобактерии ТБ у 31,0% ВИЧ-положительных больных детей с лекарственной устойчивостью у 6 из

них (14,3% из 42 детей) и у 28,6% - ВИЧ-негативных детей с лекарственной устойчивостью у 4-х из них, что в целом составило 9,52% из 42 исследованных детей. Иммунохроматографическое исследование мочи на выявление частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиномманан (LAM-test) дало положительный результат в 23,8% случаев у ВИЧ-позитивных и в 7,14% случаев у ВИЧ-негативных детей. Таким образом, те или иные положительные результаты иммунологических тестов были выявлены у 32 или 76,2% ВИЧ-позитивных детей и 39 или 92,9% - ВИЧ-негативных (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2. - Число больных детей с положительными результатами иммунологических тестов, абс. (%)**

Симптом	Группа детей		P
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Положительные результаты кожной туберкулиновой пробы	9 (21,4%)	24 (57,1%)	<0,001*
Положительные результаты экспресс-исследования мокроты\кала на GeneXpert	13 (31,0%)	12 (28,6%)	>0,05
Лекарственная устойчивость, выявленная культуральными молекулярно-генетическими методами	6 (14,3%)	4 (9,5%)	>0,05**
Положительные результаты исследования мочи на LAM тест	10 (23,8%)	3 (7,1%)	<0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Мы также провели детям с подозрением на ТБ рентгенографию, а при необходимости КТ органов грудной клетки. Патологические изменения в легких не были выявлены у 6 или 14,3% ВИЧ-позитивных детей и у 16 или 38,1% - ВИЧ-негативных детей. В остальных случаях были выявлены различные инфильтративные тени на фоне усиления легочного рисунка или гиперплазия бронхопульмональных лимфатических узлов (Таблица 4.3).

**Таблица 4.3. - Число больных детей с наличием рентгенологических проявлений туберкулёза в органах грудной клетки (рентгенография и компьютерная томография), абс. (%)**

Патологические изменения	Группа детей		P
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Нет патологических изменений	6 (14,3%)	16 (38,1%)	<0,05*
Инфильтративные тени на фоне усиления рисунка лёгких	21 (50,0%)	7 (16,7%)	<0,01*
Гиперплазия бронхопульмональных лимфатических узлов	15 (35,7%)	19 (45,2%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

С целью выявления внелёгочных специфических очагов поражения всем наблюдаемым нами детям было проведено МРТ сканирование тела (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4. - Число больных детей с наличием патологических изменений, выявленных при МРТ сканировании тела и без них, абс. (%)**

Патологические изменения	Группа детей		P
	ВИЧ+ (n=42)	ВИЧ- (n=42)	
Нет патологических изменений	6 (14,3%)	16 (38,1%)	<0,05*
Увеличение лимфоузлов (шейные, либо подмышечные, либо абдоминальные, либо паховые)	36 (85,7%)	26 (61,9%)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса)

В результате, не выявили очагов у 6 или 14,3% случаев у ВИЧ-позитивных детей и у 16 или 38,1% случаев у ВИЧ-негативных детей. У большинства обследованных детей из обеих групп было выявлено увеличение

периферических (шейных, подмышечных, паховых) или абдоминальных групп лимфатических узлов.

Результаты нашего исследования указывают на то, что туберкулиновая проба выявляет инфекцию у ВИЧ-положительных детей в 21,4% случаев, в то время как среди ВИЧ-отрицательных детей эта цифра значительно выше — более 50%. Однако использование более современных иммунологических методов, таких как GeneXpert и LAM-test, значительно повышает точность диагностики туберкулеза, обнаруживая его у 76,2% ВИЧ-положительных и 92,9% ВИЧ-отрицательных детей. Проведенный нами в комплексе клинико-рентгенологических, иммунологических исследований также и МРТ сканирования тела позволил нам верифицировать диагноз различных форм ТБ у 36 ВИЧ-положительных детей или в 85,7% случаев и у 26 ВИЧ-отрицательных детей или в 61,9% случаев. Проведение МРТ сканирования тела ребенка позволило нам также исключить ТБ позвоночника, ТБ перикардита и ТБ костей и суставов, а у детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием позволило исключить ТБ менингита и милиарный ТБ. Те или иные внелёгочные проявления заболевания были выявлены у всех больных ТБ детей, что свидетельствует о диссеминации туберкулезного процесса в организме больных детей.

На основании проведенных научных исследований и полученных результатов нами разработан новый диагностический алгоритм верификации диагноза ТБ у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов детей с использованием МРТ сканирования тела. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелёгочной локализации туберкулезного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии ТБ в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе данного алгоритма: нулевая лучевая нагрузка при МРТ в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность МРТ при сравнении с рентгенографией/КТ. Данный алгоритм включает также

комплексный подход применения молекулярно-генетического метода GeneXpert путём исследования мокроты, индуцированной мокроты и кала ребёнка, а также иммунохроматографического метода LAM-test, выполняемого в моче больного ребёнка.

Полученные результаты были внедрены в практику применения на базе ГУ «Детская туберкулёзная больница г. Душанбе», ГУ «Городской центр по защите населения от туберкулеза г. Душанбе», ГУ «Областной центр по защите населения Согдийской области», а также в клинике ООО «Лукмони Хаким». В указанных учреждениях данный подход верификации диагноза ТБ у ВИЧ-положительных детей значительно повысил эффективность диагностики, которая ранее была сопряжена большими трудностями.

Таким образом, разработанный нами диагностический алгоритм верификации диагноза ТБ у детей позволил установить диагноз ко-инфекции ТБ/ВИЧ у 36 (85,7%) ВИЧ-положительных и у 26 (61,9%) ВИЧ-отрицательных детей.

Наш многолетний опыт и наблюдения позволили нам представить заявку и получить Патент от Национального патентно-информационного центра на изобретение под названием: «Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» (№ТJ 1550 от 07.11.2024). Разработанный нами новый метод основан на повышении эффективности диагностики ТБ и в исключении дополнительной лучевой нагрузки от проведения компьютерной томографии, обладающей иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита путём применения МРТ сканирования тела ребёнка.

Кроме того, с целью усовершенствования и внедрения нового, простого и доступного нового подхода диагностики заболеваний при применении МРТ путём определения плотности органов и тканей в единицах Хаунсфилда, нами подана вторая заявка на изобретение с названием: «Способ диагностики заболеваний путём оценки плотности органов и тканей в денситометрических

показателях на изображениях магнитно-резонансной томографии». Известен принцип оценки компьютерной томографии (КТ) снимков, который заключается в определении плотности тканей и органов. Для детального разъяснения: в КТ используется специализированная шкала для визуальной и количественной оценки плотности тканей, известная как шкала Хаунсфилда. Эта шкала измеряет степень ослабления рентгеновских лучей при прохождении через различные структуры тела. Результаты измерений отображаются на экране томографа в виде изображений с черно-белым спектром, где каждый оттенок соответствует определенной плотности ткани. Шкала Хаунсфилда представляет собой диапазон денситометрических показателей (HU - Hounsfield Units), используемых в компьютерной томографии для измерения степени ослабления рентгеновского излучения различными анатомическими структурами организма. Этот диапазон обычно варьируется от -1024 до +1024 HU, хотя на разных аппаратах могут быть некоторые вариации. Вода имеет средний показатель в шкале Хаунсфилда, равный 0 HU. Отрицательные значения на шкале соответствуют воздуху и жировой ткани, в то время как положительные значения относятся к мягким тканям, костям и более плотным материалам, таким как металл.

Принцип МРТ сканирования органов и тканей основан на магнитном резонансе атомов водорода и определение плотности ранее не применялся. При МРТ измерения проводятся в специализированных программах, которые называются *Dicom viewer Radiant (DVR)*. Нами предлагается определение плотности органов и тканей в единицах Хаунсфилда и при оценке МРТ изображений на *Dicom viewer Radiant*.

Как мы указывали выше, в наших многочисленных наблюдениях при МРТ последовательности *STIR*, чем ярче сигнал от затыкательных пластинок и диска, тем показатель денситометрической плотности повышается. Например, при спондилодисцитах развитие остеопороза это 20-30 HU; средний показатель плотности нормальной кости в последовательности *STIR* составляет 50-60;

начальные проявления в остром процессе спондилита составляет – 80; при формировании абсцесса – 150; в подострой стадии – 100; в стадии жировой генерации – 50 (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1); в стадии склероза – 10 HU (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1).

Отрицательные значения на шкале соответствуют воздуху и жировой ткани, в то время как положительные значения относятся к мягким тканям, костям и более плотным материалам, таким как металл (Таблица 4.5).

**Таблица 4.5. - Показатели плотности веществ в HU при КТ:**

<b>Вещество</b>	<b>Плотность в HU</b>
Воздух	-1000
Жир	-120
Вода	0
Мягкие ткани	+40
Кости	+400 и выше

Принцип МРТ сканирования органов и тканей основан на магнитном резонансе атомов водорода и определение плотности ранее не применялся. При МРТ измерения проводятся в специализированных программах, которые называются Dicom viewer Radiant (DVR). Нами предлагается определение плотности органов и тканей в единицах Хаусфильда и при оценке МРТ изображений на Dicom viewer Radiant.

В наших многочисленных наблюдениях при МРТ последовательности STIR, чем ярче сигнал от затыкательных пластинок и диска, тем показатель денситометрической плотности повышается.

Например, при спондилодисцитах развитие остеопороза это 20-30 HU; средний показатель плотности нормальной кости в последовательности STIR составляет 50-60; начальные проявления в остром процессе спондилита составляет – 80; при формировании абсцесса – 150; в подострой стадии – 100; в стадии жировой генерации – 50 (при условии, что повышается МРТ сигнал на

T1); в стадии склероза – 10 HU (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1) (Таблица 4.6).

**Таблица 4.6. - Показатели плотности веществ в HU при МРТ**

Вещество	Плотность в HU
Воздух	50
Жир	500
Мягкие ткани	60-100
Кости	50-60
Воспаление в костях	150-300

Примеры оценки плотности костей позвоночника и мягких тканей на МРТ при последовательности STIR в программе DVR (рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1. - МРТ изображение с указанием плотности различных тканей**

В настоящее время данная вторая заявка находится на рассмотрении Национального патентно-информационного центра на получение второго патента на изобретение.

Для иллюстрации сложностей, с которыми сталкиваются медицинские специалисты при диагностике туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией, приведем пример из нашей практики. 3 января 2023 года в стационар Областного центра по борьбе с туберкулёзом Согдийской области Республики Таджикистан были госпитализированы девятилетние двойняшки. У одной из девочек был

диагностирован «Первичный туберкулёзный комплекс слева в фазе инфильтрации, МБТ (-). Болезнь, вызванная ВИЧ», а у ее сестры - только «Болезнь, вызванная ВИЧ». Из их анамнеза: обе девочки развивались в соответствии со своим возрастом. Они не были вакцинированы БЦЖ из-за наличия противопоказаний. Аллергологический анамнез не отягощен. У обеих девочек в анамнезе были заболевания, включая ОРВИ и ветряную оспу. Их мать инфицирована ВИЧ и находится на эффективной антиретровирусной терапии. Однако во время беременности, которая протекала с угрозой прерывания, она была вынуждена прекратить лечение из-за семейных обстоятельств. С момента рождения девочек они находились под наблюдением инфекциониста, им был поставлен диагноз «Болезнь, вызванная ВИЧ». В семье нет других детей. С восьмимесячного возраста обе девочки начали получать антиретровирусную терапию. Однако в лечении возникали перерывы, поскольку мать иногда прекращала давать им необходимые препараты. У обеих девочек результаты туберкулиновой пробы Манту с применением 2 ТЕ ППД-Л продемонстрировали идентичную реактивность - формирование папулы диаметром 12 мм у обеих обследуемых. Эпидемиологический анамнез не выявил установленных контактов с больными туберкулезом. Однако при медицинском обследовании матери пациенток были визуализированы фиброзно-очаговые изменения в левом легком, при этом документация о диспансерном наблюдении у фтизиатра и проведении противорецидивной терапии отсутствует. На момент госпитализации общее состояние обеих пациенток характеризовалось как удовлетворительное. У каждой из них наблюдались легкие симптомы интоксикации, включая избирательный аппетит и ночную потливость. Обе пациентки имели правильное телосложение, но при этом были гипотрофиками. Физические осмотры девочек не выявили отклонений от нормы, соответствующей их возрасту. По результатам проведённых анализов, включая стандартные исследования крови и мочи, а также биохимические тесты, данные

показатели у обеих девочек соответствовали норме для их возрастной категории. Специализированные диагностические процедуры, такие как исследование мокроты методом GeneXpert и анализ мочи на наличие липоарабиноманнана (LAM-test), не подтвердили присутствие туберкулёза. Уровень вирусной нагрузки у обеих пациенток оказался ниже порога в 500 копий/мл, а показатели CD4+ находились в пределах нормы. Однако компьютерная томография грудной клетки одной из девочек до начала терапии против туберкулёза выявила инфильтративные изменения в левой части лёгкого. Лёгкие обладают неравномерной воздушностью и плотно прилегают к стенкам грудной клетки. Лёгочные структуры находятся в норме, но сосудистый рисунок деформирован. Также отмечено расширение корня лёгких с левой стороны и гиперплазия лимфатических узлов в левых бронхопульмональных областях. В то же время, КТ органов грудной клетки второй пациентки не выявила структурных или очаговых изменений. В рамках расширенного диагностического поиска обеим пациенткам было выполнено МР-исследование на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. У второй девочки МРТ показало фиброзные изменения в верхушках лёгких с обеих сторон, что позволило поставить диагноз «Остаточные посттуберкулёзные изменения в лёгких».

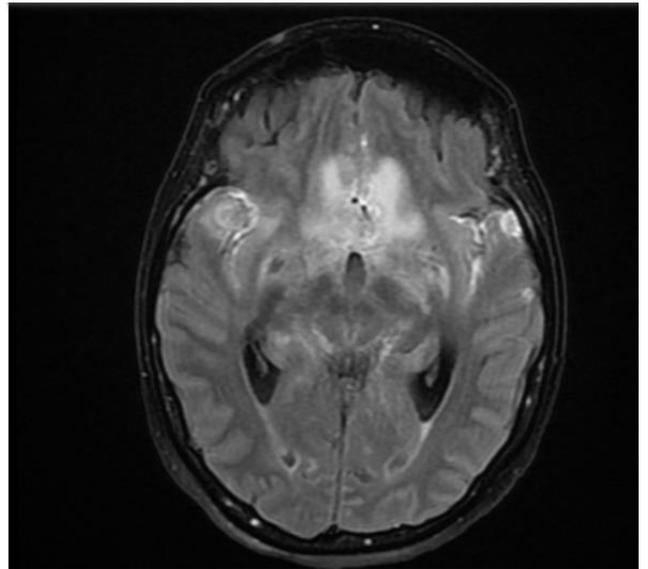
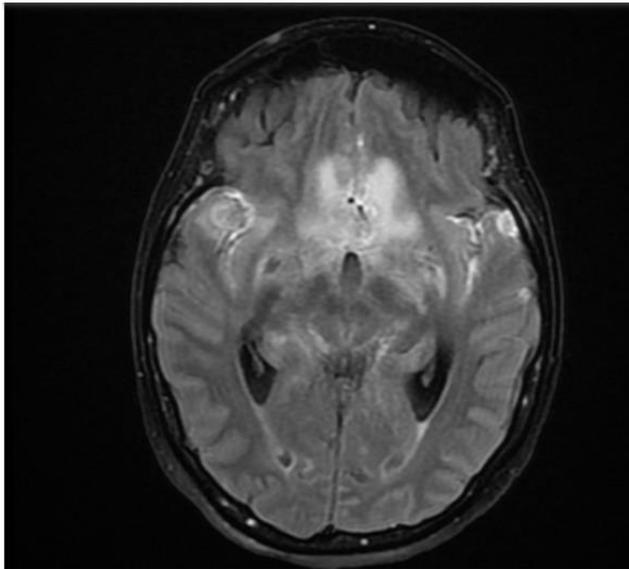
Значительное перекрытие клинической симптоматики туберкулеза и ВИЧ-инфекции в педиатрической популяции создает существенные диагностические трудности, повышая риск несвоевременной верификации диагноза. Несмотря на приоритетность микробиологической верификации туберкулеза у детей, олигобациллярность процесса и сложности получения диагностического материала существенно ограничивают возможности бактериологической диагностики. В современной клинической практике все более широкое применение находят молекулярно-генетические методы экспресс-диагностики, в частности, GeneXpert. Особую перспективность в диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей демонстрирует инновационный метод детекции

липоарабиноманнана в моче (LAM-test). Наши наблюдения указывают на возможные риски частого применения методов лучевой диагностики туберкулёза, включая КТ, особенно у ВИЧ-инфицированных детей. Мы пришли к выводу, что эти методы зачастую используются избыточно и без достаточных оснований, что может приводить к ухудшению состояния из-за дополнительной лучевой нагрузки на детский организм. Аналогичные выводы были сделаны и в других исследованиях, подтверждающих эту проблематику.

Вследствие недостаточной диагностической эффективности и дополнительной лучевой нагрузки на организм ВИЧ-инфицированного ребёнка, в нашей клинике, мы рекомендуем вместо неоднократных рентгенографических и компьютерно-томографических исследований проводить МРТ сканирование. МРТ не сопряжено с лучевой нагрузкой на организм и, с точки зрения диагностической эффективности, предоставляет более широкий спектр информации.

Для иллюстрации преимуществ МРТ исследования при диагностике внелёгочного ТБ над КТ исследованием, приводим некоторые снимки из нашей практики. Так, на рисунке 4.2. представлено МРТ-снимок и на рисунке 4.3. КТ-снимок головы. Диагноз больного: Туберкулезный менингит.

На данных рисунках наблюдается диффузное расширение базальных субарахноидальных цистерн с повышением интенсивности, распространяющееся вдоль средней мозговой артерии до сильвиевых щелей, селлярной и супраселлярной областей, а также кавернозных синусов.



**Рисунок 4.2. – МРТ снимок головы**

**Рисунок 4.3. - КТ снимок головы**

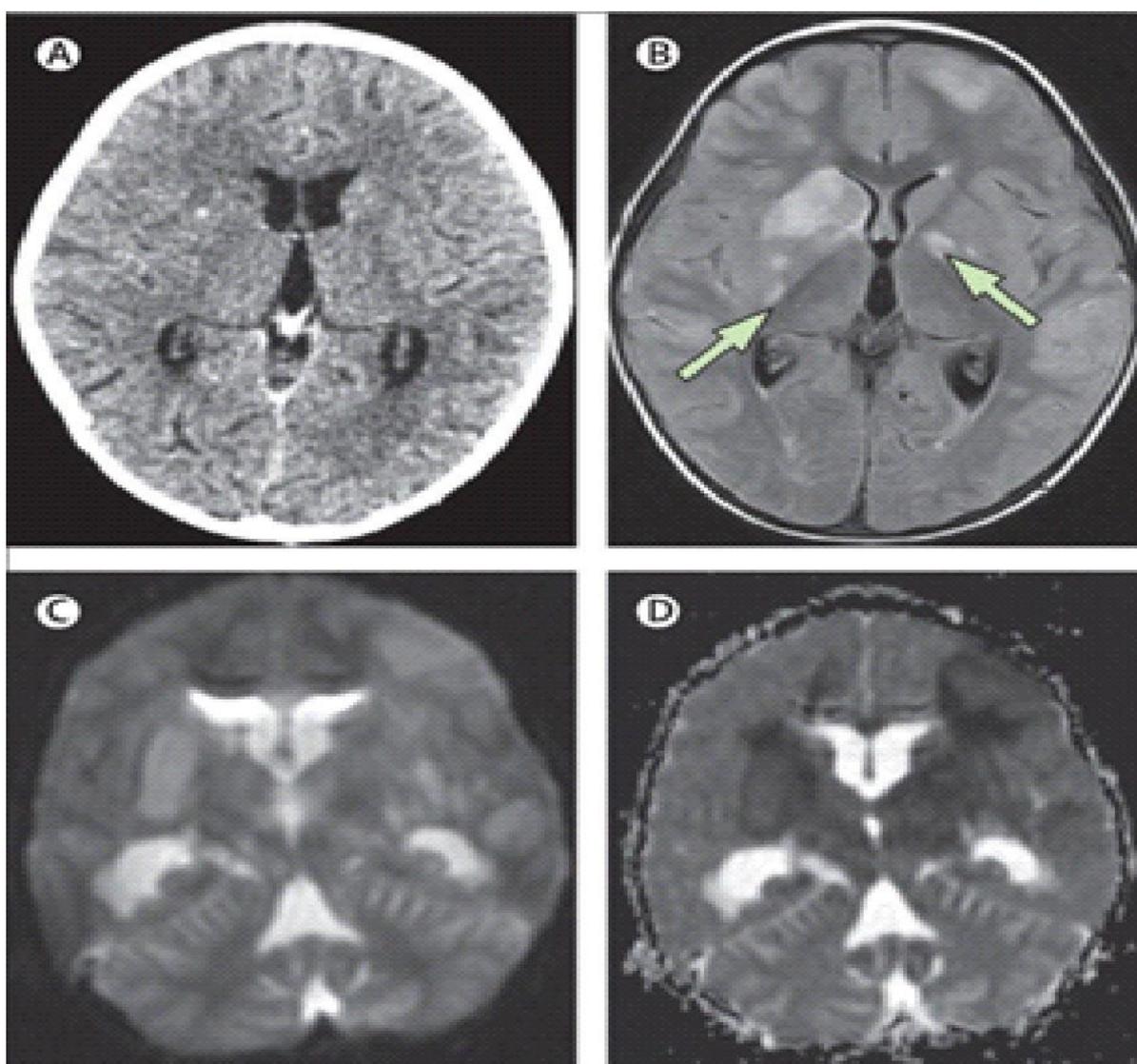
Расширены третий и боковые желудочки с легким интерстициальным перивентрикулярным отеком, что указывает на окклюзионную гидроцефалию. Отмечена умеренная дилатация третьего и боковых желудочков, так же указывает на сопутствующую окклюзионную гидроцефалию.

Таким образом, мы сформулировали следующие преимущества МРТ над КТ при диагностике менингита:

1. Лучшая визуализация отека белого и серого вещества и определение стадии болезни посредством импульсных последовательностей в режиме сканирования с ослаблением сигнала от спинномозговой жидкости (T2, Flair и «Диффузии»), чем острее процесс тем ярче МРТ сигнал. При КТ мы видим гиподенстные очаги, которые сложно дифференцировать с лейкоареозом при дисциркуляторной энцефалопатией (одни из процессов старения головного мозга).
2. Лучшая визуализация желудочковой системы, потому что МРТ лучше оценивает там, где много атомов водорода (воду) и соответственно ликвор. При КТ сложно дифференцировать базальные цистерны – место частого возникновения менингитов из-за костных артефактов основания черепа.

3. Лучшая визуализация субэпендимального поражения стенок боковых желудочков – венитрикулитов и определения окклюзий желудочков.

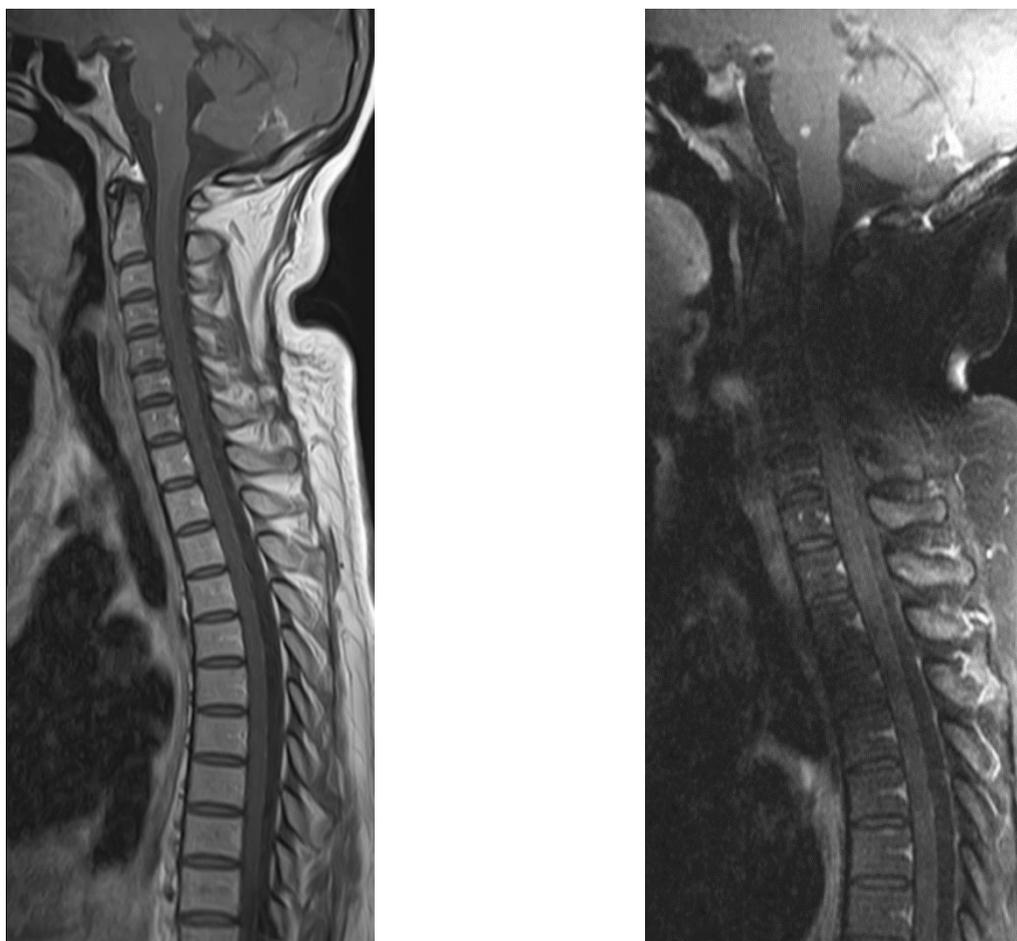
На снимках, представленных на рисунке 4.4. наглядно видно следующее: (А) нормальный мозг по данным КТ, 3х-летний ребенок с подтвержденным туберкулезным менингитом. (В) T2-взвешенные изображения на МРТ с подавлением сигнала от свободной жидкости, проведено в тот же день, что и КТ, на 5-ый день выраженных клинических проявлений, показывают несколько инфарктов в области базальных ядер. Диффузно взвешенные МРТ изображения (С, D) показывают, ограничение диффузии в области базальных ядер.



**Рисунок 4.4. - Сравнительная картина КТ снимка (В) и МРТ снимка головного мозга (А, С, D) у трёхлетнего ребёнка**

Почти невозможно выявить на КТ спинальный туберкулезный менингит, потому что сложно оценить структуру спинномозгового канала и отек мягкой оболочки спинного мозга и нитей конского хвоста (пучок нервных корешков, который отходит от спинного мозга на поясничном уровне и участвует в иннервации толстой и прямой кишки, половых органов, промежности, нижних конечностей).

МРТ позволяет выявить поражение субарахноидального пространства спинного мозга. При этом полезны импульсные последовательности с подавлением жира в режимах сканирования T1FS, T2FS и T1FS с контрастным усилением (Рисунок 4.5).



**Рисунок 4.5. – МРТ снимок (слева) и КТ снимок (справа) позвоночника**

Как правило, при этом помимо мозговой патологии имеет место и спинальный туберкулезный менингит. Развивается при попадании патогенов в спинномозговой канал из пораженных костных волокон позвоночного столба.

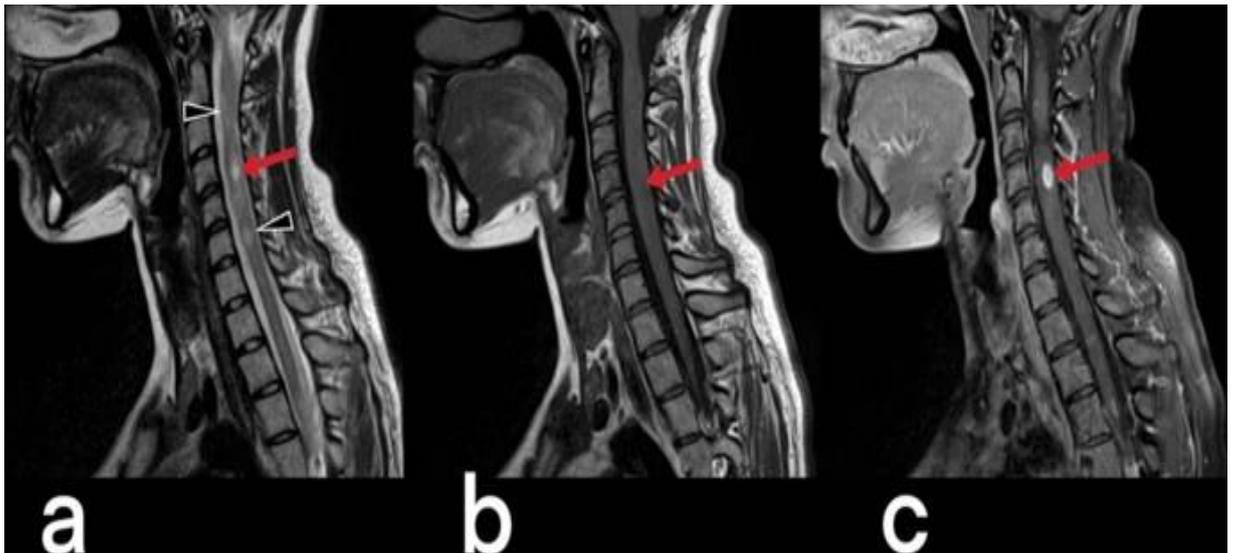
Присоединяются сильные опоясывающие боли в теле, которые не снимаются даже мощными анальгетиками. В конце последнего периода проявляются тазовые расстройства, характеризующиеся недержанием.

Туберкулезный спондилит является одной из наиболее частых инфекций позвоночника. Поражение начинается с диска, переходит в замыкательные пластинки тел позвонков, далее развивается паравертебральный натечник, далее возникает эпидуральный абсцесс, в конце происходит компрессионный патологический перелом (Рисунок 4.6).



**Рисунок 4.6. - МРТ снимок шейного отдела позвоночника**

На следующем рисунке 4.7. представлено МРТ-изображение ребёнка 14-лет с диагнозом туберкулезный миелит. Сагиттальное T2-взвешенное изображение (а) демонстрирует гетерогенное усиление сигнала (отек, воспаление) в спинном мозге (наконечники стрелок) и фокусе (стрелка). Шейный отдел спинного мозга виден как увеличенная диффузная гипоинтенсивная область на T1-взвешенном изображении до контрастирования (b). Постконтрастное (c) T1-взвешенное изображение показывает диффузное гетерогенное и очаговое (стрелка) контрастное усиление одной и той же области. Очаг — туберкулема (стрелки).



**Рисунок 4.7. - МРТ снимок шейного отдела позвоночника 14 летнего ребёнка**

Сагиттальное Т2-взвешенное изображение (а) демонстрирует гетерогенное усиление сигнала (отек, воспаление) в спинном мозге (наконечники стрелок) и фокусе (стрелка). Шейный отдел спинного мозга виден как увеличенная диффузная гипоинтенсивная область на Т1-взвешенном изображении до контрастирования (b).

Постконтрастное (с) Т1-взвешенное изображение показывает диффузное гетерогенное и очаговое (стрелка) контрастное усиление одной и той же области. Очаг — туберкулема (стрелки).

На следующем рисунке 4.8. иллюстрировано МРТ изображение у больной с туберкулезным миелитом: Т1-взвешенный с контрастом корональный (а) и сагиттальный Т2-взвешенный (b). На МРТ-снимках выявлены множественные лимфаденопатии в двусторонних шейных цепочках. Больной поставлен диагноз туберкулезный лимфаденит.



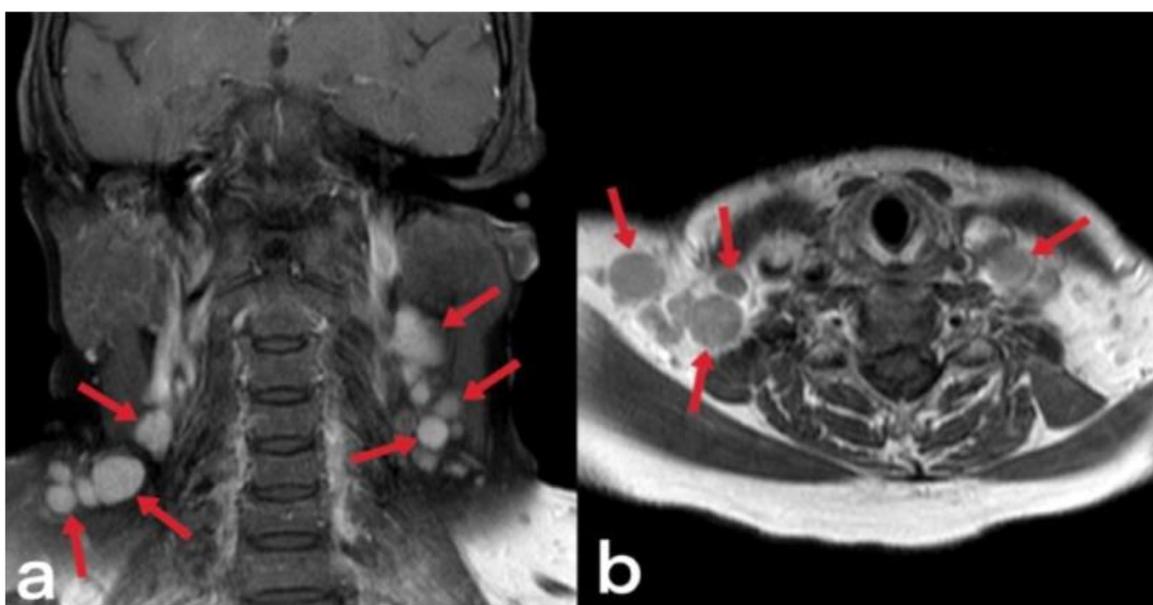
**Рисунок 4.8. - МРТ снимок шейных лимфатических узлов**

Туберкулезный шейный лимфаденит является наиболее распространенной формой ВЛТБ, наблюдаемой в эндемичных популяциях.

Шейный лимфаденит может развиваться при первичной инфекции легких или путем лимфатической диссеминации из лимфатических узлов средостения после латентного периода. Хотя лимфатические узлы первоначально кажутся однородными, позже они могут наблюдаться как узелковые образования с низкой плотностью КТ из-за центрального некроза, для более детальной оценки структуры лимфоузлов часто применяют МРТ для более точного выявления признаков воспаления на импульсных последовательностях STIR с подавлением жира и диффузии, которые дают яркие МРТ сигналы. STIR (Short Tau Inversion Recovery, инверсия-восстановление спинового эха) — протокол МРТ, который применяют, чтобы подавить сигнал от жировой ткани. Это помогает лучше оценивать состояние анатомических структур и проводить более точную диагностику, там где отмечается увеличение атомов водорода, то есть воды, исходя из того что одним из компонентом воспаления является отек тканей, повышением МРТ сигнала на STIR указывает на наличие воспалительного процесса. Так как человеческий глаз может оценить только степень яркости

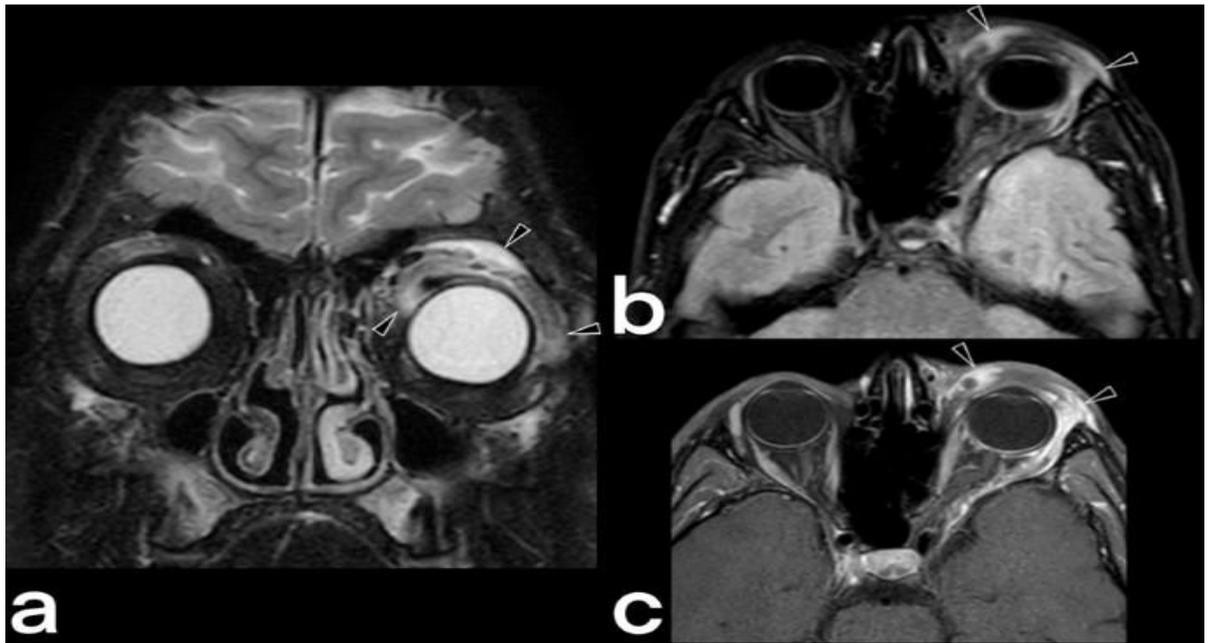
только относительно, данный метод позволяет измерить степень яркости МРТ сигнала относительно последовательности STIR с жироподавлением, следовательно измерить степень выраженности воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается односторонняя шейная лимфаденопатия. Дифференциальный диагноз проводят с метастатическими некротическими лимфатическими узлами папиллярного рака щитовидной железы и плоскоклеточного рака.

На рисунке 4.9. показано МРТ снимки шейных лимфатических узлов T1-взвешенный с контрастом корональный (а) и аксиальный T1-взвешенный (b) снимки. На МРТ-изображениях выявлены множественные лимфаденопатии в двусторонних шейных цепях и правой надключичной области.



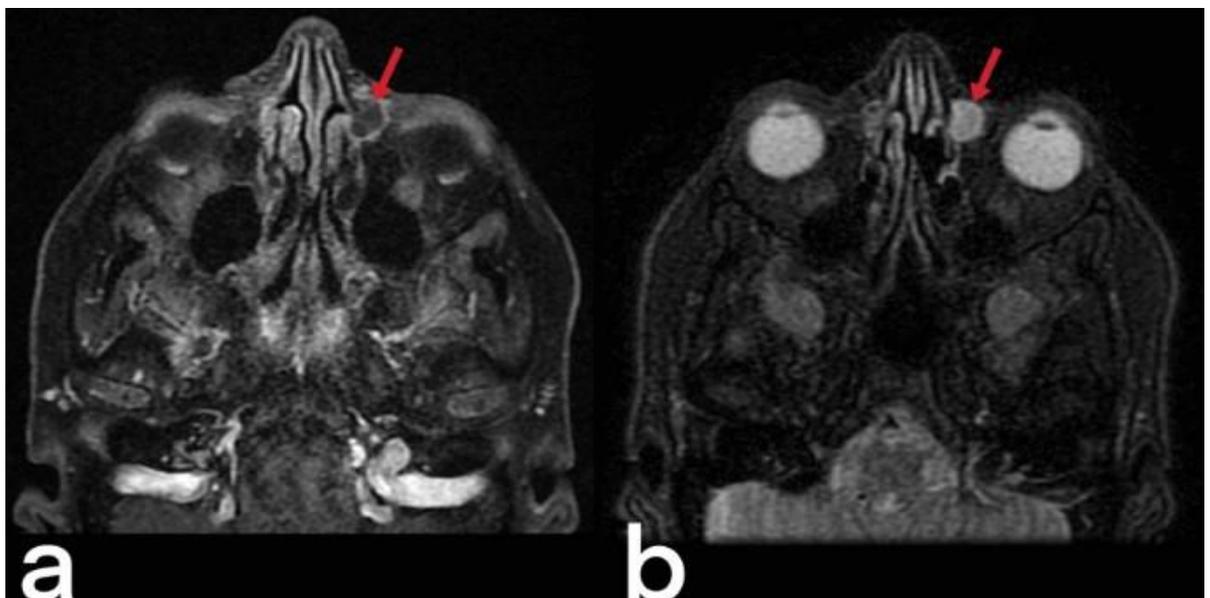
**Рисунок 4.9. - МРТ снимок шейных лимфатических узлов**

На рисунке 4.10. представлено МРТ изображение головы подростка 16 лет. T2-взвешенный корональный (а), аксиальный FLAIR (b) и T1-взвешенные постконтрастные аксиальные изображения (с) показывают туберкулёзное поражение периорбитальной области (стрелки).



**Рисунок 4.10. - МРТ изображение головы подростка 16 лет**

На рисунке 4.11. представлено МРТ изображение головы девочки 14 лет. Т1-взвешенное постконтрастное изображение (а) и Т2-взвешенное изображение (b) с туберкулезным абсцессом левого слезного мешка (стрелки).



**Рисунок 4.11. - МРТ изображение головы девочки 14 лет**

Таким образом, проведенные исследования научно обосновали, что проведение МРТ тела ребёнка является эффективным и безопасным способом верификации внелёгочных поражений ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для эффективного проведения исследования на GeneXpert у детей в случаях невозможности сбора мокроты, необходимо прибегнуть к тактике сбора индуцированной мокроты или использовать кал ребёнка. У ВИЧ-инфицированных детей для диагностики ТБ научно обосновано применение иммунохроматографического метода LAM-test в моче. Внедрен в практику применения внедрён новый способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» (изобретение №ТJ 1550 от 07.11.2024).

## ГЛАВА 5.

### ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулёза является крайне опасным и значительно усиливает прогрессирование обоих заболеваний. В 2022 году примерно 208 000 человек скончались от туберкулёза, связанного с ВИЧ-инфекцией. Риск развития активной формы туберкулёза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, превышает аналогичный риск среди неинфицированных ВИЧ лиц в 18 (от 15 до 21) раз [194, 195].

В условиях сниженного иммунитета, вызванного ВИЧ-инфекцией, диагностирование туберкулёза становится особенно сложной задачей. Хотя основные методы диагностики ТБ для ВИЧ-инфицированных, включая как взрослых, так и детей, аналогичны тем, что используются для неинфицированных пациентов, их эффективность часто ограничивается целым рядом факторов. Эти факторы включают в себя отсутствие явных клинических признаков ТБ, уменьшенную чувствительность стандартных иммунологических тестов, затруднения в интерпретации рентгеновских снимков из-за схожести симптомов с другими заболеваниями, обусловленными ВИЧ, распространение инфекции на множество органов и систем, а также повышенную предрасположенность к различным лёгочным патологиям у младенцев и детей до пяти лет [51, 58, 59, 71, 73, 94, 95, 98].

В современной клинической практике методы лучевой визуализации сохраняют ведущую роль в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Установлена прямая корреляция между стадией ВИЧ-инфекции на момент выявления туберкулеза и выраженностью рентгенологических синдромов, характеризующих генерализацию специфического воспалительного процесса. Диссеминация туберкулезных очагов в легочной паренхиме может реализовываться посредством различных механизмов, включая гематогенный, лимфогенный или их сочетание [16-19]. Из других методов диагностики ТБ у

ВИЧ-позитивных детей ВОЗ рекомендует применять молекулярно-генетический экспресс-метод с использованием аппарата GeneXpert и иммунохроматографический метод LAM-test.

В Республике Таджикистан научных исследований по изучению данной проблемы не проводилось. Результаты такого исследования позволили бы своевременному и лучшему выявлению ТБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей в Республике Таджикистан. В связи с чем, избранная тема является актуальной.

Представленное исследование реализовано в контексте научной программы кафедры фтизиопульмонологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по изучению МЛУ-ТБ у разновозрастных групп населения, методов его диагностики и эффективности терапии в Республике Таджикистан (период выполнения 2017-2021 гг., номер государственной регистрации № 0117 ТД 00805). Исследование также интегрировано в реализацию «Национальной программы защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы», утвержденной постановлением Правительства Республики Таджикистан №49 от 27 февраля 2021 года.

Основной исследовательской задачей являлось проведение комплексного анализа территориальной вариабельности, гендерно-возрастных характеристик и клинических особенностей, ассоциированных с выявлением сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в педиатрической популяции. Особое внимание уделялось разработке и внедрению нового алгоритма для диагностики туберкулёза, который был бы эффективен как для ВИЧ-позитивных, так и для ВИЧ-негативных детей, и его последующему применению в лечебно-профилактических учреждениях Республики Таджикистан.

Хотя проблема выявления и диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей остаётся актуальной, существует значительный недостаток публикаций, посвященных этой теме, особенно в отношении региональных особенностей. Это приводит к сохранению высокого уровня

нераспознанных случаев туберкулёза не только среди ВИЧ-положительных, но и ВИЧ-отрицательных детей.

В обзоре литературы, состоящим из 3-х разделов нами представлены новые данные по ситуации и проблемам по выявлению туберкулёза у детей в мире и в Республике Таджикистан, по ситуации и проблемам по выявлению ВИЧ-инфекции среди детей в мире и в Республике Таджикистан, по современным подходам к диагностике туберкулёза у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей.

Анализ литературных данных свидетельствует о приоритетной значимости совершенствования диагностических подходов к выявлению туберкулеза в педиатрической популяции, с особым акцентом на когорту ВИЧ-инфицированных пациентов, и оптимизации противотуберкулезных мероприятий в данной группе. Проблема верификации туберкулеза у детей существенно усугубляется высокой частотой его развития на фоне ВИЧ-инфекции. При этом диагностический процесс значительно осложняется стертой клинической симптоматикой, обусловленной иммуносупрессией.

Нами проведен анализ данных официальной статистики ГУ «Республиканский центр по борьбе со СПИД» и ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулёза», а также оценочные данные ВОЗ по уровню заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за последние 5 лет (2018-2022 гг.). При этом, изучена половозрастная и клиническая структура заболеваемости детей ТБ и ВИЧ-инфекцией в разных детских возрастных группах: 0-4 лет, 5-14 лет и 15-17 лет (ретроспективное исследование).

Также нами проведено обследование на ТБ всего 84 больных детей: 42 ВИЧ-инфицированных детей, взятых на учёт в Республиканский центр по борьбе со СПИД и 42 детей не инфицированных ВИЧ-инфекцией. Все больные дети отнесены к различным группам риска по развитию ТБ: дети, имеющие семейный контакт с больным активной формой ТБ (проспективное исследование). Среди обследованных нами детей 45 было – мальчиков и 39 – девочек. Возраст детей

колебался от 2 до 16 лет.

Согласно действующего в стране диагностического алгоритма для верификации диагноза ТБ у ребенка с лёгочными симптомами (продолжительный кашель с выделением мокроты) первоначально следует провести неспецифическую антибактериальную терапию и наблюдать динамику в течение 2-х недель и при сохранении симптомов назначается сбор образцов мокроты/кала для проведения молекулярного тестирования (GeneXpert). У ребенка с наличием ВИЧ минуя неспецифическую антибактериальную терапию назначается сбор образцов мокроты/кала для проведения молекулярного тестирования (GeneXpert) и проводится LAM тест мочи. Далее делается заключение по результатам проведенных исследований и проводится рентгенография органов грудной клетки.

Нами разработан новый диагностический алгоритм диагностики ТБ у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных детей с добавлением МРТ сканирования всего тела. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелегочной локализации туберкулезного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии туберкулеза в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе применения МРТ сканирования: нулевая лучевая нагрузка в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность при сравнении с рентгенографией/КТ.

Кроме этого, нами проведено следующее комплексное исследование больных детей:

- Сбор анамнеза заболевания с анализом эффективности вакцинирования БЦЖ, изучения аллергологического анамнеза, перенесенных заболеваний, наличия ВИЧ-инфицированности у мамы ребенка, получения антиретровирусной терапии, медицинского наблюдения за ребёнком с момента рождения, наличия контакта с больным ТБ;
- Изучение жалоб и физикальное исследование;

- Проведение пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л;
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- Проведение высокопольной магнитно-резонансной томографии 1,5 Тесла всего тела;
- Исследование общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови;
- Исследование мокроты, индуцированной мокроты и кала на аппарате GeneXpert;
- Исследование мочи на LAM-test;
- Серологические и вирусологические исследования на наличие ВИЧ-инфекции (ПЦР тест).

В рамках диагностического алгоритма всем детям, вне зависимости от анамнестических данных предшествующей туберкулинодиагностики, выполнялась внутрикожная проба Манту с использованием 2 ТЕ ППД-Л, вводимых в объеме 0,1 мл стандартного разведения туберкулина. Оценка результатов пробы производилась через 72 часа путем измерения диаметра папулы в перпендикулярном к оси руки направлении; при отсутствии инфильтрата регистрировался диаметр эритемы.

Диагностический алгоритм проводился на основании обращения больных детей в учреждения ПМСП за медицинской помощью. При положительной пробе Манту или при наличии семейного контакта с больным ТБ или при контакте с больным ТБ в школе или детском саде или при наличии кашля более 2-х недель, ребёнок расценивался как больной с «предполагаемым случаем ТБ».

С целью бактериологического исследования на ТБ собирались 2 образца мокроты, один из которых должен был быть утренним.

При затруднении сбора мокроты у ребенка собиралась индуцированная мокрота. Использование менее или неинвазивных методов сбора образцов, таких как назофарингеальные аспираты и индуцирование отделения мокроты с помощью ингаляции гипертонического солевого раствора и методов

физиотерапии (перкуSSION и вибрационную технику). Затем мокрота отхаркивается, если это возможно, или отсасывается из носоглотки ребенка. Если мама говорит, что ребенок проглатывает мокроту, то можно собрать зондом желудочное содержимое аспирацию содержимого желудка/промывание следует выполнять рано утром, пока ребенок ещё лежит и желудочные выделения не попали в кишечник. Также применяют специальную дыхательную гимнастику, способствующую отхождению мокроты.

Исследование мокроты проводилось молекулярными диагностическими методами (GeneXpert).

При неэффективности сбора мокроты и индукции мокроты, на аппарате GeneXpert исследовали кал ребенка. Образец кала собирался обычным способом, желательно во время первого ежедневного испражнения.

Rahman S. M. и др. (2018) также описывают эффективность использования кала у детей для исследования на аппарате GeneXpert, которые не могут собрать мокроту и при подозрении внелегочных форм ТБ [173].

Далее мы проводили LAM-тест, который так назван по имени частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан, представляющего собой гликолипид и фактор вирулентности, связанный с *Mycobacterium tuberculosis*. Выделяется липоарабиноманнан из организма с мочой, на этом и основан иммунохроматографический метод исследования. Сбор мочи осуществляется обычным способом.

Верификация диагноза ВИЧ-инфекции осуществлялась коллегиально специалистами центра по борьбе с ВИЧ/СПИД на основании комплексной оценки диагностических критериев, включающих эпидемиологический анамнез, клинические маркеры иммунодефицита, результаты серологических исследований и молекулярно-генетического тестирования (ПЦР). После подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции/СПИДа осуществлялась постановка пациентов педиатрического профиля на диспансерный учет в государственном учреждении «Республиканский центр по борьбе с ВИЧ/СПИД».

Изучена структура клинических форм ТБ в каждой группе (лёгочные и внелёгочные формы), наличие микобактерии ТБ, метод их выявления.

При проведении МРТ сканирования тела ребенка мы ставили перед собой цель исключить ТБ адениты, абдоминальный ТБ, ТБ позвоночника, ТБ перикардит и ТБ костей и суставов. У детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием необходимо было также исключить ТБ менингит и милиарный ТБ.

Полученные нами результаты позволили раскрыть особенности и проблемы выявления туберкулёза и ВИЧ-инфекции у детей в Республике Таджикистан, сформулированные в следующих положениях, выносимых нами на защиту:

1. Проведение магнитно-резонансного томографического сканирования тела ребёнка является эффективным и безопасным способом верификации внелёгочных поражений ТБ у ВИЧ-серопозитивных и ВИЧ-серонегативных пациентов.

Данный подход отличается от данных многих других исследователей, которые для верификации внелёгочных поражений ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц применяют КТ [18, 19, 77].

2. Для эффективного проведения исследования на GeneXpert у детей в случаях невозможности сбора мокроты, необходимо прибегнуть к тактике сбора индуцированной мокроты или использовать кал ребёнка.

Данный подход также рекомендован ВОЗ [193].

3. У ВИЧ-серопозитивных детей для диагностики туберкулёза научно обосновано применение иммунохроматографического метода LAM-test в моче (определение частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан).

Данный подход также рекомендован ВОЗ [195].

4. Внедрен в практику применения новый «Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» (изобретение №ТJ 1550 от 07.11.2024), основанный на повышении

эффективности диагностики и в исключении дополнительной лучевой нагрузки от проведения компьютерной томографии, обладающей иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита путём замены его применения в комплексе методов лабораторной диагностики и МРТ сканирования.

Рекомендуемый нами алгоритм диагностики является уникальным и в доступной нам литературе мы не встретили аналогов такого подхода.

Согласно данным официальной статистики МЗиСЗН РТ заболеваемость ТБ детей в Республике Таджикистан является недостаточной и в то же время имеет тенденцию к снижению. В течение 5 лет структура форм ТБ среди детей претерпела явные изменения.

Анализ данных за 2019 год показывает значительное ухудшение по ряду ключевых показателей туберкулёза по сравнению с 2014 годом. Это касается всех форм туберкулёза, включая общее количество случаев детского ТБ, процентное соотношение детского ТБ среди всех зарегистрированных случаев, количество новых случаев туберкулёза среди детей, долю легочных форм ТБ в общем количестве детских случаев, число внелегочных форм ТБ, количество случаев ТБ менингита и количество случаев лекарственно устойчивых форм ТБ среди детской популяции.

Анализ официальных статистических данных ГУ «Республиканский центр защиты населения от туберкулёза» МЗиСЗН РТ за пятилетний период демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом во всех возрастных группах педиатрической популяции (0-4, 5-14 и 15-17 лет), независимо от гендерной принадлежности.

Динамика выявляемости характеризуется нелинейным трендом: после пиковых значений в 2018-2019 годах (555 и 587 случаев соответственно) отмечено значительное снижение до 375 случаев в 2020 году, с последующим минимумом в 362 случая в 2021 году. В 2022 году зарегистрирован незначительный прирост на 24 случая, достигнув показателя в 386 случаев.

Эпидемиологический анализ возрастной структуры заболеваемости

туберкулезом за пятилетний период выявил преобладание случаев в когорте детей 5-14 лет, где среднегодовой показатель составил 214,8 случаев (кумулятивно 1074 случая). В младшей возрастной группе (0-14 лет) регистрировалось в среднем 68,2 случая ежегодно (суммарно 341 случай), в подростковой группе (15-17 лет) - 157,4 случая в год (совокупно 787 случаев за период наблюдения).

Динамика бактериологически подтвержденных случаев (МБТ+) демонстрирует устойчивое снижение: от 150 случаев в 2018 году до минимума в 88 случаев в 2021 году, с незначительным повышением до 107 случаев в 2022 году. Параллельно наблюдается редукция клинически диагностированных случаев: после пиковых значений в 2018-2019 годах (100 и 118 случаев соответственно) отмечено снижение до 65 случаев в 2020 году и 46 в 2021 году, с последующим увеличением до 86 случаев в 2022 году. Данная тенденция коррелирует с повышением доступности молекулярно-генетических методов диагностики, в частности GeneXpert, в постковидном периоде.

Частота выявления внелегочных форм туберкулеза характеризуется волнообразной динамикой: 287 случаев в 2018 году, пик в 347 случаев в 2019 году, снижение до 200 случаев в 2020 году, с последующими колебаниями до 230 и 222 случаев в 2021 и 2022 годах соответственно. В 2019 году доля педиатрических случаев в общей структуре заболеваемости туберкулезом составила 6,8%, при этом 98,3% (399 детей) классифицированы как впервые выявленные. Особого внимания заслуживает когорта пациентов с множественной лекарственной устойчивостью, составившая в 2019 году 48 случаев (11,8% от общего числа детей с туберкулезом).

Выявленные нами данные совпадают с опубликованными в 2021-2023 гг. данными по Таджикистану, в которых представлены различные подгруппы детей. Это публикации Амирзода А.А. и др. (2023), Киёмиддинов Х.Х. и др. (2023), Пирмахмадзода Б.П. и др. (2021), Сиджотхонов А.А. и др. (2022).

Также наши данные совпадают с данными исследователей из Российской

Федерации. Это публикации Боровицкого В.С. и др. (2021), Каминский Г.Д. и др. (2020), Мотанова Л.Н. и др. (2021), Мякишева Т.В. и др. (2022), Русева И.Т. и др. (2021), Шамуратовой Л.Ф. и др. (2021).

Также эти данные описаны в публикациях из США и некоторых Африканских стран. Это публикации Awaluddin S.M. et al., (2020), Broger T. et al., (2020).

Всемирная организация здравоохранения обобщая данные по выявляемости ТБ среди детей в разных странах мира, пересмотрела свои Глобальные планы по ликвидации ТБ [135, 137, 193, 194].

В рамках территориального анализа заболеваемости туберкулезом в педиатрической популяции проведена оценка абсолютных и относительных показателей в различных регионах страны за пятилетний период. При анализе абсолютных значений максимальная заболеваемость зарегистрирована в Хатлонской области (176,2 случая), далее следуют районы республиканского подчинения (119,6), Согдийская область (78,0), г. Душанбе (60,0) и ГБАО (17,2 случая).

Однако расчет интенсивных показателей на 100 тыс. детского населения демонстрирует иную картину распространенности заболевания: наивысший уровень зафиксирован в ГБАО - 19,1 на 100 тыс. детского населения (при общей численности детской популяции 90 тыс.), далее следуют г. Душанбе - 17,1 (350 тыс.), районы республиканского подчинения - 13,9 (860 тыс.), Хатлонская область - 13,1 (1,34 млн.) и минимальный показатель в Согдийской области - 7,22 (1,08 млн.) на 100 тыс. детского населения.

Географические отличия в пределах одной страны описаны также и в публикациях Нечаевой О.Б. (2020), Campbell J.R. et al., (2020), Hirsch-Moverman Y. et al., (2021). Данные публикации раскрывают причины разной ситуации в пределах одной страны, которые сводятся в основном к обеспечению доступности населения к диагностическим услугам.

Анализ официальных статистических данных по заболеваемости

туберкулезом в педиатрической популяции за пятилетний период демонстрирует характерную двухфазную динамику: снижение выявляемости в доковидном периоде с последующим умеренным повышением в постковидную эпоху. Наибольшая частота случаев зарегистрирована в возрастной когорте 5-14 лет.

В структуре клинических форм доминируют внелегочные локализации, далее следуют случаи туберкулеза легких с бактериовыделением, минимальную долю составляют клинически диагностированные формы. Территориальный анализ интенсивных показателей (на 100 тыс. детского населения) выявляет максимальные значения в ГБАО, с последующим убыванием в следующей последовательности: г. Душанбе, РРП, Хатлонская область и минимальные показатели в Согдийской области.

Последующий этап исследования был посвящен анализу удельного веса педиатрической популяции в общей структуре ВИЧ-инфицированных пациентов. Установлено, что доля детей в возрасте 0-14 лет среди всех ВИЧ-инфицированных демонстрирует тенденцию к увеличению, варьируя в различные периоды от 43,9% до 69,2%.

Полученные данные коррелируют с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов, включая работы Воронина Е.Е. и соавт. (2018), Давлатова Х.Б. и соавт. (2020), Мирзоева А.С. (2007), Науменко С.А. и соавт. (2019), Покровского В.В. (2018), Bjerrum S. et al. (2019), а также согласуются с рекомендациями CDC и ВОЗ [138, 152, 195].

По оценочным данным ВОЗ в 2019, 2020 и 2021 годах расчётный показатель уровня заболеваемости ТБ в Республике Таджикистан среди ВИЧ-позитивных случаев составил соответственно 2,4, 2,4 и 2,5 на 100 тысяч населения (230, 230 и 250 случаев). В то же время в эти же годы (2019, 2020 и 2021 гг.), по данным официальной статистики было выявлено соответственно 167, 118 и 118 пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, что составляет 72,6%, 51,3% и 47,2% от общих показателей ВОЗ. Результаты исследования показывают, что в среднем почти каждый второй случай ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией

остаётся невыявленным.

При анализе оценочных данных ВОЗ и данных официальной статистики по выявлению ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц также выявил явное недовыявление случаев ко-инфекции/

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что охват ЛЖВ скринингом на ТБ имеет тенденцию к росту, но все еще недостаточен (76,7% в 2018 г.). В то же время, охват ТБ больных тестированием на ВИЧ достигло 97–98% в 2018–2020 годах.

Таким образом, обследование ТБ больных на наличие ВИЧ-инфекции выявило тенденцию направленную на снижение числа больных с ко-инфекцией. Если до 2018 года отмечается тенденция к увеличению числа больных с ТБ/ВИЧ, то после 2018 года отмечается стабильное снижение числа больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Проведенный анализ заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных детей выявил, что из заболевших ТБ 555 детей в 2018 г, 19 из них были также инфицированы ВИЧ-инфекцией. Распределение по возрастным группам было следующее: 0-4 года – 1 мальчик и 3 – девочки; 5-14 лет – 8 мальчиков и 5 девочек; 15-17 лет – 1 мальчик и 1 девочка. В 2019 году всего 12 детей с ТБ/ВИЧ – соответственно возрастным группам мальчики и девочки – 0 и 1; 7 и 2; 1 и 1. Анализ динамики коинфекции ТБ/ВИЧ в педиатрической популяции демонстрирует значительную вариабельность по годам наблюдения. В 2020 году зарегистрировано 9 случаев коинфекции с следующим гендерно-возрастным распределением: в младшей группе случаи отсутствовали, в средней возрастной группе - 2 мальчика и 5 девочек, в старшей - по одному случаю каждого пола. В 2021 году отмечено существенное снижение до 2 случаев (оба мальчика в средней возрастной группе), с последующим увеличением до 7 случаев в 2022 году (2 мальчика и 3 девочки в средней группе, 2 мальчика в старшей группе).

В младшей возрастной когорте (0-4 года) наблюдается отчетливая тенденция к снижению частоты коинфекции: от 4 случаев из 93 в 2018 году и 1

из 117 в 2019 году до полного отсутствия случаев в последующие годы при общем количестве случаев туберкулеза 65, 53 и 76 в 2020, 2021 и 2022 годах соответственно.

В средней возрастной когорте (5-14 лет) наблюдается выраженная тенденция к снижению частоты коинфекции ТБ/ВИЧ: от максимального показателя в 13 случаев из 253 в 2018 году до минимума в 2 случая из 178 в 2021 году, с последующим умеренным повышением до 5 случаев из 181 в 2022 году. Промежуточные значения составили 9 из 287 и 7 из 175 случаев в 2019 и 2020 годах соответственно.

В старшей возрастной группе (15-17 лет) отмечается относительно стабильный уровень коинфекции с регистрацией 2 случаев ежегодно (из 209, 183 и 135 случаев туберкулеза в 2018-2020 гг. соответственно), отсутствием случаев в 2021 году (из 131) и повторным выявлением 2 случаев из 129 в 2022 году.

Сопоставительный анализ выявляемости случаев туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных детей демонстрирует значительное расхождение между фактическими показателями ( $3,13 \pm 0,06\%$ ) и оценочными данными ВОЗ (6,0%), что свидетельствует о существенном недовыявлении случаев коинфекции ТБ/ВИЧ как в педиатрической, так и во взрослой популяции Республики Таджикистан.

Систематический анализ литературных источников демонстрирует универсальность проблемы недостаточной выявляемости случаев туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных детей в различных географических регионах [12-14, 22, 33, 35, 51, 108, 112, 118]. При этом результаты проведенного исследования указывают на преимущественное выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрастной когорте 5-14 лет. Анализ средних статистических данных за последние пять лет выявил следующую картину: в возрастной группе от 0 до 14 лет зафиксировано в среднем 1,80 случая ТБ в год (общее количество за 5 лет - 9 случаев), в группе от 5 до 14 лет - 5,80 случаев в год (общее количество - 29 случаев), а в группе от 15 до 17 лет - 2,80 случаев в

год (общее количество - 14 случаев).

При этом, явная динамика к снижению заболеваемости выявлена у больных с клинически установленным ТБ, нежели чем у больных с ТБ легких с МБТ+ или с внелегочными формами ТБ.

Таким образом, сравнительный анализ данных официальной статистики и оценочных данных ВОЗ по уровню заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Таджикистан за 2019-2021 гг. выявил их не соответствие, соответственно было выявлено 72,6%, 51,3% и 47,2% от оценочного числа больных. Анализ эпидемиологических данных за пятилетний период (2018-2022 гг.) демонстрирует сохраняющуюся проблему недостаточной выявляемости туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц, что, несмотря на тенденцию к сокращению данного разрыва, продолжает оставаться значимой эпидемиологической проблемой. Оценка официальных статистических данных по заболеваемости туберкулезом и коинфекцией ТБ/ВИЧ в педиатрической популяции выявляет отчетливую тенденцию к снижению показателей независимо от гендерной принадлежности и возрастной категории, преимущественно за счет существенного сокращения числа клинически диагностированных случаев. Выявление ТБ и ТБ/ВИЧ-инфекции у детей имело тенденцию к снижению в основном, за счёт снижения больных с клинически установленным ТБ, нежели чем у больных с ТБ легких с МБТ+ или с внелегочными формами ТБ. При этом, ТБ и его сочетание с ВИЧ-инфекцией чаще развивался в возрастной группе 5-14 лет, нежели в возрастных группах 0-4 и 15-17 лет.

Таким образом, в Республике Таджикистан проблема диагностики туберкулёза остаётся актуальной как для ВИЧ-позитивных, так и для ВИЧ-негативных детей. Этот вопрос находит отражение в «Национальной программе защиты населения от туберкулёза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы», где особое внимание уделяется необходимости нахождения эффективных подходов к улучшению процесса выявления туберкулёза у лиц, живущих с ВИЧ.

В рамках реализации данной программы:

- Принят ряд нормативно-законодательных мероприятий по профилактике ТБ и ВИЧ, который внёс определенную лепту в приостановление тенденции распространения двух сочетанных инфекций;
- Программа интегрировала консультирование и тестирование на ВИЧ по инициативе служб с внесением в рабочий протокол ведения больных ТБ;
- Обеспечено комплексное лечение ТБ и ВИЧ для всех пациентов с ко-инфекцией;
- Обе службы продолжают сотрудничество для разработки соответствующих совместных протоколов ведения случаев ко-инфекции и обеспечения их реализации с привлечением всех вовлеченных служб;
- Интеграция ТБ и ВИЧ служб позволит снизить уровень смертности и повысить вероятность успешного излечения, а также улучшить показатели своевременного взятия и начала лечения;
- Со стороны рабочей группы по ТБ/ВИЧ разработаны формы направления и выписки для обеих служб по информированному перенаправлению пациентов ТБ, ВИЧ, ТБ/ВИЧ и ВИЧ/ТБ.

Наш анализ показал, что к сожалению, указанные меры не выделяют детей, как отдельную целевую группу.

Согласно действующему алгоритму, комплексное обследование и диагностика ЛЖВ включает:

- Пробу Манту С 2ТЕ, Диаскинтест, рентген снимки легких с использованием новых портативных аппаратов с искусственным интеллектом.
- Инновационные методы диагностики GeneXpert, Тест LAM, LPA, MGIT, Hain тест на ПТП 2-го ряда.

При каждом визите в СПИД центры ВИЧ-инфицированным лицам проводится скрининг на ТБ на основании указанных вопросов о наличии:

- Высокой температуры и длительной субфебрильной температуры;
- Кашля с мокротой независимо от его продолжительности;

- Похудания по неизвестной причине;
- Длительной ночной потливости;
- У детей, живущих с ВИЧ: при наличии низкого веса, лихорадки, кашля или контакта с ТБ больным;

Если присутствует хотя бы один из вышеперечисленных симптомов, следует рассмотреть возможность наличия ТБ. Во всех этих случаях необходимо немедленно провести комплексное обследование пациента на ТБ.

Не смотря на внедрение мероприятий, направленных на борьбу с туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан, положительных изменений в выявлении заболевания не наблюдается. В рамках нашего исследования мы наблюдали две группы пациентов, включающие в себя всего 84 ребенка, выявленных в 2018-2022 гг.: первая группа состояла из 42 ВИЧ-положительных детей, вторая - из 42 ВИЧ-негативных детей. Все эти дети относились к группе риска развития туберкулёза, так как имели семейный контакт с больным в активной фазе заболевания. Всем больным детям было проведено комплексное клинико-рентгенологическое исследование, туберкулиновая проба, при необходимости КТ, молекулярно-генетическое исследование мокроты (GeneXpert, Hain-test, культуральные методы), иммунохроматографическое исследование мочи (LAM-test) и МРТ-сканирование тела.

При изучении жалоб больных детей (со слов матерей) мы разделили пациентов на 4 группы: дети, имеющие только продолжительный кашель с выделением мокроты; дети, имеющие наряду с кашлем повышение температуры тела разных уровней и потливость в ночное время; дети, имеющие кроме указанных жалоб одновременно и потерю массы тела; контактные дети не имеющие клинических проявлений болезни. У около 50% ВИЧ-положительных детей клинические проявления болезни были скудными, в то время как у более половины ВИЧ-негативных детей, наоборот клиническая манифестация заболевания была явной.

Следующим этапом верификации диагноза ТБ у больных детей было проведение иммунологических исследований. Туберкулиновая проба дала положительный ответ у ВИЧ-позитивных детей только в 21,4% случаев, когда как у ВИЧ-негативных детей – у более половины наблюдаемых нами детей. Исследование мокроты на аппарате GeneXpert выявила микобактерии ТБ у 31,0% ВИЧ-позитивных больных детей с лекарственной устойчивостью у 6 из них (14,3% из 42 детей) и у 28,6% - ВИЧ-негативных детей с лекарственной устойчивостью у 4-х из них, что в целом составило 9,52% из 42 исследованных детей. Иммунохроматографическое исследование мочи на выявление частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиномманан (LAM-test) дало положительный результат в 23,8% случаев у ВИЧ-позитивных и в 7,14% случаев у ВИЧ-негативных детей. Таким образом, те или иные положительные результаты иммунологических тестов были выявлены у 32 или 76,2% ВИЧ-позитивных детей и 39 или 92,9% - ВИЧ-негативных.

Данные доступной нам литературы также свидетельствуют об эффективности сравнительно нового метода диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц каковым является LAM-test [108, 110, 129, 130, 140, 141, 145, 180].

Мы также провели детям с подозрением на ТБ рентгенографию, а при необходимости КТ органов грудной клетки. Патологические изменения в легких не были выявлены у 6 или 14,3% ВИЧ-позитивных детей и у 16 или 38,1% - ВИЧ-негативных детей. В остальных случаях были выявлены различные инфильтративные тени на фоне усиления легочного рисунка или гиперплазия бронхопульмональных лимфатических узлов.

С целью выявления внелёгочных специфических очагов поражения всем наблюдаемым нами детям было проведено МРТ сканирование тела. В результате, не выявили очагов у 6 или 14,3% случаев у ВИЧ-позитивных детей и у 16 или 38,1% случаев у ВИЧ-негативных детей. У большинства обследованных детей из обеих групп было выявлено увеличение периферических (шейных,

подмышечных, паховых) или абдоминальных групп лимфатических узлов.

Таким образом, проведенный нами комплекс клинико-рентгенологических, иммунологических исследований и МРТ сканирования тела 84 контактных с больным активной формой ТБ детей позволил нам верифицировать диагноз различных форм ТБ у 36 из 42 ВИЧ-положительных детей или в 85,7% случаев и у 26 из 42 ВИЧ-негативных детей или в 61,9% случаев. Те или иные внелёгочные проявления заболевания были выявлены у всех больных ТБ детей, что свидетельствует о диссеминации туберкулезного процесса в организме больных детей. Туберкулиновая проба дала положительный ответ у ВИЧ-положительных детей только в 21,4% случаев, тогда как у ВИЧ-негативных детей – у более половины наблюдаемых нами детей. Проведение МРТ сканирования тела ребенка позволило нам исключить ТБ позвоночника, ТБ перикардит и ТБ костей и суставов, а у детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием позволило исключить ТБ менингит и милиарный ТБ.

Нами разработан новый диагностический алгоритм верификации диагноза ТБ у ВИЧ-серопозитивных пациентов детей с использованием в комплексе обследования МРТ, вместо КТ. При этом, несмотря на большую продолжительность сканирования всего организма для выявления внелёгочной локализации туберкулезного процесса, вследствие лимфо-гематогенной диссеминации микобактерии туберкулеза в организме два аргумента свидетельствуют о преимуществе данного алгоритма: нулевая лучевая нагрузка при МРТ в отличие от рентгенографии/КТ и значительно большая диагностическая эффективность МРТ при сравнении с рентгенографией/КТ. Данный алгоритм включает также комплексный подход применения молекулярно-генетического метода GeneXpert путём исследования как мокроты (в том числе индуцированной мокроты), так и кала ребёнка, а также нового иммунохроматографического метода LAM-test, выполняемого в моче больного ребёнка.

Согласно литературным данным, в общем, при диагностике с помощью магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), врачи оценивают следующие аспекты туберкулёза [16-19, 50, 77, 86]:

- распространенность изменений (один или множество очагов, полость, область инфильтрации и пр.);
- локализацию поражения (сегмент легких, диссеминация, системное распространение);
- тяжесть процесса (одно- или двухсторонний при локальных или диффузных изменениях);
- фазу развития заболевания (инфильтрацию, распад, обсеменение, уплотнение, рассасывание, кальцификацию);
- вид туберкулеза (первичный, вторичный, милиарный, кавернозный, опухолевый, инфильтративный и пр.).

МР-томография занимает ключевое место в раннем выявлении изменений, связанных с туберкулёзом, предоставляя детальную информацию о ходе заболевания, которую трудно получить при использовании стандартных методов обследования. Отсутствие изменений в легких на рентгеновских снимках не всегда исключает наличие инфекции. Поэтому при положительных результатах теста Манту особенно важно проводить дополнительные исследования для выявления возможных внелегочных форм туберкулёза.

МРТ играет важную роль в диагностике туберкулёза легких, так как позволяет [86, 91, 160, 164]:

- Рано диагностировать заболевание, выявляя даже мельчайшие изменения в лёгких на начальных стадиях инфекции, что критически важно для скорости выздоровления.
- Корректировать лечение, отслеживая динамику заболевания (прогресс или регресс) и эффективность терапии на основе данных визуализации.
- Оценивать результативность лечения, обнаруживая отсутствие патологических признаков туберкулёза после терапии, что не всегда

возможно при рентгенографии из-за её ограничений в выявлении мелких очагов.

Полученные нами результаты были внедрены в практику применения на базе ГУ «Детская туберкулёзная больница г. Душанбе», ГУ «Городской центр по защите населения от туберкулеза г. Душанбе» и ГУ «Областной центр по защите населения Согдийской области». В указанных учреждениях данный подход верификации диагноза ТБ у ВИЧ-положительных детей значительно повысил эффективность диагностики, которая ранее была сопряжена большими трудностями.

Трудности диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных детей отмечены также и в публикациях других исследователей [118, 123, 133, 139, 140, 160].

Таким образом, разработанный нами диагностический алгоритм верификации диагноза ТБ у детей позволил установить диагноз ко-инфекции ТБ/ВИЧ у 36 (85,7%) ВИЧ-положительных и у 26 (61,9%) ВИЧ-отрицательных детей.

Представленные нами данные значительно превышают данные, опубликованные другими исследователями [118, 123, 127, 129, 133, 139, 140, 152, 160], что доказывает высокую эффективность применения внедренного нами подхода.

Для иллюстрации сложностей, с которыми сталкиваются медицинские специалисты при диагностике туберкулёза у детей с ВИЧ-инфекцией, приведем пример из нашей практики. 3 января 2023 года в стационар Областного центра по борьбе с туберкулёзом Согдийской области Республики Таджикистан были госпитализированы девятилетние двойняшки. У одной из девочек был диагностирован «Первичный туберкулёзный комплекс слева в фазе инфильтрации, МБТ (-). Болезнь, вызванная ВИЧ», а у ее сестры - только «Болезнь, вызванная ВИЧ». Из их анамнеза: обе девочки развивались в соответствии со своим возрастом. Они не были вакцинированы БЦЖ из-за наличия противопоказаний. Аллергологический анамнез не отягощен. У обеих

девочек в анамнезе были заболевания, включая ОРВИ и ветряную оспу. Их мать инфицирована ВИЧ и находится на эффективной антиретровирусной терапии. Однако во время беременности, которая протекала с угрозой прерывания, она была вынуждена прекратить лечение из-за семейных обстоятельств. С момента рождения девочек они находились под наблюдением инфекциониста, им был поставлен диагноз 'Болезнь, вызванная ВИЧ'. В семье нет других детей. С восьмимесячного возраста обе девочки начали получать антиретровирусную терапию. Однако в лечении возникали перерывы, поскольку мать иногда прекращала давать им необходимые препараты. При оценке туберкулиновой чувствительности с использованием пробы Манту (2 ТЕ ППД-Л) у обеих пациенток зарегистрирована идентичная кожная реакция в виде папулы диаметром 12 мм. Эпидемиологический анамнез не выявил документированных контактов с больными туберкулезом, однако при обследовании матери пациенток были визуализированы фиброзно-очаговые изменения в левом легком. При этом данные о диспансерном наблюдении у фтизиатра и проведении противорецидивной терапии матери отсутствуют. На момент госпитализации общее состояние обеих пациенток расценивалось как удовлетворительное. У каждой из них наблюдались легкие симптомы интоксикации, включая избирательный аппетит и ночную потливость. Обе пациентки имели правильное телосложение, но при этом были гипотрофиками. Физические осмотры девочек не выявили отклонений от нормы, соответствующей их возрасту. По результатам проведённых анализов, включая стандартные исследования крови и мочи, а также биохимические тесты, данные показатели у обеих девочек соответствовали норме для их возрастной категории. Специализированные диагностические процедуры, такие как исследование мокроты методом GeneXpert и анализ мочи на наличие липоарабиноманнана (LAM-test), не подтвердили присутствие туберкулёза. Уровень вирусной нагрузки у обеих пациенток оказался ниже порога в 500 копий/мл, а показатели CD4+ находились в пределах нормы. Однако компьютерная томография грудной клетки одной из

девочек до начала терапии против туберкулёза выявила инфильтративные изменения в левой части лёгкого. Лёгкие обладают неравномерной воздушностью и плотно прилегают к стенкам грудной клетки. Лёгочные структуры находятся в норме, но сосудистый рисунок деформирован. Также отмечено расширение корня лёгких с левой стороны и гиперплазия лимфатических узлов в левых бронхопульмональных областях. Комплексное лучевое обследование обеих пациенток включало компьютерную томографию органов грудной клетки и магнитно-резонансную томографию на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. При КТ-исследовании второй пациентки патологических изменений не выявлено. МРТ-исследование первой пациентки, имевшей ранее верифицированный диагноз первичного туберкулезного комплекса левого легкого в фазе инфильтрации, выявило полисистемное поражение лимфатического аппарата: визуализировались увеличенные лимфатические узлы шейной, аксиллярной и паховой областей, а также два лимфатических узла правой подключичной зоны с признаками воспалительной трансформации, что послужило основанием для диагностики первичной генерализованной лимфаденопатии. У второй пациентки при МРТ-исследовании определялись двусторонние фиброзные изменения в апикальных отделах легких, на основании чего был установлен диагноз остаточных посттуберкулезных изменений в легких.

Сложность диагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией обусловлена значительным перекрытием клинической симптоматики обоих заболеваний, что существенно повышает риск несвоевременной верификации диагноза. Микробиологическое подтверждение диагноза туберкулеза у детей, несмотря на его приоритетность, достижимо лишь в ограниченном числе случаев вследствие олигобациллярности процесса и технических сложностей получения диагностического материала.

В современной клинической практике возрастает роль молекулярно-генетических методов экспресс-диагностики, в частности, технологии

GeneXpert. Особую перспективность в диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей демонстрирует инновационный метод детекции липоарабиноманнана в моче (LAM-test). Наши наблюдения указывают на возможные риски частого применения методов лучевой диагностики туберкулёза, включая КТ, особенно у ВИЧ-инфицированных детей. Мы пришли к выводу, что эти методы зачастую используются избыточно и без достаточных оснований, что может приводить к ухудшению состояния из-за дополнительной лучевой нагрузки на детский организм. Аналогичные выводы были сделаны и в других исследованиях, подтверждающих эту проблематику.

Вследствие недостаточной диагностической эффективности и дополнительной лучевой нагрузки на организм ВИЧ-инфицированного ребёнка, в нашей клинике, мы рекомендуем вместо неоднократных рентгенографических и компьютерно-томографических исследований проводить МРТ сканирование. МРТ не сопряжено с лучевой нагрузкой на организм и, с точки зрения диагностической эффективности, предоставляет более широкий спектр информации. Обоснован также комплексный подход применения молекулярно-генетического метода GeneXpert и иммунохроматографического метода LAM-test.

Таким образом, проведенные нами научные исследования по анализу данных официальной статистики по уровню заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Таджикистан составляют в среднем 50% от оценочного числа ВОЗ. Нами научно обоснован комплексный подход применения молекулярно-генетического метода GeneXpert, при котором исследуют либо мокроту, в случаях невозможности сбора мокроты индуцированную мокроту, либо кал ребёнка. Научно обосновано также применение иммунохроматографического метода LAM-test, основанного на выделении частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан из организма с мочой.

Наш многолетний опыт и наблюдения позволили нам представить заявку и получить Патент от Национального патентно-информационного центра на изобретение под названием: «Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан» (№ТJ 1550 от 07.11.2024). Разработанный нами новый метод основан на повышении эффективности диагностики и в исключении дополнительной лучевой нагрузки от проведения компьютерной томографии, обладающей иммунодепрессивным эффектом у детей с наличием иммунодефицита путём применения МРТ сканирования тела ребёнка.

Кроме того, с целью усовершенствования и внедрения нового, простого и доступного нового подхода диагностики заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц при применении МРТ путём определения плотности органов и тканей в единицах Хаунсфилда, нами подана вторая заявка на изобретение с названием: «Способ диагностики заболеваний путём оценки плотности органов и тканей в денситометрических показателях на изображениях магнитно-резонансной томографии». Известен принцип оценки компьютерной томографии (КТ) снимков, который заключается в определении плотности тканей и органов. Для детального разъяснения: в КТ используется специализированная шкала для визуальной и количественной оценки плотности тканей, известная как шкала Хаунсфилда. Эта шкала измеряет степень ослабления рентгеновских лучей при прохождении через различные структуры тела. Результаты измерений отображаются на экране томографа в виде изображений с черно-белым спектром, где каждый оттенок соответствует определенной плотности ткани. Шкала Хаунсфилда представляет собой диапазон денситометрических показателей (HU - Hounsfield Units), используемых в компьютерной томографии для измерения степени ослабления рентгеновского излучения различными анатомическими структурами организма. Этот диапазон обычно варьируется от -1024 до +1024 HU, хотя на разных аппаратах могут быть некоторые вариации. Вода имеет средний показатель в шкале Хаунсфилда, равный 0 HU.

Отрицательные значения на шкале соответствуют воздуху и жировой ткани, в то время как положительные значения относятся к мягким тканям, костям и более плотным материалам, таким как металл.

Принцип МРТ сканирования органов и тканей основан на магнитном резонансе атомов водорода и определение плотности ранее не применялся. При МРТ измерения проводятся в специализированных программах, которые называются Dicom viewer Radiant (DVR). Нами предлагается определение плотности органов и тканей в единицах Хаунсфилда и при оценке МРТ изображений на Dicom viewer Radiant.

В наших многочисленных наблюдениях при МРТ последовательности STIR, чем ярче сигнал от затыкательных пластинок и диска, тем показатель денситометрической плотности повышается. Например, при спондилодисцитах развитие остеопороза это 20-30 HU; средний показатель плотности нормальной кости в последовательности STIR составляет 50-60; начальные проявления в остром процессе спондилита составляет – 80; при формировании абсцесса – 150; в подострой стадии – 100; в стадии жировой генерации – 50 (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1); в стадии склероза – 10 HU (при условии, что повышается МРТ сигнал на T1).

В настоящее время данная заявка находится на рассмотрении Национального патентно-информационного центра на получение патента на изобретение.

## ВЫВОДЫ

1. В Республике Таджикистан среднегодовое количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди детей составляет  $103 \pm 30,5$ . Большинство ВИЧ-положительных случаев приходится на мальчиков, особенно в возрастной категории от 5 до 14 лет. Максимальное число ВИЧ-инфицированных детей выявлено в Хатлонской области ( $37,6 \pm 7,1$  случаев), на втором месте – г. Душанбе ( $22,2 \pm 9,4$  случаев), на третьем – районы республиканского подчинения ( $19,6 \pm 6,6$  случаев), на четвертом – Согдийская область ( $10,8 \pm 4,5$  случаев) и минимальное число ВИЧ-инфицированных детей выявлено в ГБАО ( $1,20 \pm 0,60$  случаев) [2-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 9-А, 10-А].
2. Эпидемиологический анализ заболеваемости туберкулезом в детской популяции выявил характерную временную динамику с двумя фазами: снижение частоты выявления в доковидный период сменилось умеренным повышением в постковидную эпоху. Гендерно-возрастное распределение демонстрирует преобладание случаев среди мальчиков 5-14 лет. В нозологической структуре доминируют внелегочные формы туберкулеза (70,0%), на долю легочных форм приходится 30%. Особую настороженность вызывает высокий удельный вес множественной лекарственной устойчивости, достигающий 11,8% случаев. Территориальный анализ заболеваемости на 100 тысяч детского населения выявляет существенные региональные различия: от максимальных показателей в ГБАО (19,1) и г. Душанбе (17,1) до минимальных значений в Согдийской области (7,22), при промежуточных показателях в РРП (13,9) и Хатлонской области [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А].
3. Сопоставительный анализ эпидемиологических данных выявляет существенное расхождение между официальной статистикой заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Таджикистан и оценочными показателями ВОЗ, при этом официальные данные составляют лишь 50% от прогнозируемых значений. Ретроспективный анализ

пятилетней динамики (2018-2022 гг.) демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению выявляемости как изолированного ТБ, так и коинфекции ТБ/ВИЧ, что позволяет предположить наличие существенного расхождения между регистрируемыми показателями и реальным уровнем заболеваемости в детской популяции [2-А, 4-А, 5-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А].

4. Разработанный алгоритм верификации диагноза ТБ у детей с симптомами заболевания среди ВИЧ-позитивных детей с применением молекулярно-генетического метода GeneXpert и иммунохроматографического метода LAM-test, основанного на выделении частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан из организма с мочой, а также МРТ сканирования тела позволил нам верифицировать диагноз различных форм ТБ в 85,7% случаях у ВИЧ-позитивных детей и в 61,9% случаях у ВИЧ-негативных детей [2-А, 4-А, 5-А, 7-А, 9-А, 10-А, 11-А].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Для эффективной диагностики ТБ у ВИЧ-серопозитивных пациентов, принимая во внимание нулевую лучевую нагрузку в отличие от рентгенографии / КТ, рекомендуется проведение МРТ сканирования ребёнка.
2. При проведении МРТ сканирования тела ребенка необходимо исключить ТБ адениты, абдоминальный ТБ, ТБ позвоночника, ТБ перикардит и ТБ костей и суставов. У детей младшего возраста (младше 5 лет) с диссеминированным и тяжелым заболеванием необходимо исключить ТБ менингит и миллиарный ТБ.
3. Обоснован также комплексный подход применения молекулярно-генетического метода GeneXpert, при котором исследуют либо мокроту, либо кал ребёнка. Образец кала собирается обычным способом, желательно во время первого ежедневного испражнения.
4. В случаях невозможности сбора мокроты, необходимо прибегнуть к тактике сбора индуцированной мокроты.
5. Обосновано также применение иммунохроматографического метода LAM-test. LAM-test основан на выделении частиц оболочки *M.tuberculosis* липоарабиноманнан из организма с мочой.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, В. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее [Текст] / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. Аксенова, В. А. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики [Текст] / В.А. Аксенова, Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Д.А. Кудлай, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
3. Аксенова, В. А. Туберкулез у детей и подростков в России [Текст] / В.А. Аксенова, Т.А. Севастьянова // Лечащий врач, январь. - 2013. - № 1. - С. 35-39.
4. Аксенова, В. А. Эпидемиология туберкулеза у детей [Текст] / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Е.М. Белиловский, Т.Н. Казыкина, Л.И. Русакова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2019. - № 1. - С.8-43.
5. Алехина, А. Г. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27538>.
6. Амирзода, А. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в Республике Таджикистан в до-в-пост-ковидные периоды [Текст] / А.А. Амирзода, Н.Дж. Джафаров, Р.М. Нуров, А.С. Раджабзода, О.И. Бобоходжаев // В мат. 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г. - 2023. - С. 4-8.
7. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков [Текст] / Л.А. Барышникова, В.А. Аксенова, Н.И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. - № 9. – С. 34-39.

8. Бобоходжаев, О. И. Инфицированность детей микобактериями туберкулёза в очагах туберкулёзной инфекции Республики Таджикистан [Текст] / О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова, С.М. Сайдалиев, Р.С. Бозорова // Вестник Авиценны. - 2021. - №23(2). - С. 235-41.
9. Бобоходжаев, О. И. Случай междисциплинарной дискуссии в диагностике экзогенного аллергического альвеолита [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Ш.К. Холова, Дж.М. Хасанов, М.М. Шарифов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2019. - №4. - Т. 9. – С. 438-442.
10. Бобоходжаев, О. И. Влияние вакцинации БЦЖ на структуру клинических форм туберкулёза у детей из очагов инфекции и из неустановленного контакта по туберкулёзу [Текст] / О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова, К.И. Пиров // Вестник Авиценны. - 2018. - №2-3. - Т. 20. - С. 281-286.
11. Бобоходжаев, О. И. Современные пути выявления и методы диагностики туберкулёза лёгких [Текст] / О.И. Бобоходжаев, Ф.О. Мирзоева, А. Ахмедов // Вестник Института последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2017. - №1. - С.91-96.
12. Богородская, Е. М. Экономическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е.М. Богородская, А.И. Мазус, М.В. Сеницын, С.В. Краснова, Е.Л. Голохвастова, Е.М. Белиловский, Л.Б. Аюшеева, Е.В. Цыганова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 4-15.
13. Боровицкий, В. С. Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.С. Боровицкий, М.В. Сеницын // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 28-34.
14. Бородулина, Е. А. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулёзной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е.А. Бородулина, Д.А. Кудлай, А.Н. Кузнецова, Е.П. Гладунова, Е.В. Калашникова // Иммунология. – 2021. – Т. 42. - № 4. – С. 395-402.

15. Воронин, Е. Е. Дети с ВИЧ-инфекцией — особая группа пациентов [Текст] / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева, К. Муссини // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. - № 3. - С. 71–75.
16. Гаврилов, П. В. Диагностические возможности лучевых методов в выявлении внутригрудных лимфатических узлов при туберкулезе легких [Текст] / П.В. Гаврилов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: докл. науч. - практ. конф. - М., - 2009. - С. 26-27.
17. Гаврилов, П. В. Дифференциальная диагностика характера лимфаденопатии при туберкулезе органов дыхания [Текст] / П.В. Гаврилов, В.Е. Савелло // Материалы Невского радиологического форума. - СПб., - 2009. - С. 137-138.
18. Гаврилов, П. В. КТ-семиотика изменений в лимфатических узлах при туберкулезе легких [Текст] / П.В. Гаврилов, В.Е. Савелло, Н.М. Блюм // Материалы Невского радиологического форума. - СПб., - 2009. - С. 139-140.
19. Гаврилов, П. В. СКТ в дифференциальной диагностике характера изменений во внутригрудных лимфоузлах при туберкулезе органов дыхания [Текст] / П.В. Гаврилов, В.Е. Савелло // Вестник Рос. воен.-мед. академии. - 2009. - №1(25). - С. 419-420.
20. Галкин, Б. В. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения [Текст] / Б.В. Галкин, Ж.В. Еленкина, Н.А. Елифанцева // М.: РИО ЦНИИОИЗ. - 2017. - 52 с.
21. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г., №2203-р. - 2016. -18 с.
22. Гринберг, Л. М. Проблема диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и коинфекции ВИЧ/туберкулез [Текст] / Л.М. Гринберг Р.Б. Бердников, Д.Л. Кондрашов // Научные ведомости: серия медицина. - 2013. - №4. – С. 15-19.

23. Давлатов, Х. Б. Некоторые показатели физического развития детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / Х.Б. Давлатов, А.В. Вохидов, М.С. Талабов // Здоровоохранение Таджикистана. -2018. - №4. - С. 156-157.
24. Давлатов, Х. Б. Характеристика клинического течения бронхолегочной патологии ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / Х.Б. Давлатов, А.В. Вохидов, Р.М. Нуров, Р.М. Абдурахимов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2019. - №2. - С.26-31.
25. Давлатов, Х. Б. Особенности неонатальной адаптации детей от ВИЧ-инфицированных матерей [Текст] / Х.Б. Давлатов, А.В. Вохидов // Здоровоохранение Таджикистана. - 2020. - №4. - С. 57-58.
26. Давлатов, Х. Б. Оценка состояния здоровья детей при вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции. - Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.08 – Педиатрия. - Душанбе. - 2021. - 144 с.
27. Дастурамали таълимӣ оиди таъхис ва таъобати кӯдакони гирифтори бемории сил дар Ҷумҳурии Тоҷикистон // Душанбе, - 2016. -183 с. Бо фармоиши ВТҲИАҶТ тасдиқ гардидааст.-№128 аз 21.01.2016. [тадж.].
28. Денисенко, В. Б. Совершенствование антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян // Детские инфекции. -2018. - Т.17. - №2. - С. 34–39.
29. Дроздов, А. А. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ (обзор литературы) [Текст] / А.А. Дроздов, В.М. Черемисин, И.Г. Камышанская, А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, И.П. Федуняк, О.И. Федуняк, М.Н. Артемьева // Вестник Санкт-Петербургского университета: Медицина. - 2018. - Т. 13. - Вып. 4. - С. 403–418.
30. Еременко, Е. П. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулеза [Текст] / Е.П. Еременко, Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 1. – С. 18-21.

31. Загдын, З. М. Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании [Текст] / З.М. Загдын, Т.И. Данилова, Н.Ю. Ковалев, А.Ю. Ковеленов, Н.А. Беляков, А. Румман, Р. Румман, А. Садехи // Медицинский альянс. - 2016. - № 3. - С. 42–50.
32. Закирова, К. А. Распространенность туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных по Республике Таджикистан [Текст] / К.А. Закирова // Вестник ИПОвСЗ РТ. – Материалы конференции. -2011. - №1. - С. 23-26.
33. Закирова, К. А. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / К.А. Закирова, Р.У. Махмудова, П.У. Махмудова // Вестник ИПОвСЗ РТ. Материалы конференции. – 2011. - №1. - С. 23-26.
34. Зверева, Е. В. Особенности проявления эпидемического процесса по туберкулезу в Республике Адыгея за 2010-2015 гг. [Текст] / Е.В. Зверева, Ю.В. Ряполова // 71-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России – Ростов н/Д: изд-во РостГМУ, - 2017. – С. 89-90.
35. Зимина, В. Н. Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя, И.А. Васильева // Москва: «ГЭОТАР-Медиа», - 2015. - 231 с.
36. Кадырова, Д. А. Роль и задачи службы первичной медико-санитарной помощи в связи с гендерно-возрастными особенностями ВИЧ инфекции в Таджикистане [Текст] / Д.А. Кадырова, С.С. Каримов, Н.А. Абдухамедов // Вестник Авиценны. - 2019. - № 2. - С. 258-262
37. Каминский, Г. Д. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез [Текст] / Г.Д. Каминский, Д.А. Кудлай, А.Е. Панова, Л.Е. Паролина, А.Б. Перегудова // Практическое руководство. – М., - 2020. – 152 с.
38. Каримов, С.С. Лечение ВИЧ в Таджикистане и задачи в связи с Глобальной стратегией 90-90-90 [Текст] / С.С. Каримов, Н.А. Абдухамедов, М.М. Рузиев,

Д.С. Сайбурхонов, З.А. Нурляминова, Т.П. Маджитова // Журнал инфектологии. - 2015. - №7. - С. 43.

39. Киёмиддинов, Х. Х. Распространённость инфицирования микобактерией туберкулёза среди детей г. Душанбе Республики Таджикистан [Текст] / Х.Х. Киёмиддинов, Г.М. Нурова, Х.М. Хафизов, М.У. Бобоев // В мат. 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г. - ISBN 978-99985-38-40-5, - 2023. - С. 31-34.

40. Клевно, Н. И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика) / Н.И. Клевно // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., - 2015. – 48 с.

41. Клинический протокол по элиминации передачи ВИЧ от матери ребёнку (ЭПМР) в Республике Таджикистан (приказ МЗ и СЗН №152 от 09.03.2017г). – 2017. – 32 с.

42. Корж, Е. В. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз [Текст] / Е.В. Корж, Н.А. Подчос // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. - № 9. – С. 5-10.

43. Кравченко, И. А. Заболеваемость детей дошкольного возраста, по данным выборочного исследования [Текст] / И.А. Кравченко // Детская больница. - 2013. -№2(52). - С. 6-8.

44. Кудлай, Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции [Текст] / Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. - № 8. – С. 63-74.

45. Кудлай, Д. А. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные

- метаанализа) [Текст] / Д.А. Кудлай, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. - № 3. – С. 121-129.
46. Кукурика, А. В. ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулез у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы [Текст] / А.В. Кукурика, Е.И. Юровская, О.В. Сердюк // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. - № 7. – С. 48-54.
47. Ладная, Н. Н. Вертикальная передача ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 1987–2006 гг. [Текст] / Н.Н. Ладная, Н.В. Козырина, В.В. Покровский, Е.В. Соколова, Е.А. Складная, О.А. Козырев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 3. – С. 24-28.
48. Латышева, И. Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008–2017 годах [Текст] / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Информационный бюллетень. - 2018. - 44 с.
49. Мавлянова, Н. Т. Поражение полости рта у ВИЧ-инфицированных [Текст] / Н.Т. Мавлянова, Ж.А. Ризаев, Л.Э. Хасанова // Проблемы биологии и медицины. – 2020. - №2 (118). - С. 184-189.
50. Магонов, Е. П. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение [Текст] / Е.П. Магонов, Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - Т. 6. - № 3. - С. 73–77.
51. Манина, В. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: Эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики [Текст] / В.В. Манина, А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Том 9. - № 4. - С. 7-16.
52. Махмудова, П. У. Особенности клинического течения множественно лекарственно устойчивых форм туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / П.У. Махмудова, К.А. Закирова // Материалы ежегодной XXVII научно-практической конференции «Современные достижения медицинской науки и

образования за годы независимости». Приложения к журналу «Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения». – 2021. – С. 81-82.

53. Махмудова, П. У. Частота распространенности лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулёза у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ [Текст] / П.У. Махмудова, Р.У. Махмудова, К.А. Закирова // Актуальные проблемы туберкулёза. Материалы V11 межрегиональной научно-практической с международным участием 15.03. 2019. - г. Тверь, РФ. - 2019. - С. 93-98.

54. Махмудова, П. У. Клиническое течение и лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза у больных с сочетанной ТБ/ВИЧ инфекции [Текст] / П.У. Махмудова // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. - 2018. - №2. - С. 34-38.

55. Махмудова, Р. У. ВИЧ-инфекция как фактор риска туберкулеза [Текст] / П.У. Махмудова // Здравоохранение Таджикистана. – 2021. - №4. - С.44-48.

56. Мирзоев, А. С. ВИЧ-инфекция в Республике Таджикистан (эпидемиологическая характеристика): автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / А.С. Мирзоев – Москва. - 2007. – 25 с.

57. Михайлова, Ю. В. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях [Текст] / Ю.В. Михайлова, О.Б. Нечаева, И.Б. Шикина, А.Ю. Михайлов // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. - № 6. – С. 8-14.

58. Мишина, А. В. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией [Текст] / А.В. Мишина, В.Ю. Мишин, А.Л. Собкин, О.А. Осадчая // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. - № 12. – С. 68-70.

59. Мордык, А. В. Особенности течения туберкулеза у детей раннего возраста / А.В. Мордык, Е.А. Циганкова, А.А. Турица // Уральский медицинский журнал, ноябрь. – 2013. - №8 (113). - С. 65-69.

60. Мотанова, Л. Н. Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Л. Н. Мотанова, М.С. Грабовская, И.В. Фольц // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. - № 10. – С. 46-51.
61. Мякишева, Т. В. Туберкулезные менингиты у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов [Текст] / Т.В. Мякишева, И.С. Лапшина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100. - № 6. – С. 38-44.
62. Науменко, С. А. Эффективность медико-социального сопровождения ВИЧ-инфицированных детей в условиях Социально-реабилитационного центра [Текст] / С.А. Науменко, Л.А. Даниленко, В.М. Середа // Медицина: теория и практика. - 2019. - №4. - С.386.
63. Нечаева, О. Б. Туберкулез у детей России [Текст] / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98. - № 11. – С. 12-20.
64. Нечаева, О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России [Текст] / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. - № 11. – С. 7-17.
65. Нуров, Р. М. ВИЧ-инфекция в системе пенитенциарных учреждений: диагностика, клиника, лечение и профилактика: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Р.М. Нуров // Санкт-Петербург. - 2014. – 39 с.
66. Отчёт ГУ «Республиканский центр по защите населения от туберкулеза». - 2022. – 32 с.
67. Пирмахмадзода, Б. П. Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе [Текст] / Б.П. Пирмахмадзода, З.Х. Тиллоева, Х.С. Шарифзода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. - Том 99. - № 2. - С. 40-44.
68. Пиров, К. И. Влияния вакцинации БЦЖ на структуру клинических форм туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции [Текст] / К.И. Пиров, У.Ю. Сироджидинова, О.И. Бобоходжаев, Д.М. Косимова // Вестник Авиценны. -2018. – Т. 20. - №2-3. – С. 281-286.

69. Пиров, К. И. Выявление инфицированных и больных ТБ детей из очагов ТБ инфекции и здорового окружения [Текст] / К.И. Пиров, У.Ю. Сироджидинова, О.И. Бобоходжаев, // Симург: научно-медицинский журнал. - 2019. - №3. - С. 33-36.
70. Пиров, К. И. Причины развития тяжёлых форм ТБ у детей в Республике Таджикистан [Текст] / К.И. Пиров // Вестник ЦНИИТ: Москва. - 2019. - №1. – С. 154-155.
71. Поваляева, Л. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в пульмонологическом стационаре [Текст] / Л.В. Поваляева, Д.А. Кудлай, В.И. Вдоушкина // Главный врач юга России. – 2019. – № 4. – С. 14-15.
72. Покровский, В. В. Лекции по ВИЧ-инфекции [Текст] / В.В. Покровский // М.:«ГЭОТАР-Медиа». - 2018. - 847 с.
73. Потапов, С. Н. Ко-инфекция ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита с (клинико-морфологическое наблюдение) [Текст] / С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, Д.И. Галата // Экспериментальная и клиническая медицина: Харьков. – 2017. - № 1 (74). - С. 31-37.
74. Привалихина, А. В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности морфологической картины у пациентов, не получающих противовирусную терапию: причины смерти [Текст] / А.В. Привалихина, П.С. Спицын, Д.О. Архипов, В.С. Рутковский, Д.Ю. Винжега // 2017. - Сайт доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2016/6/25987.pdf>.
75. Рузиев, М. М. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан [Текст] / М.М. Рузиев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8. - № 4. - С. 55–59.
76. Русев, И. Т. Сравнительная эпидемиологическая и социально-демографическая характеристика туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди военнослужащих ВС РФ и армии США [Текст] / И.Т. Русев, А.А. Кузин, К.В. Жданов // Мат. VI Всерос. междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. Краснодар. - 2019. - С. 186–187.

77. Савелло, В. Е. Возможности МСКТ в визуализации внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с туберкулезом органов дыхания [Текст] / В.Е. Савелло, П.В. Гаврилов, Ю.В. Кириллов // Вестник Рос. воен.-мед. академии. - 2009. - №1(25). - С. 420.
78. Севостьянова, Т. А. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе [Текст] / Т.А. Севостьянова, В.А. Аксенова, Е.М. Белиловский // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. - № 6. – С. 20-24.
79. Сиджотхонов, А. А. Эпидемиологический надзор за туберкулезом в г. Душанбе: пути совершенствования [Текст] / А.А. Сиджотхонов, З.Х. Тиллоева, Н.Дж. Джафаров, А.А. Амирзода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100. - № 3. – С. 33-38.
80. Сироджиддинова, У. Ю. Факторы риска, влияющие на туберкулёзный процесс у детей из очагов инфекции [Текст] / У.Ю. Сироджиддинова, К.И. Пиров, О.И. Бобоходжаев, А.С. Раджабзода, А.А. Нематов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. - №8. - С. 101-103.
81. Сироджиддинова, У. Ю. Анализ ситуации по туберкулёзу в Республике Таджикистан [Текст] / У.Ю. Сироджиддинова, О.И. Бобоходжаев, З.Ш. Дустматова, Ф.О. Мирзоева, К.И. Пиров // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. - №2. - С. 39-40.
82. Скорняков, С. Н. Туберкулез и ВИЧ: Особенности клинического течения спондилита у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Н. Скорняков, Л.А. Мамаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. - №3(16). - С. 151-160.
83. Старшинова, А. А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей [Текст] / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, М.В. Павлова, О.А. Якунова // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 8. - С. 40–43.
84. Старшинова, А. А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей [Текст] / А.А.

- Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгальок // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 5. - С. 170–171.
85. Тилляшайхов, М. И. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ-и/туберкулез [Текст] / М.И. Тилляшайхов, В.Г. Белоцерковец, Н.Н. Парпиева // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №5. - С. 185-193.
86. Трофимова, Т. Н. Радиология и ВИЧ-инфекция [Текст] / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Рассохин // СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. - 2017. - 352 с.
87. Трофимова, Т. Н. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии [Текст] / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин, О.В. Азовцева, Н.А. Беляков // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. - №3. - С.60-66.
88. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей по ТБ, используемых в Российской Федерации. - 2011. - С. 223.
89. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия, 2013). - Копенгаген, - 2013. - 52 с.
90. Умирзаков, З. Взаимовлияние туберкулёза и ВИЧ-инфекции при коморбидном течении [Текст] / З. Умирзаков, Х. Халдарова, С. Умиров, Т. Юлдашев // Журнал вестник врача. – 2021. - № 1(4). - С. 78–83.
91. Федоренко, Е. В. Применение специализированных протоколов компенсации двигательных артефактов при среднепольной магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е.В. Федоренко, П.Е. Луценко, В.А. Архангельский, Е.М. Казакова, Т.А. Шелковникова, В.Ю. Усов // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. - № 3. – С. 43-49.
92. Худойкулова, Г. К. Поражения слизистой полости рта у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / Г.К. Худойкулова, Ж.А. Ризаев, А.М. Хайдаров // Материалы научно-практической конференции «Актуальные

вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку», Санкт-Петербург. - 2015. – С. 289-290

93. Цой, В. Н. Эффективность и приверженность к терапии ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан [Текст] / В.Н. Цой, Э.Р. Рахманов, Т.М. Шарипов, К.М. Бухориев // Вестник Авиценны. - 2017. - №19. - С.98-102.

94. Цыбикова, Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в России: статистика и взаимосвязи [Текст] / Э.Б. Цыбикова, В.В. Пунга, Л.И. Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. - № 12. – С. 9-17.

95. Шамуратова, Л. Ф. Особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса [Текст] / Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, А.И. Мазус, Е.В. Цыганова, Е.М. Серебряков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. - № 2. – С. 21-28.

96. Шарипов, Б. П. Современные методы диагностики туберкулезного менингита среди детского населения [Текст] / Б.П. Шарипов, Дж. М. Юсупджанова У.Ю. Сироджидинова Д.М. Иброхимова // Вестник Авиценны. 2018. - Том 20. - №2-3. - С. 305-308.

97. Шарипов, Б. П. Эффективность диагностики туберкулёза среди детского населения [Текст] / Б. Шарипов, Дж. Юсупджанова, Д. Меликов, А. Исломов // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20. - № 2-3. - С. 309-313.

98. Яковлева, О. А. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с преждевременными родами [Текст] / О.А. Яковлева, Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина, Я.В. Тихоненко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 72. - № 1. – С. 67-71.

99. Abdullahi, O. A. Mortality during treatment for tuberculosis; a review of surveillance data in a rural county in Kenya [Text] / O.A. Abdullahi, M.M. Ngari, D. Sanga, G. Katana, A. Willetts // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. - № 7. – P. 0219191.

100. Ahmad, N. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [Text] / N.

Ahmad, S.D. Ahuja, O.W. Akkerman // *Lancet*. -2018. - № 392(10150). – P. 821-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215381>.

101. Aketi, L. Childhood tuberculosis in a sub-saharan tertiary facility: epidemiology and factors associated with treatment outcome [Text] / L. Aketi, Z. Kashongwe, C. Kinsiona // *PLoS One*. - 2016. - № 11(4). doi: 10.1371/journal.pone.0153914.e0153914.

102. Alavi, S. M. Prevalence and treatment outcome of pulmonary and extrapulmonary pediatric tuberculosis in southwestern Iran [Text] / S.M. Alavi, S. Salmanzadeh, P. Bakhtiyariniya, A. Albagi, F. Hemmatnia, L. Alavi // *Caspian Journal of Internal Medicine*. -2015. - №6(4). – P. 213–219.

103. Alipanah, N. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies [Text] / N. Alipanah, L. Jarlsberg, C. Miller // *PLoS Med*. -2018. - № 15(7): e1002595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29969463>.

104. Arend, S.A. Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection [Text] / S.A. Arend, W.P. Franken, H. Aggerbeck // *Tuberculosis*. -2008. - V. 88. - P. 249–261.

105. Auguste, P. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / P. Auguste, A. Tsertsvadze, J. Pink // *BMC Infect Dis*. -2021. - № 17(1). - P. 200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274215>.

106. Awaluddin, S. M. Characteristics of pediatric patients with tuberculosis and associated determinants of treatment success in Malaysia using the MyTB version 2.1 database over five years [Text] / S.M. Awaluddin, N. Ismail, Y. Zakaria // *BMC Public Health*. – 2020. - № 20(1). - doi: 10.1186/s12889-020-10005-y.

107. Belknap, R. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial [Text] / R.

Belknap, D. Holland, P.J. Feng // *Ann Intern Med.* -2017. - № 167(10). – P. 689-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114781>.

108. Bjerrum, S. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV [Text] / S. Bjerrum, I. Schiller, N. Dendukuri, M. Kohli, R.R. Nathavitharana, A.A. Zwerling, C.M. Denkinger // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. - Oct 21.- № 10(10): CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.

109. Borisov, A. S. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection [Text] / A.S. Borisov, S. Bamrah Morris, G.J. Njie // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* -2018. - № 67(25). – P. 723-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953429>.

110. Broger, T. Tuberculosis test results using fresh versus biobanked urine samples with FujiLAM / T. Broger, M. Moyoyeta, A.D. Kerkhoff, C.M. Denkinger, E. Moreau // *The Lancet: Infectious Diseases.* -2020. - № 20(1). – P. 22-23. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30684-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30684-X/fulltext).

111. Browne, S. H. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial [Text] / S.H. Browne, A. Umlauf, A.J. Tucker // *PLoS Med.* – 2019. - № 16(10): e1002891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31584944>.

112. Buck, W. C. Integrated TB and HIV care for Mozambican children: temporal trends, site-level determinants of performance, and recommendations for improved TB preventive treatment [Text] / W.C. Buck, H. Nguyen, M. Siapka // *AIDS Res Ther.* – 2021. - № 18. – P. 3. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00325-9>.

113. Campbell, J. R. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis [Text] / J.R. Campbell, N. Winters, D. Menzies // *BMJ.* - 2020. - № 368: m549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32156698>.

114. Centers for Disease Control and Prevention. Implementing an Electronic Directly Observed Therapy (eDOT) Program: A Toolkit for Tuberculosis (TB)

- Programs. - 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/guidestoolkits/tbedottoolkit.htm>.
115. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. - 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/default.htm>.
116. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, - 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2019/default.htm>.
117. Cerrone, M. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide [Text] / M. Cerrone, O. Alfarisi, M. Neary // J. Antimicrob. Chemother. -2019. - № 74(6). – P. 1670-1678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30815689>.
118. Chan, C. K. Risk factors associated with 1-year mortality among patients with HIV-associated tuberculosis in areas with intermediate tuberculosis burden and low HIV prevalence [Text] / C.K. Chan, K.H. Wong, M.P. Lee, K.C. Chan, C.C. Leung, E.C. Leung // Hong Kong Med. J. – 2018. - vol. 24. - № 5. – P. 473-483.
119. Chang, C. W. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature [Text] / C.W. Chang // Paediatr Int Child Health. -2018. - № 38(3). – P. 216-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421876>.
120. Conradie, F. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis [Text] / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane // N. Engl. J. Med. -2020. - № 382(10). – P. 893-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130813>.
121. Conradie, F. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid [Text] / F. Conradie, D. Everitt, M. Olugbosi // Type Presented at 11th IAS Conference on HIV Science; July 21, -2021, Year; Berline, Germany. - Available at: [https://theprogramme.ias2021.org/PAGMaterial/PPT/3261\\_4845/ZeNix\\_July\\_2021\\_IAS\\_Final.pdf](https://theprogramme.ias2021.org/PAGMaterial/PPT/3261_4845/ZeNix_July_2021_IAS_Final.pdf).

122. Custodio, J. M. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin [Text] / J.M. Custodio, S.K. West, S. Collins // Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; - 2018. Boston, MA. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/pharmacokinetics-bictegravir-administered-twice-daily-combination-rifampin>.
123. Demitto, F. O. Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil [Text] / F.O. Demitto, C.A.S. Schmaltz, F.M. Sant'Anna, M.B. Arriaga, B.B. Andrade, V.C. Rolla // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. 0217014.
124. Dennis, E. M. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death [Text] / E.M. Dennis, Y. Hao, M. Tamambang, T.N. Roshan, K.J. Gatlin, H. Bghigh // PLoS One. – 2018. – Vol. 133. – P. 111.
125. Dian, S. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase II dose-finding study to evaluate high-dose rifampin for tuberculous meningitis [Text] / S. Dian, V. Yunivita, A.R. Ganiem // Antimicrob Agents Chemother. – 2018. - № 62(12). - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224533>.
126. Dooley, K. E. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial [Text] / K.E. Dooley, R. Kaplan, N. Mwelase // Clin Infect Dis. -2020. - № 70(4). – P. 549-556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30918967>.
127. Dooley, K. E. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial [Text] / K.E. Dooley, R. Kaplan, N. Mwelase // Lancet HIV. -2020. - № 7(6): e401-e409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240629>.
128. Dorman, S. E. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis [Text] / S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova // N. Engl. J. Med.

– 2021. - № 384(18). – P. 1705-1718. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951360/>.

129. Drain, P. K. Rapid urine LAM testing improves diagnosis of expectorated smear-negative pulmonary tuberculosis in an HIV-endemic region [Text] / P.K. Drain, L. Gounder, F. Sahid, M.Y.S. Moosa // *Sci Rep.* – 2016. – 6. – P. 19992. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep19992> PMID: 26865526.

130. Drain, P. K. Clinic-based urinary lipoarabinomannan as a biomarker of clinical disease severity and mortality among antiretroviral therapy-naive human immunodeficiency virus-infected adults in South Africa [Text] / P.K. Drain, E. Losina, S.M. Coleman, J. Giddy, D. Ross, J.N. Katz // *Open Forum Infect Dis.* – 2017. - № 4. – P. ofx167. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx167> PMID: 28979922.

131. Forbes, B. A. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria [Text] / B.A. Forbes, G.S. Hall, M.B. Miller // *Clin Microbiol Rev.* - 2018. Available at: <https://cmr.asm.org/content/cmr/31/2/e00038-17.full.pdf>.

132. Fregonese, F. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [Text] / F. Fregonese, S.D. Ahuja, O.W. Akkerman // *Lancet Respir Med.* – 2018. - № 6(4). – P. 265-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595509>.

133. Gamboa-Acuna, B. Factors associated to survival in patients with HIV-TB in the Department of Infectious Diseases of the Arzobispo Loayza National Hospital, Peru, since 2004 to 2012 [Text] / B. Gamboa-Acuna, R. Guillen-Zambrano, G. Lizzetti-Mendoza, A. Soto, A. Lucchetti-Rodriguez // *Rev. Chilena Infectol.* – 2018. – Vol. 35. - № 1. – P. 41-48.

134. Gayoso, R. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012 [Text] / R. Gayoso, M. Dalcolmo, J.U. Braga, D. Barreira // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 22. - № 4. – P. 305-310.

135. Global Plan to End TB 2023-2030. Geneva: World Health Organization. - 2022. -70 p.

136. Gopalan, N. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV: a randomized clinical trial [Text] / N. Gopalan, R.K. Santhanakrishnan, A.N. Palaniappan // JAMA Intern Med. – 2018. - № 178(4). – P. 485-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507938>.
137. Guidance for national strategic planning for tuberculosis. Geneva: World Health Organization. - 2022. -70 p.
138. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV // CDC. - 2022. - 558 p.
139. Gupta, A. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women [Text] / A. Gupta, G. Montepiedra, L. Aaron, G. Theron // N. Engl. J. Med. – 2019. - № 381. – P. 333-1346. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1813060>.
140. Gupta-Wright, A. Risk score for predicting mortality including urine lipoarabinomannan detection in hospital inpatients with HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: Derivation and external validation cohort study [Text] / Gupta-A. Wright, E.L. Corbett, D. Wilson, J.J. van Oosterhout, K. Dheda, H. Huerga, J. Peter, M. Bonnet, M. Alufandika-Moyo, D. Grint // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16. - № 4. – P. 1002776.
141. Gupta-Wright, A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Gupta-Wright, J.A. Peters, C. Flach, S.D. Lawn // BMC Med. – 2016. -№ 14. – P. 53. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0603-9> PMID: 27007773.
142. Frank, M. Long-term follow-up reveals high posttreatment mortality rate among patients with extensively drug-resistant tuberculosis in the country of Georgia [Text] / M. Frank, N. Adamashvili, N. Lomtadze, E. Kokhreidze, Z. Avaliani, R.R. Kempker, H.M. Blumberg // Open Forum Infect. Dis. – 2019. – Vol. 6. - № 4. – P. ofz152.

143. Hamada, Y. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review [Text] / Y. Hamada, N. Ford, K. Schenkel, H. Getahun // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. - № 22(12). – P. 1422–8.
144. Hirsch-Moverman, Y. Improving child tuberculosis contact identification and screening in Lesotho: results from a mixed-methods cluster-randomized implementation science study [Text] / Y. Hirsch-Moverman, A.A. Howard, J. E. Mantell // *PLoS One.* – 2021. -№ 16(5). - doi: 10.1371/journal.pone.0248516.e0248516.
145. Huerga, H. Incremental yield of including determine-TB LAM assay in diagnostic algorithms for hospitalized and ambulatory HIV-positive patients in Kenya [Text] / H. Huerga, G. Ferlazzo, P. Bevilacqua, B. Kirubi, E. Ardizzoni, S. Wanjala // *PLoS ONE.* – 2017. - № 12(1): e0170976. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170976> PMID: 28125693.
146. Imperial, M. Z. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis [Text] / M.Z. Imperial, P. Nahid, P.P.J. Phillips // *Nat. Med.* – 2018. - № 24(11). – P. 1708-1715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30397355>.
147. Kebede, Z. T. Childhood tuberculosis: management and treatment outcomes among children in Northwest Ethiopia: a cross-sectional study [Text] / Z.T. Kebede, B.W. Taye, Y.H. Matebe // *The Pan African Medical Journal.* – 2017. - № 27. - P. 25. doi: 10.11604/pamj.2017.27.25.10120.
148. Kendall, M. A. Safety and pharmacokinetics of double-dose lopinavir/ritonavir + rifampin versus lopinavir/ritonavir + daily rifabutin for treatment of human immunodeficiency virus-tuberculosis coinfection [Text] / M.A. Kendall, U. Lalloo, C.V. Fletcher // *Clin Infect Dis.* – 2021. - № 73(4). – P. 706-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34398956>.
149. Kohli, M. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance [Text] / M. Kohli, I. Schiller, N. Dendukuri, K. Dheda, C.M.

- Denkinger, S.G. Schumacher, K.R. Steingart // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. - Aug 27. - № 8(8): CD012768. doi: 10.1002/14651858.CD012768.
150. Lewinsohn, D. M. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children [Text] / D.M. Lewinsohn, M.K. Leonard, P.A. LoBue // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. - № 64(2). – P. 111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052967>.
151. Loveday, M. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa [Text] / M. Loveday, J. Hughes, B. Sunkari // *Clinical Infectious Diseases.* – 2020. - № 72(7). – P. 1158-1168. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/72/7/1158/5788430>.
152. Management of TB in children living with HIV [Text] / In: *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children.* 2nd edition. - WHO. - 2014. - Chapter 6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
153. Martinez, L. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis [Text] / L. Martinez, O. Cords, C.R. Horsburgh, J.R. Andrews // *Lancet.* – 2020. - № 395(10228). – P. 973–984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.
154. Mathad, J. S. Pharmacokinetics and Safety of Three Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women [Text] / J.S. Mathad, R. Savic, P. Britto // *Clin Infect Dis.* - 2021. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34323955>.
155. Meintjes, G. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS [Text] / G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal // *N. Engl. J. Med.* - 2018. - № 379(20). – P. 1915-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30428290>.
156. Menzies, D. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults [Text] / D. Menzies, M. Adjobimey, R. Ruslami // *N. Engl. J.*

Med. – 2018. - № 379(5). – P. 440-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067931>.

157. Miele, K. Tuberculosis in pregnancy [Text] / K. Miele, S. Bamrah Morris, N.K. Tepper // *Obstet. Gynecol.* – 2020. - № 135(6). – P. 1444-1453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459437>.

158. Mirutse, G. Epidemiology of childhood tuberculosis and factors associated with unsuccessful treatment outcomes in Tigray, Ethiopia: a ten-year retrospective cross sectional study [Text] / G. Mirutse, M. Fang, A.B. Kahsay, X. Ma // *BMC Public Health.* – 2019. - № 19(1). – P. 1367. - doi: 10.1186/s12889-019-7732-y.

159. Moro, R. N. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. the PREVENT TB and the iAdhere Trials [Text] / R.N. Moro, N.A. Scott, A. Vernon // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. - № 15(5). – P. 570-580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393655>.

160. Mukoka, M. Utility of Xpert MTB/RIF Ultra and digital chest radiography for the diagnosis and treatment of TB in people living with HIV: a randomised controlled trial (XACT-TB) [Text] / M. Mukoka, H.H. Twabi, C. Msefula, R. Semphere, G. Ndhlovu // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2023. - Jan 3. - № 117(1). – P. 28-37. doi: 10.1093/trstmh/trac079.

161. Nahid, P. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis [Text] / P. Nahid, S.E. Dorman, N. Alipanah // *Clin Infect Dis.* -2016. - № 63(7). – P. e147-e195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516382>.

162. Nahid, P. Treatment of drug-resistant tuberculosis an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline [Text] / P. Nahid, S.R. Mase, G.B. Migliori // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. - № 200(10). Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/ref/10.1164/rccm.201909-1874ST>.

163. Naidoo, K. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection [Text] / K. Naidoo, N. Yende-Zuma, S. Augustine // *Infect. Dis. Poverty.* – 2018. – Vol. 7. - № 1. – P. 35.
164. Nakiyingi, L. Chest X-ray interpretation does not complement Xpert MTB/RIF in diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis among TB-HIV co-infected adults in a resource-limited setting [Text] / L. Nakiyingi, J.M. Bwanika, W. Ssengooba, F. Mubiru, D. Nakanjako, M.L. Joloba, H. Mayanja-Kizza, Y.C. Manabe // *BMC Infect. Dis.* – 2021. - Jan 13. -№ 21(1). – P. 63. doi: 10.1186/s12879-020-05752-7.
165. Nanzaluka, F. H. Factors associated with unfavourable tuberculosis treatment outcomes in Lusaka, Zambia, 2015: a secondary analysis of routine surveillance data [Text] / F.H. Nanzaluka, S. Chibuye, C.C. Kasapo, N. Langa, S. Nyimbili, G. Moonga , N. Kapata // *Pan. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 32. – P. 159.
166. Ngongondo, M. Hepatotoxicity during isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy in people living with HIV with severe immunosuppression: a secondary analysis of a multi-country open-label randomized controlled clinical trial [Text] / M. Ngongondo, S. Miyahara, M.D. Hughes // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* -2018. - № 8(1). – P. 54-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406428>.
167. Nunn, A. J. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis [Text] / A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith // *N. Engl. J. Med.* - 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865791>.
168. Ogbudebe, C. L. Childhood tuberculosis in Nigeria: disease presentation and treatment outcomes [Text] / C.L. Ogbudebe, V. Adepoju, C. Ekerete-Udofia // *Health Services Insights.* – 2018. - № 11. – P. 117863291875749–1178632918757490. doi: 10.1177/1178632918757490.
169. Ohene, S. -A. Childhood tuberculosis and treatment outcomes in Accra: a retrospective analysis [Text] / S.-A. Ohene, S. Fordah, P. Dela Boni // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. - № 19(1). – P. 749. doi: 10.1186/s12879-019-4392-6.

170. Onyango, D. O. Epidemiology of pediatric tuberculosis in Kenya and risk factors for mortality during treatment: a national retrospective cohort study [Text] / D.O. Onyango, C.M. Yuen, E. Masini, M.W. Borgdorff // *The Journal of Pediatrics*. – 2018. - № 201. – P. 115–121. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.017.
171. Pettit, A. C. Optimal testing choice and diagnostic strategies for latent tuberculosis infection among U.S.-born people living with HIV [Text] / A.C. Pettit, J.E. Stout, R. Belknap // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. - № ciaa1135. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1135/5881730>.
172. Podany, A. T. Nevirapine pharmacokinetics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for TB prevention [Text] / A.T. Podany, J. Leon-Cruz, J. Hakim // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. - № 76(3). – P. 718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33241266>.
173. Rahman, S. M. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in stool samples of adults with pulmonary tuberculosis [Text] / S.M. Rahman, U.T. Maliha, S. Ahmed // *PLoS One*. - 2018. - № 13(9). – P. e0203063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212505>.
174. Reaves, E. J. Latent tuberculous infection testing among HIV-infected persons in clinical care, United States, 2010-2012 [Text] / E.J. Reaves, N.S. Shah, A.M. France // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - № 21(10). – P. 1118-1126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911355/>.
175. Rice, J. P. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting [Text] / J.P. Rice, M. Seifert, K.S. Moser, T.C. Rodwell // *PLoS One*. - 2017. - № 12(10). – P. e0186139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29016684>.
176. Rocha, M. S. Effect of inpatient and outpatient care on treatment outcome in tuberculosis: a cohort study [Text] / M.S. Rocha, G.P. Oliveira, V. Saraceni, F. P. Aguiar, C.M. Coeli, R.S. Pinheiro // *Rev. Panam. Salud. Publica.* – 2018. – Vol. 42. – P. 112.

177. Ross, J. M. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [Text] / J.M. Ross, A. Badje, M.X. Rangaka // *Lancet HIV*. -2021. - № 8(1). – P. e8-e15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387480>.
178. Rossetto, M. Factors associated with hospitalization and death among TB/HIV co-infected persons in Porto Alegre, Brazil [Text] / M. Rossetto, E.M. Brand, L.B. Teixeira // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. - № 1. – P. 0209174.
179. Sattler, F. R. Biomarkers associated with death after initiating treatment for tuberculosis and HIV in patients with very low CD4 cells [Text] / F.R. Sattler, D. Chelliah, X. Wu, A. Sanchez, M.A. Kendall, E. Hogg, D. Lagat // *Pathog. Immun.* – 2018. – Vol. 3. - № 1. – P. 46-62.
180. Shah, M. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults [Text] / M. Shah, C. Hanrahan, Z.Y. Wang, N. Dendukuri, S.D. Lawn, C.M. Denkinger, K.R. Steingart // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. - May 10. - №5. – P. CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.
181. Sosa, L. E. Tuberculosis screening, testing, and treatment of U.S. health care personnel: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC [Text] / L.E. Sosa, G.J. Njie, M.N. Lobato // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2019. - № 68(19). – P. 439-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099768>.
182. Sterling, T. R. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020 [Text] / T.R. Sterling, G. Njie, D. Zenner // *MMWR Recomm. Rep.* – 2020. - № 69(1). – P. 1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053584>.
183. Sterling, T. R. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV co-infected persons [Text] / T.R. Sterling, N.A. Scott, J.M. Miro // *AIDS*. – 2016. - № 30(10). – P. 1607-1615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990624>.

184. Story, A. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicenter, analyst-blinded randomized, controlled superiority trial [Text] / A. Story, R.W. Aldridge, C. Smith, E. Garber // *Lancet*. – 2019. - № 393(10177). – P. 1216-1224. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32993-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32993-3/fulltext).
185. Swindells, S. One Month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis [Text] / S. Swindells, R. Ramchandani, A. Gupta // *N. Engl. J. Med.* - .2019. - № 380(11). – P. 1001-1011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865794>.
186. Thein, S. K. Childhood TB in Myanmar: trends in notification, profile and treatment outcomes in the private sector [Text] / S.K. Thein, S. Satyanarayana, K.W.Y. Kyaw // *Public Health in Action*. – 2019. - № 9(4). – P. 135–141. doi: 10.5588/pha.19.0011.
187. Theron, G. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting [Text] / G. Theron, J. Peter, R. van Zyl-Smit, H. Mishra, E. Streicher, S. Murray, R. Dawson, A. Whitelaw // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. - Jul 1. - № 184(1). – P. 132-40. doi: 10.1164/rccm.201101-0056OC.
188. Van Hoving, D. J. Abdominal ultrasound for diagnosing abdominal tuberculosis or disseminated tuberculosis with abdominal involvement in HIV-positive individuals [Text] / D.J. Van Hoving, R. Griesel, G. Meintjes, Y. Takwoingi, G. Maartens, E.A. Ochodo // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Sep. 30. - № 9(9). – P. CD012777. doi: 10.1002/14651858.CD012777.
189. Van Hoving, D.J. Abdominal ultrasound for diagnosing abdominal tuberculosis or disseminated tuberculosis with abdominal involvement in HIV-positive adults [Text] / D.J. Van Hoving, R. Griesel, G. Meintjes, Y. Takwoingi, G. Maartens // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. - Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD012777.

190. Venturini, E. Tuberculosis and HIV co-infection in children [Text] / E. Venturini, A. Turkova, E. Chiappini, L. Galli, M. de Martino // BMC Infect Dis. – 2014. - №14. - Suppl. 1(Suppl 1) – P. S5. doi: 10.1186/1471-2334-14-S1-S5.
191. Vukugah, T. A. Epidemiology of Pediatric Tuberculosis and Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in the Centre Region of Cameroon: A Three-Year Retrospective Cohort Study [Text] / T.A. Vukugah, D.A. Akoku, M.M. Tchoupa, E. Lambert // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2022. – Aug. 24. - P. 2236110. doi: 10.1155/2022/2236110.
192. Weld, E. D. State-of-the-Art Review of HIV-TB Coinfection in Special Populations [Text] / E.D. Weld, K.E. Dooley // Clin. Pharmacol. Ther. – 2018. – Vol. 104. - № 6. – P. 1098-1109.
193. WHO: Global TB Report. - 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
194. WHO, Fact sheet: TB. - 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
195. WHO, Fact sheet: HIV/AIDS. - 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
196. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. - 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
197. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. - 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529>.
198. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. - 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32603040>.
199. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant

- tuberculosis. - 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>.
200. Xie, Y. L. Evaluation of a Rapid Molecular Drug-Susceptibility Test for Tuberculosis [Text] / Y.L. Xie, S. Chakravorty, D.T. Armstrong // N. Engl. J. Med. – 2017. - № 377(11). – P. 1043-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902596>.
201. Yefet, E. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis [Text] / E. Yefet, N. Schwartz, B. Chazan, R. Salim, S. Romano, Z. Nachum // BJOG. – 2018. - № 125(9). – P. 1069-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319210>.

**Публикации по теме диссертации**  
**Статьи в рецензируемых журналах**

[1-А] Бобоев, М.У. Ситуация по туберкулезу среди детей Республики Таджикистан по данным детской туберкулезной больницы г. Душанбе [Текст] / О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова, Х.Х. Киёмидинов, М.У. Бобоев // Симург. – 2022. - №15(3). – С. 66-83.

[2-А] Бобоев, М.У. Современные подходы к диагностике туберкулёза у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей [Текст] / М.У. Бобоев // Симург. - 2023. - №18(2). - С. 190-197.

[3-А] Бобоев, М.У. Алгоритм диагностики туберкулёзных плевритов [Текст] / А.А. Абдурахимов, О.И. Бобоходжаев, Н.С. Нурулхаков, Х.Х. Киёмиддинов, М.У. Бобоев // Симург. - 2023. - №19(3). – С. 160-166.

[4-А] Бобоев, М.У. Проблемы по выявлению туберкулёза у ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / М.У. Бобоев // Медицинский вестник национальной академии наук Таджикистана. – 2023. - №4. – С. 80-87.

[5-А] Бобоев, М.У. Эффективность применения МРТ при диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей: клинический случай [Текст] / О.И. Бобоходжаев, М.У. Бобоев, Г. Нурова // Вестник Авиценны. -2024. - №26(1). – С. 161-164.

**Статьи в журналах и тезисы материалов конференций**

[6-А] Бобоев, М.У. Бремя коинфекции туберкулеза и ВИЧ в Республике Таджикистан [Текст] / М.У. Бобоев, О.И. Бобоходжаев, Х.Х. Киёмиддинов // Научно-теоретический и практический журнал “Uzbek Journal of Case Reports”. - 2022. - Т. 3. - С. 15-16.

[7-А] Бобоев, М.У. Эффективность диагностики туберкулеза среди ВИЧ-позитивных детей в Республике Таджикистан [Текст] / М.У. Бобоев, Х.Х. Киёмиддинов, Г.М. Нурова // В материалах 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в

наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г. - ISBN 978-99985-38-40-5. - 2023. - С. 31-34.

[8-А] Бобоев, М.У. Распространённость инфицирования микобактерией туберкулёза среди детей г. Душанбе Республики Таджикистан [Текст] / Х.Х. Киёмиддинов, К.И. Пиров, Г.М. Нурова, Х.М. Хафизов, М.У. Бобоев // В материалах 10-го Регионального симпозиума по вопросам лечения туберкулеза в Восточной Европе и Центральной Азии (ВЕЦА) «Научный прорыв: решение проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в наших руках». - Душанбе, 3-4 мая 2023 г. - ISBN 978-99985-38-40-5. - 2023. - С. 38-39.

[9-А] Бобоев, М.У. Случай диагностики туберкулёза у ВИЧ-позитивных девочек-близнецов [Текст] / М.У. Бобоев, Х.Х. Киёмиддинов // В материалах LXXXIX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2023». – Санкт-Петербург: 1-СПГМУ им. акад. И.П. Павлова, апрель 2023. – 2023. - С.74.

[10-А] Бобоев, М.У. Выявление детского ВИЧ/Туберкулёза в Республике Таджикистан [Текст] / М.У. Бобоев, Х.Х. Киёмиддинов // В материалах XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе, 28 апреля 2023 г. – 2023. - Том 1. – С. 25.

[11-А] Бобоев, М.У. Закономерности заболеваемости детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан за период 2018-2022 г. [Текст] / О.И. Бобоходжаев, М.У. Бобоев, Г.М. Нурова, Х.Х. Киёмиддинов // В материалах ежегодной III научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической и социальной медицинской науки, пути её развития в РТ» // Вестник медико-социального института Таджикистана. 22-23 сентября 2023 г. Прилож. к журналу №3. – 2023. – С.33-35.

[12-А] Бобоев, М.У. Совершенствование диагностики специфических и неспецифических поражений позвоночника: опыт Согдийской области [Текст] / М.У. Бобоев, Д.К. Сохибов, У. Нуруллозода // В материалах научно-практической

конференции, посвященная 85-ти летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (72-я годовщина) «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике», с международным участием. 1 ноября 2024 г. – Т.1. -С.226.

### **Патент на изобретение**

Бобоев, М.У. Способ выявления очагов туберкулёзного поражения органов у ВИЧ-инфицированных детей в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, М.У. Бобоев, Х.Х. Киёмиддинов // Патент на изобретение. –Душанбе. – № ТД 1550 от 07.11.2024.