

Тема заняття: Ведення хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Курація хворих.

1. **Кількість годин** _6_____

2. **Матеріальне та методичне забезпечення теми:** таблиці, результати обстежень тематичних хворих та їхні історії хвороби, рентгенограми.

3. **Обґрунтування теми.** У 1993 р. ВООЗ проголосила туберкульоз проблемою глобального рівня, що потребує негайного втручання, а в 1994 р. сформулювала стратегію ДОТС щодо боротьби з цією хворобою. У 2001 р. ООН проголосила ВІЛ-іфекцію і СНІД чинниками руйнівної дії на суспільство, які потребують застосування негайних запобіжних заходів.

Глобальне поширення ВІЛ-інфекції відіграло значну роль у виникненні вторинної епідемії туберкульозу навіть у тих країнах, де впродовж десятиліть відзначалося значне зниження показника захворюваності на цю недугу. Останнім часом ВІЛ-інфекція є найвагомим чинником ризику розвитку туберкульозу в осіб, інфікованих МБТ. У період 1985-1992 рр. показник захворюваності підвищився на 20%. При цьому виявилось, що серед тих, хто захворів на туберкульоз, близько 38% були ВІЛ-інфікованими. У подальшому був встановлений зв'язок ВІЛ-інфекції з поширенням медикаментозностійкого туберкульозу. Так, із зареєстрованих хворих на медикаментозно стійкий туберкульоз у 1993-1997 рр. 33% виявилися інфікованими ВІЛ.

Туберкульоз і ВІЛ-інфекція/СНІД є глобальною проблемою системи громадської охорони здоров'я. Туберкульоз є головною причиною смерті людей, що живуть з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, а ВІЛ - найважливіший чинник, що зумовлює розвиток епідемії туберкульозу в країнах з високою поширеністю ВІЛ-інфекції.

За оцінками ВООЗ, упродовж 25 років, що існує пандемія ВІЛ-інфекції, близько 20 млн осіб померли. Нині понад 50 млн. осіб, або понад 1% дорослого населення планети, заражені ВІЛ. В Україні за період 1987-2007 рр. офіційно зареєстровано 122 314 випадків ВІЛ-інфекції, у тому числі 22 424 випадки захворювання на СНІД, і 12 490 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом. В Україні швидке поширення ВІЛ-інфекції реєструється з 1997 р (8913 випадків), що пов'язано з потраплянням ВІЛ у середовище споживачів ін'єкційних наркоманів. Іншою групою високого ризику зараження ВІЛ в Україні є особи молодого віку, що перебувають у місцях позбавлення волі (петенціарних закладах).

Аналіз структури вторинних (опортуністичних) захворювань показав, що на початку епідемії ВІЛ-інфекції (1987-1992), коли хворих на СНІД було ще мало, у структурі опортуністичних хвороб переважали саркома Капоші (32%), маніфестні форми ЦМВ-інфекції (24%). Останніми роками в Україні туберкульоз став найбільш поширеною опортуністичною хворобою.

ВІЛ-інфекція збільшує ризик розвитку активного туберкульозу і, навпаки, туберкульоз несприятливо впливає на ВІЛ-асоційований туберкульоз. Понад 30% ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30-40% тих, хто захворіли, помирає від туберкульозу. Кількість хворих на туберкульоз серед хворих із ВІЛ-інфекцією невідмінно зростає. Така взаємодія двох інфекцій потребує від закладів охорони здоров'я особливого ставлення до боротьби з туберкульозом серед ВІЛ-інфікованих у межах загальної стратегії боротьби з ВІЛ-інфекцією.

4. Загальна мета – вивчити особливості діагностики ко-інфекції: туберкульоз/ВІЛ, їх взаємовплив на перебіг і прогноз лікування захворювань.

Конкретні цілі заняття:

1. Вивчити вплив ВІЛ-інфекції на розвиток туберкульозу
2. Вивчити характер впливу туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції
3. Засвоїти ознаки та критерії діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих
4. Визначати групу ризику розвитку туберкульозу за даними клінічного обстеження, оцінки імунологічного статусу.
5. Вивчити періоди розвитку ВІЛ-інфекції
6. Засвоїти особливості туберкульозу на кожній стадії ВІЛ-інфекції
7. Вивчити методи обстеження при підозрі на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих

8. Вивчити методи обстеження при підозрі на ВІЛ у хворих на туберкульоз
9. Вивчити характер перебігу туберкульозу у ВІЛ-позитивних, хворих на СНІД та ВІЛ-негативних осіб.
10. Характерні ознаки розвитку туберкульозу в термінальній стадії СНІДу
11. Загальні принципи лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу.

Початковий рівень знань- вмінь

1. Що таке туберкульоз, його джерела, шляхи передачі захворювання.
2. Що таке ВІЛ-інфекція, його джерела, шляхи передачі захворювання.
3. У чому різниця між ВІЛ-інфекцією і СНІДом
4. У чому різниця характеру впливу туберкульозу і ВІЛ-інфекції на клітини лімфатичної системи
5. Що таке ВІЛ-статус, його види, як його визначають.
6. Патогенез розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб
7. Вплив туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції

Завдання для діагностики початкового рівня знань:

1. Пацієнти з якими захворюваннями належать до групи ризику щодо виникнення туберкульозу:

- а) ВІЛ-інфіковані;
- б) хворі на цукровий діабет;
- в) пацієнти з професійними захворюваннями легень;
- г) Пацієнти, які постійно приймають кортикостероїди, променеву терапію;
- д) Усе вище зазначене

2. Що з перерахованого характерно для туберкульозного процесу на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції?

- а) Виражена тривала інтоксикація з негативною реакцією на пробу Манту;
- б) Дифузні інфільтрати з локалізацією як у верхніх, так і в середніх та нижніх відділах легень;
- в) Переважно позалегенові ураження, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, генералізована лімфаденопатія;
- г) У половини хворих – відсутність МБТ у мокротинні;
- д) Усе перелічене характерне.

3. У хворої на СНІД при рентгенологічному обстеженні виявлено масивні вогнищево-інфільтративні тіні в нижніх частках обох легень. Реакція на пробу Ману з 2 ТО ППД-Л негативна. Який діагноз у хворої є найімовірним?

- а) Двобічна нижньочасткова пневмонія;
- б) Дисемінований туберкульоз;
- в) Карциноматоз;
- г) Бронхоектатична хвороба;
- д) Мікобактеріоз.

4. Хворий 47 р., страждає на деструктивний туберкульоз легень зі СНІДом. Яка тривалість основного курсу лікування хворого при зазначеній коінфекції.

- а) 3 міс.
- б) 6 міс.
- в) 9 міс.
- г) не менше 12 міс.

5. За рівнем якої популяції лімфоцитів оцінюється стан імунної системи при ВІЛ/СНІД інфекції?

- а) CD 6
- б) CD 4
- в) CD 2
- г) CD 8

Перелік теоретичних питань:

1. Як часто захворюють на туберкульоз ВІЛ-інфіковані?
2. Охарактеризуйте вплив МБТ на ВІЛ.
3. Як часто захворюють на туберкульоз хворі на СНІД?
4. Назвіть чинники, які підвищують показник захворюваності на туберкульоз, ВІЛ-інфекцію/СНІД.
5. Які чинники збільшують зростання захворюваності на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих?
6. Які позалегеневі форми туберкульозу частіше визначають при СНІДі?
7. Які є етапи розвитку туберкульозу залежно від періодів розвитку ВІЛ-інфекції?
8. Які клінічні особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД?
9. Які рентгенологічні особливості туберкульозу у хворих на СНІД?
10. Який тип туберкулінової реакції характерний для ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз?
11. Перерахуйте клінічні симптоми, підозрілі на ВІЛ-інфекцію, у дорослого, хворого на туберкульоз.
12. На чому основана діагностика ВІЛ у хворих на туберкульоз дітей?
13. Яка ефективність лікування ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз?
14. Яка основна причина неефективності протитуберкульозної терапії ВІЛ-асоційованого туберкульозу?
15. Які препарати частіше за все викликають побічні реакції у хворих з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз?
16. В які строки після інфікування можливо визначити антитіла до ВІЛ?
17. Перерахуйте супутні захворювання, які найбільш часто виникають у хворих із ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз?
18. Організація виявлення ВІЛ-інфікованості у хворих на туберкульоз
19. Рівні надання медичної допомоги протитуберкульозними установами. Обсяги медичної допомоги в протитуберкульозних закладах (діагностика і лікування туберкульозу, амбулаторно-поліклінічна допомога, стаціонарне лікування).
20. Завдання протитуберкульозного диспансеру, методи й організація його роботи. Категорії диспансерного обліку. Раннє, своєчасне, несвоєчасне і пізнє виявлення туберкульозу. Методи і шляхи виявлення туберкульозу. Групи населення, що підлягають обов'язковому щорічному флюорографічному обстеженню.
21. Варіанти тактичних дій лікарів в залежності від результатів первинного дослідження мокротиння та рентгенологічного обстеження, які отримані у закладі загальної лікувальної мережі.
22. Участь медичних працівників у виявленні туберкульозу.

5. Графологічна структура теми.

Перелік основних термінів, параметрів, які студент повинен засвоїти протягом заняття

Термінологія	Сутність термінології
Туберкульоз	це інфекційне захворювання, що викликається збудником – мікобактерією туберкульозу (<i>Micobacterium tuberculosis</i>), яке характеризується утворенням специфічних гранульом в різних органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) у поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, фази, локалізації та поширеності патологічного процесу.
Джерело туберкульоз-ної інфекції	хвора людина на легеневий туберкульоз. При кашлі утворюються інфекційні частинки (аерозоль) виділень з нижніх дихальних шляхів діаметром менше 5 мкм, в яких знаходяться мікобактерії туберкульозу (МБТ). За один кашлюковий поштовх утворюється 3000 інфекційних частинок. Інфекційний аерозоль може також утворюватись при розмові, чханні, співі і утримуватись у повітрі тривалий час. Пряме сонячне

	опромінювання знешкоджує МБТ в інфекційних частинках мокротиння за 5 хвилин.
Шляхи передачі туберкульозної інфекції	від хворої людини до здорової відбувається повітряно-крапельним шляхом, переважно в закритих приміщеннях. Зараження відбувається при вдиханні інфекційного аерозолу, який містить частинки 5 та менше мкм. Два фактори визначають ризик проникнення МБТ в легені здорової людини: концентрація інфекційних частинок в повітрі та тривалість експозиції (вдихання зараженого повітря). В деяких випадках туберкульоз (бичачий вид мікобактерій) може передаватися аліментарним шляхом, наприклад з молоком від хворої на туберкульоз тварини. При такому шляху зараження частіше розвивається туберкульоз кишечника.
ВІЛ-інфекція	(син: інфекція вірусом імунодефіциту людини) – ретровірусне, антропонозне захворювання з переважним гемоконтактним механізмом зараження, яке характеризується прогресуючим ураженням нервової системи, імунної та інших систем організму, розвитком кінцевої стадії ВІЛ-інфекції -синдрому набутого імунодефіциту
Сероконверсія	Перша поява антитіл до ВІЛ у крові, за звичай відмічається через 3 місяці після зараження
Джерело інфекції	інфікована на ВІЛ людина на всіх стадіях захворювання. Збудник – РНК-вмісний вірус, належить до підродини лентовірусів з родини ретровірусів. Визначають два типи вірусу, які відрізняються структурою геному та серологічними характеристиками: ВІЛ-1, ВІЛ-2. Типи ВІЛ поділяють на субтипи. ВІЛ-1 найпоширеніший тип в усьому світі. ВІЛ-2 поширений переважно в Західній Африці.
Шляхи передачі ВІЛ	– парентеральний: при ін'єкційному споживанні наркотиків, переливанні інфікованої крові та її препаратів, трансплантації органів ВІЛ-інфікованого донора; використанні контамінованого ВІЛ медичного та/або косметологічного інструментарію та розчинів (за даними 2006 р. в Україні становить до 50%); – статевий (гетеросексуальний або гомосексуальний до 40%); – перинатальний: від інфікованої матері до дитини під час вагітності, пологів та грудному вигодовуванні дитини
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту, який проявляється опортуністичними тяжкими вірусними та бактеріальними інфекціями, паразитарними інвазіями, злоякісними новоутвореннями і імунопатологічними ефектами, які призводять до загибелі хворих.

Вплив ВІЛ-інфекції на розвиток захворювання на туберкульоз

Як ВІЛ-інфекція, так і туберкульоз уражають імунну систему, переважно клітини лімфатичної системи і насамперед лімфатичних вузлів. Різниця в тому, що збудник ВІЛ уражає безпосередньо CD₄ - Т-лімфоцити. Туберкульозний процес руйнує передусім тканину лімфатичного вузла. Туберкульоз негативно впливає на прогресування ВІЛ-інфекції. У дослідженнях *in vitro* доведено підвищення здатності ВІЛ до реплікації під впливом МБТ-антигенів, яке підтверджується збільшенням кількості копій РНК вірусу в периферійній крові.

Більшість випадків туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих пов'язана з реактивацією латентної туберкульозної інфекції, значна кількість випадків туберкульозу у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб пов'язана з ендемічною реінфекцією. Коли імунна система потерпає під впливом ВІЛ-інфекції, МБТ не зустрічаючи перешкод для свого розвитку, починають активно розмножуватися в лімфатичних вузлах з наступним розвитком у них специфічних гранульом і казеозу. Звідси виникають особливості клінічного перебігу туберкульозу у хворих із ВІЛ-

інфекцією, у процес залучаються лімфатичні вузли, туберкульозна інфекція поширюється в організмі лімфогенним і лімфогематогенним шляхами. Туберкульоз характеризується вираженою лімфотропністю, розвитком ексудативних реакцій та прогресивним перебігом.

Абсолютне і відносне зменшення кількості CD4 - Т- лімфоцитів змінює взаємовідношення у системі клітинного імунітету, що є основним у перебігу туберкульозу: порушується диференціація макрофагів та формування специфічної грануляційної тканини. Якщо на ранніх стадіях інфікування ВІЛ морфологія туберкульозного запалення змінюється, то в пізній період СНІДу специфічні гранульоми не формуються.

Вплив туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції

Інфекції, що вражають ВІЛ-інфікованих, їхні клінічні прояви залежать від стадії ВІЛ-інфекції та ступеня зниження імунітету. **Високопатогенні збудники**, такі, як пневмококи, сальмонели (окрім збудників тифу і паразитів) та *M.tuberculosis*, можуть спричинити захворювання на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції. Туберкульоз є найбільш вірулентною інфекцією, що виникає раніше за інші, у тому числі й раніше мікобактеріозу, що спричинює *M.avium complex*. **Менш патогенні**, у тому числі умовно-патогенні, збудники (*Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii* й атипіві МБТ) спричинюють захворювання при більш вираженому зниженні імунітету. Дисеміновані інфекції розвиваються у пізній стадії ВІЛ-інфекції при значному імунодефіциті.

У ВІЛ-інфікованих наявність будь-якої інфекції, включаючи туберкульоз, провокує більш швидке розповсюдження ВІЛ-інфекції. Це може проявитися й у швидкому її прогресуванні і розвитку СНІДу. ВІЛ-інфекція зумовлює поширення туберкульозу шляхом підвищення ризику розвитку туберкульозу при первинному інфікуванні та внаслідок реактивації ендогенної інфекції. Упродовж року у 5-15% ко-інфікованих ВІЛ і *M.tuberculosis* розвивається туберкульоз.

Ознаки та критерії діагностики захворювання

Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні бути обстежені на наявність або ризик розвитку туберкульозу, а усім хворим на туберкульоз повинно бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ. Основними причинами такої оцінки є:

- ВІЛ-інфіковані пацієнти відносяться до групи ризику стосовно наявності або розвитку активного туберкульозу, як однієї з основних причин смерті;
- ВІЛ-інфекція впливає на перебіг туберкульозу та ефективність лікування;
- активний туберкульоз впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та ефективність антиретровірусної терапії;
- туберкульоз може бути одним із проявів III або IV стадії ВІЛ-інфекції, яка потребує призначення лікування.

Оцінка ризику та діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих

Виявлення хворих на туберкульоз проводиться при обстеженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що звернулися за медичною допомогою в регіональний центр СНІДу або в заклади охорони здоров'я загальної мережі зі скаргами і/чи симптомами туберкульозу; діагноз туберкульозу підтверджується фтизіатром; реєстрація випадку туберкульозу здійснюється у регіональному протитуберкульозному диспансері, відповідно до чинного законодавства. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам з:

- респіраторними симптомами;
- бронхолегеневими симптомами та симптомами інтоксикації, які тривають понад 2 тижні ;
- відомим контактом із хворим на активний туберкульоз легень в домашніх умовах або близькому оточенні;
- наявності додаткових факторів підвищеного ризику інфікування (споживачі ін'єкційних наркотиків, зловживання алкоголем, перебування в місцях позбавлення волі).

Симптомокомплекси, що вимагають обов'язкового обстеження на туберкульоз

Бронхолегеневі симптоми	Симптоми інтоксикації, які тривають понад 2 тижні
Кашель сухий або з виділенням мокротиння понад 2 тижні	Фебрильна, субфебрильна температура
Біль в грудній клітці, що пов'язана з диханням	Схуднення, втрата апетиту, потіння вночі
Кровохаркання, легенева кровотеча	Слабкість

У ВІЛ-інфікованих осіб легеневий туберкульоз **необхідно диференціювати з іншою легеневою патологією**. Низка захворювань можуть бути у ВІЛ-інфікованих осіб і супроводжуватися схожим перебігом, кашлем, лихоманкою, іноді грудними симптомами і зміною рентгенологічної картини.

Рентгенологічні ознаки і найбільш вірогідна етіологія захворювання

Фокусне затемнення	M. tuberculosis, Pneumocystis carinii
Дифузне затемнення	M. tuberculosis, P. carinii, цитомегаловірус, гриби, саркома Капоши, гіпопротеїнемія
Дисемінація	саркома Капоши (крупні вузли), M. Tuberculosis (міліарні), гриби (мілкі)
Пневмоторакс	P. carinii
Медіастинальна лімфаденопатія	M. tuberculosis, M. avium-intracellulare, саркома Капоши, лімфома, гриби,
Плевральний випіт	Парапневмонический выпот, M. tuberculosis, саркома Капоши, лімфома, гриби, кардіоміопатія
Утворення порожнин	M. tuberculosis (високий рівень CD ₄ ⁺), Pneumocystis Carinii (низький рівень CD ₄ ⁺), Pseudomonas Aeruginosa (синьогнійна паличка) (низький рівень CD ₄ ⁺), R. equi, гриби, лімфома

Залежно від періодів розвитку ВІЛ-інфекції та гістопатологічних імунних реакцій при поєднаних формах туберкульозу та ВІЛ-інфекції в розвитку хвороби відокремлюють 3 етапи:

1. **Ранній (гранулематозний):** формування специфічних гранулематозних тканинних реакцій та відносно інтактного клітинного імунітету зі зменшенням кількості CD₄-Т-клітин від 500 до 250. У зонах ураження значна кількість епітеліальних і гігантських клітин Лангханса зі скупченням CD₄-Т-лімфоцитів та великої кількості макрофагів з активною цитоплазмою. Найпоширеніша клінічна форма – локальний туберкульоз легень.
2. **Туберкульоз, ВІЛ-інфекція з помірною імуносупресією ВІЛ (гіпореактивність):** зникнення гігантських клітин Лангханса, зменшення епітеліоїдних клітин, CD₄-Т-лімфоцитів і макрофагів з активною цитоплазмою. У вогнищі інфекції збільшується зона некрозу і збільшується кількість КСБ. Клінічні форми: поширений туберкульоз легень і туберкульоз позалегенових локалізацій.
3. **Туберкульоз, ВІЛ-інфекція з тяжкою імуносупресією (міліарний процес з анергією):** відсутність специфічної грануляційної тканинної реакції епітеліоїдних та гігантських клітин Лангханса і невелика кількість CD₄-Т-клітин у зоні ураження. Замість казеозного некрозу спостерігають коагуляційний некроз і розплавлення з великою кількістю КСБ, що продовжують розмножуватися в бактеріофагах. Клінічні форми – міліарний, генералізований туберкульоз з поліорганним ураженням, включаючи менінгіт з раннім летальним кінцем.

ВІЛ-інфекція не тільки спричинює поширення туберкульозу, а й змінює його клінічну картину, яка залежить від стадії ВІЛ-інфекції та ступеня імунодефіциту.

Особливості туберкульозу на кожній стадії ВІЛ-інфекції

Стадія ВІЛ-інфекції	Особливості туберкульозу
I	Типовий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати та вогнища у верхніх долях, каверни, фіброз, виявляють КСБ та МБТ у мокротинні
II	Типовий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати та вогнища у верхніх долях, каверни, фіброз, виявляють КСБ та МБТ у мокротинні
III	Атиповий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати у нижніх долях, немає каверн, не утворюється фіброз, рідко визначають КСБ та МБТ у мокротинні. Атипова гранульома та відсутність типових морфологічних ознак туберкульозу, визначають КСБ та МБТ в уражених органах. Позалегенові форми туберкульозу
IV	Первинна форма туберкульозу має септичний характер: визначають МБТ у разі засіву крові (міліарний туберкульоз, туберкульозний менінгоенцефаліт)

На ранніх стадіях легкого та помірного імунодефіциту розвивається вторинний туберкульоз за рахунок реактивації або реінфекції, який мало чим відрізняється від звичайного туберкульозу. Зі зниженням імунітету частіше розвивається туберкульоз легень без бактеріовиділення, який нагадує первинний туберкульоз легень та позалегеновий туберкульоз. Що більше виражений імунодефіцит, то частіше трапляється міліарний туберкульоз, то тяжче поставити діагноз. Зважаючи на це, на ранніх стадіях віл-інфекції діагностувати туберкульоз простіше: у цей період частіше визначають бактеріовиділення; на пізніх стадіях віл-інфекції частіше трапляється легеневий туберкульоз без бактеріовиділення і позалегеновий (у тому числі міліарний).

Однією з причин затримки діагностики туберкульозу у віл-інфікованих і хворих на СНІД є атиповий перебіг туберкульозу та його клінічні особливості як асоційованого захворювання. На ранніх стадіях віл-інфекції перебіг туберкульозу мало чим відрізняється від туберкульозу у віл-негативних осіб з переважним ураженням легень. На пізніх стадіях віл-інфекції туберкульоз у 50-60% хворих має позалегенову локалізацію і приєднується до СНІДу частіше тоді, коли кількість cd_4 -t-лімфоцитів зменшується до 200 клітин в 1 мм^3 і менше. Міліарний туберкульоз і туберкульозний менінгіт розвиваються переважно тоді, коли кількість cd_4 -t-лімфоцитів становить близько 100 в 1 мм^3 і менше.

За структурою туберкульоз не відрізняється у віл-негативних і віл-позитивних осіб, окрім того, що у віл-інфікованих пацієнтів рідше виявляють вогнищеву форму, частіше інфільтративну, фіброзно-кавернозну та генералізовані форми, що зумовлено не особливостями перебігу туберкульозу, а недостатнім охопленням цього контингенту профілактичним флюорографічним обстеженням органів грудної клітки. У хворих на СНІД частота інфільтративної форми туберкульозу лишається така сама (51,7%), як у віл-позитивних та віл-негативних осіб, однак підвищується частота дисемінованої форми (41,4%), зменшується частота вогнищевої (5,2%) та фіброзно-кавернозної (1,7%) форм туберкульозу. Питома вага дисемінованого туберкульозу і туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів становить 50-70%.

Клінічна картина туберкульозу на ранніх та пізніх стадіях ВІЛ-інфекції

Прояв легеневого туберкульозу	Стадія ВІЛ-інфікування	
	рання	пізня
Клінічна картина	Часто нагадує вторинний легеневий туберкульоз	Часто нагадує первинний легеневий туберкульоз
МБТ в мокроті	Часто виявляється	Рідко виявляється

(бактеріоскопічно)		
Рентгенологічні ознаки	Часто виявляються деструкції паренхіми	Часто виявляються інфільтрація без розпаду

Основні клінічні прояви туберкульозу у ВІЛ-інфікованих:

- астенія;
- постійна або інтермітуюча лихоманка (понад 1 місяць);
- різка пітливість;
- слабкість;
- тривалий сухий або з невеликою кількістю мокротиння кашель (більше, ніж 3 тижні);
- кровохаркання;
- біль у грудній клітці, задишка;
- значне зниження маси тіла;
- діарея;
- у 1/3 випадків при огляді через 2-4 тиж. від початку захворювання виявляються лімфаденопатія, збільшені переважно шийні і пахвові, внутрішньогрудні, рідше пахвинні. Периферичні л/вузли, щільної консистенції, бугристі, малорухомі при пальпації. (У ВІЛ-негативних пацієнтів периферичні лімфатичні вузли не збільшені).

Клінічні симптоми, типові для ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз

Анамнез	Венеричні захворювання; Herpes zoster (оперезуючий лишай); повторні пневмонії; бактеріємії (<i>Salmonella thphimurium</i>)
Симптоматика	Втрата маси тіла (більше 10кг або 20% первинної маси); діарея (більше місяця); болі під час ковтання (притаманий орофарингеальному кандидозу); жгучі болі у нижніх кінцівках (периферійна сенсорна нейропатія)
Об'єктивні ознаки	Сліди шрамів від Herpes zoster; папульозна висипка; саркома Капоші; симетрична генералізована лімфадено-патія; оральний кандидоз; оральна волосяна лейкоплакія; персистуючі болючі генітальні виразки

Встановлено, що у ВІЛ-негативних осіб частіше зустрічається запальна реакція, розпад паренхіми, ураження бронхів, ніж у ВІЛ-позитивних осіб. Це обумовлює те, що кашель та кровохаркання є більш характерним для ВІЛ-негативних осіб, тоді як втрата ваги і лихомана частіше бувають у ВІЛ-позитивних. В цілому, симптоми інтоксикації (зменшення маси тіла, гарячка) та респіраторні симптоми (сухий кашель і з виділенням мокротиння, задишка) у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних пацієнтів мало відрізняються між собою, але у хворих на СНІД їх визначають частіше. У **ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД** симптоми інтоксикації визначають у 2-3 рази частіше, вони виникають пізніше і тривають понад 5 міс., а симптоми дихальних розладів приєднуються раніше і тривають 1-3 міс. до моменту встановлення діагнозу туберкульозу. У **ВІЛ-негативних осіб**, навпаки, спочатку виникають симптоми інтоксикації і тривають 1-3 міс., а симптоми дихальних розладів тривають однаково часто – від 1 міс. і понад 5 міс. до моменту встановлення діагнозу туберкульозу.

Особливості перебігу туберкульозу, залежно від ВІЛ-статусу, можуть бути причиною несвоєчасної діагностики і лікування туберкульозу. Окрім особливостей перебігу туберкульозу причиною несвоєчасної діагностики у ВІЛ-інфікованих може бути також нетипова локалізація туберкульозного процесу в легенях. ВІЛ-інфікованих осіб з тривалою гарячкою та іншими симптомами інтоксикації слід обстежувати з приводу захворювання на туберкульоз. Діагностика туберкульозу вкрай потрібна у хворих з високим ризиком розвитку ТБ у хворих з малою кількістю CD₄-Т-лімфоцитів у крові (менше 100 в 1мм³)

Методи обстеження при підозрі на туберкульоз на фоні ВІЛ-інфекції:

Обов'язкові обстеження	Додаткові обстеження (в медичних установах 3 рівня)
Збір скарг і анамнезу	Комп'ютерна томографія органів грудної клітки
3-х разовий аналіз мокротиння або іншого біологічного матеріалу методом мікроскопії за Цілем-Нільсеном	Фібробронхоскопія із забором промивних вод для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження та біопсією уражених ділянок
Оглядова рентгенографія органів грудної клітки. Томографія уражених частин легень	Трансторакальна або трансбронхіальна або відкрита пункційна біопсія легень; біопсія збільшених лімфовузлів із забором матеріалу для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження
3-х разовий аналіз мокротиння або іншого біологічного матеріалу методом посіву	Торакоскопія з біопсією плеври з забором матеріалу для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження
	Патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу (у разі підозри на позалегеневий ТБ)
	Фіброскопічні методи дослідження при ураженні конкретних органів та систем (гастро-; колоно-лапароскопія)
	УЗД органів черевної порожнини
	Прискорені бактеріологічні методи виявлення МБТ: ВАСТЕК
	Молекулярно-генетичні лабораторні методи: тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР)
	Пробна антимікобактеріальна терапія
	Туберкулінодіагностика (проба Манту)

Особливості реакції на туберкулін залежно від стадії ВІЛ-інфекції

І-ІІ стадії ВІЛ-інфекції:

- реакція та туберкулін типова;
- при інфікуванні або активному захворюванні виявляють позитивні або гіперергічні проби. Негативні проби — при відсутності інфікування *M. tuberculosis* або тяжких поширених формах туберкульозу.

Пізнні стадії (ІІІ-ІV) ВІЛ-інфекції:

- реакція на туберкулін нетипова;
- у 70% пацієнтів можуть визначатися негативні туберкулінові проби незалежно від інфікування *M. tuberculosis*, наявності активного захворювання. Частина пацієнтів (30%) позитивно реагують на туберкулін при інфікуванні *M. tuberculosis* або наявності активного туберкульозу.

Діагностика ВІЛ-інфекції

Клінічне обстеження хворих на туберкульоз з позитивним тестом на ВІЛ здійснюють фтизіатри спільно із фахівцями регіонального центру СНІДу за наступним порядком:

- оцінка клінічного стану та персональних особливостей пацієнта, які б могли впливати на вибір терапії (анамнез захворювання на туберкульоз, методи контрацепції, стан печінки та нирок);
- фізикальне обстеження;
- аналіз крові з визначенням формули;

- визначення кількості CD4 клітин;
- визначення вірусного навантаження;
- тест на вагітність у жінок;
- серологічні тести для визначення маркерів гепатитів В та С, особливо у хворих на туберкульоз, які є ін'єкційними споживачами наркотиків;
- визначення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) в крові та білірубіну (рівень АлАТ, який перевищує контрольні значення більше ніж в 3 рази буде впливати на вибір антимікобактеріальних та антиретровірусних препаратів);
- інші обстеження залежно від стану хворого;
- консультації спеціалістів.

Для скринингових досліджень: визначення антитіл до ВІЛ (ІФА: імуноферментний аналіз). У разі позитивного аналізу в лабораторії проводять двічі (з тією ж сироваткою) При отриманні хоча б одного позитивного аналізу сироватку відправляють на тест-підтвердження. При цьому, підтверджуючим лабораторним тестом є метод імуного блотінгу (ІБ), який виявляє антитіла до окремих білків вірусу.

У ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз легень та хворих на СНІД бактеріовиділення виявляють рідше, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів. У хворих на СНІД виявляють більш високий рівень мульти- і полірезистентності, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів.

Чутливість шкірної туберкулінової проби у ВІЛ-інфікованих обернено пропорційна ступеню імуносупресії, тобто кількості CD₄ -Т-лімфоцитів у крові. Негативний результат туберкулінової проби не виключає діагноз туберкульоз через те, що більш ніж у 50% ВІЛ-інфікованих з активним туберкульозом спостерігають негативну реакцію на туберкулін.

Перебіг плевриту у ВІЛ-інфікованих хворих тяжчий (частіше з ексудацією), аніж у хворих, не інфікованих ВІЛ, вони частіше помирають ще до завершення лікування і в них частіше виявляють МБТ у плевральній рідині.

Особливо характерним для ВІЛ-інфікованих хворих є розвиток менінгіту. Найбурхливій перебіг туберкульозного менінгіту характерний для ВІЛ-позитивних молодого віку (18-24 років), у яких поряд із цим на КТ спостерігають зміни головного мозку.

Для ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на СНІД характерна як типова, так і середньо- та нижньочасткова локалізація туберкульозних інфільтратів на відміну від **ВІЛ-негативних** хворих, в яких переважає верхньочасткова типова локалізація. Нижньочасткова локалізація туберкульозного інфільтрату у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД може бути причиною низької діагностики туберкульозу та гіпердіагностики позагоспітальної пневмонії.

Рентгенологічні особливості клінічних форм туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб

Форма туберкульозу	Характеристика рентгенологічної картини
Дисемінована	Дрібні та середні вогнища без тенденції до злиття і казеозного некрозу з невисокою частотою до деструкції легеневої тканини та залученням у патологічний процес внутрішньогрудних лімфовузлів.
Вогнищева	Атипове середньочасткова і нижньочасткова локалізація, часто двобічне ураження
Інфільтративна	Як і у хворих зі СНІДом, середньочасткова, нижньочасткова локалізація з невисокою частотою деструктивних форм, переважно гематогенною дисемінацією і залученням у патологічний процес внутрішньогрудних лімфовузлів

У легенях **хворих на СНІД** переважає дрібновогнищева та середньовогнищева дисемінація. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів розмір дисемінації в легенях такий самий, як у ВІЛ-негативних осіб.

Атипова локалізація, поширеність уражень, схильність до дисемінації з множинними позалегеновими локалізаціями вважають головними відмінними особливостями у ВІЛ-

інфікованих хворих та хворих на СНІД. Виявлення їх має викликати підозру щодо різко зниженого імунітету, навіть якщо реакції на ВІЛ-інфекцію негативні.

Виявлення позалегенового туберкульозу проводять у пацієнтів з інтоксикаційним синдромом, збільшеними периферичними лімфатичними вузлами, плевритом, менінгітом, ураженням кісток і суглобів, патологічними змінами сечі, діарейним синдромом, збільшеними брижовими л/вузлами, скрофулодермою, периферійним увеїтом, хоріоретинитом тощо за схемою:

- Біопсія збільшених периферичних л/вузлів із гістологічним дослідженням та посівом матеріалу на наявність МБТ;
- Торакоскопія з біопсією плеври та посівом ексудату на наявність МБТ у пацієнтів з ексудативним плевритом;
- КТ органів грудної клітки у пацієнтів із тривалою гарячкою невстановленого генезу;
- УЗД органів черевної порожнини в осіб з із тривалою гарячкою невстановленого генезу з оглядом л/вузлів органів черевної порожнини або КТ цієї ділянки;
- Пятиразовий посів сечі на наявність МБТ у разі стійких патологічних змін у сечі за умови відсутності росту неспецифічної флори та позитивної відповіді на антибіотики широкого спектру дії;
- Посів спинномозкової рідини на наявність МБТ при менінгоенцефаліті незалежно від виділеного збудника, оскільки перебіг туберкульозного менінгіту може поєднуватись із криптококовим.

Характерними ознаками розвитку туберкульозу в термінальній стадії СНІДу є:

1. Тривале стійке підвищення температури тіла до 39-40°C на тлі активного протитуберкульозного лікування;
2. Значне зменшення маси тіла майже на 10 кг упродовж 2-3 міс.;
3. Рідинне, світле, об'ємом до 400 мл пінисте мокротиння, яке «легко виливається з легень» під час кашлю;
4. Збільшена ШОЄ (>45мм/год), лейкоцитоз до $20 \cdot 10^9/\text{л}$;
5. Рентгенологічно в легенях на тлі локалізації туберкульозного процесу у верхній частці виявляють розсіяні інфільтрати, переважно у середньонижніх частках, які швидко (до 3 міс.) перетворюються на множинні порожнини (з картиною «зруйнованих легень»). Процес в легенях швидко прогресує на тлі інтенсивної протитуберкульозної терапії, навіть за збереженої чутливості МБТ до цих препаратів;
6. В усіх хворих визначають кандидоз ротової порожнини;
7. Туберкулінова проба втрачає свою інформативність;
8. Ускладнення пізньої стадії СНІДу пневмоцистною пневмонією (80-85%).
9. За 15 днів до летального кінця дослідження на ВІЛ дає негативний результат.

Перебіг ВІЛ-інфекції у вигляді мікст-інфекції (часте поєднання з пневмоцистною пневмонією або ЦМВ-інфекцією і т.і.) також позначається на рентгенологічній картині. У такому разі рідко виявляють типові ознаки туберкульозу (інфільтрати в типових місцях, зазвичай у верхівках); частіше визначають дифузні зміни з ознаками прикореневої, паратрахеальної або медіастинальної лімфаденопатії. За можливістю доцільно провести КТ, особливо якщо є підозра на позалегеновий процес.

Алгоритм оцінки ризику захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих

Атиповий перебіг, частота позалегенової локалізації, поєднання з іншими опортуністичними захворюваннями ускладнюють, а іноді й унеможливають своєчасну діагностику туберкульозного процесу у хворих із ВІЛ-інфекцією, що позначається на проведенні адекватної терапії, а також на якості і тривалості життя.

Лікування ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз

Нині не має засобів, за допомогою яких можна вилікувати СНІД, а є лише ті, які можуть уповільнити прогресування хвороби, подовжити життя хворому. Коли ВІЛ на тлі лікування не визначається це обумовлено зниженням вмісту ВІЛ у крові нижче за порогову концентрацію, яка може бути виявлена методами, що є в розпорядженні лікаря, або вірус міститься в клітинах у формі провірусу, залишаючись недоступним до дії медикаментів. Оскільки нині можливості повного виведення ВІЛ з організму людини не має, мета терапії полягає в максимальному подовженні життя інфікованих осіб і тривалому збереженні його якості.

В організації лікування хворих із поєднанням туберкульозу та ВІЛ-інфекції (коінфекція ТБ/ВІЛ) **дотримуються таких підходів:**

- Лікування від активного туберкульозу клінічно та епідеміологічно важливіше, аніж лікування від ВІЛ-інфекції, тому лікування пацієнтів з коінфекцією розпочинають переважно з призначення протитуберкульозної терапії;
- Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводять за тими є схемами і тривалістю, що й у неінфікованих ВІЛ;
- Якщо пацієнт уже отримує АРТ, її продовжують, а за потреби проводять корекцію лікування з урахуванням сумісності АРВ препаратів та антимікобактеріальної терапії (АМБТ);
- Після завершення основного курсу АМБТ протирецидивне профілактичне лікування лікування не застосовують;
- Профілактичне лікування котримазолом запобігає смерті від інших інфекцій у коінфікованих пацієнтів.

Лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ проводять:

- У разі туберкульозу легень із бактеріовиділенням – у протитуберкульозних закладах;
- У разі виявлення туберкульозу різної локалізації без бактеріовиділення:
 - на період інтенсивного лікування в умовах протитуберкульозного стаціонару, диспансеру/кабінету(амбулаторно) або в регіональних центрах СНІДу залежно від перебігу і ступеня тяжкості хвороби;
 - на період основного курсу підтримувальної хіміотерапії – в закладах охорони здоров'я загальної мережі або в регіональних центрах СНІДу під безпосереднім спостереженням медичних працівників (ДОТС) за умови курирування процесу лікування районним фтизіатром.

Стандартні режими основного курсу хіміотерапії залежать від диспансерної групи хворого на туберкульоз. Основний курс хіміотерапії – це тривале безперервне комбіноване лікування АМБ препаратами у повній добовій дозі за 1 прийом. Стандартний курс АМБТ проводять із використанням 4-5 протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, піразинамід, етамбутол), який включає інтенсивний етап (2 міс. і довше щоб запобігти появі полірезистентних штамів МБТ, тривалість - залежно від клініко-рентгенологічної динаміки і спектру чутливості МБТ до медикаментів) і підтримувальний етап (призначають ізоніазид та рифампіцин не менше 4 міс. залежно від отриманого ефекту).

При зниженні клітинного імунітету недоцільно застосовувати піразинамід (оскільки його дія поширюється на внутрішньоклітинно розташовані МБТ). Вибір відповідного режиму АМБТ залежить від результатів бактеріоскопічного дослідження до початку лікування, попереднього курсу АМБТ та ступеня тяжкості хвороби.

У разі стійкості МБТ потрібно призначити не менше 2 основних препаратів, активних до МБТ, та резервні – ципрофлоксацин (750мг 2 рази на добу) чи офлоксацин (400 мг 2 рази на добу).

Стандартні схеми лікування хворих на туберкульоз

Випадок захворювання	Початкова фаза (щоденно або	Фаза продовження (щоденно, або
Новий випадок ^б	2 HRZE	4 HR або 4 H3R3
Раніше ліковані хворі ^а	2 HRZE	4 HR

Примітки:

^а – перед початком ОКХТ у раніше лікованих хворих на ТБ необхідно обов'язково проводити культуральні дослідження (бажано на рідке середовище) та ТМЧ МБТ (як мінімум на чутливість до Н та R, за можливістю молекулярно-генетичними методами)

^б – окрім хворих на ТБ нервової системи, кісток та суглобів.

^в – інтермітуючий режим ХТ не застосовують у ВІЛ інфікованих пацієнтів

Лікування хворих на ВІЛ-інфекцію

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) передбачає застосування комбінації трьох антиретровірусних препаратів (АРВ-препаратів) і дає можливість максимально пригнітити реплікацію ВІЛ, відновити функцію імунної системи. ВААРТ є невід'ємним компонентом надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим.

Призначення АРВ препаратів хворим на туберкульоз легень, в яких кількість CD₄+лімфоцитів > 200 в 1 мм³ слід відкласти до завершення курсу лікування від туберкульозу. У пацієнтів з високим ризиком прогресивного розвитку ВІЛ-інфекції (у разі позалегенового туберкульозу або якщо кількість CD₄+лімфоцитів < 200 в 1 мм³ АРТ слід проводити паралельно з лікуванням від туберкульозу). Проте традиційна терапія хворих на туберкульоз легень у термінальній стадії СНІДу є неефективною – прогноз залишається несприятливим, оскільки хворі помирають від різних інфекційних ускладнень СНІДу (частіше від пневмоцистної пневмонії).

Побічні реакції на антимікобактеріальні препарати та їх ведення

Побічні реакції на протитуберкульозні препарати у ВІЛ-позитивних осіб розвиваються частіше, ніж у ВІЛ-негативних. Виникнення деяких побічних реакцій можна запобігти. Наприклад, периферична невропатія може виникнути на тлі прийому ізоніазиду особливо на тлі вагітності, зловживання алкоголем, цукрового діабету, хронічних уражень печінки, за умови неповноцінного харчування. Ризик медикаментозної непереносимості зростає з підсиленням імуносупресії. Більшість побічних реакцій виникає перші 2 місяці лікування. Найбільш частим проявом побічної реакції є кожні реакції. Ліхоманка часто передує і супроводжує шкірну висипку. Частіше всього шкірні реакції виникають на тіоацетозон (ВООЗ не рекомендує його застосування через ризик розвитку тяжкої інтоксикації з дерматологічними ускладненнями зі смертельним наслідком у 12-20%), а також на стрептоміцин і рифампіцин. Серед інших реакцій найбільш частими є шлунково-кишкові розлади і гепатити. Можливий розвиток рифампіциноасоційованого шоку і тромбоцитопенії. Пацієнтам призначається піридоксин 20-40 мг на день, разом з прийомом антимікобактеріальних препаратів.

Тести для самоконтролю і самокорекції рівня знань

1. Що таке активне виявлення ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу?

- а) діагностика туберкульозу у пацієнтів із ВІЛ/СНІД інфекцією при реєстрації нового випадку ВІЛ-інфекції при щорічному профілактичному обстеженні пацієнтів даного контингенту
- б) діагностика туберкульозу у пацієнтів із ВІЛ/СНІД інфекцією при зверненні до медичної установи із симптомами, схожими на туберкульоз
2. Що таке пасивне виявлення ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу?
- а) діагностика туберкульозу у пацієнтів із ВІЛ/СНІД інфекцією при реєстрації нового випадку ВІЛ-інфекції при щорічному профілактичному обстеженні пацієнтів даного контингенту
- б) діагностика туберкульозу у пацієнтів із ВІЛ/СНІД інфекцією при зверненні до медичної установи із симптомами, схожими на туберкульоз
3. Скільки разів слід виконати дослідження харкотиння на МБТ при підозрі на туберкульоз у пацієнта із ВІЛ/СНІД інфекцією?
- а) один.
- б) два.
- в) три
- г) п'ять
4. У хворого, який перебуває на обліку у центрі з профілактики і боротьби із СНІДом присутній вологий кашель протягом двох місяців. Чи потрібно виконувати рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, якщо це обстеження виконувалося 4 місяці тому?
- а) ні
- б) так
- в) не обов'язково
5. Чи обов'язкові скарги у хворого на ВІЛ/СНІД?
- а) обов'язкові
- б) не обов'язкові, присутність скарг залежить від форми, фази туберкульозного процесу, наявності ускладнень
6. У хворого із ВІЛ-інфекцією при флюорографічному обстеженні у легенях виявлено круглу тінь. Про які захворювання слід подумати в першу чергу і які додаткові обстеження слід зробити для в'яснення походження цілі?
- а) туберкульоз, провести рентгенографічне обстеження ОГК
- б) пневмоцистну пневмонію, провести рентгенографічне обстеження ОГК
- в) доброякісну пухлину легень, провести рентгенографічне обстеження ОГК
7. У хворого із ВІЛ-інфекцією присутній бронхолегеневий синдром. На рентгенограмі ОГК патологічних змін не виявлено. Чи потрібно виконувати у цьому випадку дослідження харкотиння на МБТ?
- а) ні
- б) так
- в) не обов'язково
8. У хворого із ВІЛ-інфекцією присутній бронхолегеневий синдром. На рентгенограмі ОГК патологічних змін не виявлено, МБТ (-) тричі. Яка повинна бути тактика лікаря у цьому випадку?
- а) провести обстеження через рік
- б) призначити хіміопрофілактику туберкульозу, якщо хворий інфікований МБТ
- в) призначити антибактеріальні препарати широкого спектру дії
9. Який метод використовується для виявлення антитіл до ВІЛ?
- а) імуноферментний аналіз
- б) полімеразна ланцюгова реакція
- в) радіоалергосорбентний тест
- г) імуноблотинг

Джерела навчальної інформації

Основна література:

1. Петренко В.І. Фтизіатрія: Підручник. К.: Медицина, 2008. – 488 с.
2. Фтизіатрія: Підручник / За ред. акад. А.Я. Циганенка, проф. С.І. Зайцевої. – Х.: Факт, 2004. – 390 с.

Додаткова література:

1. Фтизіатрія: навчально-методичний посібник. Збірник завдань для тестового контролю знань / За ред. В.Ф. Москаленка, В.І. Петренка. – Вінниця: Нова книга, 2005. – 296 с.
2. Фещенко Ю. И., Справочник пульмонолога и фтизиатра / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Пляда, 2004.
3. Туберкульоз / За ред. проф. Асмолова О.К. – Одеса, 2002. – 275 с.
4. Туберкульоз позалегенової локалізації / Ю.І. Фещенко, І.Г. Ільницький, В.М. Мельник, О.В. Панасюк; за ред Ю.І. Фещенка, І.Г. Ільницького. – Київ: Логос, 1998. – 376 с.
5. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 520 с.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Організація протитуберкульозної допомоги населенню. – К: Здоров'я, 2006. – 656 с.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Організація лікування хворих на туберкульоз. К.: Здоров'я, 2009. – 488 с.
8. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”. – К., 2007.
9. Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини, діагностика, лікування та соціально-психологічна підтримка ВІЛ-інфікованих / [В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв, Н.В. Котова та ін.]. – Київ: Здоров'я, 2010. – 160 с.
10. Закон України № 4565-VI від 22.03.2012 «Про протидію захворюванню на туберкульоз».
11. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.
12. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 №1091 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної медичної допомоги. Туберкульоз».
13. Наказ МОЗ України № 126 від 15.02. 2013 р. Клінічний протокол лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз протитуберкульозними препаратами II ряду, закупленими за кошти Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією.
14. Наказ МОЗ України № 731 від 16.08.2013 р. «Зміни до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 року № 1091».
15. World Health Organization. WHO global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance 2012 ([http:// www.who.int/hiv/pub/drugresistance/drug_resistance_strategy/cn.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/drug_resistance_strategy/cn.pdf)).

Методичні вказівки складено: асистентом Бутовим Д.О
Методичні вказівки переглянуто і затверджено на засіданні кафедри:

З доповненнями (змiнами) _____

Завiдувач кафедри, професор

О.С.Шевченко