

**М.М. Савула**

# ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВАГІТНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Огляд присвячений проблемі поєданого захворювання ВІЛ/туберкульоз у вагітних. Висвітлено небезпеку цієї патології для здоров'я і життя матері та новонародженого, особливості діагностики, лікування і профілактики за даними літератури, а також згідно з рекомендаціями ВООЗ і чинними інструкціями.*

**Ключові слова:** ВІЛ-асоційований туберкульоз і вагітність, діагностика, лікування і профілактика.

Захворюваність на туберкульоз, як і на ВІЛ-інфекцію, у жінок найвища в репродуктивному віці. Тому закономірно впливає проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу у вагітних і породіль. У країнах, де ВІЛ-інфекція давно набула значного поширення, таке поєдане захворювання вважають серйозною причиною материнської смертності і захворювання новонароджених. Це особливо стосується країн із значною розповсюдженістю туберкульозу і низьким рівнем економічного розвитку, зокрема низки країн Азії і Африки [1-5]. Згідно з цими даними, захворювання ВІЛ-інфікованої жінки на туберкульоз сприяє частішій (до 25-45 %) передачі ВІЛ-інфекції дітям, які зазвичай народжуються передчасно (66 %) з низькою масою тіла (49 %). Одночасно існує високий ризик передачі дітям туберкульозної інфекції. При спостереженні за 82 вагітними жінками з ВІЛ-асоційованим туберкульозом та їх дітьми в 11 ВІЛ-позитивних новонароджених встановлено вертикальну передачу туберкульозної інфекції. Всі ці діти померли до 10-го місяця життя [6].

У країнах пострадянського простору останніми роками ВІЛ-інфекція набула значного поширення. Так, у Росії з 1999 до 2005 рр. народжувало більше 27000 ВІЛ-інфікованих жінок [7], а до 2008 р. – 51920. Подібна тенденція відмічена і в Україні. Рівень поширення ВІЛ-інфекції серед вагітних зріс з 686 в 1998 р. [8] до 2769 – у 2006 р. У 2009 р. народилася 3741 дитина від ВІЛ-інфікованих матерів. У цьому ж році підтверджено ВІЛ-інфекцію у 86 дітей. На тлі епідемії туберкульозу частіше трапляються випадки ВІЛ-асоційованого туберкульозу серед вагітних.

Діагностика туберкульозу у ВІЛ-позитивних вагітних не відрізняється від його діагностики у ВІЛ-негативних осіб. Це й урахування контакту з хворим-бактеріовиділювачем, аналіз клінічних симптомів, мікроскопія і куль-

туральне дослідження харкотиння на мікобактерії туберкульозу, загальноприйняті лабораторні дослідження, рентгендіагностика, туберкулінові проби. Проте необхідно враховувати, що туберкульоз у Ш-IV стадіях ВІЛ-інфекції часто перебігає атипично, має схильність до генералізації, незвичну нижньочасткову локалізацію в легенях, рідше виявляють порожнини розпаду і бактеріовиділення, а проба Манту при зниженні CD4 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> і менше може бути негативною [9]. Рентгенологічне дослідження бажано проводити на малодозових цифрових апаратах з екранізацією живота [10]. Діагностика утруднена і через можливість приєднання інших ВІЛ-асоційованих захворювань. Враховуючи значну небезпеку ВІЛ-асоційованого туберкульозу для матері і дитини, у перелік обстеження жінок включений тест на вагітність [11].

У літературі є низка повідомлень про ВІЛ-асоційований туберкульоз у вагітних і породіль, його прогресуючий перебіг. 10 випадків смертей у вагітних і породіль з поєднанням ВІЛ-інфекції і туберкульозу у південному регіоні описали О.К. Асмолов і співавт. [12]. У 5 жінок причиною смерті був дисемінований туберкульоз легень, в 1 – інфільтративний, в 1 – фіброзно-кавернозний і у 3 – дисемінований туберкульоз з множинними локалізаціями процесу. У всіх випадках смерть жінок наставала після пологів, абортів чи викидня. При гістологічному дослідженні автопсійного матеріалу уражених органів виявлено переважання альтеративно-ексудативних специфічних змін з генералізацією процесу, а також ознаки бактерійно-грибкових уражень і сепсису.

Із 2 вагітних жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, описаних авторами із м. Луганська [13], одна померла на 20-му тижні вагітності від міліарного туберкульозу легень, друга – з вогнищевим туберкульозом легень, продовжує лікування після пологів. Трагічно завершилося захворювання у двох жінок, що лікувалися у Львівському тубдиспансері. Одна із них, яка вживала наркотичні речовини, народила семимісячну дитину і померла після пологів в результаті прогресування генералізованого туберкульозу, ускладненого кандидозом. Друга пацієнтка, з більш торпідним перебігом захворювання, народжувала на фоні ВІЛ/туберкульозу двічі і померла після других пологів [10].

Лікування туберкульозу у вагітних жінок з поєднанням туберкульозу і ВІЛ-інфекції має бути інтенсивним і повноцінним. Його проводять згідно із стандартними схемами ВООЗ. Одночасно необхідно враховувати певні протипоказання для окремих туберкулостатиків (зокрема аміноглікозидів) під час вагітності. Американська Торакальна Спілка і ВООЗ найбільш безпечними під час вагітності вважають ізоніазид, рифампіцин, етамбутол [14] і не рекомендують піразинамід. Вказують також на підвищену гепатотоксичність ізоніазиду у післяпологовий період [15]. Проте у випадку поєднаної інфекції ВІЛ/туберкульоз використовують всі необхідні (крім аміноглікозидів) медикаменти, які можуть поліпшити стан здоров'я хворої [11], зокрема вважають, що ефективність режиму, який включає піразинамід, перевищує ризик його несприятливої дії на плід [16]. При хронічному чи свіжому хіміорезистентному туберкульозі легень, коли доводиться застосовувати більш токсичні препарати II ряду, вагітним не призначають капреоміцин і етіонамід/протіонамід [10, 17].

Значно ускладнюється лікування за необхідності одночасного призначення вагітній і антиретровірусних (АРТ) і протитуберкульозних препаратів, тому що воно пов'язане з підвищеним ризиком медикаментозних ускладнень [18, 19]. У вагітних показання для призначення АРТ і протитуберкульозної терапії такі ж, як і у невагітних [11]. Для визначення тактики АРТ у вагітних з ВІЛ-асоційованим туберкульозом і профілактичного їх застосування у жінок та новонароджених підкреслюється важливість моніторингу CD4 клітин [20].

Найчастіше АРТ призначають хворим на активний туберкульоз після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії. При цьому можливий синдром відновлення імунної системи – тимчасове загострення клінічних проявів захворювання. Одночасно слід пам'ятати, що дуже ефективний протитуберкульозний препарат рифампіцин активує систему цитохромів Р-450 печінки, які метаболізують інгібітори протеїнази і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Це призводить до різкого зниження рівня цих препаратів у крові, неповного пригнічення реплікації вірусу та ризику формування медикаментозної резистентності. Тому у невагітних пацієнток, за необхідності використання цих антиретровірусних препаратів, зазвичай замінюють рифампіцин на рифабутин [9, 11]. Можливий вплив цього препарату на плід вивчений недостатньо. Ці особливості необхідно враховувати при плануванні комбінованої терапії вагітних.

Не менш важливе питання профілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих вагітних і у новонароджених.

Показання для хіміопрфілактики у ВІЛ-інфікованих вагітних не відрізняються від показань у невагітних і зумовлені високим ризиком виникнення у них туберкульозу [21-24]. Трьохмісячні курси двома протитубер-

кульозними препаратами або 6-12-місячні курси лише ізоніазидом призначають ВІЛ-інфікованим жінкам, у яких встановлено контакт з хворим на активну форму туберкульозу протягом останнього року; пацієнткам, у яких виявлено залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу. Хіміопрфілактику також призначають у випадках встановлення віражу туберкулінової проби, гіперергічної реакції на туберкулін або збільшення папули на 6 мм і більше порівняно з попереднім роком, а також при негативній реакції на туберкулін на фоні зниження CD4 до 200 клітин/мм<sup>3</sup> і менше, коли виникає необхідність призначення антиретровірусної терапії. Відомості про чутливість до туберкуліну можна отримати за умови щорічного проведення туберкулінодіагностики. Вагітність не є протипоказанням для виконання туберкулінової проби і не спотворює її результатів [25]. Важливість хіміопрфілактики у ВІЛ-інфікованих осіб ілюструє положення про необхідність її проведення при латентному туберкульозі навіть у I триместрі вагітності у країнах з відносно невисоким рівнем захворюваності на туберкульоз, де показання для проведення превентивного лікування під час вагітності дуже обмежені [14].

Що стосується вакцинації БЦЖ новонароджених від ВІЛ-позитивних матерів, то згідно чинної у нас інструкції [26], її можливо виконувати лише після остаточного виключення ВІЛ-інфекції у дитини (не раніше 18 міс.) Грудне вигодовування немовлят також не рекомендовано ВІЛ-інфікованим матерям і матерям, хворим на активний туберкульоз. У той же час ВООЗ вважає, що в країнах зі значним поширенням туберкульозу вакцину БЦЖ можна вводити всім дітям, за винятком дітей з клінічними симптомами СНІДу, відповідно до національного календаря профілактичних щеплень [9]. Позитивний ефект від імунізації в таких країнах перевищує її можливі негативні наслідки. Цікавими є спостереження Lallement-le Couert S. із Конго і Уганди, де відмічено, що у разі щеплення БЦЖ ВІЛ-позитивних немовлят у перші дні після народження, кількість ускладнень не була більшою порівняно зі здоровими дітьми. На підставі цього вважають, що в період новонародженості, коли ще не сформувався імунодефіцит, вакцинація БЦЖ є безпечною і здатна запобігти розвитку генералізованої туберкульозної інфекції. В пізніші терміни вакцинації можливі частіші ускладнення, включно з дисемінацією вакцини БЦЖ. Деякі автори вважають також можливим вигодовування дитини ВІЛ-інфікованої матері зцідженим материнським молоком після його термічної обробки [19].

Завдяки широкому впровадженню останніми роками превентивного лікування, спрямованого на запобігання передачі ВІЛ-інфекції від матері дитині, кількість випадків зараження дітей від матерів різко знизилася. Тому, враховуючи високий ризик захворювання на туберкульоз, з 2007 р. в Росії дозволено (за відсутності

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

імунодефіциту) щеплення вакциною БЦЖ-М дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [27].

У загальному вагітність і пологи погіршують перебіг як туберкульозу, так і ВІЛ-інфекції, тому висловлюються про небажаність виношування вагітності такими жінками [13]. Щодо контрацепції, то відомо, що рифампіцин і деякі антиретровірусні препарати сприяють зниженню естрогенів у крові, при цьому відповідно знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому слід рекомендувати інші протизаплідні засоби [11].

Проблема ВІЛ-асоційованого туберкульозу і вагітності в найближчі роки, очевидно, залишиться актуальною, тому необхідне її подальше вивчення і вироблення чітких рекомендацій щодо виявлення, лікування і профілактики обох захворювань у вагітних жінок і новонароджених.

### Література

1. In utero HIV infection in pregnancies complicated by tuberculosis in Durban, South Africa / Pillay T., Adhikari M., Coovadia H.M. et al. // Arch. Dis. Childhood Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89. – P. 468-469.
2. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 coinfection in Durban, South Africa / Khan M., Pillay T., Moodley J. et al. // AIDS. – 2001. – Vol. 14. – P. 1857-1863.
3. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations of resource settings / Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 155-165.
4. Powrie R.O. Drugs in pregnancy. Respiratory disease // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2001. – N 6. – P. 913-936.
5. Thillagavathie P. Current issues in maternal and neonatal tuberculosis: impact of the HIV-1 epidemic // Semin. Neonatal. – 2000. – N 3. – P. 189-196.
6. Vertical transmission of mycobacterium tuberculosis in Kwa Zulu Natal: impact of HIV-1 coinfection / Pillay T., Sturm A.W., Khan M. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 59-69.
7. Клевко Н.И., Аксенова В.А. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение // Probl. tub. i bol. legkih. – 2008. – № 11. – С. 30-35.
8. Запорожан В.Н., Посохова С.Н. ВИЧ-инфекция и беременность // Мистецтво лікування. – 2004. – № 6 (12). – С. 25-27.
9. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Туберкульоз. ВІЛ-інфекція та СНІД. – К.: Здоров'я, 2004. – 200 с.
10. Савула М.М., Сахелашвілі М.І., Сливка Ю.І. Туберкульоз і вагітність. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 191 с.
11. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію / МОЗ України. – К., 2008. – 63 с.
12. Асмолов О.К., Павлова О.В., Котлярова П.Д. Клініко-морфологічні особливості перебігу туберкульозу у вагітних, які мешкають у південному регіоні України // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 168-169.
13. Долинська М.Г., М'якоткіна Д.Г. Вагітність і туберкульоз: найближчі і віддалені наслідки // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2009. – С. 239-241.
14. Bergeron K.G., Bonebrake R.G., Gray C.J. Tuberculosis in pregnancy: current recommendations for screening and treatment in USA // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2004. – Vol. 2, N 4. – P. 589-598.
15. Moulding T.S., Redeker A.G., Kanal G.C. Twenty isoniazid associated death in one state // Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 700-705.
16. Division of Tuberculosis Elimination // National Center for HIV, STD and TB Prevention. – 2002.
17. Про затвердження стандарту медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз: Наказ № 600 від 22.10.2008. – Київ, 2008. – 116 с.
18. Недзельський Н. Жизнь с ВИЧ. Туберкулез и ВИЧ // Russian AIDS Banner Network /- AIDS. ru. – 2009.
19. Antiretroviral treatment changes in adults from Cirte d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy / Messou E., Anglaret X., Duvignac J. et al. // Pediatric AIDS Foundation, California, USA, 2008.
20. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 234-240.
21. Диференціальна діагностика та інші проблеми туберкульозу в клінічних ситуаціях / Савула М.М., Фомічова Н.І., Кравченко Н.С. і ін. / За ред. В.І. Петренка, М.М. Савули. – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – 244 с.
22. Vo Q.T., Stettler W., Crowley K. Pulmonary tuberculosis in pregnancy // Prim. Care Update Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 7. – P. 244-249.
23. Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006. – Київ, 2006. – 82 с.
24. Виявлення ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу та диспансерне спостереження за хворими: Методичні рекомендації / Фещенко Ю.І., Черненко С.О., Александріна Т.А., Антоняк С.М. – Київ, 2005. – 37 с.
25. Eriksen N.L., Helgott A.N. Cutaneous energy in pregnant and nonpregnant women with human immunodeficiency virus // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 6, N 1. – P. 13-17.
26. Інструкція про застосування. БЦЖ Вакцина SSI|Vaccine BCG SSI. Вакцина для профілактики туберкульозу, жива, суха. – 2008. – 4 с.
27. Проблемы туберкулеза у детей, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией / Батыров Ф.А., Киселевич О.К., Шамуратова Л.Ф. и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 54-58.

### HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS AND PREGNANCY

M.M. Savula

*SUMMARY. Review is dedicated to the problem of tuberculosis, associated with HIV, in pregnant women. Based on literature, WHO guidelines and actual instructions was evaluated the danger of this pathology for health and life of mother and newborn; peculiarities of diagnostics, treatment and prophylactics.*

**Key words:** HIV-associated tuberculosis in pregnancy, diagnostics, treatment, prophylactics.

Отримано 14.08.2010 р.