

КОИНФЕКЦИЯ (ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ/ТУБЕРКУЛЕЗ) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

И. Б. ВИКТОРОВА¹, А. В. НЕСТЕРЕНКО², В. Н. ЗИМИНА³

CO-INFECTION (HIV/TUBERCULOSIS) IN PREGNANT WOMEN

I. B. VIKTOROVA¹, A. V. NESTERENKO², V. N. ZIMINA³

¹ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк

²КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск

³ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

¹Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate Training, Novokuznetsk, RF

²Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, RF

³People's Friendship University of Russia, Moscow, RF

В обзоре литературы освещено современное состояние проблемы коинфекции (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин. Рассмотрены вопросы выявления и диагностики туберкулеза у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности. Подходы к лечению лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией изложены с учетом возможных лекарственных взаимодействий. Обзор литературы включает раздел, посвященный особенностям диагностики врожденного туберкулеза у детей, рожденных от матерей с коинфекцией. Показана необходимость дальнейшего изучения актуальной проблемы сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза при беременности.

Ключевые слова: беременность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция, врожденный туберкулез.

The literature review describes the current state of the problem of the co-infection (HIV infection/tuberculosis) in pregnant women. Certain questions of tuberculosis detection and diagnostics in pregnant HIV-infected women were discussed. Approaches to treatment of drug susceptible and drug resistant tuberculosis in pregnant HIV-infected women were described with the reference to potential drug interaction. The literature review included the part devoted to specific diagnostics of congenital tuberculosis in children born by mothers with the co-infection. The need of further investigation of the actual issues of HIV/tuberculosis co-infection in the pregnant was highlighted.

Key words: pregnancy, tuberculosis, HIV infection, co-infection, congenital tuberculosis.

Туберкулез (ТБ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности женщин в возрасте 15-45 лет, особенно в странах с высокой распространенностью ТБ. Гормональные изменения в организме женщины, происходящие во время беременности и родов, эпидемии ТБ и ВИЧ-инфекции, а в ряде стран и низкая доступность медицинской помощи (как противотуберкулезной, так и акушерской) делают ТБ одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения. ТБ является причиной смерти около 700 тыс. женщин репродуктивного возраста и важной причиной младенческой смертности во всем мире [45, 58, 70, 90, 92].

Эпидемиология

Показатели заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ среди женщин репродуктивного возраста неоднородны и, естественно, зависят от заболеваемости и распространенности ТБ в разных регионах мира.

Так, в регионах с низкой заболеваемостью ТБ (Северная Америка, страны Западной Европы) доля женщин с активным ТБ во время беременности и в послеродовом периоде составляет 0,06-1,00% (в том числе и среди женщин с ВИЧ-инфекцией),

при этом подавляющее большинство случаев ТБ среди беременных – это случаи ТБ среди некоренного населения или мигрантов из стран с высокой распространенностью ТБ. Так, при изучении частоты ТБ среди беременных женщин в Лондоне было выявлено, что распространенность ТБ составила 143,3 на 100 тыс. родов, при этом все случаи ТБ у женщин были зафиксированы у недавних мигрантов из Индии и Африки [53, 62].

Принципиально иная ситуация складывается в регионах с высоким бременем ТБ (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость ТБ (более 60 на 100 тыс.), но и имеется высокая распространенность ВИЧ-инфекции. Так, в этих регионах доля беременных женщин с активным ТБ варьирует от 0,7% среди женщин без ВИЧ-инфекции до 11% среди женщин с ВИЧ-инфекцией. В то же время существует небезосновательное мнение о том, что в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и ТБ показатели сочетания коинфекции во время беременности могут быть недооценены из-за ограниченности ресурсов и низкой доступности медицинской помощи, прежде всего акушерской [34, 72].

В Российской Федерации обобщающие данные по данной проблеме отсутствуют. В отдельных исследованиях подчеркивается, что заболеваемость ТБ во время беременности и после родов превышает показатели заболеваемости ТБ в общей популяции женщин в 2,0-2,7 раза. Сведений о заболеваемости ТБ беременных женщин с ВИЧ-инфекцией найти не удалось. Между тем совершенно очевидно, что коинфекция (ВИЧ-инфекция/ТБ) у беременных уже не является редкостью, особенно в субъектах РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [2, 12], хотя накопленный в нашей стране опыт по этой проблеме пока невелик.

Влияние беременности на течение туберкулеза

Представления о влиянии беременности на течение ТБ менялись на протяжении времени. Так, практически до конца XIX в. считалось, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение ТБ. Полагали, что она является своего рода коллапсотерапевтическим методом лечения деструктивного ТБ, поэтому молодым женщинам, больным ТБ, рекомендовали беременность в качестве лечебного средства. Такая практика существовала до начала XX в., когда представления о влиянии беременности на ТБ изменились в противоположную сторону: беременность стали рассматривать как фактор, отягощающий течение ТБ [76, 83].

Установлено, что гормональные и иммунологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, ведут к снижению провоспалительной активности Т-хелперов, что приводит к реактивации ТБ, его малосимптомному течению и повышению восприимчивости ко многим другим инфекциям [45, 65, 86].

После родов ситуация меняется: происходит увеличение количества Т-хелперов, в результате чего достаточно ярко проявляются симптомы ТБ (такая ситуация напоминает патогенез и проявления воспалительного синдрома восстановления иммунной системы при начале антиретровирусной терапии (АРВТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией) [74]. Этим можно объяснить более высокий риск развития и прогрессирования активного ТБ и более высокие показатели заболеваемости ТБ у женщин после родов или прерывания беременности (в 2,0-2,7 раза выше, чем среди небеременных женщин) [3, 5, 91].

Влияние туберкулеза на беременность

Некоторое время предполагали, что ТБ не оказывает влияния ни на течение беременности, ни на частоту акушерских осложнений. Так, в проспективном исследовании Tripathy S. N. (2003 г.), проведенном в Индии, сравнение основной группы из 111 беременных женщин с ТБ легких, ТБ периферических лимфатических узлов и 2 контрольных групп (51 небеременная женщина с ТБ и 51 беременная женщина без ТБ) при стандартной терапии ТБ не выявило статистических различий по частоте преждевременных родов, акушерских осложнений, частоте встречаемости низкой массы

тела новорожденного, аномалий развития у детей, а также исходов лечения ТБ и частоте рецидивов ТБ у матерей при длительности наблюдения в течение 5 лет [82]. В то же время рядом исследователей подчеркивалось, что акушерские осложнения и последствия для плода не выше популяционных только в случае своевременной диагностики и адекватной химиотерапии ТБ во время беременности. Так, поздняя диагностика ТБ у беременной и начало противотуберкулезной терапии позднее 25-й нед. беременности достоверно чаще приводили к преждевременным родам, малой массе тела новорожденного и увеличению младенческой смертности [31, 82]. Более поздние исследования показали, что наличие активного ТБ во время беременности повышает риск невынашивания и смертность во время беременности и послеродовом периоде. В одном отечественном исследовании было показано, что активный ТБ легких у беременных оказывает влияние в первую очередь на осложнения в родах, затем – на течение беременности в I и III триместрах и на течение раннего послеродового периода. Авторы отметили, что внутриутробно у детей от матерей с активным ТБ чаще регистрировали церебральную ишемию у плода и задержку его развития [4]. При этом уже в 1998-2003 гг. многие авторы отмечали, что эпидемия коинфекции (ВИЧ-инфекция и ТБ) с закономерным ростом сочетанной патологии у беременных женщин изменит представления о течении и прогнозах беременности у пациентов этой категории [17, 35, 39, 71].

Влияние ВИЧ-инфекции на беременность и ее исходы

Наличие ВИЧ-инфекции влияет на течение беременности. Так, при УЗИ беременных женщин чаще выявлялись нарушения структуры плаценты, признаки хронической гипоксии плода, а у детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, определялись изменения экоструктуры и размеров внутренних органов, а также гипоксически-ишемические поражения головного мозга [10]. При ВИЧ-инфекции в 3 раза чаще встречаются спонтанные аборт, в 2 раза чаще – преждевременные роды и мертворождения, а при патолого-анатомическом исследовании живорожденных, но умерших детей от матерей с ВИЧ-инфекцией, определяются изменения со стороны органов иммунитета (лимфатических узлов, селезенки, тимуса), поражения головного мозга по типу ВИЧ-энцефалита и васкулитов [14].

Влияние коинфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) на течение и исходы беременности

В последующем было выяснено, что наихудший прогноз имеют беременные женщины с коинфекцией, при этом основными факторами, влияющими на исход и прогноз беременности, являются тяжесть и распространенность ТБ, наличие его внелегочных локализаций, плохая приверженность к лечению, а также срок беременности при выявлении ТБ. Эти

факторы влияют и на частоту таких акушерских осложнений, как выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного. При этом особенно подчеркивается, что поздняя диагностика ТБ является независимым фактором, который увеличивает частоту акушерской патологии почти в 4 раза, а риск преждевременных родов – в 9 раз [32, 44, 47, 69].

Дальнейшее изучение проблемы показало, что беременные женщины с ВИЧ-инфекцией/ТБ в 2,5 раза чаще передают ВИЧ детям, чем женщины с ВИЧ без ТБ [37]. Развитие ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией увеличивает материнскую смертность в 2-3 раза, а младенческую – в 3-4 раза по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ТБ [39]. Дети, рожденные от матерей с коинфекцией, чаще имеют низкую массу тела, а дети в возрасте до 1 года, рожденные от женщин с ВИЧ-инфекцией/ТБ, в 24 раза чаще заболевают ТБ в сравнении с младенцами от женщин с ВИЧ-инфекцией без ТБ [44, 49]. Развитие активного ТБ в первый год жизни у ребенка, рожденного от матери с ВИЧ-инфекцией/ТБ повышает риск смерти в сравнении с детьми, рожденными от матери с моноинфекцией ТБ [57]. Однако вышеприведенные сведения были получены в ходе исследований, проведенных в ЮАР и Индии, и не могут быть напрямую перенесены на популяцию российских женщин, так как уровень оказания медицинской помощи (и прежде всего акушерской) в России отличен от такового в Индии и странах Африки. Так, по нашим данным, при изучении течения беременности, родов и перинатальных исходов у 11 женщин с ВИЧ-инфекцией не выявлено случаев материнской и младенческой смертности. Медиана CD4⁺-лимфоцитов у женщин перед родами составляла 245,5 клетки/мкл, при этом у двух пациенток количество CD4-лимфоцитов не превышало 100 клеток/мкл. Трехэтапную вертикальную профилактику ВИЧ получили 8 пар мать – ребенок. Дети, рожденные от матерей с коинфекцией, в большинстве случаев рождались доношенными с высокой оценкой по шкале Апгар (медиана – 8 баллов) [2]. Тем не менее сведения из стран Африки и Индии могут отражать наметившуюся тенденцию в отношении беременных женщин с коинфекцией.

Профилактика, выявление и диагностика туберкулеза у беременных женщин с коинфекцией

С целью профилактики ТБ среди беременных в перечень обязательных методик входит внеочередное рентгенологическое обследование лиц из окружения беременной, что регламентируется Постановлением Правительства РФ от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения ТБ в Российской Федерации"» [7].

Выявление и диагностика ТБ у беременных женщин проводится по тем же принципам, что и в общей популяции, с ограничениями по лучевому обследованию. В период беременности рент-

генологическое обследование проводится строго по показаниям. По возможности необходимо избегать применения лучевых методов диагностики до 12 нед. беременности во избежание тератогенного действия на органогенез плода.

Клинические проявления ТБ при беременности не всегда типичны, тем более на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Симптомами, которые заставляют заподозрить ТБ у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией, являются общие, респираторные и локальные признаки, такие как лихорадка, слабость, потливость, кашель, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, а также малая прибавка массы тела или ее снижение во время беременности. В источниках литературы особо подчеркивается, что, учитывая особенности течения ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией, обследование на ТБ у беременных женщин с коинфекцией должно начинаться вне зависимости от длительности общих и/или респираторных симптомов. Совокупность указанных симптомов обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата (97%), однако каждый из перечисленных симптомов обладает недостаточными чувствительностью и специфичностью (< 75%) [33, 38, 54].

Тактика в отношении беременных женщин с ВИЧ-инфекцией такова, что при наличии респираторных, общих и/или локальных проявлений, высоковероятных для ТБ, на любом сроке беременности рекомендуется проводить рентгенологическое исследование органов грудной клетки с защитой беременной матки просвинцованным фартуком для минимизации риска для плода. Однако следует обращать внимание на тот факт, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью у пациенток на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Поэтому в перечень обязательных методик обследования при подозрении на ТБ входят трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), культуральное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и молекулярно-генетические исследования мокроты или других биосубстратов для выявления ДНК МБТ, а для диагностики внелегочных локализаций ТБ у женщин с ВИЧ-инфекцией рекомендуется поиск достоверных данных с применением дополнительных (в том числе биопсийных) исследований [21, 29, 41, 59, 81, 88]. В некоторых национальных руководствах рекомендуется проводить исследование мокроты на КУМ/МБТ всем беременным женщинам с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия общих и/или респираторных симптомов [43].

Туберкулинодиагностика и IGRA-тесты не имеют самостоятельного диагностического значения для диагностики ТБ у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, обладая низкими показателями чувствительности и специфичности. В странах

с высокой распространенностью ТБ эти методики могут быть использованы только в целях отбора на химиопрофилактику (ХП) [88].

Лечение туберкулеза у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией

Считается, что наиболее неблагоприятным для плода является назначение противотуберкулезных препаратов в первом триместре беременности. Однако известно, что существует «золотое правило», которое гласит, что «нелеченный ТБ у беременной пациентки представляет большую опасность для матери и плода, чем возможный риск проведения противотуберкулезной терапии», и оно полностью применимо к беременным женщинам с коинфекцией (ВИЧ-инфекция/ТБ) [28].

Противотуберкулезные препараты подразделяются на классы безопасности в отношении применения во время беременности согласно критериям FDA (U. S. Food and Drug Administration). Так, к классу безопасности А относятся лекарственные средства, безопасность которых установлена в ходе клинических испытаний на людях, к классу В – так называемые «предположительно безопасные» средства, безопасность которых установлена исходя из результатов исследований на животных. Класс С указывает, что степень безопасности средства не определена, клинические испытания на людях не проведены, а испытания на животных показали некоторые неблагоприятные воздействия, однако польза от данного препарата превышает возможный риск его применения во время беременности. Класс D означает, что препарат небезопасен и существует риск его применения, который может быть оправдан только в конкретной клинической ситуации. Класс Х свидетельствует о том, что препарат небезопасен, применение во время беременности противопоказано.

Среди всех противотуберкулезных препаратов к классу безопасности В относятся только 2 противотуберкулезных средства: амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой и рифабутин. Аминогликозиды (стрептомицин, амикацин и канамицин) не следует применять во время беременности из-за их тератогенности (класс безопасности D). Все остальные препараты первого и резервного рядов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолоны, этионамид/протионамид, цикloserин/теризидон, ПАСК и капреомицин) относятся к классу безопасности С и могут применяться для лечения ТБ у женщин с коинфекцией [18, 22]. Новый противотуберкулезный препарат резерва бедаквилин в настоящее время отнесен к классу безопасности В и может применяться у беременных женщин с коинфекцией в тех случаях, когда без него невозможно составить адекватную схему химиотерапии [27].

Лечение ТБ должно быть начато как можно раньше после установления диагноза с применением всех основных противотуберкулезных препаратов – изо-

ниазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Последний настоятельно рекомендуется включать в схему лечения беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, так как ожидаемая польза от его применения больше возможного риска для плода, в то время как у женщин с ТБ без ВИЧ-инфекции возможно проводить терапию тремя противотуберкулезными препаратами (изониазидом, рифампицином и этамбутолом) [22, 90].

Прием противотуберкулезных препаратов во время беременности должен сопровождаться применением пиридоксина в дозе 25-50 мг/сут для уменьшения возможного нейротоксичного влияния на ребенка. Современных рекомендаций по применению витамина К для младенцев, рожденных от матерей, получавших рифампицин, из-за потенциально возможного геморрагического синдрома у новорожденного найти не удалось [20, 87].

Кроме того, нельзя не отметить еще одно важное лекарственное взаимодействие рифампицина. Этот препарат, будучи мощным индуктором микросомальных ферментов печени, способен уменьшать эффективность пероральных контрацептивов, поэтому женщинам детородного возраста во время применения рифампицина должны быть настоятельно рекомендованы дополнительные способы контрацепции [23].

Наибольшие сложности вызывает лечение ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ во время беременности, так как препараты резерва обладают рядом тератогенных эффектов. Считается, что при стабильном течении ТБ у женщин во время беременности лечение препаратами резерва может быть отложено до второго триместра, тогда как очевидно, что при тяжелом состоянии женщины и деструктивном или прогрессирующем течении ТБ показано незамедлительное начало лечения. Решение вопроса об отсроченной терапии или назначении препаратов резерва беременной женщине всегда обсуждается коллегиально на консилиуме или врачебной комиссии с участием фтизиатра, акушера-гинеколога и инфекциониста.

Однако рекомендации о возможности отсроченной терапии ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ были выработаны в отношении беременных женщин без ВИЧ-инфекции и не могут быть в полной мере применимы к беременным женщинам с ВИЧ-инфекцией, у которых вследствие иммуносупрессии слишком велик риск прогрессирования ТБ без адекватной терапии. В этой связи отложенное назначение адекватной химиотерапии ТБ беременным женщинам с коинфекцией нецелесообразно, так как повышает риск неблагоприятного исхода.

В случае принятия решения о назначении курса лечения препаратами резерва женщине должна быть назначена максимально эффективная схема без аминогликозидов. Эти препараты будут включены в схему сразу после родоразрешения. Капреомицин (класс безопасности С согласно FDA) может

быть назначен в ситуациях, когда потенциальная польза от его применения в схемах терапии ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ превышает возможный риск для плода. Более того, существует ряд публикаций, показывающих безопасность терапии препаратами резерва у беременных женщин. Так, Palacios E. et al. изучили результаты лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ у беременных женщин за 10-летний период ($n = 38$). По представленным сведениям, результатами в 61% случаев стало излечение, в 13% – прерывание курса терапии, в 13% – смерть от ТБ и других причин, неудачи лечения были зарегистрированы в 5% случаев, 5% женщин на момент проведения анализа продолжали терапию. У 5 женщин произошел самопроизвольный аборт, у 1 женщины – мертворождение. Среди новорожденных трое оказались с низкой массой тела, один ребенок родился досрочно, еще у одного имел место дистресс-синдром новорожденных. Тератогенных реакций противотуберкулезных препаратов резерва в данном исследовании не отмечено, а акушерская патология и частота патологии новорожденных были сопоставимы с таковыми в общей популяции перуанских женщин. На основании полученных данных авторы делают заключение о том, что приоритетом ведения ТБ с МЛУ МБТ у беременных женщин должно быть адекватное его лечение, а не прерывание беременности или отсутствие терапии ТБ [64]. Случай эффективного лечения МЛУ ТБ во время беременности с применением пяти препаратов (в том числе капреомицина) приводит Lessnau K. D. et al. [52]. Накопленные сведения о безопасности лечения ТБ с МЛУ МБТ [52, 64, 73, 79] позволяют утверждать, что наличие активного ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ не является показанием для прерывания беременности, а лечение ТБ может быть успешно проведено во время беременности без значимых побочных реакций и вреда для ребенка [50, 79].

Ведение женщин с ВИЧ-инфекцией и ТБ во время беременности является довольно сложным из-за вынужденной полипрагмазии с перекрестными побочными реакциями, когда требуется проведение противотуберкулезной терапии и АРВТ. АРВТ при активном ТБ во время беременности назначается вне зависимости от срока гестации и наличия показаний для лечения ВИЧ-инфекции, прежде всего с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ [25, 26].

Основным лекарственным взаимодействием в подобной клинической ситуации является взаимодействие АРВП с рифамицинами (рифампином и рифабутином) через систему цитохрома P450. При необходимости сочетать АРВТ и лечение ТБ приоритетными являются схемы с использованием рифабутина, так как рифампицин значительно снижает концентрацию большинства АРВП. Несмотря на то что рифабутин также вступает во взаимодействие с АРВП, он может применяться в сочетании

с большинством из них. В то же время известно, что спектр разрешенных во время беременности АРВП ограничен. Так, эфавиренз противопоказан к применению до 13-й недели беременности, а риск побочных реакций диданозина и стадивудина значительно возрастает во время беременности. Кроме того, установлено, что рифампицин может снизить концентрацию эфавиренза в крови, тогда как повышение дозы эфавиренза не приводит к повышению его токсичности. Невирапин (в качестве альтернативы эфавирензу) также взаимодействует с рифампицином, что может привести к снижению концентрации невирапина на 50%, поэтому сегодня в лечении коинфекции приоритет отдается схемам с использованием рифабутина.

Прерывание беременности

Отношение к прерыванию беременности у женщин, больных ТБ, менялось с течением времени. Так, в XIX в. пациенткам с ТБ рекомендовали беременность для улучшения течения ТБ, когда беременность рассматривали как своеобразный метод коллапсотерапии [76]. С начала XX в. рекомендации изменились. Женщинам, больным ТБ, стали рекомендовать прерывание беременности [83]. В настоящее время в нашей стране имеется нормативная база, где указано, что прерывание беременности показано при активном ТБ любой (легочной и внелегочной) локализации, а относительными противопоказаниями к прерыванию являются милиарный ТБ и туберкулезный менингит из-за вероятности прогрессирования ТБ вплоть до летального исхода [8]. Однако сегодня в мире вообще не обсуждается строгая необходимость прерывания беременности в связи с ТБ, так как считается, что беременность не является противопоказанием для лечения активного ТБ, поэтому нет показаний для ее прерывания [50, 64, 79].

Химиопрофилактика туберкулеза у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности

Считается, что отсутствие ХП ТБ при ВИЧ-инфекции во время беременности приводит к повышению риска ТБ, материнской и младенческой смертности [39]. Отбор пациенток для проведения ХП во время беременности в странах с низким бременем ТБ проводится на основании туберкулинодиагностики (проба Манту) и IGRAs-тестов в группах риска (среди лиц из контакта с больными ТБ, потребителей инъекционных наркотиков, женщин с ВИЧ-инфекцией и другими случаями иммуносупрессии, а также среди иностранок и мигрантов). Скрининг женщин, не состоящих в группах риска, не рекомендуется, так как беременность не рассматривается в качестве фактора риска развития ТБ. Размеры папулы ≥ 5 мм при проведении пробы Манту у пациентки с ВИЧ-инфекцией, равно как и положительные результаты QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QGIT) в концентрации $> 0,35$ ME/мл или > 6 точек при проведении Tspot.TB, вне зависимости от ВИЧ-статуса женщины являются основа-

нием для проведения курса ХП изониазидом. Некоторые авторы считают, что проба Манту может быть заменена IGRA-тестами (особенно среди ранее вакцинированных БЦЖ), однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время не рекомендует рутинное проведение этих тестов у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [58, 89].

В странах с высоким бременем ТБ применение IGRA-тестов имеет объективные ограничения, поэтому решение вопроса о проведении ХП у женщин с ВИЧ-инфекцией основывается на результатах туберкулинодиагностики и анамнестических данных. Так, размер папулы ≥ 5 мм при проведении пробы Манту, контакт с больным ТБ и наличие остаточных изменений перенесенного ранее ТБ являются основанием для назначения ХП изониазидом; важнейшим аспектом назначения ХП является надежное исключение у женщины активного туберкулеза любой локализации. Общепринятой схемой профилактического лечения беременных женщин является назначение изониазида (300 мг/сут) в сочетании с пиридоксином (25-50 мг/сут) в течение 6-9 мес., при этом женщинам с ВИЧ-инфекцией рекомендуется профилактика в течение не менее 9 мес. Имеются данные о безопасном применении изониазида в сочетании с АРВТ сроком до 36 мес. (в исследование были включены 106 женщин с ВИЧ-инфекцией, когда изониазид применялся до и во время беременности) [80]. Данных, свидетельствующих о безопасности и эффективности превентивной терапии сочетанием изониазида и рифампицина или изониазида и рифапентина у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, найти не удалось.

Кормление грудью

Грудное вскармливание является приоритетным, однако имеет ограничения при активном ТБ у матери. Очевидно, что грудное вскармливание противопоказано при бактериовыделении у матери, при ТБ молочной железы, а также в случаях ВИЧ-инфекции у матери из-за риска передачи ВИЧ от матери ребенку.

Экспертами CDC (ЦКЗ США) и ВОЗ грудное вскармливание рекомендуется женщинам с ВИЧ-негативным статусом без бактериовыделения даже на фоне химиотерапии ТБ. Так, например, Американская академия педиатрии рекомендует женщинам без бактериовыделения кормить грудью [66], тогда как Национальная программа по контролю за ТБ в Индии – грудное вскармливание вне зависимости от наличия или отсутствия ТБ у матери, так как в странах с низким уровнем доходов грудное вскармливание является основным способом предотвращения других инфекций и недоедания [22, 30, 90]. Женщинам с ВИЧ-инфекцией, в том числе и с коинфекцией, не рекомендуется кормить грудью для исключения случаев инфицирования ребенка ВИЧ через грудное молоко.

Противотуберкулезные препараты проникают в грудное молоко, однако их дозы слишком малы

для оказания терапевтического эффекта или развития нежелательных реакций в отношении новорожденного. Считается, что новорожденный может получить не более 20% от терапевтической дозы изониазида, а дозы остальных препаратов, проникающих в грудное молоко, еще меньше. Внимание следует обращать на такие ситуации, когда ребенок получает ХП, находясь на грудном вскармливании у матери, принимающей противотуберкулезные препараты. В этом случае матери рекомендуется принимать противотуберкулезные препараты после кормления и/или сцеживания молока. Прием противотуберкулезных препаратов в таком случае рекомендуется проводить на фоне применения пиридоксина для минимизации риска развития нейротоксичных побочных реакций (в частности, изониазида) [24, 55, 69]. Существует утверждение, что польза материнского молока значительно превышает возможный риск от минимальных концентраций противотуберкулезных препаратов в молоке [33], при том что документированных случаев передачи ТБ через грудное молоко не было [84].

Врожденный туберкулез

Несмотря на то что различные формы ТБ являются довольно частым заболеванием у беременных женщин, врожденный ТБ у новорожденных встречается относительно редко. Факторами риска развития такого ТБ у ребенка являются диссеминированный (в том числе милиарный) ТБ у матери, нелеченный и/или ТБ с бактериовыделением у матери вне зависимости от ее ВИЧ-статуса. Развитие врожденного ТБ может происходить при следующих обстоятельствах: либо гематогенно трансплacentарно через пупочную вену, либо путем аспирации инфицированных МБТ околоплодных вод. Первый путь заражения встречается чаще и реализуется при диссеминированном и генерализованном ТБ у матери, протекающем по типу туберкулезного сепсиса [19, 78]. При этом данные литературы о количестве опубликованных случаев врожденного ТБ сильно различаются. Так, по сведениям отечественных исследователей, к концу XX в. было известно об описании одной тысячи случаев внутриутробного заражения плода [13], в то время как зарубежные исследователи к этому времени приводят в три раза меньшие цифры (около 300 случаев врожденного ТБ) [42, 51, 69, 77].

Однако за последнее десятилетие определяется отчетливая тенденция к росту числа случаев врожденного ТБ, что напрямую связывают с ростом случаев ВИЧ-инфекции/ТБ во всем мире и особенностями течения ТБ у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [9, 63, 75]. Так, за последние два года в российской научной литературе опубликованы случаи врожденного ТБ [1, 6]. Имеется описание случая врожденного ТБ в Республике Казахстан [11]. Несмотря на относительную редкость врожденного ТБ, исследование, проведенное в ЮАР с участием 82 женщин с ВИЧ-инфекцией и ТБ

и 25 женщин с ТБ без ВИЧ-инфекции, выявило вертикальную передачу МБТ у 16% новорожденных вне зависимости от ВИЧ-статуса матери [70], однако оценивать полученные в этом исследовании сведения сложно, так как отсутствуют критерии и стандарты диагностики, которые могли бы с точностью определять перинатальную передачу МБТ.

В зарубежной литературе описано лишь несколько случаев врожденной коинфекции (ВИЧ-инфекции и ТБ) [9, 16, 56, 67, 68]. Показано, что в таких ситуациях ВИЧ-инфекция протекает бурно с быстрым развитием иммуносупрессии, что приводит к манифестации врожденных инфекций (таких как, например, ТБ или сифилис).

Диагностика врожденного ТБ, как правило, вызывает определенные диагностические трудности и основывается на оценке нескольких факторов. Так, наибольший риск врожденного ТБ имеется у детей, рожденных от матерей с доказанным или высоковероятным ТБ любой локализации. Среди частых признаков, указывающих на вероятность врожденного ТБ, отмечают недоношенность, низкую массу тела при рождении, патологию в легких при рентгенологическом исследовании, лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, желтуху, судорожный синдром, нарушения слуха, паравертебральный абсцесс (натечник), хориоретинит, анемию и тромбоцитопению [19, 36, 51, 63, 75, 77, 78].

Диагностика врожденного ТБ основывается на поиске достоверных данных путем исследования доступного материала на КУМ и молекулярно-гегенетических методах диагностики, а также на гистологических данных в случае доступности для биопсии имеющихся локальных изменений. Туберкулинодиагностика в таких случаях не является надежным методом диагностики, так как у большинства новорожденных при незрелости иммунной системы (особенно в случаях преждевременных родов) не следует ожидать положительного ответа при постановке туберкулиновых проб [40].

Поскольку заболевание ТБ развивается медленно с постепенным появлением симптомов, очевидно, что обследованию на возможный врожденный ТБ подлежат все дети вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений этого заболевания, рожденные от матерей с доказанным или высоковероятным ТБ. В таких случаях обязательно должны проводиться исследования промывных вод желудка и/или назофарингеального аспирата на КУМ, посевы этих жидкостей на МБТ и рентгенография органов грудной клетки. В случаях вероятного наличия внелегочных локализаций ТБ следует проводить исследование цереброспинальной жидкости, аспирата из абсцессов, смывов из слухового прохода, пунктатов костного мозга, мочи и других доступных сред [36, 51, 63, 75, 77, 78].

Определенную роль в диагностике врожденного ТБ играет патоморфологическое исследование

плаценты с гистобактериоскопией во всех случаях коинфекции у матери, при этом обнаружение неспецифического villuzita в отсутствие туберкулезных гранул не позволяет исключить туберкулезную его природу у женщины с ВИЧ-инфекцией [15, 61, 85].

В тех случаях, когда сложно верифицировать перинатальный ТБ при невозможности исключить другие врожденные инфекции (ЦМВ-инфекция, герпес, сифилис и др.) ребенку, рожденному от матери с коинфекцией, оправдано назначение пробной противотуберкулезной терапии, которая должна быть продолжена как минимум до получения посевов на МБТ [69].

При надежном исключении активного ТБ в отсутствие клинических проявлений у новорожденного, рожденного от матери, больной ТБ (особенно в тех ситуациях, когда длительность лечения туберкулеза у матери до родов была не более 2 мес., когда у нее имеются бактериовыделение и/или плохая приверженность к терапии), рекомендуется проведение ХП изониазидом в течение 6 мес. или комбинацией изониазида и рифампицина в течение 3 мес. [48]; открытым остается вопрос ХП ТБ у ребенка из контакта с больными ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ.

Таким образом, с увеличением числа случаев коинфекции у женщин фертильного возраста проблема ТБ и ВИЧ-инфекции во время беременности приобрела особую актуальность и требует очень взвешенного междисциплинарного подхода с участием фтизиатра, акушера-гинеколога, инфекциониста и организаторов здравоохранения.

Опыт ведения таких пациенток в РФ пока невелик. Учитывая, что число беременных женщин с коинфекцией в каждом регионе относительно небольшое, целесообразно создание единого национального реестра для регистрации всех подобных наблюдений с последующим научным обобщением накопленного опыта. Необходимы национальные исследования по сравнительной оценке течения беременности и перинатальных исходов у женщин, больных ТБ, с ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным статусом в сравнении со здоровыми беременными женщинами.

Врачи всех специальностей должны проявлять фтизиатрическую настороженность в отношении беременных женщин с ВИЧ-инфекцией при наличии у них лихорадки и в отношении детей, рожденных от матерей с коинфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. В., Киселевич О. К., Юсубова А. Н. и др. Врожденный туберкулез // *Туб.* – 2012. – № 1. – С. 54-59.
2. Зимина В. Н., Савицкая Н. Г., Шешелякина Н. Н. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом // *Туб.* – 2014. – № 9. – С. 21-22.
3. Каюкова С. И., Стаханов В. А., Макаров О. В. Беременность и туберкулез – современное состояние проблемы // *Пробл. туб.* – 2003. – № 9. – С. 31-35.

4. Кравченко Е., Мордык А., Валеева Г. и др. Благополучное материнство у женщин с туберкулезом: миф или реальность // *Врач.* – 2015. – № 1. – С. 5-8.
5. Ковганко П. А. К проблеме туберкулеза и материнства // *Пробл. туб.* – 2003. – № 4. – С. 46-48.
6. Лютина Е. И., Манеров Ф. К. Случай врожденного туберкулеза // *Туб.* – 2014. – № 3. – С. 64-66.
7. Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"» (собрание законодательства РФ, 2001 г., № 53 (2.2.), ст. 5185).
8. Приказ МЗ РФ № 736 от 05.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
9. Рымаренко Н. В. Особенности течения врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ у новорожденных и детей грудного возраста // *Туберкулез, легочные и хронические, ВП-инфекция: укр. науч.-практ. журн.* – 2013. – № 4. – С. 115-119.
10. Рязанцев А. А. ВИЧ-инфекция: эхографические изменения у беременных и детей в раннем неонатальном периоде // *Ультразв. и функционал. диагностика.* – 2003. – № 3. – С. 32-41.
11. Сапаргалиева А. Д., Гринберг В. Б., Гончарова А. В. и др. Случаи смерти детей при первичном туберкулезе // *Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике».* – Новосибирск, 2014. – С. 202-204.
12. Тавровская В. И., Ханин А. Л. ТБ, беременность и ВИЧ-инфекция (локальная ситуация и большие проблемы) // *Сб. материалов конференции «Эффективное решение проблемы ТБ: от научной идеи к медицинской практике».* – Новосибирск, 2014. – С. 224-227.
13. *Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей* / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – СПб., 1999. – 335 с.
14. Цинзерлинг В. А., Красногорская О. Л., Васильева М. В. и др. Перинатальная патология при ВИЧ-инфекции // *Архив патологии.* – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 48-51.
15. Abramowsky C. R., Gutman J., Hilinski J. A. *Mycobacterium tuberculosis* infection of the placenta: a study of the early (in utero) inflammatory response in two cases // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2012. – № 15 (2). – P. 132-136.
16. Adhikari M., Pillay T., Pillay D. G. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – № 16. – P. 1108-1112.
17. Ahmed Y., Mwaba P., Chintu C. et al. A study of maternal mortality at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – № 3. – P. 675-680.
18. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R. et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs // *J. Bras. Pneumol.* – 2010. – № 36 (5). – P. 641-656.
19. Balasubramanian S., Shivram R., Padmasani L. N. et al. Congenital tuberculosis // *Indian. J. Pediatr.* – 1999. – № 66. – P. 148-150.
20. Bernard B., Abate M., Thielen P. F. et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin // *J. Infect. Dis.* – 1977. – № 135. – P. 925-932.
21. Bloch A. B. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis // *MMWR Recomm. Rep.* – 1995. – № 44. – P. 18-34.
22. Blumberg H. M., Burman W. J., Chaisson R. E. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – № 167. – P. 603-662.
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations // *Drug Saf.* – 2001. – № 24. – P. 553-565.
24. Brost B. C., Newman R. B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 1997. – № 24 (3). – P. 659-673.
25. Burman W. J. Issues in the management of HIV-related tuberculosis // *Clin. Chest Med.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 283-294.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [online]. 2013. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm;
27. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *MMWR Recomm.* – 2013. – № 62(RR-09). – С. 1-12.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis // *MMWR.* – 2003. – Vol. 52. – № RR-11. – P. 1-77.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis. – United States. – 2010. // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* – 2012. – № 61. – P. 181-185.
30. Central TB Division, Managing the Revised National Tuberculosis Control Programme in your area – A training course; Modules 1-4, New Delhi, India, 2010.
31. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J. L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome // *Am. J. Perinat.* – 1998. – № 15. – P. 303-306.
32. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J. L. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis // *Arch. Med. Res.* – 2001. – № 32. – P. 66-69.
33. Getahun H., Sculier D., Sismanidis C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services // *J. Infect. Dis.* – 2012. – № 205, Suppl. 2. – P. S216-S227.
34. Global tuberculosis control: WHO report 2011. – Geneva, Switzerland: WHO. – 2011. – 248 p.
35. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – № 108. – P. 181-183.
36. Grisaru-Soen G., Savyon M., Sadot E. et al. Congenital tuberculosis and management of exposure in neonatal and pediatric intensive care units // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – № 18 (9). – P. 1062-1065.
37. Gupta A., Bhosale R., Kinikar A. et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus // *J. Infect. Dis.* – 2011. – № 203 (3). – P. 358-363.
38. Gupta A., Chandrasekhar A., Gupte N. et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – № 53. – P. 1015-1018.
39. Gupta A., Navak U., Ram M. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005 // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – № 15. – P. 241-249.
40. Hageman J., Shulman S., Schreiber M. et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures // *Pediatrics.* – 1980. – № 66. – P. 980-984.
41. Hanrahan C. F., Westreich D., Van Rie A. Verification bias in a diagnostic accuracy study of symptom screening for tuberculosis in HIV-infected pregnant women // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 9. – P. 1377-1378.
42. Hassan G., Qureshi W., Kadri S. M. Congenital Tuberculosis // *JK Sci.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 193-194.
43. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians // Health Protection Agency. – London, UK. – 2006.
44. Hesselink A. C., Cotton M. F., Jennings T. et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – № 48. – P. 108-114.
45. Jamieson D. J., Theiler R. N., Rasmussen S. A. Emerging infections and pregnancy // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – № 12. – P. 1638-1643.
46. Jana N., Barik S., Arora N. Tuberculosis in pregnancy – a major maternal and perinatal challenge // *BJOG.* – 2011. – № 118 (9). – P. 1145-1146.
47. Jana N., Vasishta K., Jindal S. K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1994. – Vol. 44, № 2. – P. 119-124.
48. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998 // *Thorax.* – 1998. – № 53. – P. 536-518.
49. Khan M., Pillay T., Moodley J. M. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa // *AIDS.* – 2001. – № 15. – P. 1857-1863.
50. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.-W. C. et al. for the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 44 (1). – P. 23-63.
51. Lee L. H., LeVea C. M., Graman P. S. Congenital Tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures // *CID.* – 1998. – № 27. – P. 474-477.

52. Lessnau K. D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature // *Chest*. – 2003. – № 123. – P. 953-956.
53. Lewelyn M., Cropley I., Wilkinson R. J. et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London // *Thorax*. – 2000. – № 55. – P. 129-132.
54. Loto O. M., Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: a review // *J. Pregnancy*. – 2012. – Article ID 379271, 7.
55. Management, control and prevention of tuberculosis; Guidelines for health care providers (2002-2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
56. Manji K. P., Msemo G., Tamim B. et al. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam // *J. Trop. Pediatr.* – 2001. – № 47. – P. 153-155.
57. Mathad J. S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 55. – P. 1532-1549.
58. Mazurek G. H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010 // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – 59 (RR-5). – P. 1-25.
59. McCarthy F. P., Rowlands S., Giles M. Tuberculosis in pregnancy – case studies and a review of Australia's screening process // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – № 46. – P. 451-455.
60. Mnyani C. N., McIntyre J. A. Tuberculosis in pregnancy // *BJOG*. – 2011. – № 118 (2). – P. 226-231.
61. Nabulsi B. K., Kadi M., AlAbadi H. et al. Pregnant women with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta // *Gynecol. Obstet. (Sunnyvale)*. – 2014. – № 4. – P. 225.
62. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis // *PLoS Med.* – 2009. – № 6 (12). – P. e1000199.
63. Özcan B., Ener Ç. D., Kadir K. et al. Congenital tuberculosis with multisystem involvement: a case report // *Turkish Respir. J.* – 2007. – № 8 (1). – P. 36-38.
64. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru // *Clin Infect. Dis.* – 2009. – № 15. – Vol. 48, № 10. – P. 1413-1419.
65. Piccinini M. P. T-cell tolerance towards the fetal allograft. // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – № 85. – P. 71-75.
66. Pickering L. K., Baker C. J., Long S. S. et al. Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 28th edition, 2009. – P. 988.
67. Pillay T., Adhikari M., Mokili J. et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – № 20. – P. 404-410.
68. Pillay T., Jeena P. M. A neonate with haemorrhagic ascites // *Lancet*. – 1999. – № 354. – P. 914.
69. Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – № 4. – C. 155-165.
70. Pillay T., Sturm A. W., Khan M. et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – № 8 (1). – P. 59-69.
71. Ratner B., Rostler A. E., Salgado P. S. Care, feeding and fate of premature and full term infants born of tuberculous mothers // *AMA Am. J. Dis. Child.* – 1951. – № 81. – P. 471-482.
72. Ribeiro P. S., Jacobsen K. H., Mathers C. D. et al. Priorities for women's health from the global burden of disease study // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – № 102 (1). – P. 82-90.
73. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – № 36. – P. 996-1003.
74. Singh N., Perfect J. R. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – № 45. – P. 1192-1199.
75. Smith K. C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection // *Current Opin. Ped.* – 2002. – № 15. – P. 269-274.
76. Snider D. Pregnancy and tuberculosis // *Chest*. – 1984. – № 86. – P. 105-135.
77. Snider D., Bloch A. Congenital tuberculosis // *Tubercle*. – 1984. – № 65. – P. 81-82.
78. Starke J. R. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate // *Clin. Perinatol.* – 1997. – № 24. – P. 107-127.
79. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – № 15. – P. 547-550.
80. Taylor A. W., Mosimaneotsile D., Mathebula U. et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Article ID 195637.
81. Toppenberg K. S., Hill D. A., Miller D. P. Safety of radiographic imaging during pregnancy // *Am. Fam. Physician*. – 1999. – № 59. – P. 1813-1818.
82. Tripathy S. N. Tuberculosis and pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2003. – № 80. – P. 247-253.
83. Vallejo J. G., Starke J. R. Tuberculosis and pregnancy // *Clin. Chest. Med.* – 1992. – Vol. 13, № 4. – P. 693-707.
84. Wang S. L., Coonley E. Occurrence of tubercle bacilli in breast milk of tuberculous women // *JAMA*. – 1917. – № 69. – P. 531-532.
85. Warthin A. S. Miliary tuberculosis of the placenta with incipient pulmonary tuberculosis of the mother becoming latent after birth of child // *JAMA*. – 1913. – № 61 (22). – P. 1951-1952.
86. Wilsher M. L., Hagan C., Prestidge R. et al. Human *in vitro* immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – № 79. – P. 371-377.
87. Woltz J., Wiley M. Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and amniotic fluid // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1945. – № 60. – P. 106-107.
88. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva, Switzerland. – WHO. – 2011. – 40 p.
89. World Health Organization. Strategic and technical advisory group (STAG-TB). – Geneva, Switzerland: WHO. – 2010. – 28 p.
90. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. – Geneva, Switzerland: WHO. – 2010. – 148 p.
91. Zenner D., Kruijsaar M. E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – № 185. – P. 779-784.
92. Zhao Y., Ying H., Demel J. et al. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2012. – № 22 (3). – P. 233-241.

REFERENCES

1. Bogdanova E.V., Kiselevich O.K., Yusubova A.N. et al. Congenital tuberculosis. *Tub.*, 2012, no. 1, pp. 54-59. (In Russ.)
2. Zimina V.N., Savitskaya N.G., Sheshelyakina N.N. Course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in HIV positive women with active tuberculosis *Tub.*, 2014, no. 9, pp. 21-22. (In Russ.)
3. Kayukova S.I., Stakhanov V.A., Makarov O.V. Pregnancy and tuberculosis - current state of the problem. *Probl. Tub.*, 2003, no. 9, pp. 31-35. (In Russ.)
4. Kravchenko E., Mordyk A., Valeeva G. et al. Favorable pregnancy outcome in women ill with tuberculosis: myth or reality? *Vrach*, 2015, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)
5. Kobrahko I.A. On the problem of tuberculosis and maternity. *Probl. Tub.*, 2003, no. 4, pp. 46-48. (In Russ.)
6. Lyutina E.I., Manerov E.K. The clinical case of congenital tuberculosis. *Tub.*, 2014, no. 3, pp. 64-66. (In Russ.)
7. Edict no. 892 as of 25.12.2001 by RF Government On the Implementation of the Federal Law On Tuberculosis Transmission Prevention in the Russian Federation. (Collection of the Russian Laws, 2001, no. 53 (2.2), pp. 5185). (In Russ.)
8. Edict no. 736 by RF MoH as of 05.12.2007 On the Approval of the Medical Indications List for Induced Abortion. (In Russ.)
9. Rymanenko N.V. Specific course of the congenital co-infection of HIV/TB in newborns and infants. *Tuberkuloz. Legenevi Khvorobi, VIL-Infektsiya: Ukr. Nauk.-Prakt. Zhurn.*, 2013, no. 4, pp. 115-119. (In Ukr.)
10. Ryazantsev A.A. HIV-infection: ultrasound changes in the pregnant and children in the early neonatal period. *Ultrazv. i Funktsional. Diagnostika*, 2003, no. 3, pp. 32-41. (In Russ.)
11. Sapargaliev A.D., Grinberg V.B., Goncharova A.V. et al. Lethal cases among children in case of primary tuberculosis. *Sb. materialov konferentsii Effektivnoe reshenie problemy TB: ot nauchnoy idei k meditsinskoy praktike*. [Coll. of materials on the Conference on Effective Resolution of TB Problems: from Research to Medical Practice]. Novosibirsk, 2014, pp. 202-204. (In Russ.)

12. Tavrovskaya V.I., Khanin A.L. TB, pregnancy and HIV-infection (local situation and big problems). *Sh. materialov konferentsii Effektivnoe reshenie problemy TB: ot nauchnoy idei k meditsinskoj praktike*. [Coll. of materials on the Conference on Effective Resolution of TB Problems: from Research to Medical Practice]. Novosibirsk, 2014, pp. 224-227. (In Russ.)
13. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachej*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors]. Ed. by E.N. Yanchenko, M.S. Greymar, St. Petersburg, 1999, 335 p.
14. Tsinerling V.A., Krasnogorskaya O.L., Vasileva M.V. et al. Perinatal pathology in HIV-infection. *Arkhiv Patologii*, 2005, vol. 67, no. 5, pp. 48-51. (In Russ.)
15. Abramowsky C.R., Gutman J., Hilinski J.A. *Mycobacterium tuberculosis* infection of the placenta: a study of the early (innate) inflammatory response in two cases. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2012, no. 15 (2), pp. 132-136.
16. Adhikari M., Pillay T., Pillay D.G. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, no. 16, pp. 1108-1112.
17. Ahmed Y., Mwaba P., Chintu C. et al. A study of maternal mortality at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, no. 3, pp. 675-680.
18. Arbex M.A., Varella M.C.L., Siqueira H.R. et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. *J. Bras. Pneumol.*, 2010, no. 36 (5), pp. 641-656.
19. Balasubramanian S., Shivram R., Padmasani L.N. et al. Congenital tuberculosis. *Indian. J. Pediatr.*, 1999, no. 66, pp. 148-150.
20. Bernard B., Abate M., Thielen P.E. et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. *J. Infect. Dis.*, 1977, no. 135, pp. 925-932.
21. Bloch A.B. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR Recomm. Rep.*, 1995, no. 44, pp. 18-34.
22. Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E. et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 167, pp. 603-662.
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.*, 2001, no. 24, pp. 553-565.
24. Brost B.C., Newman R.B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1997, no. 24 (3), pp. 659-673.
25. Burman W.J. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 2005, vol. 26, no. 2, pp. 283-294.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [online]. 2013. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm;
27. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm.* 2013, no. 62(RR-09), pp. 1-12.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. *MMWR*, 2003, vol. 52, no. RR-11, pp. 1-77.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis. United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2012, no. 61, pp. 181-185.
30. Central TB Division, Managing the Revised National Tuberculosis Control Programme in your area - A training course; Modules 1-4, New Delhi, India, 2010.
31. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. J. Perinat.*, 1998, no. 15, pp. 303-306.
32. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch. Med. Res.*, 2001, no. 32, pp. 66-69.
33. Getahun H., Sculier D., Sismanidis C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J. Infect. Dis.*, 2012, no. 205, Suppl. 2, pp. S216-S227.
34. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, Switzerland, WHO, 2011, 248 p.
35. Grange J., Adhikari M., Ahmed Y. et al. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in sub-Saharan Africa. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2010, no. 108, pp. 181-183.
36. Grisar-Soen G., Savyon M., Sadot E. et al. Congenital tuberculosis and management of exposure in neonatal and pediatric intensive care units. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, no. 18 (9), pp. 1062-1065.
37. Gupta A., Bhosale R., Kinikar A. et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.*, 2011, no. 203 (3), pp. 358-363.
38. Gupta A., Chandrasekhar A., Gupta N. et al. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, no. 53, pp. 1015-1018.
39. Gupta A., Navak U., Ram M. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, no. 15, pp. 241-249.
40. Hageman J., Shulman S., Schreiber M. et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980, no. 66, pp. 980-984.
41. Hanrahan C.F., Westreich D., Van Rie A. Verification bias in a diagnostic accuracy study of symptom screening for tuberculosis in HIV-infected pregnant women. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, no. 9, pp. 1377-1378.
42. Hassan G., Qureshi W., Kadri S.M. Congenital Tuberculosis. *JK SCIENCE*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 193-194.
43. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians. Health Protection Agency, London, UK, 2006.
44. Hesselting A.C., Cotton M.F., Jennings T. et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 48, pp. 108-114.
45. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, no. 12, pp. 1638-1643.
46. Jana N., Barik S., Arora N. Tuberculosis in pregnancy - a major maternal and perinatal challenge. *BJOG*, 2011, no. 118 (9), pp. 1145-1146.
47. Jana N., Vasishta K., Jindal S.K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1994, vol. 44, no. 2, pp. 119-124.
48. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*, 1998, no. 53, pp. 536-518.
49. Khan M., Pillay T., Moodley J.M. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, no. 15, pp. 1857-1863.
50. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.W.C. et al. for the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir J.*, 2014, no. 44 (1), pp. 23-63.
51. Lee L.H., LeVea C.M., Graman P.S. Congenital Tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *CID*, 1998, no. 27, pp. 474-477.
52. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*, 2003, no. 123, pp. 953-956.
53. Lewelyn M., Cropley I., Wilkinson R.J. et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax*, 2000, no. 55, pp. 129-132.
54. Loto O.M., Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012, Article ID 379271, 7.
55. Management, control and prevention of tuberculosis; Guidelines for health care providers (2002-2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
56. Manji K.P., Msemo G., Tamim B. et al. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam. *J. Trop. Pediatr.*, 2001, no. 47, pp. 153-155.
57. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, no. 55, pp. 1532-1549.
58. Mazurek G.H., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm. Rep.*, 2010, no. 59 (RR-5), pp. 1-25.
59. McCarthy EP., Rowlands S., Giles M. Tuberculosis in pregnancy - case studies and a review of Australia's screening process. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2006, no. 46, pp. 451-455.
60. Mnyani C.N., McIntyre J.A. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG*, 2011, no. 118 (2), pp. 226-231.
61. Nabulsi B.K., Kadi M., AlAbadi H. et al. Pregnant women with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta. *Gynecol. Obstet. (Sumyvale)*, 2014, no. 4, pp. 225.

62. Neyrolles O., Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med.*, 2009, no. 6 (12), pp. e1000199.
63. Özcan B., Ener Ç.D., Kadir K. et al. Congenital tuberculosis with multisystem involvement: a case report. *Turkish Respir. J.*, 2007, no. 8 (1), pp. 36-38.
64. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 15, vol. 48, no. 10, pp. 1413-1419.
65. Piccinni M.P. T-cell tolerance towards the fetal allograft. *J. Reprod. Immunol.*, 2010, no. 85, pp. 71-75.
66. Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S. et al. Red Book 2006 report of the committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 28th edition, 2009. pp. 988.
67. Pillay T., Adhikari M., Mokli J. et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001, no. 20, pp. 404-410.
68. Pillay T., Jeena P.M. A neonate with haemorrhagic ascites. *Lancet*, 1999, no. 354, pp. 914.
69. Pillay T., Khan M., Moodley J. et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, no. 4, pp. 155-165.
70. Pillay T., Sturm A.W., Khan M. et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8 (1), pp. 59-69.
71. Ratner B., Rostler A.E., Salgado P.S. Care, feeding and fate of premature and full term infants born of tuberculous mothers. *AMA Am. J. Dis. Child.*, 1951, no. 81, pp. 471-482.
72. Ribeiro P.S., Jacobsen K.H., Mathers C.D. et al. Priorities for women's health from the global burden of disease study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, no. 102 (1), pp. 82-90.
73. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, no. 36, pp. 996-1003.
74. Singh N., Perfect J.R. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, no. 45, pp. 1192-1199.
75. Smith K.C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Current Opin. Ped.*, 2002, no. 15, pp. 269-274.
76. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. *Chest*, 1984, no. 86, pp. 106-135.
77. Snider D., Bloch A. Congenital tuberculosis. *Tubercle*, 1984, no. 65, pp. 81-82.
78. Starke J.R. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin. Perinatol.*, 1997, no. 24, pp. 107-127.
79. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, no. 15, pp. 547-550.
80. Taylor A.W., Mosimaneotsile D., Mathebula U. et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2013, Article ID 195637.
81. Toppenberg K.S., Hill D.A., Miller D.P. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am. Fam. Physician.*, 1999, no. 59, pp. 1813-1818.
82. Tripathy S.N. Tuberculosis and pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2003, no. 80, pp. 247-253.
83. Vallejo J.G., Starke J.R. Tuberculosis and pregnancy. *Clin. Chest Med.*, 1992, vol. 13, no. 4, pp. 693-707.
84. Wang S.L., Coonley E. Occurrence of tubercle bacilli in breast milk of tuberculous women. *JAMA*, 1917, no. 69, pp. 531-532.
85. Warthin A.S. Miliary tuberculosis of the placenta with incipient pulmonary tuberculosis of the mother becoming latent after birth of child. *JAMA*, 1913, no. 61 (22), pp. 1951-1952.
86. Wilsher M.L., Hagan C., Prestidge R. et al. Human *in vitro* immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberc. Lung Dis.*, 1999, no. 79, pp. 371-377.
87. Woltz J., Wiley M. Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and amniotic fluid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, no. 60, pp. 106-107.
88. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland, WHO, 2011, 40 p.
89. World Health Organization. Strategic and technical advisory group (STAG-TB). Geneva, Switzerland, WHO, 2010, 28 p.
90. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva, Switzerland, WHO, 2010, 148 p.
91. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, no. 185, pp. 779-784.
92. Zhao Y., Ying H., Demei J. et al. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 2012, no. 22 (3), pp. 233-241.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Викторова Ирина Борисовна

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиопульмонологии,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaciktoroff@mail.ru

Поступила 03.03.2015