

C.Z.U.: [616.24-002.5+616.98:578.828]-07-08:614.2
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.29>

TB ȘI HIV: O DUBLĂ POVARĂ ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ

¹Igor IVANES, doctorand

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: ivanesigor@gmail.com

Rezumat.

Coinfecția TB/HIV reprezintă o provocare majoră de sănătate publică la nivel global, cu implicații grave asupra morbidității și mortalității. Interacțiunea complexă dintre aceste două afecțiuni contribuie la un risc crescut de progresie rapidă a ambelor boli. Studiile recente evidențiază necesitatea diagnosticării precoce prin metode avansate, cum ar fi testele moleculare rapide, și a inițierii timpurii a terapiei antiretrovirale pentru a reduce incidența și mortalitatea. Strategiile integrate, incluzând prevenția și tratamentul personalizat, sunt esențiale, mai ales în contextul formelor rezistente la medicamente. În ciuda progreselor înregistrate, provocările legate de stigmatizare, accesul limitat la tratament și interacțiunile medicamentoase necesită eforturi continue pentru a îmbunătăți rezultatele clinice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, HIV, coinfecție, diagnostic, tratament.

Summary. TB and HIV: A Double Burden in Public Health.

The TB/HIV coinfection represents a major global public health challenge, with severe implications for morbidity and mortality. The complex interaction between these two conditions significantly increases the risk of rapid progression for both diseases. Recent studies highlight the need for early diagnosis using advanced methods, such as rapid molecular tests, and timely initiation of antiretroviral therapy to reduce incidence and mortality. Integrated strategies, including prevention and personalized treatment, are essential, especially in the context of drug-resistant forms. Despite progress, challenges related to stigma, limited access to treatment, and drug interactions require ongoing efforts to improve clinical outcomes.

Keywords: tuberculosis, HIV, coinfection, diagnosis, treatment.

Резюме. Туберкулез и ВИЧ: Двойное бремя для общественного здравоохранения.

Коинфекция туберкулезом (ТБ) и ВИЧ представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, с тяжелыми последствиями для заболеваемости и смертности. Сложное взаимодействие между этими двумя заболеваниями значительно увеличивает риск быстрого прогрессирования обеих болезней. Последние исследования подчеркивают необходимость ранней диагностики с использованием современных методов, таких как молекулярные экспресс-тесты, и своевременного начала антиретровирусной терапии для снижения заболеваемости и смертности. Интегрированные стратегии, включая профилактику и персонализированное лечение, являются ключевыми, особенно в контексте лекарственно-устойчивых форм. Несмотря на достигнутый прогресс, проблемы, связанные со стигматизацией, ограниченным доступом к лечению и лекарственными взаимодействиями, требуют постоянных усилий для улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, коинфекция, диагностика, лечение.

Introducere.

Tuberculoza (TB) și virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă două dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la momentul actual, având un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității la nivel global. Potrivit Raportului Global al Tuberculozei 2024, publicat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), aproximativ 10,8 milioane de persoane s-au îmbolnăvit de tuberculoză în 2023, iar 1,25 milioane au decedat din cauza acestei boli. Dintre aceștia, aproximativ 161.000 de decese au fost asociate coinfecției TB/HIV, ceea ce subliniază impactul semnificativ al acestei combinații devastatoare

Tuberculoza (TB) a revenit ca una dintre principalele cauze de deces provocate de un singur agent infecțios la nivel global, după ce în ultimii ani COVID-19 a fost dominant. Această situație reflectă efectele persistente ale întreruperilor în serviciile de diagnostic și tratament pentru TB din timpul pandemiei de COVID-19. (World Health Organization) [1].

În sec. XXI la nivel global se constată o răspândire accelerată a două epidemii interdependente: infecția cu HIV și tuberculoza. Estimările indică faptul, că o treime din populația mondială este purtătoare a bacilului *Mycobacterium tuberculosis*, în timp ce aproximativ 60 de milioane de persoane sunt infectate cu HIV, dintre care 4,4 milioane

sunt afectate de coinfecția TB/HIV. Confruntarea simultană cu epidemia HIV și tuberculoza constituie o paradigmă emergentă de sănătate publică, impunând reconsiderarea și reevaluarea metodelor tradiționale de prevenire și control al bolilor infecțioase.

Coexistența acestor două afecțiuni nu este doar o coincidență epidemiologică, ci reflectă o interacțiune complexă, cu implicații profunde pentru diagnostic și management. Această coinfecție reprezintă o provocare dublă pentru sănătatea publică, combinând tratamentul TB cu dificultățile adăugate de gestionarea HIV [2, 3, 4, 5].

Scopul acestui articol a fost de a analiza modul în care TB și HIV se influențează reciproc, subliniind descoperirile și strategiile relevante în gestionarea coinfecției. S-au analizat datele epidemiologice disponibile, provocările și soluțiile din diagnosticul și tratamentul coinfecției și studiile inovatoare relevante. Articolul oferă direcții importante pentru cercetările și politicile viitoare din domeniu.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului propus, cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Hinari conform frazelor-cheie.

Rezultate și discuții.

Istoria coinfecției TB-HIV începe în anii 1980, o perioadă marcată de apariția și răspândirea globală a HIV. Această perioadă a fost, de asemenea, caracterizată de o creștere alarmantă a cazurilor de TB, în special în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH). Descoperirea inițială a TB la pacienții cu SIDA în Florida și la utilizatorii de droguri din SUA a subliniat legătura strânsă dintre cele două afecțiuni [2].

Dezintegrarea sistemului de sănătate din Europa de Est în urma etapei "Perestroika" și dezmembrarea Uniunii Sovietice au contribuit, de asemenea, la ascensiune a cazurilor de TB, în special a formelor multidrog rezistente (MDR-TB) [6]. Această creștere a fost însoțită de o creștere a incidenței TB în rândul populației cu HIV, demonstrând cum schimbările sociale și economice pot influența dinamica epidemiologică a bolilor infecțioase.

Principalul factor în dezvoltarea tuberculozei este infecția cu HIV. Persoanele care trăiesc cu HIV prezintă un risc de îmbolnăvire cu tuberculoză de aproximativ 20 de ori mai mare decât persoanele seronegative [7]. Tuberculoza asociată cu HIV afectează în mod disproporționat în special grupurile vulnerabile expuse atât la TB, cât și la HIV [8].

Evoluția acestei coinfecții în secolul XXI a fost marcată de o serie de succese, dar și de provocări semnificative. Eforturile comunității mondiale, inclusiv ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)

și ale diferitelor programe naționale, au contribuit la scăderea ratelor de TB prin introducerea metodelor noi de diagnostic și tratament, precum și prin elaborarea strategiei OMS pentru stoparea epidemiei de TB [3, 4].

Rata coinfecției TB-HIV a rămas o problemă majoră, în special în regiunile cu o povară mare de HIV, cum ar fi Africa Subsahariană și Europa de Est [9, 5].

Statisticile recente indică o creștere constantă a incidenței TB în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (PTH). Între 2014 și 2018, rata de coinfecție TB-HIV în regiunea OMS Europa a crescut de la 8% la 13%, iar doar 73% dintre cei diagnosticați au primit tratament antiretroviral [2]. Această evoluție evidențiază necesitatea urgentă de a aborda multiplele provocări asociate coinfecției TB-HIV, cum ar fi dificultățile de diagnostic, stigmatizarea și accesul limitat la tratament.

În Europa de Est și Asia Centrală, rata coinfecției TB-HIV continuă să crească, în parte datorită unor factori sociali cum ar fi sărăcia și condițiile de locuire supraaglomerate, care contribuie la răspândirea TB [10, 11, 12].

O provocare pentru un control eficient al tuberculozei în Republica Moldova este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Ponderele coinfecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2022 a constituit 11,1%; 2021 - 10,4%, în comparație cu anul 2020 - 12,5% [13].

Așadar, istoria coinfecției TB-HIV este una complexă, marcată de succese semnificative, dar și de provocări continue. Înțelegerea evoluției acestei coinfecții este crucială pentru elaborarea unor strategii eficiente de sănătate publică, adaptate la realitățile sociale, economice și medicale actuale. Interacțiunea dintre tuberculoză (TB) și virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă un aspect central în dinamica și complexitatea managementului coinfecției. Această interacțiune nu numai că amplifică riscul și gravitatea fiecărei boli, dar complică și abordările terapeutice și de prevenție.

În cazul infecției cu HIV, se observă o scădere a numărului de celule CD4+ în sânge. Cantitatea lor se reduce cu 50-70 de celule pe 1 mm^3 pe an. În consecință, activitatea imunologică a organismului scade, ceea ce slăbește capacitatea sistemului imunitar de a preveni răspândirea micobacteriilor tuberculozei. Prin urmare, chiar și un contact scurt cu o persoană bolnavă de tuberculoză este periculos pentru o persoană infectată cu HIV. Manifestările tuberculozei pulmonare la pacienții cu infecție HIV depind de gradul de imunodeficiență (numărul de limfocite CD4+). În stadiile incipiente ale infecției cu

HIV, când imunitatea pacienților este normală (adică numărul de limfocite CD4+ este mai mare de 500-600 celule pe 1 mm³), evoluția tuberculozei este aceeași ca la persoanele fără deficit imunitar. Dacă numărul de CD4+ este sub 200, procesul tuberculos devine generalizat.

În caz de imunodeficiență severă, când numărul de limfocite CD4+ este mai mic de 100 celule pe 1 mm³, evoluția tuberculozei este adesea însoțită de apariția altor boli secundare, care maschează tabloul clinic al tuberculozei și complică semnificativ diagnosticarea acesteia. Manifestările radiologice ale tuberculozei organelor respiratorii în stadiile avansate ale infecției cu HIV sunt adesea atipice.

HIV accelerează progresia TB prin suprimarea sistemului imunitar, crescând astfel susceptibilitatea la infecția activă cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). La persoanele cu HIV, riscul de a dezvolta TB activă este semnificativ mai mare, un factor agravat de imunosupresia asociată HIV, care reduce capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor [2,5]. De exemplu, riscul de boală după infectarea cu MTB la persoanele imunocompetente este de aproximativ 10% pe parcursul vieții, comparativ cu 10% pe an la persoanele cu HIV, în regiunile cu răspândire înaltă a tuberculozei [9]. TB/HIV are un risc de eșec terapeutic de 7 ori mai mare și de deces de 3 ori mai mare decât persoanele HIV negative [2].

Infecția tuberculoasă (IT) reprezintă o etapă normală în dezvoltarea procesului infecțios, care se caracterizează prin persistența *M. tuberculosis* în organism. Detectarea infecției tuberculoase este o sarcină cheie pentru asigurarea controlului global al bolii pentru PTH [14]. Riscul de a dezvolta boala activă crește în condiții de scădere a imunității, la persoanele infectate HIV (7-13% anual). Pentru diagnosticul IT la PTH sunt folosite testul tuberculinic și testul IGRA [15].

Cu scop profilactic la PTH se recomandă tratamentul preventiv cu diferite scheme de preparate antituberculoase, cel mai frecvent este folosită Isoniazida sau Isoniazida și Rifapentina. Majoritatea autorilor constată o eficacitate înaltă a tratamentului preventiv la PTH [16,17,13,18,19,20].

Într-un studiu efectuat în Elveția între anii 1988-2022 cu un lot de 21.528 PTH, au fost cercetați mai mulți factori care acționează asupra îmbolnăvirii de TB la PTH: Influența screening-ului infecției tuberculoase, tratamentul preventiv al TB, tratamentul antiretroviral și impactul scăderii încărcăturii virale asupra răspândirii infecției tuberculoase și a tuberculozei active. Testul infecției tuberculoase pozitiv are un risc major de dezvoltare a TB la PTH, însă el a fost pozitiv doar la 10,5 %, din cauza unei

sensibilități scăzute la persoanele cu imunodeficiență. Tratamentul preventiv nu a fost efectuat la 56 % dintre persoane cu testul pozitiv. Tratamentul precoce antiretroviral la PTH are o importanță decisivă și este principalul factor pentru scăderea riscului dezvoltării TB la PTH [32, 15].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) promovează inițiative colaborative cheie pentru a atenua impactul coinfecției TB-HIV. Aceste inițiative reprezintă piatra de temelie a sinergiei TB/HIV, înscrise în cadrul strategiei Stop TB. Această strategie, în concordanță cu aplicarea programelor de tratament direct observat, scurt (DOTS), contribuie la optimizarea gestionării și terapiei TB rezistente la multiple medicamente (M/XDR-TB) și HIV. Managementul TB în rândul persoanelor infectate cu HIV se structurează pe trei piloni denumiți «cele trei I-uri»: identificarea intensificată a cazurilor, terapia preventivă cu isoniazid și controlul infecției. Inițiativa ONU privind HIV/SIDA (UNAIDS), în parteneriat cu OMS, a extins acest cadru adăugând alte trei componente, acum cunoscute ca «cele șase I-uri», care includ: inițierea terapiei antiretrovirale (TARV), integrarea serviciilor TB/HIV și angajarea comunității. Ulterior, OMS a lansat strategia pentru Eradicarea TB, având ca scop final eliminarea tuberculozei ca problemă majoră de sănătate publică. De asemenea, UNAIDS își propune să eradicaze HIV ca pericol pentru sănătatea publică până în anul 2030 [21,5].

În țările cu resurse limitate, OMS recomandă utilizarea unui algoritm de screening clinic care include: tuse, febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate. În ciuda limitărilor oricărui algoritm de screening, acesta are o sensibilitate globală de 79% și o valoare predictivă negativă de 98% la o prevalență de 5% a TB printre PTH [22].

În mediile cu prevalență mare de HIV sunt necesare intervenții menite pentru oprirea transmiterii tuberculozei rezistente, care includ metode eficiente molecular-genetice rapide, îmbunătățirea controlului infecției prin screeningul activ al contactilor, efectuarea chimioprofilaxiei la persoanele infectate și folosirea schemelor de tratament cu preparate noi [23].

Conform datelor obținute în urma unui studiu meta-analitic pentru depistarea precoce a HIV infecției este necesar screening-ul nu numai a bolnavilor de tuberculoză, dar și a contactilor cazurilor index [24].

Particularitățile de evoluție a tuberculozei la HIV infectați:

manifestările clinice a tuberculozei la HIV infectați depind de gradul imunosupresiei; la pacienții cu stadiul I-II HIV tuberculoza nu se deosebește de pacienții seronegativi; cu progresarea

imunodeficienței tabloul clinic al tuberculozei se agravează. În condițiile scăderii imunității, nu are loc formarea granulomului și TB se extinde în alte organe și sisteme, de aceea apar formele extrapulmonare și generalizate de tuberculoză; micobacteriile de tuberculoza sunt mai greu depistate și sunt necesare metode noi de identificare a agentului patogen [25].

La PTH cu TB pulmonară deseori frotiul de spută este negativ. OMS recomandă Xpert MTB/RIF și mai recent, Xpert Ultra ca test inițial pentru diagnosticul TB la PTH, deoarece aceste teste au o sensibilitate mai mare decât microscopia convențională (81–88%, comparativ cu 50% pentru frotiurile de spută) și, de asemenea, o specificitate foarte bună 95–98%. Metoda Xpert a fost susținută pentru a detecta *M. tuberculosis* atât în eșantioanele de spută cât și în probele extrapulmonare. Platformele Xpert adaugă valoarea detectării mutațiilor în gena *rpoB* (indicând rezistență la rifampicină), ceea ce permite inițierea unui tratament adecvat și rapid [26]. Pentru pacienții cu numărul CD4 <100 celule/ml în special când sunt incapabili să producă spută, formele diseminate pot fi identificate folosind un test de urină - lipoarabinomannan (LAM). Acesta metodă identifică persoanele cu risc înalt de deces. Cu toate acestea, chiar și cu inițierea imediată a tratamentului anti-TB adecvat și o bună acoperire TARV, mortalitatea rămâne inacceptabil de mare în acest grup – până la 50% [27].

Un alt aspect îngrijorător este creșterea incidenței formelor de TB rezistente la medicamente (MDR TB și XDR-TB) în rândul PTH. Rezistența la medicamente reprezintă o problemă semnificativă în gestionarea coinfecției, complicând tratamentul și crescând riscul de morbiditate și mortalitate. Eforturile de a elucida această problemă, inclusiv prin implementarea unor abordări terapeutice integrate și colaborative, rămân o prioritate în contextul actual [28].

Aspectele epidemiologice actuale ale coinfecției TB-HIV subliniază importanța unei abordări holistice, care să includă nu doar tratamente medicale, ci și strategii de sănătate publică adaptate la contextele locale.

Interacțiunile medicamentoase între schemele de tratament TB și cele antiretrovirale (TARV) reprezintă o altă provocare majoră. Multe medicamente utilizate în tratamentul TB au interacțiuni semnificative cu TARV, necesitând ajustări ale regimurilor terapeutice și monitorizare atentă pentru a preveni reacțiile adverse sau scăderea eficacității tratamentului [5].

Managementul coinfecției TB-HIV necesită tactici de diagnostic și tratament bine coordonate, care să țină cont de complexitatea și interacțiunile dintre cele două boli. Progresele recente în acest domeniu

reflectă un efort concertat al comunității medicale de a face față provocărilor cauzate de coinfecție, care ar contribui la scăderea indicatorilor mortalității.

Aderența la tratament și gestionarea efectelor secundare devin deosebit de importante. Regimurile de tratament trebuie să fie adaptate pentru a minimiza interacțiunile medicamentoase și pentru a asigura eficacitatea tratamentului [29].

Abordarea coinfecției TB-HIV în secolul XXI necesită o combinație de strategii inovatoare de diagnostic și tratament, care trebuie adaptate la specificul fiecărui pacient. Continuarea cercetării și dezvoltării în acest domeniu este esențială pentru îmbunătățirea rezultatului tratamentului pacienților și micșorarea cazurilor de deces în coinfecția TB-HIV.

Un exemplu ilustrativ este utilizarea terapiei antiretrovirale (TARV) în reducerea incidenței TB în rândul persoanelor cu HIV. Un studiu efectuat în Elveția între anii 1988-2022 cu un lot de 21.528 persoane care trăiesc cu HIV a demonstrat că tratamentul precoce antiretroviral este un factor decisiv în scăderea riscului dezvoltării TB [15]. Acest studiu subliniază importanța inițierii timpurii a ART în prevenția TB în rândul PTH.

Inovații importante au fost realizate și în domeniul diagnosticului. De exemplu, utilizarea testelor rapide de diagnostic molecular, cum ar fi Xpert Ultra, lipoarabinomannan (LAM) în urină, care au îmbunătățit semnificativ capacitatea de detectare precoce a TB la persoanele cu HIV, permițând un tratament mai rapid și mai eficient [18].

Strategiile de profilaxie, s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea TB la persoanele cu HIV [16]. Aceste abordări oferă o metodă promițătoare de reducere a incidenței TB în rândul PTH, în special în regiunile cu răspândire mare a HIV.

Un aspect crucial în tratamentul coinfecției TB-HIV este managementul TB rezistente la medicamente (MDR-TB). Acesta necesită regimuri de tratament cu utilizarea noilor medicamente anti-TB, cum ar fi bedaquilina și delamanid. Pentru MDR-TB, ghidurile OMS includ opțiuni pentru regimuri mai scurte, iar studiile preliminare indică eficacitatea unor noi regimuri de șase luni [30].

Tratamentul precoce antiretroviral la PTH are o importanță decisivă și este principalul factor pentru scăderea riscului dezvoltării TB la PTH [15]. În plus, gestionarea sindromului inflamator de reconstituire imună (IRIS) este o altă provocare în tratamentul coinfecției. IRIS poate apărea la inițierea ART și necesită o intervenție, care adesea implică utilizarea corticosteroizilor [31].

Strategiile personalizate și orientate spre pacient în managementul coinfecției TB-HIV subliniază

necesitatea unei abordări integrate și adaptabile, care să țină cont de particularitățile fiecărui pacient și să ofere soluții terapeutice eficiente.

Concluzii.

Coinfecția TB-HIV prezintă o interacțiune complexă, unde HIV amplifică riscul și severitatea TB, în timp ce TB poate accelera progresia HIV. Acest ciclu reciproc negativ necesită o abordare integrată în managementul coinfecției. Diagnosticul coinfecției rămâne o provocare, mai ales în contextul prezentărilor clinice atipice și al interacțiunilor medicamentoase. Tratamentul eficient necesită o coordonare atentă între regimurile de TB și TARV.

Utilizarea TARV precoce și strategiile de profilaxie TB, au demonstrat progrese semnificative în gestionarea coinfecției. Totuși, este esențială continuarea cercetării și adaptarea strategiilor la contextele locale.

Este necesar un screening riguros și regulat pentru TB în rândul persoanelor cu HIV, utilizând metode diagnostice sensibile și adaptate la caracteristicile populației.

Abordarea individualizată a tratamentului, care ține cont de specificul fiecărui pacient, este esențială, în special în cazul TB MDR și XDR.

Eforturile de educare și conștientizare ar trebui intensificate pentru a reduce stigmatul asociat cu coinfecția și pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

Cercetarea continuă este vitală pentru a explora noi strategii de tratament și pentru a îmbunătăți înțelegerea interacțiunii dintre TB și HIV.

O abordare intersectorială și colaborativă este necesară pentru a adresa complexitatea coinfecției TB-HIV, implicând atât sistemele de sănătate, cât și comunitățile și organizațiile neguvernamentale.

Coinfecția TB-HIV rămâne o provocare majoră de sănătate publică, necesitând o abordare multidisciplinară și inovatoare. Prin adoptarea unor strategii personalizate, orientate spre pacient și prin colaborare intersectorială, putem spera la un control mai eficient al acestei coinfecții și la îmbunătățirea calității vieții pacienților afectați.

Bibliografie.

- Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Trăilescu A.M. *Particularitățile clinico-radiologice ale tuberculozei la infecția hiv*. Acta Medica Transilvanica. 2012; 2(2): 24-25
- Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. РМЖ. 2021;3:24-26.
- Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kulpesova M.A. *epidemiology of tuberculosis combined with HIV infection, in the constituent entities of the Russian Federation with a low rate of tuberculosis prevalence*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.. 2022 Vol. 14, No. 2. P. 55–61,
- Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N. *Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives*. HIV AIDS (Auckl). 2020 Jan 13;12:9-31.
- Pokrovsky V. *Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator*. Lancet 2017 Sep 30;390(10102):1618–9.
- Sergevnik VI, Tukacheva OV, Mikova OE, et al. *Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(6): 48–58.
- Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, et. al. *HIV-associated tuberculosis*. Int J STD AIDS. 2021 Aug;32(9):780-790.
- Чуйкова, М.М. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-сочетанного туберкулеза. Вестник АГИУВ, № 1-2, 2015, с. 61-65.
- Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, et. al. *Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV)*. Pulmonology. 2018 Mar-Apr;24(2):115-119.
- Matulyte E, Davidaviciene E, Kancauskiene Z, et al. *The socio-demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis among HIV infected adults in Lithuania: A thirteen-year analysis*. PLoS One. 2023 Mar 23;18(3):e0282046.
- Zaidi I, Sarma P, Khayyam K. *Sociodemographic factors affecting knowledge levels of tuberculosis patients in New Delhi*. Journal of Family Medicine and Primary Care 13(11):p 5152-5158, November. 2024
- TUBERCULOZA LA ADULT. Protocol clinic național (ediția VI) PCN- 123 Chișinău, 2024.
- Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. *Tuberculosis and hiv infection: epidemic situation in russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017;9(4):7-16.
- Marius Zeeb, Burcu Tepekule, Katharina Kusejko, et al. *The Swiss HIV Cohort Study , Understanding the Decline of Incident, Active Tuberculosis in People With Human Immunodeficiency Virus in Switzerland*, Clinical Infectious Diseases, Volume 77, Issue 9, 1 November 2023, p. 1303–1311.
- Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. *Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial*. Lancet Glob Health; 2017 ; 5:e1080–9.
- World Health Organization; *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: W 2018.
- World Health Organization. *WHO Operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>.

19. Zawedde-Muyanja S. *Towards tuberculosis elimination: reaching the most at-risk populations with tuberculosis preventive therapy*. Lancet Glob Health. 2023 Dec;11(12):e1834-e1835.
20. Sodeke, Olutomi and Shah, Sarita and Pals, et.al . *Lower Tuberculosis Incidence Among People with HIV Who Completed Isoniazid Preventive Therapy in Ukraine, a High-Burden Multidrug-Resistant Tuberculosis Setting: A Retrospective Cohort Study*. 2024.
21. Dlatu, N., Longo-Mbenza, B. & Apalata, T. *Models of integration of TB and HIV services and factors associated with perceived quality of TB-HIV integrated service delivery in O. R Tambo District, South Africa*. BMC Health Serv Res 2023 23, 804.
22. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022.
23. Khan PY, Yates TA, Osman M, et al. *Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings* Lancet Infect Dis. 2019;19(3):e77-e88.
24. Martinez L, Woldu H, Chen C, et al. *Transmission Dynamics in Tuberculosis Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of 32 Observational Studies*. Clin Infect Dis.;73(9):e3446-e3455.
25. WHO. The global plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, Switzerland: WHO; 2006
26. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020.
27. Gupta-Wright A, Fielding K, Wilson D, et al. *Tuberculosis in hospitalized patients with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, mortality, and implications from the rapid urine-based screening for tuberculosis to reduce AIDS related mortality in hospitalized patients in Africa*. In: Clin Infect Dis. 2020 Dec 17;71(10):2618-2626.
28. Geiger K., Patil A., Budhathoki C et. al. *Relationship between HIV viral suppression and multidrug resistant tuberculosis treatment outcomes*. PLOS Glob Public Health. 2024 May 6;4(5):e0002714.
29. Pooranagangadevi N and Padmapriyadarsini C *Treatment of Tuberculosis and the Drug Interactions Associated With HIV-TB Co-Infection Treatment*. Front. Trop. Dis 2022. 3:834013.
30. Migliori GB Tiberi S. *WHO drug-resistant TB guidelines 2022: what is new?*. Int J Tuberc Lung Dis.; 2022 , 26: 590-591.
31. Walker NF, Stek C, Wasserman S, *The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research*. Curr Opin HIV AIDS 2018.;13(6):512–21.
32. Efsen AMW, Schultze A, Miller RF, et.al *TB: HIV study in EuroCoord. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: Results from the TB:HIV study*. J Infect. 2018 Jan;76(1):44-54.