



**World Health
Organization**

REGIONAL OFFICE FOR **Europe**

4 Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ
(обновленная версия 2013 г.)

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE
HIV INFECTIONS – PREVENTION AND CONTROL – DRUG THERAPY
ADOLESCENT
PATIENT COMPLIANCE
PROGRAM EVALUATION
GUIDELINES
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро (<http://www.euro.who.int/pubrequest>).

© Всемирная организация здравоохранения, 2013 год

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения по поводу юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение «страна или район», оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, которые пока могут быть не согласованы.

Упоминание тех или иных компаний или продукции отдельных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов пишутся с прописной буквы.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов. Мнения, выраженные авторами, редакторами или экспертными группами, не обязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Содержание

Сокращения	iv
Благодарности	v
Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций	vi
Введение.....	1
Исходная информация	3
1. Диагностика ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков	5
1.1 Диагностика туберкулеза у ЛЖВ	6
1.2 Диагностика резистентных форм туберкулеза у ЛЖВ	12
1.3 Диагностика ЛТБИ у ЛЖВ	13
1.4 Предоставление ЛЖВ услуг по диагностике ТБ	15
1.5 Диагностика ВИЧ-инфекции у больных ТБ или у лиц с предположительным диагнозом ТБ.....	16
2. Лечение ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков	18
2.1 Лечение чувствительных к лекарствам форм ТБ и ВИЧ-инфекции	19
2.1.1 Лечение ТБ	19
2.1.2 Лечение ВИЧ-инфекции.....	21
2.2 Лечение устойчивых форм ТБ и ВИЧ.....	23
2.3 Приверженность противотуберкулезному лечению и АРТ	25
2.4 Тактика при побочных эффектах в процессе лечения.....	26
2.5 Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств	27
2.5.1 Почечная недостаточность.....	27
2.5.2 Поражения печени	28
2.5.3 Беременные женщины.....	29
2.5.4. Потребители инъекционных наркотиков.....	29
2.5.5 Дети.....	31
2.6 Профилактическое лечение ТБ.....	31
2.6.1 Приемлемость	32
2.6.2 Выбор схемы лечения и доз	32
2.6.3 Продолжительность лечения	34
2.6.4 Побочные эффекты и их лечение	34
2.6.5 Проведение терапии и приверженность лечению	35
2.7 Профилактическое лечение котримоксазолом.....	35
2.8 Организация лечения больных ТБ и ВИЧ-инфекцией	36
3. Мониторинг противотуберкулезной и антиретровирусной терапии	38
3.1 Мониторинг противотуберкулезного лечения.....	38
3.2 Мониторинг антиретровирусной терапии	38
4. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	41
Приложение 1. Наиболее часто применяемые противотуберкулезные препараты	42
Приложение 2. Наиболее часто применяемые антиретровирусные препараты	43
Приложение 3. Решение проблемы лекарственных взаимодействий между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами	44
Библиография.....	46

Сокращения

/p	ритонавир, назначаемый для усиления фармацевтического действия
ЗТС	ламивудин
ABC	абакавир
ATV	атазанавир
CD4	T-лимфоциты, экспрессирующие антиген CD4
ddI	диданозин
DOT	лечение под непосредственным наблюдением (стратегия, тактика)
DRV	дарунавир
E	этамбутол
EFV	эфавиренз
FPV	фосампренавир
FTC	эмтрицитабин
H	изониазид
LPV	лопинавир
NVP	невирапин
PAS	парааминосалициловая кислота
R	рифампицин
RAL	ралтегравир
Rfb	рифабутин
RTV	ритонавир
S	стрептомицин
SQV	саквинавир
TDF	тенефовир
Z	пиразинамид
ZDV	зидовудин (известен также как азидотимидин)
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АСТ	аспартат аминотрансфераза
БЦЖ	бактерии Кальметта-Герена (Calmette-Guérin)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	ингибитор протеазы
ИП/p	ингибитор протеазы с небольшой дозой ритонавира для увеличения концентрации ИП в плазме (как усилитель)
ИФА	иммуноферментный анализ
КТП	кожная туберкулиновая проба
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
ЛТБИ	латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НИОТ	нуклеозидный/нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
РНК	рибонуклеиновая кислота
СГПТ	сывороточная глутаминовая пируват трансаминаза
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТОГИ	тест освобождения гамма-интерферона
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS)

Благодарности

Ценные комментарии при подготовке новой версии данного документа высказали следующие эксперты, которым авторы и редакторы выражают свою признательность: Robert Colebunders (Institute of Tropical Medicine and University of Antwerp, Antwerp, Belgium), Manfred Danilovits (University of Tartu, Estonia), Kayt Erdahl (PATH, Washington, DC, USA), Pati Gabunia (AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia), Алексей Кравченко (Федеральный центр борьбы со СПИДом, Москва, Российская Федерация), Владимир Курпита (Всеукраинская сеть ЛЖВ, Киев, Украина), Delia Marta (National Institute Marius Nasta, Bucharest, Romania), Alberto Matteelli (WHO Collaborating Centre on the Implementation of TB/HIV Collaborative Activities, University of Brescia, Italy) и Viorel Soltan (Center for Health Policies and Studies, Chisinau, Republic of Moldova). Alberto Matteelli руководил обсуждением с панелью экспертов. Свой вклад внесли коллеги из Европейского регионального бюро ВОЗ: Masoud Dara, Smiljka de Lusigny, Risards Zaleskis и Hans Kluge, в качестве специального представителя директора Европейского регионального бюро ВОЗ по ШЛУ/МЛУ-ТБ. Авторы выражают также благодарность Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun Gebre, Christian Gunneberg, Lisa Jane Nelson и Linh Nhat Nguyen (Всемирная организация здравоохранения) за их участие в подготовке книги. Pierpaolo de Colombani и Irina Eramova (Европейское региональное бюро ВОЗ) осуществили пересмотр и редактирование протокола.

Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций

Пересмотр руководства проводился в соответствии с процедурами, описанными *Комитетом ВОЗ по пересмотру руководств* (1); настоятельность рекомендаций и их обоснованность (качество научных данных) оценивали по системе GRADE. Качество массива данных определяется как степень, до которой можно быть уверенным в том, что предварительные оценки воздействия (желательного или нежелательного), согласно имеющимся данным, близки к фактическим эффектам. Чем выше качество данных, тем вероятнее вынесение сильной рекомендации.

Настоятельность рекомендаций в пользу того или иного вмешательства

Сильная	вмешательство настоятельно рекомендуется
Умеренная	вмешательство рекомендуется
Условная	выбор остается за врачом
Нет рекомендации	Нет научных данных для обоснованного использования вмешательства

Обоснованность рекомендаций (качество научных данных, на которых они основаны)

A	данные получены в рандомизированных контролируемых исследованиях, имевших достаточную мощность и релевантные конечные критерии
B	данные получены в хорошо спланированных проспективных обсервационных исследованиях, имевших только клинические конечные критерии
C	только данные клинических наблюдений и (или) мнение эксперта

Введение

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются серьезной проблемой для общественного здравоохранения Европейского региона ВОЗ. Хотя показатели заболеваемости, prevalентности (распространенности) и смертности от ТБ в регионе снижаются (2), показатели частоты ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) являются самыми высокими в глобальных масштабах (3), а число новых случаев ВИЧ-инфекции увеличивается (4). Рост заболеваемости и смертности в результате насаивающихся эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции, включая взаимосвязь между резистентным ТБ и ВИЧ-инфекцией, подчеркивает чрезвычайную актуальность ранней диагностики и лечения ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-инфекции среди людей с ТБ.

Данная публикация является обновленной версией клинического протокола «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения взрослых и подростков с сочетанной инфекцией», опубликованного в 2007 г. Европейским региональным бюро ВОЗ (5). Настоящий протокол отражает региональные особенности, включая степень развития эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции, инфраструктуру систем здравоохранения и потенциал медицинских работников в управлении программой и предоставлении лечения больным. Протокол предназначен для всех работников здравоохранения, участвующих в профилактических мероприятиях, диагностике, лечении и оказании помощи людям, живущим с ТБ и ВИЧ, в конкретных условиях Европейского региона ВОЗ. Протокол способствует развитию тесного и эффективного сотрудничества национальных программ борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией на центральном и региональном уровнях для укрепления и улучшения работы служб, ответственных за эффективное клиническое ведение пациентов с сочетанной инфекцией ТБ и ВИЧ.

Обновленная версия протокола основана на новых доказательных данных, накопленных со времени издания в 2007 г. клинического протокола по ТБ и ВИЧ-инфекции, которые были опубликованы в рецензируемых научных журналах и (или) документах, рекомендованных и опубликованных ВОЗ:

- *Руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с туберкулезом и ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков: интегрированный подход (6);*
- *Совещание ВОЗ по стратегии трех «И»: Интенсивное выявление случаев, профилактическое лечение Изониазидом и Инфекционная безопасность в отношении ТБ у ЛЖВ [WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV]. Отчет о совместном совещании отделов ВИЧ/СПИДа и ТБ Всемирной организации здравоохранения, 2–4 апреля 2008 г., Женева, Швейцария (7);*
- *Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Чрезвычайная обновленная версия [Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update], 2008 (8);*
- *Руководство по мониторингу и оценке совместных мероприятий против ТБ и ВИЧ [A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities] (9);*
- *Руководство по надзору за устойчивостью к лекарствам при туберкулезе [Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis] (10);*
- *Лечение туберкулеза: рекомендации (11);*

- *Политика ВОЗ по контролю туберкулезной инфекции в медицинских учреждениях, местах скопления людей и жилищах [WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households] (12);*
- *Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов (13);*
- *Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения: пересмотренное издание 2010 г. (14);*
- *Руководство по этическим принципам профилактики, лечения и контроля за распространением туберкулеза (15);*
- *Сообщение результатов тестирования на ВИЧ-инфекцию и информация о повторном тестировании и консультировании взрослых (16);*
- *Объединенное руководство ВОЗ, МОГ и ЮНЭЙДС по расширению доступа медицинских работников к службам профилактики, лечения, ухода и поддержки ВИЧ и ТБ [The joint WHO ILO UNAIDS policy guidelines for improving health workers' access to HIV and TB prevention, treatment, care and support services] (17);*
- *Руководство по тестированию на ВИЧ и консультированию пар – включая применение серодискордантными парами антиретровирусной терапии для лечения и профилактики [Guidelines on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Recommendations for a public health approach] (18);*
- *Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон [WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders] (19); и*
- *Система Xpert MTB/RIF улучшает своевременность выявления ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, и спасает жизни. Информационная записка [Xpert MTB/RIF increases timely TB detection among people living with HIV and saves lives. Information note] (20).*

Клинический протокол «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией», опубликованный в 2007 г. как часть руководства «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ», был вначале переработан в версию 2013 г. Viorel Soltan (Центр политики и исследований в области здравоохранения, Кишинев, Республика Молдова), Masoud Dara, Smiljka de Lussigny и Risards Zaleskis (Европейское региональное бюро ВОЗ), в которую затем были внесены дополнения. Затем Pierpaolo de Colombani и Ирина Ерамова (Европейское региональное бюро ВОЗ), а также Alberto Matteelli (WHO Collaborating Centre on the Implementation of TB/HIV Collaborative Activities, University of Brescia, Italy) выполнили дальнейшую модификацию и редактирование этой версии. Процесс пересмотра включал региональное консультативное совещание клинических экспертов, состоявшееся в 2010 г. в Киеве, Украина, и рецензирование, выполненное группой экспертов (см. список в разделе «Благодарности»).

Исходная информация

В глобальных масштабах ТБ является одной из наиболее частых оппортунистических инфекций среди ЛЖВ, особенно в регионах с высокой распространенностью ТБ (21). У ЛЖВ, инфицированных возбудителями ТБ, вероятность развития туберкулеза примерно в 20 раз выше, чем у людей, не инфицированных ВИЧ (21, 22). Во многих публикациях указано, что ТБ является непосредственной причиной смерти примерно у 30% ЛЖВ (23). Имеющиеся данные из Европейского региона свидетельствуют о существовании независимых эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции, причем у значительного большинства пациентов туберкулез развился при отсутствии иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией (24). Однако ситуация может быть иной в некоторых группах населения, включая заключенных и потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), которые уязвимы для обеих инфекций (25–28). К сожалению, информация об истинных масштабах сочетанной инфекции ТБ и ВИЧ в Европе и в этих группах населения имеет ограниченный характер из-за неполноты данных эпиднадзора.

Имеющиеся данные литературы показывают, что вспышки резистентных форм ТБ среди ЛЖВ характеризуются значительно более высокими показателями смертности и короткой продолжительностью жизни (29, 30).

ВИЧ-инфекция способствует прогрессированию инфекции, обусловленной *Mycobacterium tuberculosis*, в заболевание активной формой ТБ как у недавно заразившихся людей, так и у пациентов с латентной инфекцией (31, 32). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 снижается ежегодно примерно на 50–80 клеток/мкл, а иммунная система утрачивает способность предупреждать диссеминацию *M. tuberculosis* в организме человека (33). У ЛЖВ, инфицированных *M. tuberculosis*, риск развития активной формы ТБ составляет около 5–10% в год, по сравнению с риском 5–10% в течение всей жизни человека, не инфицированного ВИЧ. Кроме того, ВИЧ-инфекция увеличивает частоту возврата туберкулеза, что может быть вызвано как реактивацией эндогенной инфекции, так и повторным инфицированием экзогенными возбудителями (34). Клинические проявления, результаты исследования мазков мокроты и рентгенологического исследования органов грудной клетки нередко отличаются от таковых у пациентов, которые не инфицированы ВИЧ, причем различия зависят от выраженности иммунодефицита (35–37). Клинические проявления ТБ у пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции такие же, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции, и напоминают поражения легких при первичном туберкулезном комплексе, при котором на рентгенограммах органов грудной клетки нередко видны каверны, а результаты бактериоскопического исследования мокроты положительные. В противоположность этому, клинические проявления у лиц с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции напоминают первичный ТБ легких, когда вместо каверн при рентгенологическом исследовании обнаруживаются инфильтраты, а результаты бактериоскопического исследования мокроты нередко отрицательные. При выраженном иммунодефиците увеличивается частота внелегочных и диссеминированных форм ТБ; кроме того, из-за трудностей диагностики с ними могут быть связаны случаи летальных исходов у госпитализированных больных без установленных причин смерти.

В странах с независимыми эпидемиями ТБ и ВИЧ-инфекции туберкулез может развиваться еще до заражения ВИЧ или на ранней стадии ВИЧ-инфекции, прежде чем ухудшится состояние иммунной системы. По сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции риск тубер-

кулеза у ЛЖВ остается более высоким даже после начала антиретровирусной терапии (АРТ), хотя значительно ниже, чем у ЛЖВ, не получающих АРТ. Сам по себе туберкулез приводит к умеренно выраженному иммунодефициту. У ЛЖВ туберкулез усиливает иммунодефицит, связанный с ВИЧ-инфекцией, и облегчает прогрессирование других оппортунистических инфекций – например, эзофагита, вызванного *Candida albicans*, криптококкового менингита и, в наибольшей степени – пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (старое название *P. carinii*) (38). У людей с сочетанной инфекцией ТБ и ВИЧ любая из перечисленных оппортунистических инфекций может приводить к летальному исходу.

Более высокие показатели заболеваемости и смертности вследствие взаимодействия ТБ и ВИЧ-инфекции подчеркивают необходимость предупреждения, ранней диагностики и лечения ТБ среди ЛЖВ и ВИЧ-инфекции у лиц с ТБ (39–44).

1. Диагностика ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Все ЛЖВ должны быть обследованы на предмет наличия у них заболевания туберкулезом или инфицирования *M. tuberculosis*, а также наличия факторов риска заражения ТБ. Аналогичным образом всем больным ТБ должно быть предложено тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование. Ниже перечислены основные причины, оправдывающие такую тактику.

- У ЛЖВ имеется более высокий риск развития активных форм ТБ.
- ТБ может быть индикаторным признаком прогрессирующей ВИЧ-инфекции.
- ТБ является одной из основных причин смерти ЛЖВ.
- ТБ влияет на клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции и результаты её лечения.
- Вероятность получения положительных результатов теста на ВИЧ выше среди больных ТБ, особенно у лиц из групп с наиболее высоким риском.

Чрезвычайно важно, чтобы системы здравоохранения были адаптированы в соответствии с потребностями людей, и чтобы диагноз ТБ и ВИЧ-инфекции был поставлен в амбулаторных условиях, если это возможно; лабораторные службы (включая быстрое тестирование) должны быть максимально приближены к пациентам, и соответствующее внимание должно быть уделено мерам контроля воздушно-капельных инфекций. Это может представлять определенные трудности для вертикальной системы здравоохранения – например, когда существуют две самостоятельные, вертикально организованные национальные программы по ТБ и по ВИЧ-инфекции. Выявление случаев активного ТБ и диагностика латентной формы ТБ службой по лечению ВИЧ-инфекции может способствовать раннему выявлению источников инфекции, что позволит предупредить излишние контакты ЛЖВ с возбудителем ТБ (в случае, если они будут направлены в противотуберкулезную службу – прим. переводчика) и тем самым улучшат доступность эффективного лечения ТБ. В таком случае основное значение приобретает организация эффективной профилактики ТБ и лечения больных службой по ВИЧ-инфекции. Привлечение на разных этапах диагностической работы немедицинских работников и представителей сообществ, включая аутрич-работников и сотрудников неправительственных организаций (НПО), которые работают с группами наиболее высокого риска (например, с ПИН), может улучшить охват диагностикой лиц, которые имеют ограниченный доступ или сложности в получении медицинской помощи.

1.1 Диагностика туберкулеза у ЛЖВ

Рекомендации

1. Взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, независимо от того, где они получают медицинскую помощь, необходимо регулярно обследовать на ТБ – при каждом посещении ими медицинского учреждения или при каждом контакте с медицинским работником (*сильная рекомендация, А*).
2. Обследование на ТБ взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, следует начинать с вопросов, касающихся четырех главных симптомов: кашель в настоящее время, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время. У взрослых и подростков с любым из перечисленных симптомов может иметь место активный ТБ; их необходимо обследовать на ТБ и другие заболевания (*сильная рекомендация, В*).
3. При постановке первого теста для выявления ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, следует использовать тест-систему «Хpert MTB/RIF» (*сильная рекомендация, В*).

Учитывая высокий риск ТБ, всех ЛЖВ, где бы они ни получали лечение, необходимо регулярно обследовать на ТБ – при каждом посещении ими медицинского учреждения или при каждом контакте с медицинским работником (45, 46).

Обследование на ТБ необходимо начинать с проверки наличия одного из следующих четырех симптомов:

- кашель в настоящее время,
- лихорадка,
- потеря массы тела,
- потливость в ночное время.

Наличие одного или нескольких из этих симптомов говорит о необходимости выполнения диагностических исследований на ТБ, поскольку у этого человека предполагается заболевание ТБ (рис. 1).

В условиях, когда распространенность ТБ среди ЛЖВ составляет 5% или более, такой основанный на симптомах скрининг имеет чувствительность 79%, специфичность 50%, а прогностическое значение отрицательного результата исследования – более 97% (47). Чем ниже распространенность ТБ среди ЛЖВ, тем выше прогностическое значение отрицательного результата исследования при проведении скрининга, основанного на симптомах. Таким образом, при эпидемиологической ситуации, существующей в Европейском регионе ВОЗ, число пропущенных случаев ТБ при проведении скрининга, основанного на симптомах, настолько мало, что не представляет проблемы с точки зрения общественного здравоохранения. Более того, при регулярном скрининге во время каждого визита пациента к медицинскому работнику такие больные будут выявлены сразу же после того, как у них появится любой симптом из числа перечисленных. Пороговая величина распространенности ТБ (более 5%), при которой данная стратегия будет неэффективна для целей исключения диагноза ТБ среди ЛЖВ, пока ещё не определена.

Добавление рентгенологического исследования к скринингу, основанному на симптомах (для демонстрации отсутствия очагов поражения), увеличивает прогностическое значение отрицательного результата исследования очень незначительно (на 1% при

5%-ной распространенности ТБ среди ЛЖВ), поэтому применять его в повседневной работе не рекомендуется. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки становится полезным методом при первоначальном скрининге только при очень высокой распространенности ТБ среди ЛЖВ (20% или более) (47).

Если ни одного из перечисленных выше симптомов или признаков активного ТБ нет, или если распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) среди ЛЖВ составляет менее 30%, врач должен пойти дальше и провести тестирование с целью диагностики латентной инфекции (см. раздел 1.3).

В противоположность этому, наличие любого из перечисленных симптомов требует от врача проведения дополнительных исследований для выявления активной формы ТБ. При этом необходимо предпринять следующие шаги:

- клиническое обследование;
- исследование пробы мокроты с помощью тест-системы Xpert MTB/RIF (48)¹;
- другие бактериологические исследования (микроскопия мазков мокроты и посев мокроты для выделения культуры) двух проб мокроты, взятых даже в один и тот же день, если нет возможности использовать тест-систему Xpert MTB/RIF (см. далее раздел об определении чувствительности к лекарственным препаратам);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- у людей с признаками внелегочного ТБ должны быть проведены микробиологические исследования (Xpert MTB/RIF или выделение культуры возбудителя) материалов, полученных с помощью аспирации или биопсии тканей; у пациентов с признаками диссеминированной инфекции или прогрессирующего иммунодефицита полезным может быть посев крови на микобактерии; и
- если предполагается внелегочный ТБ, рекомендованы любые дополнительные исследования, включая компьютерную томографию и другие соответствующие методы (если они доступны).

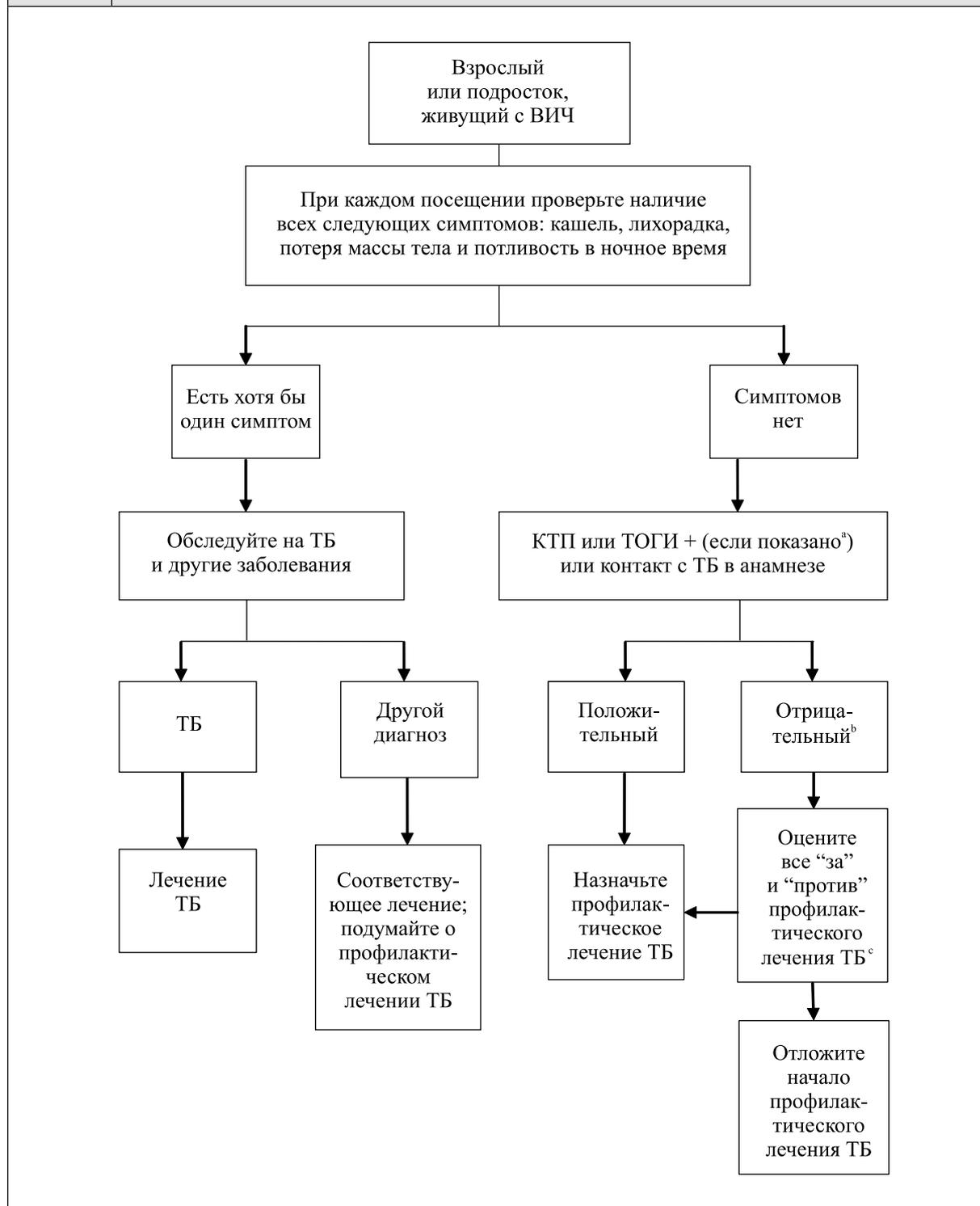
ВОЗ рекомендует при обследовании ЛЖВ с подозрением на ТБ следовать диагностическим алгоритмам с использованием в качестве первой диагностической процедуры тест-системы Xpert MTB/RIF (как в амбулаторных условиях, так и для тяжелых больных) (рис. 2 и 3) (20).

Если диагноз ТБ остается неподтвержденным, полезным для исключения неспецифической бактериальной инфекции может быть полный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия (49). Может потребоваться повторное проведение диагностических тестов и дополнительное клиническое обследование. В такой ситуации не следует использовать эмпирическое антибактериальное лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда и фторхинолонами (противотуберкулезными препаратами второго ряда).

¹ Тест-система Xpert MTB/RIF, основанная на амплификации нуклеиновых кислот, доступна в настоящее время и рекомендована ВОЗ для быстрой диагностики ТБ и случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Она более предпочтительна по сравнению с реакцией гибридизации, так как является более чувствительной и, следовательно, рекомендована в качестве первого теста, в том числе и при исследовании проб мокроты с отрицательными результатами бактериоскопического исследования. В дальнейшем могут появиться другие тест-системы.

Рис. 1.

Алгоритм для выявления ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ



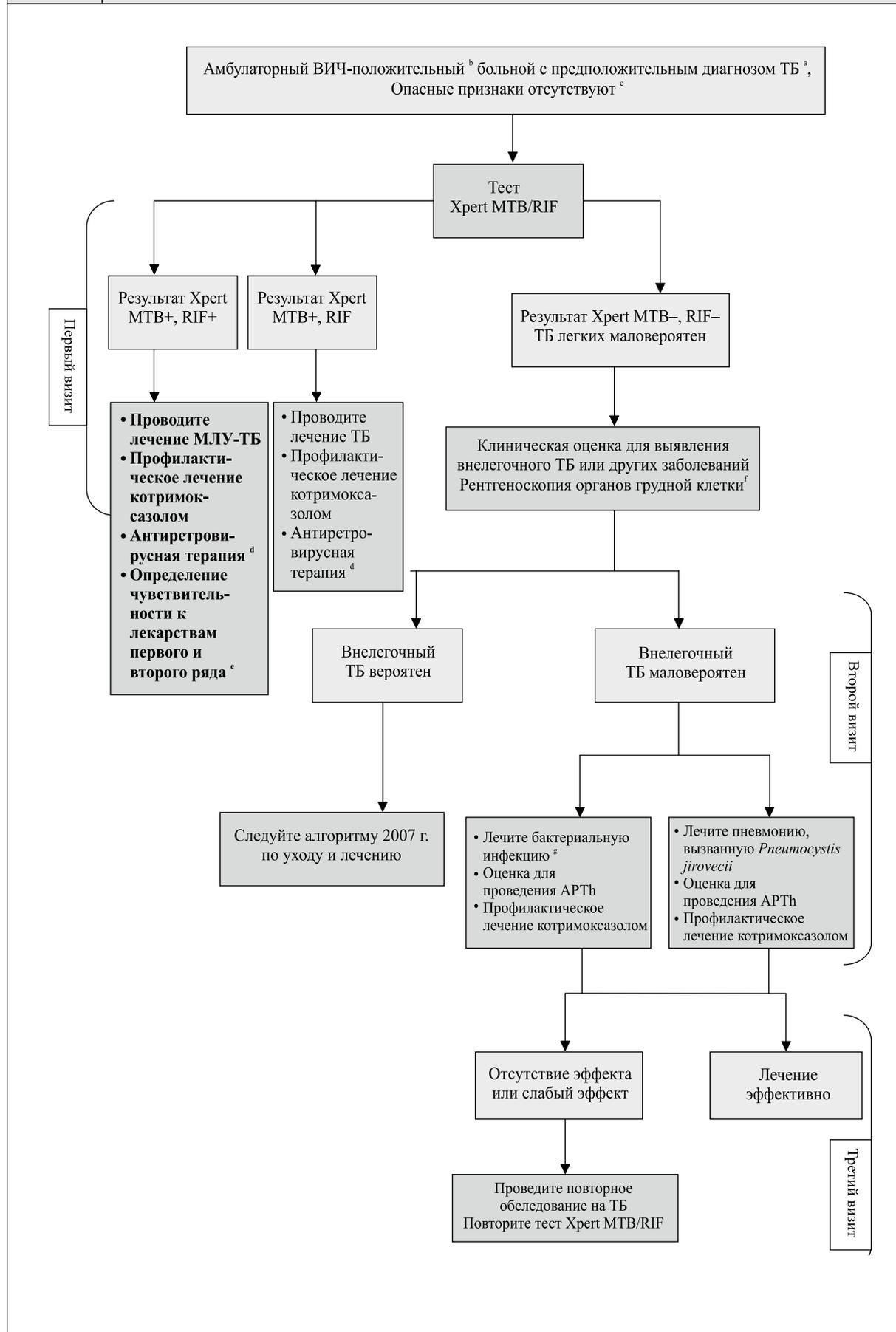
^а В регионах с распространенностью латентной туберкулезной инфекции 30% или выше не рекомендуется проводить тестирование на латентную инфекцию: все ЛЖВ являются кандидатами на профилактическое лечение ТБ, если нет конкретных противопоказаний.

^б В дополнение к скринингу симптомов, который должен проводиться при каждом визите пациента. Ежегодное тестирование на латентную туберкулезную инфекцию рекомендуется ЛЖВ, которые относятся к группам риска - например, ПИН и заключенные.

^с В странах, где распространенность латентной туберкулезной инфекции среди ЛЖВ менее 30%, профилактическое лечение ТБ может быть полезным для ЛЖВ без подтвержденной латентной туберкулезной инфекции или контакта с больным ТБ, у которых возникнут тесные контакты с больными ТБ, например, для групп высокого риска - таких, как заключенные.

Рис. 2.

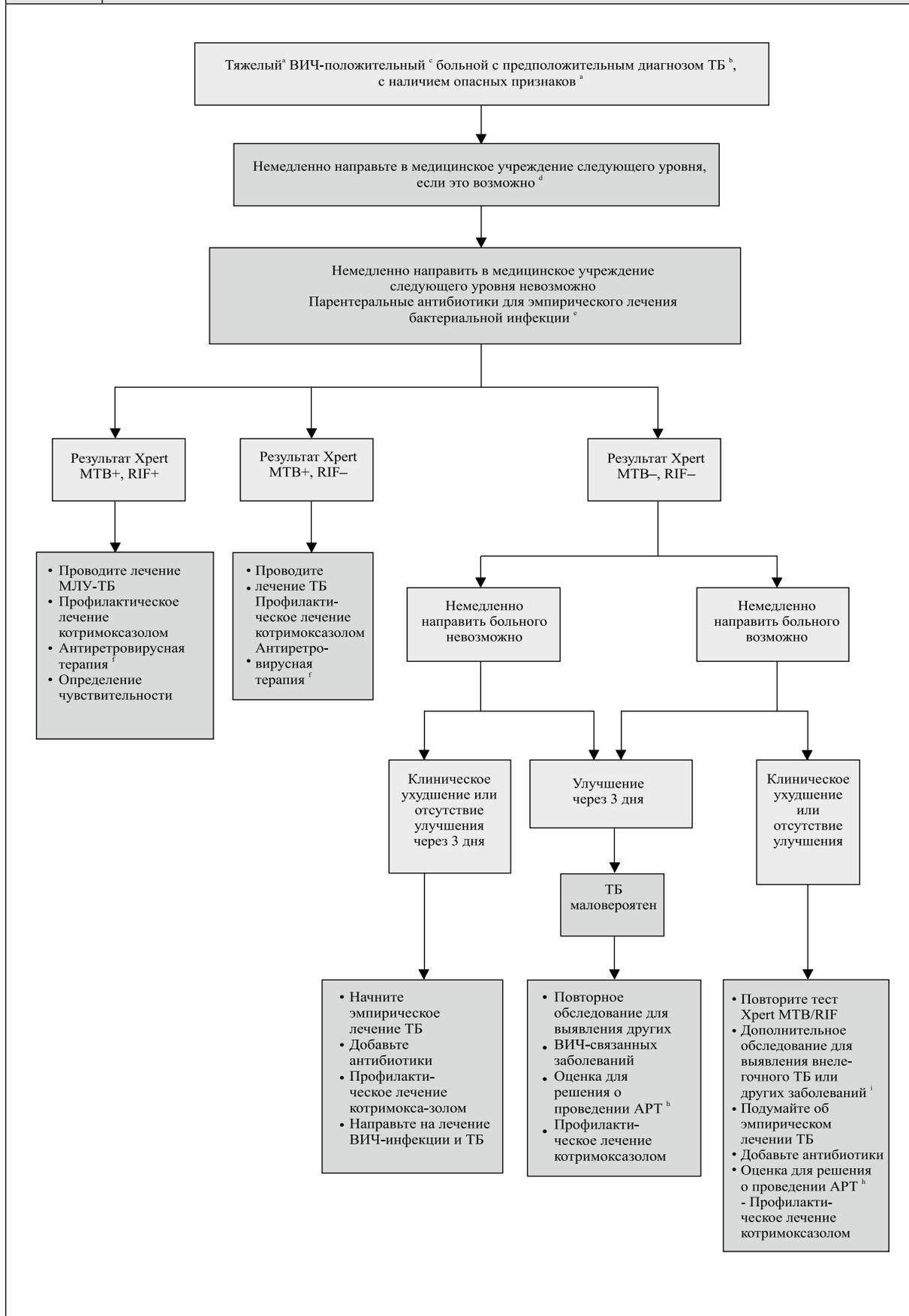
Алгоритм для ведения амбулаторных больных с ВИЧ-инфекцией и предположительным диагнозом ТБ



- ^a *Определение предположительного случая ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ – это человек, у которого имеется любой из следующих симптомов: кашель, лихорадка, потеря массы тела или потливость в ночное время. Определение предположительного случая ТБ у детей, живущих с ВИЧ – это ребенок, у которого имеется любой из следующих симптомов (плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель) или контакт с больным ТБ в анамнезе.*
- ^b *У людей с неизвестным ВИЧ-статусом тестирование на ВИЧ производится в соответствии с национальными рекомендациями. Определение предположительного случая ТБ у людей с отрицательным ВИЧ-статусом или чей ВИЧ-статус остается неизвестным (например, из-за отказа тестироваться на ВИЧ) – в соответствии с национальным определением случая ТБ. Человек с неизвестным ВИЧ-статусом может быть классифицирован как человек, живущий с ВИЧ, если имеются убедительные клинические данные в пользу ВИЧ-инфекции.*
- ^c *К числу опасных признаков относятся: частота дыхания >30 в мин., температура >39°C, пульс >120 ударов в мин. и неспособность идти без посторонней помощи.*
- ^d *Все люди с ТБ и ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4. Вначале начинайте лечение ТБ, затем в течение первых восьми недель после начала противотуберкулезного лечения добавляйте АРТ. См. руководство по АРТ.*
- ^e *В условиях низкой распространенности МЛУ-ТБ необходимо поставить подтверждающий тест на устойчивость к рифампицину. См. алгоритм применения системы Xpert MTB/RIF при МЛУ-ТБ.*
- ^f *Рентгенологическое исследование органов грудной клетки может помочь диагностировать внелегочный ТБ (например, туберкулезный плеврит или перикардит) и установить другие причины заболевания респираторной системы. Однако это исследование следует проводить только при наличии качественной рентгеновской пленки и квалифицированного персонала.*
- ^g *Следует иметь в виду использование антибиотиков (кроме фторхинолонов), активных против типичных и атипичных бактерий.*
- ^h *Оценка для принятия решения о проведении АРТ включает определение стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и (или) определение числа лимфоцитов CD4, чтобы установить целесообразность назначения АРТ. См. руководство по АРТ.*

Рис. 3.

Алгоритм для ведения тяжелых больных с ВИЧ-инфекцией и предположительным диагнозом ТБ



- ^a Больной считается тяжелым при наличии следующих опасных признаков: частота дыхания >30 в мин., температура >39°C, пульс >120 ударов в мин. и неспособность идти без посторонней помощи.
- ^b Определение предположительного случая ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ – это человек, у которого имеется любой из следующих симптомов: кашель, лихорадка, потеря массы тела или потливость в ночное время. Определение предположительного случая ТБ у детей, живущих с ВИЧ – это ребенок, у которого имеется любой из следующих симптомов (плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель) или контакт с больным ТБ в анамнезе.
- ^c У людей с неизвестным ВИЧ-статусом тестирование на ВИЧ производится в соответствии с национальными рекомендациями. В условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции тяжелых больных необходимо обязательно сразу же обследовать с помощью теста Xpert MTB/RIF, независимо от ВИЧ-статуса.
- ^d Первоочередное внимание должно быть уделено поддерживающей терапии для сохранения жизни больного - например, кислородотерапия и парентеральные антибиотики. Если такое лечение проводить невозможно, больного нужно немедленно направить в медицинское учреждение более высокого уровня, а не тратить время на дополнительные диагностические исследования.
- ^e Следует иметь в виду использование антибиотиков (кроме фторхинолонов), активных против типичных и атипичных бактерий.
- ^f Все люди с ТБ и ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4. Вначале начинайте лечение ТБ, затем в течение первых восьми недель после начала противотуберкулезного лечения добавляйте АРТ. См. руководство по антиретровирусной терапии.
- ^g В условиях низкой распространенности МЛУ-ТБ необходимо поставить подтверждающий тест на устойчивость к рифампицину. См. алгоритм применения системы Xpert MTB/RIF при МЛУ-ТБ.
- ^h Оценка для принятия решения о проведении АРТ включает определение стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и/или определение числа лимфоцитов CD4, чтобы установить целесообразность назначения АРТ. См. руководство по антиретровирусной терапии.
- ⁱ Дополнительные исследования на ТБ могут включать рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологическое исследование мокроты, исследование пунктата лимфатического узла для бактериоскопического и культурального выявления кислотоустойчивых бактерий, УЗИ органов брюшной полости. При дифференциальной диагностике у больных с отрицательным тестом Xpert, но наличием кислотоустойчивых бактерий в мокроте или в пробе материала не из легких подумайте о нетуберкулезных микобактериях.

1.2 Диагностика резистентных форм туберкулеза у ЛЖВ

Проверку чувствительности выделенной культуры возбудителя к лекарственным препаратам необходимо проводить у всех больных ТБ, так как ее результаты имеют большое значение для выбора наиболее эффективной схемы лечения, основанной на информации об устойчивости туберкулезных микобактерий к лекарствам. Такое исследование имеет особое значение в Европейском регионе ВОЗ, который столкнулся с самым высоким уровнем распространенности МЛУ-ТБ. В конкретных условиях, когда не имеется возможности проверить чувствительность к лекарственным препаратам у всех впервые выявленных больных ТБ, исследование на лекарственную устойчивость необходимо сделать у больных ТБ, получавших лечение ранее², а также у каждого больного с предположительно устойчивой формой ТБ (II).

У каждого больного с предположительным диагнозом ТБ следует использовать быстрый молекулярно-биологический метод для определения устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (например, тест-систему Xpert MTB/RIF). Однако если

² Определение людей, ранее получавших противотуберкулезное лечение, означает, что это - люди, которые в прошлом получали противотуберкулезные препараты в течение, как минимум, месяца, у которых результаты бактериологического исследования могут быть положительными или отрицательными, и у которых очаги поражения могут иметь любую локализацию. Это может быть результатом рецидива ранее успешно леченого ТБ (документированный исход лечения – «выздоровление» или «лечение»), неэффективного лечения или при возобновлении лечения после перерыва (перерыв в лечении составляет более двух месяцев).

это невозможно, быстрый молекулярно-биологический тест необходимо использовать в первую очередь для обследования людей с эпидемиологическими факторами риска МЛУ-ТБ (например, у ранее леченных больных и у заключенных). Если с помощью тест-системы Xpert MTB/RIF выявлена устойчивость к рифампицину, необходимо провести исследование чувствительности ко всем противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда, что необходимо для оптимального применения препаратов второго ряда.

1.3 Диагностика ЛТБИ у ЛЖВ

Рекомендации

1. Кожную туберкулиновую пробу (КТП) следует использовать для диагностики ЛТБИ до начала профилактического лечения ТБ (см. раздел 2.6) в районах, где распространенность ЛТБИ среди ЛЖВ не превышает 30% (*сильная рекомендация, А*).
2. Постановка КТП до начала профилактического лечения ТБ не требуется в районах, где распространенность ЛТБИ среди ЛЖВ составляет 30% или выше (*сильная рекомендация, В*).
3. Вместо КТП может быть использован тест освобождения гамма-интерферона (ТОГИ) в ситуациях, когда имеется высокий уровень охвата иммунизацией вакциной БЦЖ (бактерии Кальметта-Герена); этот тест организационно доступен и стоимость исследования приемлема (*условная рекомендация, В*).
4. При положительном результате КТП или ТОГИ и (или) при возможном заражении возбудителем ТБ (тесный контакт) у ЛЖВ, не имеющих клинических признаков активного ТБ, может иметься ЛТБИ, что является основанием для проведения профилактического лечения ТБ (*сильная рекомендация, А*).

Всех ЛЖВ, у которых нет ни одного из симптомов, используемых для скрининга активного ТБ (кашель, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время), врач должен дополнительно обследовать для выявления ЛТБИ, если среди ЛЖВ имеется высокая распространенность латентной инфекции.

На рис. 1 показан рекомендуемый диагностический алгоритм для выявления ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ.

В условиях низкой распространенности ЛТБИ (ниже пороговой величины 30%) (13), но при достаточных ресурсах и лабораторном потенциале следует использовать диагностические тесты, чтобы выявить случаи латентной инфекции.

Стандартным тестом для выявления ЛТБИ является КТП³, для постановки которой используется очищенный белковый препарат из *M. tuberculosis* (реакция Менделя-Манту). Положительный результат (диаметр уплотнения кожи ≥ 5 мм) КТП у ЛЖВ свидетельствует о наличии туберкулезной инфекции в прошлом или в настоящее время (50).

У КТП имеется несколько хорошо известных ограничений: 1) низкая специфичность (ложноположительные результаты могут наблюдаться у людей, ранее иммунизированных вакциной БЦЖ, или после контакта с нетуберкулезными микобактериями, обитающими во внешней среде); 2) необходимость учета результатов реакции через 48–72 часа после постановки теста; и 3) снижение чувствительности, прямо пропорциональное прогрессированию иммунодефицита. В последние годы для выявления ЛТБИ стали использовать новый метод, основанный на определении освобождения гамма-интерферона при исследовании пробы крови. Стоимость ТОГИ выше, чем КТП, однако его результаты не зависят от предшествующей вакцинации БЦЖ или от контакта с нетуберкулезными микобактериями, для его постановки и учета результатов достаточно одного визита пациента, и он широко применяется во многих странах. Чувствительность ТОГИ такая же, как и КТП, но снижается у людей с низким количеством лимфоцитов CD4.

Учитывая сопоставимую эффективность, но более высокую стоимость, замена КТП тестом освобождения гамма-интерферона не рекомендуется в качестве масштабного мероприятия в условиях ограниченности средств (51).

В Европейском регионе ВОЗ при выборе наиболее приемлемого теста для выявления ЛТБИ необходимо принимать во внимание следующее:

- ситуация, в которой производится тестирование: вероятность повторного визита пациента для учета результатов реакции через 48–72 часа, а также вероятность предшествующего введения вакцины БЦЖ или контакта с нетуберкулезными микобактериями, обитающими во внешней среде;
- наличие лабораторных возможностей и квалифицированного персонала для постановки теста; и
- доступность теста и суммарная стоимость тестирования.

В некоторых ситуациях использованию КТП или теста освобождения гамма-интерферона могут препятствовать организационные проблемы (отдаленные географические территории, отсутствие у медицинских работников средств или навыков, необходимых для постановки КТП), что, в свою очередь, ограничивает доступность профилактического лечения ТБ (см. главу 2.6). Поэтому тестирование не должно быть обязательным условием для начала превентивной противотуберкулезной терапии у ЛЖВ.

ЛЖВ с числом лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл и выявленными при рентгенологическом исследовании фиброзными поражениями в легких, сходными с туберкулезными, не получавших ранее лечения против ТБ, следует расценивать как пациентов с туберкулезной инфекцией – независимо от результатов диагностических тестов на ЛТБИ.

ЛЖВ, имевшие тесный контакт с больным легочным ТБ, должны получить лечение по поводу латентной инфекции независимо от результатов КТП или теста освобождения гамма-интерферона.

³ Туберкулин представляет собой очищенный белковый препарат туберкулезных бактерий. При введении туберкулина в кожу людей, инфицированных возбудителями ТБ, через 24–48 часов развивается местная реакция, интенсивность которой определяют путем измерения диаметра уплотнения (утолщения) кожи в месте введения препарата. Результаты реакции говорят только о том, что данный человек в какой-то период своей жизни был инфицирован *M. tuberculosis*.

ЛЖВ с отрицательными результатами диагностических тестов на ЛТБИ и с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 <200 клеток/мкл), не имеющие показаний для начала эмпирического лечения латентной инфекции, должны быть повторно обследованы на ЛТБИ после того, как они начнут АРТ, и число лимфоцитов CD4 достигнет ≥ 200 клеток/мкл.

Ежегодное повторное обследование на ЛТБИ рекомендуется проводить у тех ЛЖВ, у кого результаты диагностических тестов отрицательны, но которые относятся к группам высокого риска – активные потребители наркотиков, заключенные и т. д.

1.4 Предоставление ЛЖВ услуг по диагностике ТБ

Рекомендации

1. Национальная программа по ВИЧ/СПИДу в тесном сотрудничестве с Национальной программой по ТБ должна обеспечить выявление активных форм ТБ у ЛЖВ (*сильная рекомендация, С*).

Чрезвычайно важно, чтобы работа систем здравоохранения соответствовала потребностям людей, и чтобы работники противотуберкулезной службы помогали осуществлять диагностику ТБ в профильных службах для ЛЖВ; диагностические службы (включая постановку быстрых тестов) должны быть максимально доступны для больных ТБ и (или) ЛЖВ; при этом должное внимание следует уделять инфекционному контролю. Доступность диагностики ТБ и ЛТБИ в профильных службах для ЛЖВ должна обеспечивать раннюю диагностику ТБ у ЛЖВ, улучшенный доступ к лечению ТБ, предупреждение распространения ТБ во время транспортировки больных из одного медицинского учреждения в другое и предупреждение контактов ЛЖВ с источниками туберкулезной инфекции.

Своевременная диагностика МЛУ-ТБ у ЛЖВ имеет решающее значение для снижения смертности, но при традиционных методах определения устойчивости возбудителя к лекарствам для получения результатов необходимо несколько недель, что не позволяет приступить к незамедлительным действиям. Поэтому крайне желательно использовать диагностические экспресс-тесты, например, методы молекулярной микробиологии, особенно среди ЛЖВ и в их сообществах (52).

Интеграция противотуберкулезной службы и службы по ВИЧ-инфекции для предоставления помощи пациентам в одном и том же медицинском учреждении позволит осуществлять своевременную диагностику ТБ и МЛУ-ТБ у ЛЖВ, особенно если такие интегрированные службы будут использовать диагностические экспресс-тесты (например, Хрегт МТВ/RIF) на приеме у врача. Интегрированные службы борьбы с ТБ и ВИЧ также позволят начать АРТ раньше и большему числу нуждающихся в ней.

Во многих странах группы экспертов проводят периодические встречи для обсуждения каждого случая и принятия решения о том, какую именно противотуберкулезную и антиретровирусную терапию необходимо назначить. Службы борьбы с ТБ и ВИЧ должны избавиться от такой практики, которая в значительной степени откладывает назначение лечения, что создает серьезный риск ухудшения здоровья ЛЖВ с туберкулезом или без него.

Привлечение немедицинских работников, включая аутрич-работников и сотрудников НПО, обслуживающих группы наиболее высокого риска, например, ПИН, к диагностическому процессу (рис. 1–3) позволит существенно увеличить охват людей, которые обычно не посещают медицинские учреждения.

1.5 Диагностика ВИЧ-инфекции у больных ТБ или у лиц с предположительным диагнозом ТБ

Рекомендации

1. Плановое обследование на ВИЧ должно быть предложено всем лицам с предположительным или подтвержденным диагнозом ТБ (*сильная рекомендация, А*).
2. Национальная программа по ТБ, в тесном сотрудничестве с Национальной программой по ВИЧ/СПИДу, должна обеспечить активное выявление случаев ВИЧ-инфекции, дополнительное обследование и лечение ВИЧ-инфекции у больных с подтвержденным или предположительным диагнозом ТБ (*сильная рекомендация, С*).

Предложение медицинскими работниками тестирования на ВИЧ и консультирования должно быть обычной практикой во всех медицинских учреждениях, которые обслуживают людей с предположительным или подтвержденным диагнозом ТБ (53).⁴ Медицинские работники должны объяснить причины, по которым пациентам предлагается тестирование, и важность знания результатов исследования для правильного клинического ведения пациентов. Тестирование на ВИЧ проводится после получения информированного согласия, с возможностью отказа от тестирования; при этом проводится дотестовое и послетестовое консультирование, гарантируется конфиденциальность и обеспечивается доступность служб, осуществляющих лечение больных и уход за ними. Оценка ВИЧ-статуса человека должна включать:

- дотестовое информирование о ВИЧ-инфекции;
- проведение серологического исследования - обычно, это иммуноферментный анализ (ИФА) и (или) экспресс-тесты - для выявления антител к ВИЧ, с последующей постановкой подтверждающего теста в соответствии с национальными рекомендациями; и
- послетестовое консультирование, включая информирование о снижении рискованного поведения – независимо от результатов теста на ВИЧ.

При принятии решения об использовании быстрых тестов на ВИЧ или традиционных методов исследования необходимо принимать во внимание их преимущества и недостатки, включая стоимость анализа и доступность тест-систем, реагентов и оборудования, медицинского персонала и ресурсов, инфраструктуру, опыт лабораторных работников, а также предполагаемое количество проб для тестирования, методы сбора проб и их транспортировки, условия для проведения тестирования, удобство для пациентов и возможности их повторного визита для получения результатов исследования (54).

⁴ К числу инфекций, определяющих СПИД у ЛЖВ, относятся легочный и внелегочный ТБ, вызванный *M. tuberculosis*, диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная бактериями комплекса *M. avium* или *M. kansasii*, другие диссеминированные или внелегочные поражения, вызванные микобактериями, видовая принадлежность которых не установлена. Таким пациентам настоятельно рекомендуется провести тестирование на ВИЧ в качестве очень важного диагностического исследования.

При положительных результатах подтверждающего теста на ВИЧ вся дальнейшая тактика, включая клиническое обследование и ведение пациента с ВИЧ-инфекцией и ТБ, в том числе выбор противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, определяется в соответствии с национальными рекомендациями по ТБ и ВИЧ/СПИДу.

Более подробную информацию можно найти в издании «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ» (издание 2012 г.): Протокол 1 (55).

2. Лечение ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Все ЛЖВ с диагностированным туберкулезом нуждаются в лечении ТБ и ВИЧ-инфекции, независимо от числа лимфоцитов CD4.

Как правило, лечение ТБ у ЛЖВ следует считать приоритетной задачей и начинать его как можно раньше после постановки диагноза ТБ, не дожидаясь результатов определения лекарственной устойчивости возбудителей. Лечение ТБ быстро снижает смертность от этой инфекции и прерывает ее передачу, в том числе и другим ЛЖВ (40, 56). Лечение ТБ и МЛУ-ТБ состоит в назначении стандартной схемы с использованием различных комбинаций 4–5 эффективных противотуберкулезных препаратов (Приложение 1), которые больной получает во время фазы интенсивного лечения, и меньшего количества препаратов во время фазы продолжения лечения.

Выявление активного ТБ у ЛЖВ указывает на необходимость начинать АРТ как можно раньше, независимо от числа лимфоцитов CD4 или показателя вирусной нагрузки. АРТ может включать определенную комбинацию антиретровирусных препаратов (приложение 2). Ее следует рассматривать как часть лечения и профилактики ВИЧ и ТБ, которая увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество, сохраняет и улучшает функционирование иммунной системы, а также снижает риск передачи ВИЧ среди ЛЖВ. Так как ВИЧ-инфекция в настоящее время представляет собой хроническую пожизненную инфекцию и пока не может быть излечена, у ЛЖВ медицинское наблюдение необходимо проводить в течение всей оставшейся жизни, а АРТ рассматривать как ключевой компонент их лечения.

В рамках программ лечения ВИЧ-инфекции используются стандартные упрощенные схемы АРТ, чтобы охватить лечением максимально возможное число ЛЖВ. Схема АРТ первого ряда должна включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ). Эти схемы лечения эффективны, относительно недороги, имеют генерические формы и комбинации с фиксированными дозами, не требуют применения холодовой цепи и позволяют сохранить мощные препараты нового класса (ингибиторы протеазы - ИП) для схем лечения второго ряда.

Лечение активного ТБ у ЛЖВ следует планировать очень тщательно, с учетом чувствительности возбудителей к противотуберкулезным препаратам, возможного лекарственного взаимодействия антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, а также конкретных особенностей каждого больного, например, наличие беременности, потребление инъекционных наркотиков, наличие сопутствующих заболеваний почек или печени.

2.1 Лечение чувствительных к лекарствам форм ТБ и ВИЧ-инфекции

2.1.1 Лечение ТБ

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none"> 1. Продолжительность лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией должна быть не короче, чем у больных ТБ без ВИЧ-инфекции (<i>сильная рекомендация, А</i>). 2. Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией должны получать противотуберкулезные препараты ежедневно во время обеих фаз лечения – интенсивной и фазы продолжения лечения (<i>сильная рекомендация, А</i>). 3. Во время фазы продолжения лечения, если больной не может принимать противотуберкулезные лекарства ежедневно, альтернативная схема допускает прием препаратов три раза в неделю (<i>умеренная рекомендация, В</i>). 4. В группах населения с известными или предполагаемыми высокими уровнями устойчивости к изониазиду больные с впервые выявленным ТБ могут получать во время фазы продолжения лечения комбинированную терапию, включающую изониазид, рифампицин и этамбутол в качестве приемлемой альтернативы лечению изониазидом и рифампицином (<i>умеренная рекомендация, С</i>). 5. У ЛЖВ, которым необходима АРТ с включением ИП, усиленного ритонавиром, рифабутин является более предпочтительным препаратом по сравнению с рифампицином (<i>сильная рекомендация, А</i>).

Новых больных ТБ⁵, коинфицированных ВИЧ, можно лечить по схеме на основе рифампицина, которая предусматривает ежедневный прием изониазида, рифампицина, пипразинамида и этамбутола в течение первых двух месяцев (фаза интенсивного лечения), а затем изониазид и рифампицин ежедневно в течение четырех месяцев (фаза продолжения лечения). В случаях, когда ежедневный прием лекарств невозможен, приемлемой альтернативной схемой в фазе продолжения лечения является прием изониазида и рифампицина три раза в неделю.

Схема лечения на основе рифабутина так же эффективна, как и схема на основе рифампицина; в течение двух месяцев больной получает изониазид, рифабутин, пипразинамид и этамбутол, а затем в течение четырех месяцев - изониазид и рифампицин.

Из-за двухстороннего лекарственного взаимодействия уровень рифабутина в крови возрастает в случае приема этого лекарства одновременно с антиретровирусными ИП. Поэтому рекомендуемая доза рифабутина снижается до 150 мг в день (или 300 мг через день) вместо обычной стандартной ежедневной дозы 300 мг (57).

Если туберкулез развивается у ЛЖВ на фоне получения АРТ, ее следует продолжать (если нет признаков неудачи лечения), а схему лечения ТБ выбирать в соответствии с получаемыми противотуберкулезными препаратами.

⁵ Новые больные ТБ – это люди с ТБ, которые никогда ранее не получали лечение по поводу ТБ или которые принимали противотуберкулезные препараты менее одного месяца. Результаты бактериологических исследований у новых больных ТБ могут быть как положительными, так и отрицательными, а очаги поражения могут иметь любую локализацию.

В табл. 1 суммированы рекомендованные стандартные схемы для лечения ТБ у ЛЖВ.

Таблица 1. Рекомендованные стандартные схемы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных	
Схема лечения	Комментарии
2 H + R + Z + E 4 (H + R)	Стандартное лечение новых больных ТБ
2 H + Rfb + Z + E 4 H + Rfb	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ
2 H + R + Z + E 4 H ₃ + R ₃	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ в случаях, когда трудно обеспечить ежедневный прием лекарств
2 H + R + Z + E 4 (H + R) + E	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ при высоких уровнях устойчивости к изониазиду и ожидании результатов определения чувствительности
2 H + R + Z + E + S 1 (H + R) + Z + E 5 (H + R) + E	Предпочтительное стандартное лечение больных, потерянных из-под наблюдения или с рецидивом после предыдущего лечения ТБ, при низком или среднем уровнях устойчивости к изониазиду
Эмпирическая схема лечения МЛУ-ТБ	Эмпирическое лечение на основании информации о лекарственной устойчивости в стране назначают: больным с неудачей предшествующего лечения ТБ при низком или среднем уровнях устойчивости к изониазиду, или всем ранее леченным больным ТБ при высоком уровне устойчивости к изониазиду в стране, и ожидающим результаты определения чувствительности к лекарствам.

Цифры перед фазой лечения указывают на продолжительность этой фазы в месяцах. Цифры в нижнем индексе (например, 3) после буквы или букв в скобках указывают на число доз этого лекарства в неделю. Если цифра в нижнем индексе отсутствует, лекарство принимают ежедневно. Цифры в скобках указывают на фиксированные комбинации этих лекарств.

H: изониазид; R: рифампицин; Z: пипразинамид; E: этамбутол; Rfb: рифабутин; S: стрептомицин.

2.1.2 Лечение ВИЧ-инфекции

Рекомендации

1. Антиретровирусную терапию необходимо назначать всем ЛЖВ больным ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4 (*сильная рекомендация, А*).
2. Первым начинают противотуберкулезное лечение, а затем как можно быстрее (в первые 8 недель лечения) назначают АРТ. ЛЖВ, больные туберкулезом и имеющие выраженный иммунодефицит (число лимфоцитов CD4 менее 50 клеток/мкл), должны начать АРТ немедленно – в течение первых 2 недель после начала лечения ТБ (*сильная рекомендация, А*).
3. При наличии туберкулезного менингита начало АРТ следует отложить до завершения фазы интенсивной терапии ТБ (*сильная рекомендация, А*).
4. В начале АРТ у больных, получающих противотуберкулезное лечение, предпочтительным ННИОТ является эфавиренз, который назначают вместе с двумя НИОТ (*сильная рекомендация, А*).

При одновременном приеме противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов наблюдается лекарственное взаимодействие, которое влияет на клиническое ведение ЛЖВ, больных туберкулезом. В наибольшей степени это касается рифампицина, который снижает уровни как ННИОТ, так и ИП путем индукции ферментной системы цитохрома P450 печени (58–61). Рифабутин является более слабым индуктором системы цитохрома P450 по сравнению с рифампицином (62). В приложении 3 суммированы данные об основных лекарственных взаимодействиях рифампицина и рифабутина с антиретровирусными препаратами, и даны рекомендации по их клиническому применению.

Рекомендованные схемы АРТ первого ряда у больных ТБ включают препараты группы НИОТ - ламивудин (ЗТС) или эмтрицитабин (FTC) и тенофовир (TDF) в сочетании с эфавирензем (EFV) из группы ННИОТ, поскольку в этом случае взаимодействие с противотуберкулезными препаратами минимально. Результаты нескольких когортных исследований показали хорошую переносимость и высокую эффективность таких стандартных схем АРТ с целью достижения полной вирусной супрессии у больных, получающих одновременно противотуберкулезное лечение с использованием рифампицина (63–65).

Что касается рисков и выгод для беременных женщин и женщин, которые планируют беременность в процессе лечения эфавирензем, имеющиеся данные подтверждают преимущества эфавиренза по сравнению с рисками и сложностями применения альтернативных препаратов – например, невирапина (NVP) (66, 67). В частности, обнадеживающие данные о безопасности эфавиренза, включая и вопрос о риске тератогенного действия, приведены в недавнем обзоре,

На основании имеющихся доказательств, а также учитывая программные решения и тщательный анализ рисков и преимуществ, можно сделать вывод, что эфавиренз следует использовать в предпочтительной схеме АРТ первого ряда, в том числе у женщин репродуктивного возраста и у женщин на ранних сроках беременности. Глобальные и

национальные руководства должны принимать во внимание возможные негативные последствия рекомендаций избегать применения эфавиренза у беременных женщин и женщин репродуктивного возраста.

Больным ТБ, которые должны получать АРТ с использованием усиленного ИП, необходимо назначать схему противотуберкулезного лечения на основе рифабутина, если этот препарат доступен. Поскольку рифабутин по сравнению с рифампицином является менее сильным индуктором системы цитохрома Р450, доза ИП остается без изменений (приложение 3). Однако рифабутин также является субстратом для ферментной системы цитохрома Р450, и ИП нарушают его метаболизм, поэтому его дозы должны быть уменьшены (см. выше).

Если рифабутин недоступен, не следует одновременно с рифампицином использовать ИП, так как их концентрации в сыворотке крови варьируют в значительной степени и нередко не достигают терапевтических значений, даже в присутствии усиливающих доз ритонавира. Применять усиленную АРТ по схеме, включающей лопинавир (LPV) или саквинавир (SQV) с добавлением ритонавира (LPV/r или SQV/r), не рекомендуется из-за ее токсичности (68).

Если рифабутин недоступен, больным туберкулезом ЛЖВ, которые не могут принимать эфавиренз, рекомендована схема лечения тремя нуклеозидами или нуклеотидами - 3ТС (или FTC) + ZDV + ABC (или TDF). Однако такое лечение тремя нуклеозидами или нуклеотидами значительно менее эффективно по сравнению с другими схемами АРТ.

В табл. 2 представлены рекомендованные схемы АРТ первой линии для больных ТБ, получающих рифампицин или рифабутин.

Таблица 2. Рекомендуемые стандартные схемы АРТ у больных с коинфекцией ТБ и ВИЧ	
Схема лечения	Комментарии
Рекомендованные схемы АРТ у ЛЖВ с туберкулезом, получающих рифампицин	
3ТС (FTC) + TDF + EFV	Два НИОТ + EFV являются предпочтительной схемой стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифампицина
3ТС + ZDV + ABC 3ТС (FTC) + ZDV + TDF	Три НИОТ являются альтернативной схемой стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифампицина, которые не могут принимать EFV. Эта схема менее эффективна по сравнению с предпочтительной схемой АРТ первой линии
Рекомендованные схемы АРТ у ЛЖВ с туберкулезом, получающих рифабутин	
TDF + 3ТС (FTC) + ATV/r TDF + 3ТС (FTC) + LPV/r	Два НИОТ + один ИП/ра являются предпочтительной альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина
3ТС (FTC) + ABC (ZDV) + DRV/r	Два НИОТ + один ИП/ра являются вторым вариантом альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина
3ТС (FTC) + ABC (ZDV) + FPV/r 3ТС (FTC) + ABC (ZDV) + SQV/r	Два НИОТ + один ИП/ра являются третьим вариантом альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина

^a ИП/р: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром.

2.2 Лечение устойчивых форм ТБ и ВИЧ

Рекомендации
1. Для лечения больных с МЛУ-ТБ необходимо использовать фторхинолоны (<i>сильная рекомендация, С</i>).
2. Для лечения больных с МЛУ-ТБ предпочтение следует отдавать фторхинолонам последнего поколения, а не препаратам этой группы предшествующих поколений (<i>умеренная рекомендация, С</i>).
3. Для лечения больных с МЛУ-ТБ необходимо использовать этионамид (или протионамид) (<i>сильная рекомендация, С</i>).
4. У больных с МЛУ-ТБ во время фазы интенсивной терапии представляется эффективным лечение четырьмя противотуберкулезными препаратами второй линии (включая парентеральные препараты), а также пиперазидом (<i>умеренная рекомендация, С</i>).
5. При лечении больных с МЛУ-ТБ схемы лечения должны включать, по крайней мере, пиперазид, фторхинолоновый препарат, парентеральный препарат, этионамид (или протионамид) и либо циклосерин, либо парааминосалициловую кислоту (PAS), если нельзя использовать циклосерин (<i>умеренная рекомендация, С</i>).
6. Использовать у ЛЖВ тиацетазон не рекомендуется (<i>сильная рекомендация, А</i>).
7. Всем ЛЖВ, больным МЛУ-ТБ, АРТ необходимо начинать как можно раньше (в течение первых восьми недель), независимо от числа лимфоцитов CD4 (<i>сильная рекомендация, А</i>).

У больных МЛУ-ТБ при проведении противотуберкулезной терапии продолжительность фазы интенсивного лечения должна составлять не менее 8 месяцев, а фазы продолжения лечения – не менее 12 месяцев. Более детальная информация о лечении представлена в доступных руководствах ВОЗ (8, 11, 69).

Больные с положительными результатами тестов Xpert MTB и RIF должны получать терапию, как при лечении устойчивых форм ТБ (20). В условиях низкой распространенности МЛУ-ТБ необходимо провести подтверждающее тестирование для определения устойчивости к рифампицину. Больные, у которых вероятно устойчивая форма ТБ, ожидающие получения результатов определения лекарственной устойчивости, могут начинать лечение по схеме второго ряда. К числу кандидатов на проведение эмпирического лечения МЛУ-ТБ относятся больные, у которых схемы лечения первого ряда оказались неэффективными, а также лица, имевшие контакты с больными МЛУ-ТБ, особенно если у них тяжелая форма ТБ.

Схема эмпирического лечения МЛУ-ТБ должна базироваться на данных об устойчивости возбудителей к противотуберкулезным препаратам, полученных в результате исследования или на основании данных репрезентативного эпиднадзора за устойчивостью к противотуберкулезным препаратам в данной стране. Опубликованные и широко

доступные руководства ВОЗ содержат детальную информацию о лечении больных ТБ с помощью препаратов второго ряда (8, 11, 69).

Когда становятся доступными результаты определения чувствительности возбудителей к противотуберкулезным препаратам, больные могут начинать лечение МЛУ-ТБ по индивидуальной схеме на основе нескольких важных принципов (сходных с принципами лечения людей без ВИЧ-инфекции): лечение проводится под непосредственным наблюдением, причем ежедневно больной получает, по меньшей мере, четыре противотуберкулезных препарата второго ряда, включая фторхинолоновый препарат, парентеральный препарат, этионамид (или протионамид) и либо циклосерин, либо PAS, если нельзя использовать циклосерин. Из фторхинолонов предпочтительными являются препараты последнего поколения, а не старые фторхинолоны. В схему лечения следует также включить противотуберкулезный препарат первого ряда пиразинамид. Некоторые эксперты рекомендуют при наличии устойчивости к низким дозам изониазида (>1% бактерий устойчивы к концентрации изониазида 0,2 мкг/мл, но чувствительны к концентрации 1 мкг/мл) использовать высокие дозы этого препарата (около 16–20 мг/кг в сутки), хотя изониазид не рекомендован к применению при устойчивости к высоким дозам лекарства (>1% бактерий устойчивы к концентрации изониазида 1 мкг/мл). У ЛЖВ не рекомендуется применять тиацетазон, так как этот препарат вызывает сильные реакции кожной гиперчувствительности (70).

Результаты нескольких исследований (включая две европейские когорты пациентов) у ЛЖВ, которых лечили противотуберкулезными препаратами второго ряда, свидетельствуют о более низком риске летального исхода и более высокой вероятности излечения ТБ в случаях, когда больные одновременно получают АРТ (71, 72). На основании этих данных больным с МЛУ-ТБ рекомендуется начинать АРТ в возможно более ранние сроки (в течение первых восьми недель) после начала противотуберкулезного лечения, независимо от числа лимфоцитов CD4 (69).

Систематическая оценка серьезных побочных эффектов, приверженности лечению, лекарственных взаимодействий и частоты возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета, связанного с противотуберкулезными препаратами второго ряда у ЛЖВ с МЛУ-ТБ, проводится редко; эту ситуацию необходимо улучшить.

Информация о некоторых взаимодействиях между лекарствами, которые используют при лечении ВИЧ-инфекции и ТБ, суммирована ниже.

- *Хинолоновые препараты и диданозин.* Буферный раствор диданозина содержит антацид на основе солей алюминия или магния; введение его одновременно с фторхинолоновыми препаратами может привести к угнетению абсорбции фторхинолонов; следует избегать таких ситуаций, однако при необходимости диданозин можно давать за шесть часов до или через два часа после введения фторхинолонов. Диданозин в специальной защитной оболочке можно принимать одновременно с фторхинолонами без таких предосторожностей.
- *Этионамид/протионамид.* Имеющаяся ограниченная информация о метаболизме тиамидов (этионамид и протионамид) свидетельствует о том, что у препаратов этого класса могут возникать лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами. Считается, что этионамид/протионамид метаболизируется системой цитохрома P450, хотя до сих пор неизвестно, с каким именно ферментом цитохрома P450 это связано. В настоящее время еще неизвестно, нужно ли изменять дозы этионамида/протионамида и (или) некоторых антиретровирусных препаратов при одновременном лечении МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.

- *Кларитромицин* одновременно является субстратом и ингибитором системы цитохрома Р3А; у этого препарата возникает множество лекарственных взаимодействий с ИП и ННИОТ. По возможности следует избегать применения кларитромицина у больных с МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией вследствие как низкой эффективности этого препарата при устойчивых формах ТБ, так и из-за частых лекарственных взаимодействий.

Из-за потенциальной нефротоксичности инъекционных противотуберкулезных лекарств и антиретровирусного препарата тенофовира применять эти лекарства совместно необходимо с осторожностью; при этом следует часто контролировать функцию почек.

2.3 Приверженность противотуберкулезному лечению и АРТ

Приверженность имеет решающее значение для достижения успеха при проведении как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии. У людей с низкой приверженностью лечению имеется очень высокий риск формирования устойчивых к лекарствам штаммов возбудителей ТБ и ВИЧ. Устойчивые возбудители ТБ и ВИЧ приводят к большим финансовым затратам, трудны для лечения и могут передаваться другим людям.

Для повышения приверженности лечению ТБ настоятельно рекомендуется использовать тактику лечения под непосредственным наблюдением (ДОТ), в сочетании с конкретной и целенаправленной поддержкой больного (73). Хотя тактика ДОТ требует от медицинских работников больших усилий, внедрению соответствующих стратегий должно быть уделено первоочередное внимание, особенно применительно к группам высокого риска и к пациентам с МЛУ-ТБ.

В отличие от лечения ТБ, терапия ВИЧ-инфекции должна продолжаться в течение всей жизни, поэтому здесь тактика ДОТ не рассматривается. Однако необходимость предупреждения появления и распространения штаммов вируса, устойчивых к лекарствам, имеет не меньшее значение; при проведении АРТ для достижения оптимального угнетения репликации ВИЧ и благоприятного исхода уровень приверженности лечению должен составлять не менее 95% (74). Получающие лечение люди должны очень хорошо понимать важность приверженности лечению и негативные последствия низкой приверженности; этот вопрос должен быть четко изложен при проведении консультирования (75). В некоторых европейских странах тактика ДОТ была апробирована применительно к АРТ в противотуберкулезных учреждениях в процессе лечения больных ТБ, что могло способствовать лучшему пониманию важности приверженности лечению.

Необходимо осуществлять тщательный мониторинг приверженности лечению ТБ и ВИЧ-инфекции и контролировать ее при каждой встрече с пациентом. Очень важно внимательно следить за возникновением побочных эффектов на прием лекарств; это – одно из важных условий для повышения приверженности лечению.

При проведении как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии проблема приверженности лечению может быть очень актуальной в некоторых специфических группах населения – например, у ПИН и у заключенных. В частности, риск низкой приверженности лечению при АРТ и лечении ТБ имеется у ПИН. Причины низкой приверженности варьируют в различных местах и ситуациях, поэтому медицинские работники должны советоваться с пациентами и с их представителями, чтобы определить наиболее эффективные пути повышения приверженности и найти лучшие

решения в местных условиях. Как правило, отказ от лечения ПИН из-за возможных проблем с приверженностью не может быть обоснован. При адекватной поддержке, постоянной помощи и наличии опытного персонала, потребители наркотиков могут сохранять высокую приверженность длительному лечению, и результаты терапии у них могут быть такими же, как и у пациентов, не употребляющих наркотики. Имеются доказательства эффективности напоминаний о необходимости принимать таблетки, эффективности консультирования по вопросам приверженности, помощи при кризисных ситуациях, наблюдения за приемом препаратов и дополнительных услуг. Поддержка приверженности лечению имеет особое значение при проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии в учреждениях, осуществляющих заместительную терапию опиоидами – метадоном или бупренорфином. Было показано, что расположение в одном месте нескольких служб, особенно для ПИН, позволяет добиваться хороших медицинских результатов. Социальная поддержка позволяла улучшать результаты программ ДОТ при лечении больных ТБ.

Детальную информацию о факторах, оказывающих влияние на приверженность лечению у ПИН, можно найти в Протоколе 5 - *ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь (76)*.

Более подробную информацию о приверженности лечению можно найти в разделе по приверженности АРТ и мониторингу приверженности в Протоколе 1 - *Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков (55)*.

2.4 Тактика при побочных эффектах в процессе лечения

Во время первых 2–4 недель лечения больных туберкулезом рекомендуется проводить полное клиническое обследование, по крайней мере, 1 раз в неделю. В конце первого месяца необходимо хотя бы один раз определить содержание глутаминовой пируват трансминазы в сыворотке крови (СГПТ).

Признаки гепатотоксичности могут наблюдаться у 13% людей с ТБ и ВИЧ (77, 78). Гепатотоксичностью обладают три противотуберкулезных препарата, которые применяются в начальной фазе интенсивного лечения (рифампицин, изониазид и пиразинамид), некоторые лекарства против ВИЧ (ННИОТ) также проявляют гепатотоксичность. Если имеются признаки значительного повреждения печени (уровни СГПТ в пять раз выше нормальных показателей этого теста), все противотуберкулезные и антиретровирусные препараты необходимо заменить менее токсичными, а также принять во внимание возможность взаимодействий между этими лекарствами. Если у пациента имеется тяжелая форма ТБ, и прекращение противотуберкулезного лечения может оказаться небезопасным, следует перейти на нетоксичную для печени схему лечения, включающую стрептомицин, этамбутол и фторхинолоновый препарат. Если лечение ТБ было прекращено, то до возобновления приема противотуберкулезных препаратов должны нормализоваться результаты печеночных тестов и исчезнуть клинические симптомы (тошнота и боли в животе). После разрешения лекарственного гепатита прием лекарств возобновляют по одному. Если после возобновления лечения ТБ симптомы гепатотоксичности возобновятся или снова станут ненормальными результаты функциональных проб печени, следует прекратить прием того препарата, который был добавлен последним. Рифампицин приводит к развитию гепатотоксичности гораздо в меньшей степени, чем изониазид или пиразинамид, и является самым эффективным препаратом, поэтому начинать применять этот препарат необходимо как можно позже.

Нередким побочным эффектом комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии является также сыпь на коже. Рекомендуется, приступив к симптоматическому лечению антигистаминными препаратами и используя местно увлажняющие кремы, продолжить лечение ТБ, тщательно наблюдая за больным. Однако если будет замечено ухудшение со стороны кожных покровов, необходимо прекратить прием всех противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов. После исчезновения кожной сыпи можно будет возобновить прием противотуберкулезных лекарств, добавляя их по одному, а затем и антиретровирусных препаратов.

При лечении противотуберкулезными лекарствами второго ряда наблюдается гораздо больше побочных эффектов, чем при приеме препаратов первого ряда, однако с этими побочными эффектами можно успешно бороться даже в условиях ограниченных ресурсов. Своевременный и интенсивный мониторинг, а также снижение побочных эффектов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов второго ряда, имеют существенное значение при лечении МЛУ-ТБ. Очень важно, чтобы получающие лечение пациенты были информированы о возможных побочных эффектах, знали их природу и имели доступ к клиническим и лабораторным службам, с целью выявления побочных эффектов и получения соответствующего лечения в случае их возникновения. Детальная информация о лечении побочных эффектов, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов второго ряда, может быть найдена в соответствующих публикациях (8).

2.5 Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств

2.5.1 Почечная недостаточность

Изониазид, рифампицин и этионамид/протионамид либо почти полностью выводятся с желчью, либо метаболизируются в нетоксичные вещества; следовательно, эти лекарства больным с почечной недостаточностью можно давать в обычных дозировках. У больных с тяжелой почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина <30 мл/мин или находящихся на гемодиализе, изониазид может провоцировать периферическую нейропатию, развитие которой можно предупредить, назначая больным пиридоксин.

Этамбутол, пипразинамид, циклосерин, парентеральные препараты и фторхинолоны выводятся почками, поэтому больные должны их принимать в уменьшенных дозах или с увеличенными интервалами (табл. 3) и при тщательном мониторинге функции почек с помощью ежемесячных проверок уровня креатинина. Лекарственные формы парааминосалициловой кислоты, не содержащие соли натрия, могут быть использованы без опасения возможной задержки натрия в организме.

Следует избегать применения таких антиретровирусных препаратов, как тенофовир и индинавир, в связи с их известной нефротоксичностью.

Таблица 3. Корректировка доз противотуберкулезных препаратов при наличии почечной недостаточности ^a (8)		
Лекарства	Нужно ли менять частоту приема?	Рекомендованная доза ^b и частота приема у людей с клиренсом креатинина <30 мл/мин. или у больных на гемодиализе
Изониазид	Нет	300 мг 1 раз в сутки или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	Нет	600 мг 1 раз в сутки или 600 мг 3 раза в неделю
Пиразинамид	Да	25–35 мг/кг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Этамбутол	Да	15–25 мг/кг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Офлоксацин	Да	600–800 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Левифлоксацин	Да	750–1000 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Моксифлоксацин	Нет	400 мг ежедневно
Циклосерин	Да	250 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю ^c
Теризидон	–	Рекомендаций нет
Протионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Этионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Парааминосалициловая кислота ^d	Нет	4 г/разовая доза, 2 раза в сутки
Стрептомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Капреомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Канамицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Амикацин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^d

^a Применительно к препаратам группы 5 - см. рекомендации производителя в отношении применения препаратов при почечной недостаточности.

^b Чтобы добиться максимального дозозависимого бактерицидного эффекта многих противотуберкулезных препаратов, их применяют в стандартных дозах, за исключением случаев непереносимости.

^c Приемлемость суточной дозы 250 мг не была документирована. Необходимо тщательно контролировать появление признаков нейротоксичности (если возможно, определяйте концентрацию в сыворотке крови и носите соответствующие коррективы).

^d Лекарственные формы парааминосалициловой кислоты, содержащие соли натрия, могут вызывать задержку натрия в организме, поэтому их не следует применять у людей с почечной недостаточностью. Лекарственные формы PAS, не содержащие соли натрия, могут быть использованы без опасений о возможной задержке натрия.

^e Парентеральные препараты у больных с нарушениями функции почек следует применять с особой осторожностью из-за повышенного риска как ототоксичности, так и нефротоксичности.

2.5.2 Поражения печени

Пиразинамид, изониазид и рифампицин или рифабутин могут провоцировать воспалительные процессы в печени. Наибольшей гепатотоксичностью обладает пиразинамид, далее следует изониазид. Рифампицин редко вызывает повреждения клеток печени, хотя его прием может сопровождаться развитием холестаза и желтухи. Из числа противотуберкулезных препаратов второго ряда гепатотоксичностью обладают также этионамид/протионамид и PAS, хотя в меньшей степени, чем любой из препаратов первого ряда. Гепатит редко возникает при лечении фторхинолонами.

Люди, являющиеся носителями вирусов гепатитов или перенесшие острый вирусный гепатит в прошлом, а также употребляющие алкоголь в больших количествах, могут получать противотуберкулезную терапию по обычной схеме. Однако у них при приеме противотуберкулезных препаратов могут чаще наблюдаться гепатотоксические реакции, что это можно было бы ожидать.

У людей с нестабильным состоянием печени или с выраженными ее поражениями необходимо, по возможности, проверить функцию печени до начала лечения. Если уровень аланин аминотрансферазы до начала лечения превышает нормальные показатели более чем в три раза, больные могут получать специфическую терапию по схеме без пипразинамида: однако в таких случаях рекомендуется проводить лечение рифампицином, изониазидом и этамбутолом в течение 9 месяцев (только фаза интенсивного лечения). Рекомендован тщательный контроль содержания печеночных ферментов.

2.5.3 Беременные женщины

Активные формы ТБ диагностируют в 10 раз чаще среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, чем среди женщин без ВИЧ-инфекции (79). При отсутствии лечения ТБ у женщины риск вертикальной передачи ВИЧ еще не родившемуся ребенку увеличивается в 2,5 раза (80). Аналогичным образом, ВИЧ-инфекция является фактором риска развития активного ТБ у младенцев и детей. У детей, живущих с ВИЧ, регистрировали более тяжелые клинические формы ТБ и более высокие показатели летальности (81). Поэтому лечение ТБ и ВИЧ у беременных является чрезвычайно важным как для женщины, так и для ее ребенка. Вероятность возникновения частых и тяжелых побочных реакций на лекарства требует тщательного анализа рисков и выгод противотуберкулезного лечения, причем первоочередной целью лечения является конверсия результатов бактериологического исследования мокроты, чтобы обеспечить охрану здоровья матери и ребенка - как во время беременности, так и после родов. Существуют следующие общие рекомендации.

- Использовать те же антиретровирусные препараты первого ряда, что и у небеременных женщин. Анализ имеющихся данных и практический опыт убедительно показывают, что прием эфавиренза на ранних этапах беременности не приводит к увеличению числа врожденных дефектов или другим существенным проявлениям токсичности лекарства (66). При отсутствии устойчивости возбудителей ТБ используйте стандартное противотуберкулезное лечение препаратами первого ряда.
- В случаях устойчивого ТБ:
 - Избегайте применения парентеральных противотуберкулезных препаратов, которые обладают высокой токсичностью в отношении развивающегося органа слуха у плода. Прием капреомицина также может сопровождаться риском ототоксичности, однако это лекарство является парентеральным препаратом выбора в случаях, когда нельзя обойтись без инъекционных препаратов.
 - Избегайте применения этионамида/протионамида, которые могут увеличивать риск возникновения тошноты и рвоты, связанных с беременностью, а также проявлять тератогенное действие.

2.5.4. Потребители инъекционных наркотиков

ВОЗ опубликовала специальные рекомендации по оказанию интегрированной помощи по ВИЧ-инфекции и туберкулезу у ПИН (6).

ПИН имеют более высокий риск развития ТБ (82, 83) в дополнение к более высокому бремени ВИЧ-инфекции (84) и гепатита С (85) в этой субпопуляции. Однако алкогольная

зависимость, активное потребление наркотиков и проблемы со стороны психического здоровья не должны служить оправданием для отказа от лечения ТБ и ВИЧ-инфекции. Следующие факторы требуют особых клинических подходов.

- Взаимодействие наркотиков и заместительной терапии опиоидами с противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами приводит к усилению гепатотоксичности (86). Это требует более осторожного выбора самих противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов и их дозировок, а также более тщательного мониторинга функций печени. У лиц с алкогольной и другими зависимостями циклосерин очень часто вызывает развитие побочных эффектов, включая судороги, поэтому данный препарат не следует включать в схемы лечения МЛУ-ТБ.
- Рифампицин в значительной мере снижает концентрацию и эффективность метадона: доза метадона должна быть скорректирована (увеличена) для поддержания заместительного эффекта (11). В качестве альтернативы рифампицин можно заменить рифабутином, так как не имеется данных о возможных лекарственных взаимодействиях рифабутина и метадона.
- Могут наблюдаться нередкие взаимодействия между антиретровирусными препаратами и метадоном, так как последний оказывает сходное с опиоидами действие на опорожнение желудка и на метаболизм изоферментов 2B6, 3A4 и 2D6 системы цитохрома P450. Это может снижать эффективность одного или обоих видов лечения, вызывая синдром отмены или передозировки, увеличивая токсичность метадона и (или) уменьшая эффективность антиретровирусных препаратов. Эфавиренз, невирапин и лопиновир, усиленный ритонавиром, вызывали существенное снижение уровней метадона. Люди, получающие лечение, и учреждения, осуществляющие лечение наркотической зависимости, должны быть информированы о вероятности таких взаимодействий. Клинический эффект обычно появляется после семи дней совместного приема этих препаратов и может быть усилен за счет увеличения дозы метадона, обычно на 5-10 мг в день до тех пор, пока не будет достигнут желательный эффект (87).
- В настоящее время имеется недостаточно информации о взаимодействиях между бупренорфином и антиретровирусными препаратами. Результаты исследований показывают, что профиль лекарственного взаимодействия бупренорфина имеет более благоприятный характер по сравнению с метадоном (88).
- Налтрексон не метаболизируется посредством ферментной системы цитохрома P450, поэтому не следует ожидать его взаимодействия с ИП или с ННИОТ (89).
- Частые коинфекции с вирусным гепатитом С и (или) гепатитом В и взаимодействия с лекарствами, применяемыми для их лечения, требуют специальных подходов (90–92). Наличие вирусного гепатита не является противопоказанием для лечения ТБ или ВИЧ-инфекции, но требует более тщательного мониторинга функций печени. Схема лечения сочетанной ВИЧ-инфекции и гепатита В должна включать антиретровирусные препараты тенофовир и эмтрицитабин (или ламивудин). Обычно лечение вирусного гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином должно быть отложено до окончания лечения ТБ, однако при наличии выраженного фиброза или цирроза печени решение о начале лечения должно приниматься индивидуально у каждого больного.
- Большое значение имеет приверженность лечению, так как при адекватной поддержке могут быть достигнуты сопоставимые результаты лечения (75, 93). Заместительная терапия опиоидами помогает сохранять приверженность лечению ТБ и ВИЧ-инфекции (94, 95). Заместительная терапия опиоидами должна быть интегрирована в медицинское обслуживание стационарных и амбулаторных больных ТБ и ВИЧ-инфекцией.

- Особое внимание должно быть уделено доступности услуг. Сотрудничество с программами снижения вреда имеет большое значение в организации эффективной помощи пациентам на местах, например, образовательной работы, тестирования на ВИЧ, скрининга на ТБ и проведения профилактического лечения ТБ, реализации стратегии ДОТ и помощи в выявлении людей, потерянных для наблюдения в процессе лечения ТБ (6, 96, 97).

2.5.5 Дети

Рекомендации по ведению детей, больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, приведены в клиническом протоколе 11 - Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей (версия 2012 г.) (98).

2.6 Профилактическое лечение ТБ

Рекомендации
<p>1. ЛЖВ, имеющие положительные результаты КТП или ТОГИ, в наибольшей степени выигрывают от получения профилактического лечения; однако постановка КТП у них не является обязательным условием для начала профилактического противотуберкулезного лечения (<i>сильная рекомендация, В</i>).</p> <p>2. Подлежащие лечению взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, независимо от степени их иммунодефицита, включая лиц, получающих АРТ, и получавших противотуберкулезные препараты ранее, а также беременные женщины должны получать профилактическое лечение изониазидом как минимум в течение 6 месяцев (<i>сильная рекомендация, А</i>).</p> <p>3. Профилактическое лечение изониазидом в течение 36 месяцев повышает защиту от инфекции в условиях высокой распространенности ТБ и высокого риска заражения (<i>условная рекомендация, С</i>).</p> <p>4. Использование одного препарата (изониазида) при проведении профилактического лечения не увеличивает риск появления устойчивых к изониазиду форм ТБ. Беспокойство о возможности формирования устойчивости к изониазиду не должно служить препятствием для назначения профилактического лечения изониазидом (<i>сильная рекомендация, В</i>).</p> <p>5. Проведение профилактического противотуберкулезного лечения у ЛЖВ является ключевым компонентом помощи по профилактике инфекций у ЛЖВ. Национальные программы по ВИЧ/СПИДу и службы по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции должны нести ответственность за проведение такого лечения (<i>сильная рекомендация, С</i>).</p>

ЛЖВ с ЛТБИ имеют наиболее высокий риск развития активной формы ТБ. Поэтому профилактическое лечение должно быть начато у ЛЖВ без активного ТБ, у которых имеется предполагаемая или подтвержденная латентная инфекция, о чем свидетельствуют результаты исследований и (или) сведения о контакте с возбудителем ТБ (рис. 1).

2.6.1 Приемлемость

У ЛЖВ, имеющих положительные результаты КТП или ТОГИ, благоприятные последствия профилактического лечения ТБ более выражены, чем у людей с отрицательными результатами тестов (99). Кроме того, использование КТП и ТОГИ может уменьшить число ЛЖВ, которые получают ненужную им профилактическую противотуберкулезную терапию.

В условиях Европейского региона ВОЗ было установлено, что КТП является экономически оправданной и вполне применимой для выявления ЛЖВ, которые в наибольшей степени нуждаются в профилактическом лечении ТБ; затраты на постановку этой пробы (приобретение материалов, рассылка, соблюдение холодной цепи, обучение персонала и т.д.) вполне оправданы. В некоторых ситуациях в качестве альтернативного или дополнительного теста может использоваться ТОГИ, как это изложено в разделе 1.3.

Поэтому профилактическое противотуберкулезное лечение следует начинать у ЛЖВ, у которых исключен диагноз активной формы ТБ, но имеется подтвержденная или предполагаемая ЛТБИ, о чем свидетельствуют результаты исследований или данные о распространенности латентной инфекции.

ЛЖВ должны получать лечение по поводу ЛТБИ независимо от результатов тестов для выявления латентной инфекции и их возраста, если у них нет заболевания активной формой ТБ, и если они удовлетворяют следующим требованиям:

- имели тесные контакты с больными заразными формами ТБ легких; и
- имеют в анамнезе нелеченное или неправильно леченое заболевание ТБ легких (на рентгенограммах органов грудной клетки обнаруживаются старые фиброзные очаги).

В некоторых ситуациях - например, в тюрьмах - профилактическое лечение ТБ может быть полезно для ЛЖВ с отрицательными результатами исследований на ЛТБИ и (или) отсутствием сведений о предшествующем контакте с источником инфекции; это обусловлено высокой распространенностью ТБ среди заключенных и очень высоким риском прогрессирования латентной инфекции в заболевание ТБ (82).

Не рекомендуется использовать показатель количества лимфоцитов CD4 (например, ниже 500 клеток/мкл) в качестве критерия для начала профилактической противотуберкулезной терапии. Заболевание ТБ в анамнезе, беременность или проведение АРТ не являются противопоказаниями для начала профилактического лечения ТБ. При наличии гепатита (острого или хронического) или симптомов периферической нейропатии, а также при частом и интенсивном употреблении алкоголя необходим тщательный контроль в процессе лечения из-за более высокого риска возникновения побочных эффектов.

2.6.2 Выбор схемы лечения и доз

Профилактическое противотуберкулезное лечение чаще всего основано на превентивной терапии изониазидом. Имеющиеся данные (99) показывают, что профилактическое лечение изониазидом снижает риск развития активных форм ТБ у ЛЖВ в среднем на 33%, а при целенаправленном применении у ВИЧ-инфицированных пациентов с положительными результатами КТП – даже на 64%.

Имеющиеся данные показывают, что проведение профилактического лечения изониазидом не увеличивает частоту развития лекарственной устойчивости к изониазиду

(100–103). Против вероятности усугубления существующей устойчивости к изониазиду в результате проведения профилактического лечения свидетельствует тот факт, что количество возбудителей при ЛТБИ очень невелико, что предотвращает селекцию предсуществующих генетических мутаций, определяющих лекарственную устойчивость.

В странах с высокими уровнями устойчивости к изониазиду, хотя профилактическое лечение изониазидом и не способствует распространению лекарственной устойчивости, его эффективность в предупреждении активного ТБ снижается пропорционально существующим масштабам устойчивости к изониазиду. Тем не менее, даже с учетом этого факта, проведение профилактического лечения изониазидом у ЛЖВ позволит получить у них благоприятные результаты в регионах с высокими уровнями устойчивости к изониазиду, и потому должно быть рекомендовано к осуществлению.

Профилактическое лечение изониазидом должно быть назначено, несмотря на одновременное проведение АРТ. Результаты двух обсервационных исследований в Бразилии (40) и Южной Африке (104), а также предварительный анализ материалов рандомизированных клинических испытаний в Ботсване (105) показали дополнительный защитный эффект при одновременном применении профилактического лечения изониазидом и АРТ.

Рекомендованная доза изониазида при проведении профилактического противотуберкулезного лечения составляет 5 мг/кг (максимальная доза 300 мг) один раз в сутки (13). Изониазид не проявляет существенных клинических взаимодействий с лекарствами для лечения ВИЧ-инфекции (приложение 3).

В настоящее время не существует замены изониазиду при проведении профилактического противотуберкулезного лечения. В странах с высокой распространенностью штаммов *M.tuberculosis*, устойчивых к изониазиду, рекомендуется использовать короткие курсы профилактического лечения несколькими противотуберкулезными препаратами. Сочетанное лечение рифампицином и пиперазиномидом в течение двух месяцев так же эффективно, как и лечение изониазидом в течение шести месяцев (106), однако эту схему терапии в настоящее время не рекомендуют использовать из-за высоко риска тяжелых поражений печени (107). Схема с использованием этамбутола и пиперазинома имеет недоказанную эффективность, причем лечение по этой схеме, вероятно, придется прервать из-за возникновения побочных эффектов (99). Одновременный прием изониазида и рифампицина в течение трех месяцев снижает риск заболевания ТБ на 32–64% (99), однако при такой схеме лечения возможны лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами; кроме того, не закончена дискуссия о рисках и выгодах использования рифампицина для лечения ЛТБИ. Результаты недавнего исследования в Южной Африке показали, что трехмесячный курс лечения изониазидом в сочетании с рифапентином не имеет преимуществ по сравнению со стандартным шестимесячным курсом лечения изониазидом (108).

Необходимы дополнительные исследования для изучения возможных схем лечения латентной инфекции в странах с высокой распространенностью устойчивости к изониазиду.

2.6.3 Продолжительность лечения

Профилактическое лечение изониазидом должно продолжаться как минимум в течение шести месяцев. В пользу такой продолжительности лечения свидетельствуют данные из районов с низкой заболеваемостью ТБ, где увеличение продолжительности лечения до 12 месяцев (или 9 месяцев) обеспечивало лишь незначительное увеличение защиты (99).

В районах с высокой заболеваемостью ТБ защитный эффект профилактического лечения изониазидом у ЛЖВ был кратковременным (1–2,5 года), так как такая терапия не могла защитить людей от реинфекции.

Результаты крупного исследования, проведенного недавно в Ботсване, показывают, что профилактическое лечение изониазидом в течение 36 месяцев более эффективно предупреждает случаи ТБ у ЛЖВ (106). Однако результаты другого исследования в Южной Африке не подтвердили преимущества трехлетней схемы превентивной терапии по сравнению с шестимесячной схемой (108). Эти данные можно объяснить, вероятно, тем, что хотя более длительный курс приема изониазида и является более эффективным, однако прекращение лечения и развитие побочных эффектов сводят на нет эти преимущества.

Существует вероятность того, что непрерывный прием изониазида или лечение шестимесячными курсами этого препарата, назначаемыми с перерывами (например, один раз в два года), могут быть более эффективны по сравнению со стандартным профилактическим лечением изониазидом в предупреждении реактивации процесса или реинфекции *M. tuberculosis* в районах с высокими показателями заболеваемости ТБ, однако эта гипотеза пока еще не была проверена в клинических испытаниях. Поэтому необходимо срочно провести дополнительные исследования для изучения этой и других возможных схем профилактического лечения.

Было показано, что профилактический прием изониазида после окончания лечения ТБ снижает риск рецидива ТБ у ЛЖВ в Африке и Гаити (109, 110). В европейских странах пока еще нет опыта использования такой стратегии, чтобы ее можно было рекомендовать в качестве стандарта для Европейского региона ВОЗ.

2.6.4 Побочные эффекты и их лечение

При профилактическом лечении изониазидом риск возникновения побочных явлений невелик (111). Изониазид может вызывать лекарственный гепатит, который протекает преимущественно в легкой или среднетяжелой форме, а также периферические нейропатии.

Обычно нет необходимости осуществлять повседневный мониторинг функции печени, за исключением ЛЖВ, у которых имеются сопутствующие факторы повреждения печени (сопутствующий вирусный гепатит, алкогольная или наркотическая зависимость и т. д.). Однако всех пациентов, принимающих изониазид, необходимо информировать о том, каким образом распознать клинические симптомы поражения печени (тошнота, рвота, желтуха и т. д.) и как немедленно сообщить об этом.

Периферические нейропатии наблюдаются чаще всего у ЛЖВ, имеющих сопутствующие заболевания или состояния – например, беременность, алкогольную зависимость, нарушения питания, диабет, хронические заболевания печени и почечную недостаточность. Для предупреждения этих явлений и их лечения следует использовать пиридоксин в дозах соответственно 10 мг/сутки и 50–70 мг/сутки.

Иногда изониазид может провоцировать сонливость. В таких случаях препарат можно принимать перед сном.

2.6.5 Проведение терапии и приверженность лечению

В ситуации, когда медицинскую помощь больным ТБ и ЛЖВ оказывают в различных учреждениях здравоохранения, медицинские работники СПИД-сервисной службы должны при проведении профилактического лечения изониазидом использовать помощь социальных работников и поддержку представителей общины.

Показатели приверженности лечению при проведении профилактической терапии изониазидом могут варьировать в широких границах - от 34% до 98% (13). Низкая приверженность при профилактическом лечении изониазидом не способствует формированию лекарственной устойчивости, поэтому профилактическая терапия изониазидом не требует обязательного использования стратегии ДОТ. Однако приверженность при профилактическом лечении изониазидом имеет большое значение для обеспечения его эффективности; повышению приверженности может способствовать интеграция усилий различных служб; например, сотрудники СПИД-сервисных служб и наркологических центров осуществляют консультирование больных ТБ и проводят у них профилактическое лечение изониазидом, обеспечивают согласованное клиническое ведение случаев побочных эффектов и т. д. Необходимо изучить возможную роль аутрич-работы и других мероприятий по снижению вреда (например, программ обмена шприцев и игл) в эффективности проводимой профилактической терапии изониазидом. Хотя применение стратегии ДОТ при проведении профилактического лечения изониазидом не требуется, в особых условиях прием лекарства может осуществляться под наблюдением – например, в тюрьмах, лагерях беженцев и при осуществлении аутрич-работы среди потребителей инъекционных наркотиков.

Как правило, опасения возможной недостаточной высокой приверженности не должны служить препятствием для проведения профилактической терапии изониазидом.

2.7 Профилактическое лечение котримоксазолом

Рекомендации

1. Плановое профилактическое лечение котримоксазолом следует назначать всем ВИЧ-инфицированным больным с активными формами ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4 (*сильная рекомендация, А*).

Люди с ТБ и ВИЧ-инфекцией могут умереть вскоре после начала лечения, особенно если АРТ была начата поздно – на стадии далеко зашедшей ВИЧ-инфекции. Смертельный исход может быть связан с прогрессированием самого заболевания ТБ, но во многих случаях смерть бывает обусловлена прогрессированием других оппортунистических инфекций - например, пневмонии, обусловленной *Pneumocystis jirovecii*, или энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности котримоксазола (триметоприм-сульфаметоксазола) в предупреждении пневмонии, вызванной *P.jirovecii*, и энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*, а также, вероятно, ряда других бактериальных инфекций у людей, живущих с ВИЧ и ТБ (112–114). При

этом не было отмечено существенного увеличения частоты побочных эффектов у ЛЖВ, страдающих активными формами ТБ – независимо от числа лимфоцитов CD4 (112, 115).

Рекомендованная доза при проведении профилактического лечения котримоксазолом у взрослых и подростков составляет одну двойную таблетку (160 + 800 мг) в сутки.

Огромное значение при терапии котримоксазолом имеет приверженность лечению, поэтому полезно осуществлять непосредственный контроль приема этого препарата и противотуберкулезных лекарств, особенно у очень тяжелых больных. Программы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и ТБ должны организовать систему, которая обеспечит проведение профилактической терапии котримоксазолом у всех соответствующих больных, живущих с ВИЧ. На программном уровне необходимо предвидеть и преодолеть несколько возможных барьеров, которые могут снижать охват пациентов профилактическим лечением котримоксазолом (116), включая следующие препятствия:

- нерегулярные поставки и отсутствие запасов котримоксазола в медицинских учреждениях;
- недостаточная информированность медицинских работников вследствие отсутствия обучения персонала и контроля его работы;
- низкая приоритетность применения котримоксазола из-за отсутствия необходимости предоставлять отчетные данные;
- отсутствие интеграции служб борьбы с ВИЧ-инфекцией и ТБ; и
- опасения, что назначение котримоксазола может способствовать нарушению конфиденциальности ВИЧ-инфицированных людей.

По окончании лечения ТБ у всех людей с ТБ и ВИЧ-инфекцией необходимо решить вопрос о прекращении профилактического применения котримоксазола: прекратить прием котримоксазола можно у людей с числом лимфоцитов CD4 более 200 клеток/мкл в течение более трех месяцев после начала АРТ.

2.8 Организация лечения больных ТБ и ВИЧ-инфекцией

Программы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и ТБ должны выработать оптимальную модель для организации интегрированного обслуживания, которое позволит обеспечить качественной квалифицированной медицинской помощью в одном месте, оперативно и максимально близко к месту проживания людей, живущих с ВИЧ и ТБ, и их семей. Оптимальная модель лечения и помощи людям с ТБ и ВИЧ-инфекцией основана на мультидисциплинарном подходе (117).

Базовые требования к лечению и уходу должны учитывать потребности человека, живущего с ВИЧ и ТБ, и наличие у него или нее сопутствующих заболеваний. Лечение и уход обеспечивает мультидисциплинарная команда, в состав которой входят один или несколько врачей (во многих странах это – один специалист по инфекционным болезням и ВИЧ/СПИДу и один специалист по пульмонологии и ТБ), медицинская сестра и социальный работник или немедицинский работник. Каждый член этой команды играет определенную роль в обеспечении лечения и ухода, причем они выполняют взаимно дополняющие функции. Очень важно, чтобы члены команды проводили регулярные совместные планирования выполнения и мониторинга всех мероприятий, относящихся к ведению каждого больного. Для людей с ВИЧ-инфекцией и ТБ должны быть также доступны другие специалисты и группы само- и взаимопомощи, в том числе

обеспечивающие заместительную терапию опиоидами у потребителей инъекционных наркотиков (118).

Большое значение имеет возможность госпитализации пациентов в тяжелом состоянии и больных с сопутствующими заболеваниями, требующими тщательного клинического мониторинга. Однако необходимым условием для любого случая госпитализации является обеспечение непрерывности получаемых данным человеком других видов медицинского обслуживания, которые он должен продолжать получать по месту госпитализации (например, продолжение лечения антиретровирусными препаратами и заместительной терапии опиоидами у ПИН, находящихся в противотуберкулезных стационарах).

Госпитализация пациентов с нетяжелыми формами и без заразных заболеваний может быть излишне дорогостоящим мероприятием по сравнению с амбулаторным лечением, неэтичным с точки зрения пациента и даже опасным из-за угрозы его заражения МЛУ-ТБ в результате суперинфекции, если меры инфекционного контроля соблюдаются недостаточно строго. Большинство больных ТБ могут успешно получать противотуберкулезную терапию в амбулаторных условиях, особенно во время второй фазы продолжения лечения. Рекомендуется интегрировать все мероприятия в систему оказания первичной медико-санитарной помощи.

С точки зрения предоставления интегрированной медицинской помощи по поводу ТБ и ВИЧ, опытный в вопросах ВИЧ-инфекции врач должен назначить АРТ сразу же, как только будет установлена хорошая переносимость противотуберкулезного лечения – обычно в течение первых 2–8 недель (продолжительность фазы интенсивного лечения ТБ). Фтизиатры должны осуществлять мониторинг АРТ и ее эффективности в сотрудничестве со специалистом по ВИЧ-инфекции.

Риск приобретения лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* представляется одинаковым у людей с ВИЧ-инфекцией и без нее. Однако риск развития первичного заболевания после заражения устойчивым штаммом возбудителя достаточно высок у ЛЖВ, о чем свидетельствуют вспышки МЛУ-ТБ среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинских работников в Европе и в Соединенных Штатах Америки (119). Стратегии инфекционного контроля, основанные на административных мероприятиях, контроле объектов окружающей среды и предупреждении респираторных инфекций, должны рассматриваться как приоритетные направления работы в странах с высокой распространенностью как МЛУ-ТБ, так и ВИЧ-инфекции.

Решение о том, каким образом будет осуществляться лечение ТБ и ВИЧ-инфекции после выписки из больницы и во время фазы продолжения терапии ТБ, должно приниматься с учетом того, какой вариант будет наиболее удобен для пациента, чтобы обеспечить его высокую приверженность лечению. Вспомогательные сотрудники, например, социальные работники, а также представители НПО и сообществ могут оказывать эффективную поддержку больных и контролировать прием противотуберкулезных препаратов (стратегия DOT), что способствует завершению курса лечения и имеет огромное значение в достижении благоприятного клинического результата и в предупреждении развития лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* (120, 121).

3. Мониторинг противотуберкулезной и антиретровирусной терапии

3.1 Мониторинг противотуберкулезного лечения

У всех больных ТБ необходимо проводить тщательный мониторинг для оценки эффективности специфической терапии, выявления побочных эффектов и их контроля, а также повышения приверженности лечению

Тактика последующего наблюдения не отличается от таковой у ВИЧ-отрицательных больных ТБ (69). Если говорить кратко, эффективность лечения оценивают, контролируя массу тела и динамику клинических признаков, а также проводя микробиологические исследования проб мокроты (табл. 4). Для выявления наиболее частых побочных эффектов противотуберкулезных препаратов рекомендован «симптомный подход». Поддерживать приверженность лечению помогает непрерывная и тщательная регистрация приема лекарств. Всем больным ТБ, их родственникам и знакомым, а также медицинским работникам следует дать инструкции о необходимости немедленно сообщать о сохранении или возобновлении симптомов ТБ (включая потерю массы тела), а также о появлении симптомов подобных эффектов и о перерывах в лечении.

3.2 Мониторинг антиретровирусной терапии

При осуществлении мониторинга за больными ТБ, получающими АРТ, необходимо контролировать клинические признаки и симптомы, иммунологические и вирусологические показатели, проявления токсичности и побочные эффекты антиретровирусных препаратов. В результате системного анализа было установлено, что воспалительный синдром восстановления иммунитета развивался у 16% больных (122).⁶ Воспалительный синдром восстановления иммунитета может наблюдаться при любом числе лимфоцитов CD4, однако чаще всего его регистрируют у больных с числом лимфоцитов CD4 <50 клеток/мкл на ранних стадиях АРТ (123–125). Обычно этот синдром развивается в течение первых трех месяцев после начала антиретровирусного лечения.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета объединяет два самостоятельных синдрома: 1) парадоксальный воспалительный синдром восстановления иммунитета, включающий ухудшение клинического состояния больного ТБ, несмотря на эффективность лечения ТБ, что нередко наблюдается в контексте с началом АРТ; 2) демаскирующий воспалительный синдром восстановления иммунитета, включающий появление новых клинических проявлений ТБ (или какой-либо другой оппортунистической инфекции) после начала АРТ, нередко с атипичными или агравированными проявлениями. Сывороточные биомаркеры воспаления могут предсказывать появление связанного с ТБ воспалительного синдрома и характеризовать его: у людей с демаскирую-

⁶ Воспалительный синдром восстановления иммунитета характеризуется следующей клинической картиной: новые или прогрессирующие признаки, симптомы или рентгенологические изменения, связанные по времени с началом антиретровирусной терапии при наличии увеличенного числа лимфоцитов CD4, уменьшенном содержании РНК ВИЧ-1 и исключением МЛУ-ТБ, неудачи антиретровирусной терапии, побочных явлений, низкой приверженности лечению и появления новых оппортунистических инфекций. Наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома являются симптомы со стороны дыхательной системы и инфильтраты в легких.

щим воспалительным синдромом восстановления иммунитета до начала АРТ имеются более высокие уровни гамма-интерферона и С-реактивного белка в плазме крови, что коррелирует с предсуществующими субклиническими формами ТБ; парадоксальный воспалительный синдром восстановления иммунитета ассоциируется с более низкими уровнями моноцитарных биомаркеров и регуляторной активности Т-клеток, а также с более высокими уровнями С-реактивного белка (126). Диагноз воспалительного синдрома восстановления иммунитета следует ставить только после тщательной оценки и исключения других возможных причин патологии, особенно – неудачи лечения ТБ.

В большинстве случаев этот синдром разрешается без каких-либо вмешательств, а АРТ может безопасно продолжаться без перерыва. Больным с воспалительным синдромом восстановления иммунитета, имеющим умеренные или выраженные симптомы и признаки, для улучшения клинического состояния и сокращения времени пребывания в больнице могут быть даны кортикостероидные гормоны. Можно назначить преднизон в дозе 1,5 мг/кг в сутки в течение, по крайней мере, двух недель, с последующим постепенным снижением дозы в течение, по крайней мере, одного месяца (127).

Информацию о токсичности антиретровирусных препаратов, а также о том, какие меры необходимо предпринимать в такой ситуации, можно найти в разделе о контроле токсических проявлений антиретровирусных препаратов и побочных эффектов в Протоколе 1 - *Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков, пересмотр 2012 г.* (55).

Больных, получающих лечение по поводу ТБ и ВИЧ-инфекции, необходимо регулярно обследовать для клинической оценки переносимости терапии. В табл. 4 суммирована информация о необходимых исследованиях у таких больных.

Оценка	Мониторинг больных, получающих противотуберкулезное лечение и антиретровирусную терапию													
	Недели				Месяцы									
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Анамнез заболевания ТБ и ВИЧ-инфекцией	X													X
Физикальное исследование	X	X	X	X	X			X						X
Сопутствующие заболевания	X				X			X						X
Гинекологическое исследование	X							X						X
Обычные лабораторные тесты: • уровень гемоглобина • полный анализ крови и число тромбоцитов • функциональные пробы печени (АЛТ, возможно АСТ и билирубин) • креатинин • анализ мочи	X	X	X	X	X			X			X			X
Число лимфоцитов CD4	X		(X)		(X)			(X)			(X)			X
Вирусная нагрузка (если есть возможность)	X		(X)		(X)			X			X			X
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	X							X						X
Тест на беременность	X													X
Исследование мазков мокроты ^a	X			X	X		X	X		X				
Приверженность лечению (прием как противотуберкулезных, так и антиретровирусных препаратов)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

X: необходимо; (X): желательно.

^a Необходимо в конце третьего и восьмого месяцев, если больной получает лечение по восьмимесячной схеме лечения ТБ. У больных с МЛУ-ТБ исследование мокроты необходимо делать ежемесячно.

4. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Следующую информацию необходимо собирать регулярно для улучшения клинического ведения больных ТБ и ВИЧ-инфекцией и для контроля эффективности совместных усилий по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией (128–130):

- взрослые и дети, получающие лечение и уход в СПИД-сервисной службе, у которых проведена оценка и регистрация их туберкулезного статуса во время последнего посещения медицинского учреждения – от общего числа всех взрослых и детей, получающих лечение и уход в СПИД-сервисной службе (согласно общему журналу регистрации и журналу регистрации больных, получающих АРТ) и обратившихся за помощью в течение отчетного периода (число и процент) (ТБ/ВИЧ-1);
- взрослые и дети, получающие лечение и уход в СПИД-сервисной службе, у которых было начато лечение ТБ – от общего числа всех взрослых и детей, получающих лечение и уход в СПИД-сервисной службе в течение отчетного периода (число и процент) (ТБ/ВИЧ-2);
- процент больных ТБ с известным ВИЧ-статусом [С.1.1];
- процент больных ТБ с известным ВИЧ-статусом, являющихся ВИЧ-положительными [С.1.1];
- оценочное число ВИЧ-положительных больных ТБ, получающих лечение по поводу ТБ и ВИЧ-инфекции (процент) (В.1.2.2.);
- впервые взятые под наблюдение СПИД-сервисной службой взрослые и дети (согласно общему журналу регистрации и журналу регистрации больных, получающих АРТ), начавшие лечение по поводу ЛТБИ (профилактическая терапия изониазидом) – от общего числа взрослых и детей, впервые взятых под наблюдение СПИД-сервисной службой за отчетный период (число и процент) (ТБ/ВИЧ-4);
- зарегистрированные за отчетный период больные ТБ, у которых результаты теста на ВИЧ внесены в журнал регистрации больных ТБ – от общего числа больных ТБ, зарегистрированных в журнале за отчетный период (число и процент) (ТБ/ВИЧ -3);
- ВИЧ-положительные больные ТБ, зарегистрированные за отчетный период, которые начали или продолжили профилактическое лечение котримоксазолом во время лечения их заболевания ТБ - от общего числа ВИЧ-положительных больных ТБ, зарегистрированных за отчетный период (число и процент);
- ВИЧ-положительные больные ТБ, которые начали или продолжили ранее начатую АРТ, во время или по окончании лечения ТБ - от общего числа ВИЧ-положительных больных ТБ, зарегистрированных за отчетный период (число и процент);
- процент учреждений, осуществляющих медицинское обслуживание потребителей инъекционных наркотиков, которые участвовали в выявлении случаев ТБ или в осуществлении профилактического противотуберкулезного лечения;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, у которых проведено обследование на ТБ;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, завершивших профилактическое противотуберкулезное лечение;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, у которых выявлен ТБ и начато лечение за последние 12 месяцев (129);
- процент потребителей инъекционных наркотиков, завершивших лечение ТБ; и
- снижение связанной с ТБ заболеваемости и смертности среди потребителей инъекционных наркотиков.

Приложение 1. Наиболее часто применяемые противотуберкулезные препараты (8)

Группа	Препарат (сокращение)
Группа 1: Пероральные препараты первого ряда	изониазид (H) рифампицин (R) этамбутол (E) пиразинамид (Z) рифабутин (Rfb)
Группа 2: Парентеральные препараты первого и второго ряда	стрептомицин (S) канамицин (Km) амикацин (Am) капреомицин (Cm)
Группа 3: Фторхинолоны: препараты второго ряда	левофлоксацин (Lfx) моксифлоксацин (Mfx) офлоксацин (Ofx)
Группа 4: Пероральные бактериостатические препараты второго ряда	этионамид (Eto) протионамид (Pto) циклосерин (Cs) теризидон (Trd) парааминосалициловая кислота (PAS)
Группа 5: Препараты, не имеющие четкого места в лечении устойчивого ТБ	клофазимин (Cfz) линезолид (lzd) амоксициллин/клавуланат (Amx/Clv) тиоацетазон (Thz) кларитромицин (Clr) имипенем (Ipm)

Приложение 2. Наиболее часто применяемые антиретровирусные препараты (55)

Группа	Препарат (сокращение)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	абакавир (ABC) диданозин (ddl) эмтрицитабин (FTC) ламивудин (3TC) тенефовир (TDF) зидовудин (ZDV) ABC + 3TC (KZX) TDF + FTC (TVD) ZDV + 3TC (CBV) ZDV + 3TC + ABV (TZV)
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	эфавиренз (EFV) невирапин (NVP) etravirine (ETV)
НИОТ + ННИОТ	TDF + FTC + EFV (Atripla)
Ингибиторы протеазы (ИП)	атазанавир (ATV) дарунавир (DRV) фосампренавир (FPV) ритонавир (RTV) лопинавир, усиленный низкой дозой ритонавира в фиксированной комбинации (LPV/r) саквинавир (SQV) типранавир (TPV)
Ингибиторы интегразы (ИИ)	ралтегравир (RAL)
Ингибиторы проникновения	маравирок (MRV) энфувиртид (ENF)

Приложение 3. Решение проблемы лекарственных взаимодействий между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами (57)

Лечение ВИЧ-инфекции	Лечение ТБ	Взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы протеазы, не усиленные (без ритонавира)			
Атазанавир	Рифампицин	Рифампицин снижает C_{max} , AUC и C_{min} на 180%	Одновременное применение не рекомендуется
Атазанавир	Рифабутин	Снижение концентрации рифабутина, без влияния на активность ИП	Прием рифабутина в дозе 150 мг ежедневно или 300 мг три раза в неделю
Ингибиторы протеазы, усиленные (с ритонавиром)			
Лопинавир, фосампренавир, атазанавир, дарунавир и типранавир	Рифампицин	Рифампицин снижает C_{max} , AUC и C_{min} >75%	Не применять рифампицин вместе с ИП Применение LPV/r 400 + 100 мг 2 раза в день плюс RTV 300 мг 2 раза в сутки приводит к интоксикации, но может не решить проблему взаимодействия
	Рифабутин	Значительное увеличение активности рифабутина и его метаболитов, что может привести к интоксикации	Рифабутин 150 мг один раз в сутки или 300 мг три раза в неделю. Дозы ИП остаются без изменений
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы			
Эфавиренз	Рифампицин	Активность эфавиренза снижается на ~26%	Применять оба лекарства в обычных дозах; некоторые рекомендуют увеличить дозу эфавиренза до 800 мг, если масса тела >60 кг
	Рифабутин	Активность рифабутина снижается на ~38%	Рифабутин 450–600 мг один раз в сутки или 600 мг три раза в неделю
Невирапин	Рифампицин	AUC невирапина снижается на 20–58%	Одновременно применять не рекомендуется
	Рифабутин	Минимальные взаимодействия	Может применяться без опасений в обычных дозах
Этравирин	Рифампицин	Значительное взаимодействие рифампицина с этравирином	Одновременно применять не рекомендуется
	Рифабутин	Активность этравирина снижается на ~37%	Рифабутин 300 мг один раз в сутки, если ETR не используется вместе с ИП, усиленным RTV Если ETR используется вместе с ИП, усиленным RTV, рифабутин нельзя использовать

Ингибиторы интегразы			
Ралтегравир	Рифампицин	Рифампицин снижает уровни C_{max} , AUC и C_{min} на 60–70%;	Увеличить дозу ралтегравира до 800 мг два раза в сутки; подумать о приеме рифабутина с ралтегравиром
	Рифабутин	Увеличение RAL AUC на 20%, увеличение C_{max} на 40%, снижение C_{min} на 20%	Корректировка дозы не нужна
Ингибиторы корцепторов			
Маравирок	Рифампицин	Рифампицин снижает активность маравирока на 160%	Не применять совместно или увеличить дозу маравирока до 600 мг два раза в сутки
	Рифабутин	Вероятно незначительное влияние рифабутина на активность маравирока	Применять маравирок (300 мг два раза в сутки) и рифабутин (300 мг в сутки)
Ингибиторы слияния			
Энфувритид	Рифампицин и рифабутин	Взаимодействия нет	Корректировка дозы не нужна
Аналоги нуклеозидов			
Зидовудин	Рифампицин	Рифампицин снижает AUC зидовудина на 47%, но влияние на внутриклеточную концентрацию неизвестно	Клиническое значение неизвестно

AUC: площадь под кривой; C_{max} : максимальная концентрация препарата в плазме; C_{min} : минимальная концентрация препарата; *DRV/r*: дарунавир, усиленный ритонавиром; *SQV/r*: саквинавир, усиленный ритонавиром.

Библиография

1. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
2. *Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г. Основные положения*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2012 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_execsummary_ru.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
3. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
4. *Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
5. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. В кн.: *Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ*. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2007 (<http://www.who.int/hiv/topics/idu/care/E90840r.pdf>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
6. ВОЗ, УПН ООН и ЮНЭЙДС. *Руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с туберкулезом и ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков: интегрированный подход*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789214330622_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
7. *WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Report of a Joint World Health Organization HIV/AIDS and TB Department Meeting, 2–4 April 2008, Geneva, Switzerland*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/tb/publications/2009/who_3Is_meeting_report.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
8. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
9. *A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/hiv/pub/tb/hiv_tb_monitoring_guide.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
10. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598675_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
11. *Лечение туберкулеза: рекомендации*. Четвертое издание. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
12. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
13. *Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
14. *Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения: пересмотренное издание 2010 г.* Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/99789244599761_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).

15. *Руководство по этическим принципам профилактики, лечения и контроля за распространением туберкулеза*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500538_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
16. *Сообщение результатов тестирования на ВИЧ-инфекцию и информация о повторном тестировании и консультировании взрослых*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244599112_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
17. *Joint WHO/ILO policy guidelines on improving health worker access to prevention, treatment and care services for HIV and TB*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/occupational_health/publications/hiv_tb_guidelines, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
18. *Guidance on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guideliens/9789241501972/en>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
19. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
20. *Xpert MTB/RIF increases timely TB detection among people living with HIV and saves lives. Information note*. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/tb/challenges/hiv/Xpert_TBHIV_Information_Note_final.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
21. *Global tuberculosis control: WHO report 2011*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
22. Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons: a prospective cohort study. *JAMA*, 1995, 274:143–148.
23. Selwyn PA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, 1989, 320:545–550.
24. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
25. Drobniewski FA et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners. *European Respiratory Journal*, 2005, 26:298–304.
26. de Colombani P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons. *11th Annual Meeting and Conference of the World Health Organization European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, London, United Kingdom, 17–18 October 2005*.
27. Story A et al. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*, 2007, 62:667–671.
28. Dara M et al. *Guidelines for control of tuberculosis in prisons*. Washington, DC, USAID/TBCTA/ICRC, 2009.
29. Gandhi NR et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368:1575–1580.
30. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Suppl. 1):S86–S107.
31. Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009–1021.
32. Writing Committee for the CASCADE Collaboration et al. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Archives of Internal Medicine*, 2011, 171:1560–1569.
33. Havlir DV et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*, 2008, 300:423–430.
34. Sonnenberg P et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? a retrospective cohort study in South African gold miners. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191:150–158.

35. Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Seminars on Respiratory Infections*, 2003, 18:263-271.
36. Chamie G et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, 14:1295-1302.
37. Sterling T et al. HIV-infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl. 3):S223-S230.
38. Girard PM et al. *Sida*. Paris, Doin, 1996.
39. Badri M et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359:2059-2064.
40. Golub JE et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 21:1441-1448.
41. Lawn SD et al. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS*, 2006, 20:1605-1612.
42. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS*, 2005, 19:2109-2116.
43. Holmes CB et al. CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42:464-469.
44. Mermin J et al. Mortality in HIV-infected Ugandan adults receiving antiretroviral treatment and survival of their HIV-uninfected children: a prospective cohort study. *Lancet*, 2008, 371:752-759.
45. Wood R et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175:87-93.
46. Badri M et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2001, 5:225-232.
47. Getahun H et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Medicine*, 2011, 8(1).
48. Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: система Xpert MTB/RIF. Программное заявление. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44586/2/9789241501545_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
49. British Thoracic Society, Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 2009, 64(Suppl. III):iii1-iii55.
50. American Thoracic Society and CDC. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376-1395.
51. *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
52. Rachow A et al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay – a clinical validation study. *PLoS One*, 2011, 6:e20458.
53. *Руководство по внедрению тестирования на ВИЧ у взрослых в условиях медицинских учреждений*. Копенгаген, HIV in Europe, 2012 (<http://www.hiveurope.eu/LinkClick.aspx?fileticket=FDnXetd1DLk%3d&tabid=176>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
54. HIV/AIDS diagnostics [web site]. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/amds/diagnostics/en/index.html>, accessed 15 May 2013).
55. *Протокол 1 - пересмотр 2012 г. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2013 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
56. Drobniowski FA et al. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. *International Journal of STD and AIDS*, 2005, 16:374-378.

57. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Washington, DC, United States Department of Health and Human Services, 2013:1–239 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
58. Cohen K et al. Effect of rifampicin-based anti-TB therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61:389–393.
59. L'homme RF et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*, 2009, 23:863–865.
60. Mallolas J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8:131–134.
61. *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis*. Atlanta, GA, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2007.
62. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-positive patients taking protease inhibitors. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
63. Lopez-Cortes LF et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41:681–690.
64. Manosuthi W et al. A randomised trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between two nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV infected patients receiving rifampicin: the N₂R study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1752–1759.
65. Friedland G et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58:1299–1302.
66. *Technical update on treatment optimization. Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
67. *Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. Version 1*. London, British HIV Association, 2012 (http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/Pregnancy_Guidelines_for_Consultation120125.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
68. Haas DW et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50:290–293.
69. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
70. Nunn PP et al. Thiacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
71. Eker B et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14:1700–1706.
72. Leimane V et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *European Respiratory Journal*, 2010, 36:584–593.
73. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:S2–S10.
74. Lange JMA et al. What policymakers should know about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. *AIDS*, 2004, 18(Suppl. 3):S69–S74.
75. Altice FL et al. Developing a directly administered antiretroviral therapy intervention for HIV-infected drug users: implications for program replication. *Clinical and Infectious Diseases*, 2004, 38(Suppl. 5):S376–S387.
76. Протокол 5. ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2006 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/78141/WHO_Chapter_5_web_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).

77. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-positive persons in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16:75–83.
78. Breen R A M et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, 2006, 61:791–794.
79. Kali PB et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42:379–381.
80. Gupta A et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:358–363.
81. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl. 3):S184–S194.
82. Getahun H et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl. 3):S201–S207.
83. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:72–82.
84. Mathers BM et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 2008, 372:1733–1745.
85. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *International Journal of Drug Policy*, 2007, 18:352–358.
86. Hallinan R et al. Hepatitis C virus prevalence and outcomes among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005, 20:1082–1086.
87. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Current HIV/AIDS Reports*, 2010, 7:152–160.
88. Bruce RD et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(Suppl. 4):S216–S223.
89. Vivitrol [package insert]. Washington, DC, United States Food and Drug Administration, 2010 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021897s015lbl.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
90. Oliveira ML et al. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1999, 32:1107–1114.
91. Zhang C et al. High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in the southeastern region of Yunnan, China. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 2002, 29:191–196.
92. Wood E et al. Prevalence and correlates of hepatitis C infection among users of North America's first medically supervised safer injection facility. *Public Health*, 2005, 119:1111–1115.
93. Craig GM et al. The impact of social factors on tuberculosis management. *Journal of Advanced Nursing*, 2007, 58:418–424.
94. Sambamoorthi U et al. Drug abuse, methadone treatment, and health services use among injection drug users with AIDS. *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 60:77–89.
95. Palepu A et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 84:188–194.
96. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. *American Journal of Public Health*, 1998, 88:792–796.
97. *Effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users*. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/evidenceforaction-reprint2004.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
98. *Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.)*. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2013 (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/hivaids/publications/2012/hivaids-treatment-and-care.-clinical-protocols-for-the-who-european-region.-2012-revisions/2012-revision-protocol-11.-hiv-treatment-and-care-for-children>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).

99. Akolo C et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 1:CD000171.
100. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744–751.
101. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051–1055.
102. Souza CT et al. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2009, 104:462–467.
103. Hawken MP et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*, 1997, 11:875–882.
104. Golub JE et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS*, 2009, 23:631–636.
105. Samandari TM et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377:1588–1598.
106. Halsey NA et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*, 1998, 351:786–792.
107. United States Centers for Disease Control and Prevention and American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampicin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, 52:735–739.
108. Martinson NA et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365: 11–20.
109. Fitzgerald DW et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:1470–1474.
110. Churchyard GJ et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS*, 2003, 17:2063–2070.
111. Grant AD et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*, 2010, 24(Suppl. 5):S29–S36.
112. Wiktor SZ et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d’Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353:2078.
113. Zachariah R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS*, 2003, 17:1053–1061.
114. Mwaungulu FB et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:354–363.
115. Nunn AJ et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*, 2008, 337:a257.
116. Date AA et al. Implementation of co-trimoxazole prophylaxis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010, 88:253–259
117. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143:729–736.
118. Purcell DW et al. Interventions for seropositive injectors research and evaluation: an integrated behavioral intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence and risk reduction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 37:S110–S118.
119. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:S86–S107.
120. Lay health workers and HIV programmes: implications for health systems. *AIDS Care*, 2010, 22(Suppl. 1):60–67.
121. Lewin S et al. Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health and the management of infectious diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (3):CD004015.

122. Muller M et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting ARV therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10:251–261.
123. Naidoo K et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation during tuberculosis treatment. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17–20 July 2011, Rome, Italy* (Abstract WEAX0105; <http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=3258>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
124. Abdool Karim SS et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:697–706.
125. Blanc FX et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. *XVIII International AIDS Conference, 18–23 July 2010, Vienna, Austria* (Abstract THLB106; <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200741276.aspx>, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
126. Haddowa LJ et al. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated IRIS. *AIDS*, 2011, 25:1163–1174.
127. Meintjes G et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24:2381–2390.
128. *Monitoring and evaluation toolkit: HIV, tuberculosis and malaria and health systems strengthening*. 4th ed. Geneva, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2011.
129. ВОЗ, УНП ООН и ЮНЭЙДС. *Техническое руководство для стран по разработке целей в рамках концепции обеспечения универсального доступа к профилактике, лечению и уходу в связи с ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789244597767_rus.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
130. *Accelerating the implementation of collaborative TB/HIV activities in the WHO/EURO region, 16–17 July 2010, Vienna, Austria. Meeting report*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_TB_2010.9_eng.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).