

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

**ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ
СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Клиническое руководство
для всех уровней организаций здравоохранения

БИШКЕК-2014

Национальное клиническое руководство «**Лечение сочетанной инфекции туберкулеза и ВИЧ среди взрослых и подростков в Кыргызской Республике**» для всех уровней организаций здравоохранения утвержден Приказом МЗ КР № ____ от _____ 2014 г.

Отменить действие Приказа № 178 от 25 апреля 2008 Приложение №8 «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией»

Цель пересмотра клинического руководства:

Пересмотр и обновление рекомендаций в соответствии новых доказательных данных отраженных в клиническом протоколе «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией» для Европейского региона ВОЗ (2013)

Целевые группы пользователей:

Медицинские работники всех уровней организаций здравоохранения

Клиническое руководство адресовано всем медицинским работникам, вовлеченным в профилактику, постановку диагноза, лечение и уход за людьми, живущими с туберкулезом и ВИЧ.

Консультанты:

Исмаилова Айкуль, консультант по ВИЧ, ЮНИСЕФ

Султанова Анаркуль, специалист по ВИЧ, АГСВ и СМ

Акматова Бегайым, специалист по лечению и уходу, ICAP

Внутренние эксперты:

Кутманова Айнура, профессор, кафедра инфекционных заболеваний КГМА, главный инфекционист МЗ

Смит Бартон, заместитель регионально директора проекта «Качественное здравоохранение»USAID

Чолурова Рахат, сотрудник проекта «Качественное здравоохранение»USAID

Внешние эксперты:

Алберто Маттеелли, специалист по ТБ/ВИЧ, Штаб Квартиры ВОЗ

Ирина Ерамова, главный специалист по лечению ВИЧ, Европейское Региональное Бюро ВОЗ

Методологическая и экспертная поддержка:

Карымбаева Салия, офис ВОЗ в Кыргызской Республике

Барыктабасова Б.К. – консультант Министерства здравоохранения по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов, к.м.н.

Все члены рабочей группы и привлеченные эксперты заявили об отсутствии конфликта интересов.

Дата пересмотра - 2016 год или по мере появления новых рекомендаций

Клиническое руководство издано при финансовой и технической поддержке ПРООН и ГФСТМ

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	4
ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	6
Введение	6
Система обеспечения мер реагирования в здравоохранении на вызовы ТБ/ВИЧ	6
1. Диагностика ТБ и ВИЧ среди взрослых и подростков	7
1.1. Диагностика ВИЧ среди пациентов с туберкулезом или лиц с подозрением на ТБ.....	7
1.2. Диагностика заболевания ТБ среди людей, живущих с ВИЧ	7
1.3. Диагностика ТБ с устойчивой лекарственной формой среди людей, живущих с ВИЧ	10
1.4. Предоставление услуг ЛЖВ по диагностике ТБ	10
2. Лечение ТБ и ВИЧ.....	15
2.1. Лечение ТБ	16
2.1.1. Лечение чувствительных к лекарствам форм ТБ и ВИЧ-инфекции	16
2.1.2. Лечение ТБ с лекарственной устойчивой формой и ВИЧ	17
2.1.3. Лечение ВИЧ.....	19
2.1.4. Синдром восстановления иммунитета (СВИ).....	20
2.1.5. Предоставление комплексных услуг для лечения ТБ и ВИЧ.....	20
2.1.6. Приверженность лечению туберкулеза и антиретровирусной терапии.....	21
2.1.7. Лечение побочных эффектов.....	22
2.1.8. Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств.....	22
2.1.8.1. Почечная недостаточность	22
2.1.8.2. Расстройство печени	24
2.1.8.3. Беременные женщины.....	24
2.1.8.4. Потребители инъекционных наркотиков (ПИН).....	25
3. Профилактика туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ	26
3.1. Обоснование для лечения латентной формы туберкулеза	26
3.2. Приемлемость	27
3.3. Выбор режима профилактического лечения и доз.....	27

3.4. Продолжительность лечения	27
3.5. Побочные эффекты и их лечение	28
3.6. Лечение и приверженность.....	28
4. Профилактическая терапия котримаксозолом.....	28
5. Минимальный перечень данных, необходимый для сбора в организациях здравоохранения КР	29
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	30
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Взаимодействие противотуберкулезных и АРВ препаратов (16)	31
БИБЛИОГРАФИЯ.....	32

СОКРАЩЕНИЯ

ЗТС	ламивудин
АВС	абакавир
AZT/ ZDV	азидотимидин /зидовудин
CD4	Т-лимфоциты, экспрессирующие антиген CD4
EFV	эфавиренз
FTC	эмтрицитабин
LPV/r	лопинавир/ритонавир
NVP	невирапин
PAS	парааминосалициловая кислота
TDF	тенофовир
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДОТ/DOT	лечение под непосредственным наблюдением (стратегия, тактика)
ИП	ингибитор протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
КТП	кожная туберкулезная проба
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
ЛТБИ	латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация

ОИ	оппортунистические инфекции
ОЗ	организация здравоохранения
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
ПТИ	профилактическая терапия изониазидом
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность
ЦСМ	центр семейной медицины
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS)

Лечение сочетанной инфекции туберкулеза и ВИЧ среди взрослых и подростков в Кыргызской Республике

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Введение

Клиническое руководство отражает развитие эпидемии туберкулеза (ТБ) и ВИЧ, инфраструктуру организаций здравоохранения, а также перечень медицинских услуг и помощи при ТБ/ВИЧ которые должны предоставляться в организациях здравоохранения. Клиническое руководство адресовано всем медицинским работникам, вовлеченным в профилактику, постановку диагноза, лечение и уход за ЛЖВ с ТБс ТБ/ВИЧ. Данное клиническое руководство способствует прочному и эффективному сотрудничеству национальных программ по ТБ и ВИЧ на страновом и региональном уровнях в целях укрепления и улучшения услуг для лиц с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ.

Система эпиднадзора, в настоящее время, не отражает реальную ситуацию по ТБ/ВИЧ. В конце 2011 года насчитывалось 672 кумулятивных случаев ТБ/ВИЧ. Ведущей причиной смерти ЛЖВ является ТБ (43%). Согласно отчету ЮНЭЙДС 2013 года, доля пациентов с ТБ/ВИЧ инфекциями на АРТ составляет 41% (1).

Уровень заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза остается на высоком уровне в Кыргызстане, включая, случаи заболевания МЛУ-ТБ. Растущий уровень заболеваемости и смертности наблюдается в результате сочетания туберкулеза и ВИЧ инфекции, включая МЛУ-ТБ, что показывает неотложную необходимость реализации ответной меры на проблемы здравоохранения и социальные вопросы.

Система обеспечения мер реагирования в здравоохранении на вызовы ТБ/ВИЧ

Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики определило программу борьбы с ВИЧ как исполнителя ответных мер в сфере здравоохранения на вызовы ВИЧ - инфекции, а программу борьбы с туберкулезом как исполнителя ответных мер на эпидемию ТБ (2). Обе программы имеют мандат для осуществления соответствующих мероприятий в системе предоставления медицинских услуг на уровне первичной медико-санитарной помощи (2). Принимая данную стратегию, Кыргызстан подготовил условия для децентрализованной, комплексной системы предоставления медицинских услуг, которая располагает потенциалом для очень высокого охвата людей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, которые на данный момент имеют очень ограниченный доступ к комплексному уходу.

1. Диагностика ТБ и ВИЧ среди взрослых и подростков

Всем пациентам с ТБ надо предлагать тестирование и консультирование на ВИЧ. Все ЛЖВ должны обследоваться на наличие ТБ и/или МЛУ-ТБ с учетом характерных проявлений и факторов риска подверженности ТБ.

1.1. Диагностика ВИЧ среди пациентов с туберкулезом или лиц с подозрением на ТБ

Рутинное тестирование на ВИЧ необходимо предлагать всем людям с предположительным или установленным ТБ (3, 4). Национальная программа по ТБ должна обеспечить активное выявление ВИЧ, диагностику и лечение ВИЧ-инфекции среди пациентов с ТБ или лиц с подозрением на ТБ в тесном сотрудничестве с национальной программой по борьбе с ВИЧ (4).

Поставщики медицинских услуг во всех организациях здравоохранения, при работе с пациентами с установленным диагнозом ТБ или лицами с подозрением на ТБ, отвечают за диагностику и консультирование ВИЧ (4). Тестирование на ВИЧ предполагает письменное информированное согласие пациента, у которого есть право отказаться, а также надлежащее пред- и послетестовое консультирование, сохранение конфиденциальности и эффективный доступ к услугам по лечению и уходу. Оценка статуса о наличии ВИЧ включает:

- Информацию о ВИЧ перед проведением тестирования;
- Результаты серологического обследования
- Консультирование после теста, включая информацию о снижении поведения высокого риска, независимо от результатов тестирования на ВИЧ

Тестирование на ВИЧ проводится путем иммуноферментного анализа (ИФА) в течение трех календарных дней с момента посещения. Процедура тестирования требует проведения двух последовательных тестов ИФА. При положительном результате ИФА, когда собраны повторные образцы крови, надо провести тест на подтверждение. Время между первым забором крови и предоставлением подтвержденного положительного результата не должно превышать семь дней.

Если подтверждающий тест на ВИЧ положительный, и у пациента наблюдается активная форма туберкулеза, то консультация, дальнейшее диагностическое обследование и лечение лица с ВИЧ и ТБ предоставляются в любой ОЗ, которая обеспечивает наблюдение и уход данному пациенту (противотуберкулезная больница, ЦСМ или ЦОВП и др.) в тесной согласованности со специалистами центров СПИД.

Если подтверждающий тест на ВИЧ положительный, и у пациента **НЕ** подтвердилась активная форма туберкулеза, консультирование ЛЖВ по ПТИ предоставляется при каждом посещении им ОЗ, которая обеспечивает уход.

Предложение провести тест на ВИЧ и результаты теста (если проведен) записываются в регистрационный журнал по ТБ, а результаты лечения ТБ и данные обобщаются в ежеквартальных отчетах по учету и регистрации случаев заболевания туберкулезом и в ежеквартальных отчетах о результатах лечения ТБ (Форма 05У - 09У).

1.2. Диагностика заболевания ТБ среди людей, живущих с ВИЧ

Взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, проводить клинический скрининг на наличие симптомов ТБ при каждом посещении медицинского учреждения (5, 6).

Обследование на активный туберкулез проводится при наличии следующих четырех симптомов (7, 8):

- кашель в настоящее время
- повышенная температура
- потеря веса
- ночная потливость.

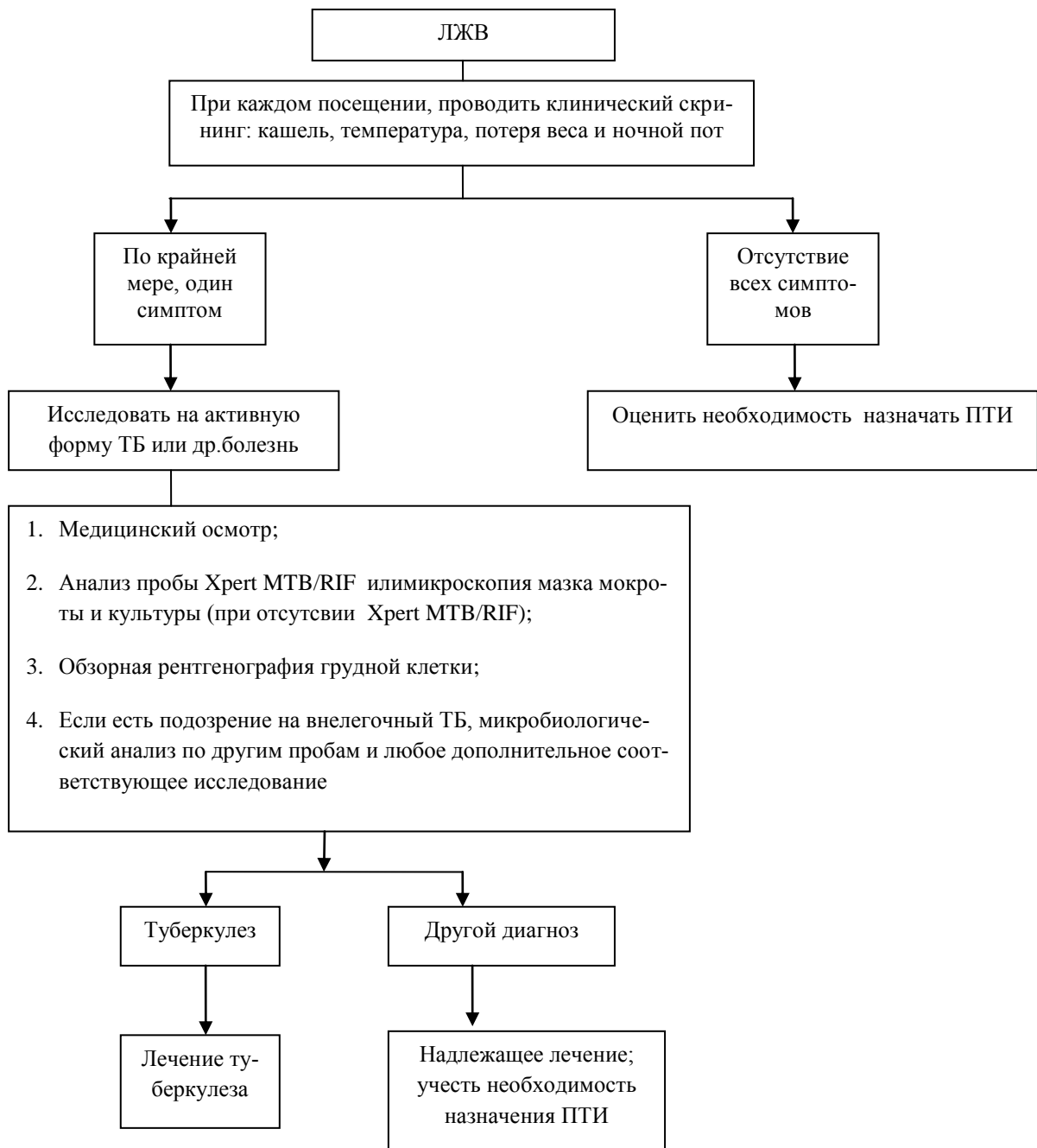
Наличие даже одного или нескольких из этих симптомов говорят о том, что у человека есть предположительный туберкулез в соответствии с Памяткой (см. Приложение 1), согласно рекомендации ВОЗ 2012, ЛЖВ должны регулярно проходить клинический скрининг на ТБ с использованием алгоритма, основанного на клинических симптомах. Клинический скрининг проводится при первом обращении в связи с ВИЧ и при каждом последующем визите (Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ, 2012).

Все ЛЖВ, при подозрении туберкулеза, должны обследоваться в соответствии с диагностическим алгоритмом, с целью подтверждения или исключения туберкулеза

Рекомендованные этапы диагностики ТБ включают (рис. 1):

- медицинский осмотр: очень важно оценить состояние больного, чтобы определить дальнейший алгоритм оказания помощи: амбулаторное лечение, госпитализация, интенсивное оказание помощи (интенсивность дыхания >30 /мин, температура $>39^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений >120 /мин, способность идти самостоятельно без посторонней помощи);
- тестирование одного образца мокроты или другой биологический образец (9, 10) на Xpert MTB/RIF;
- взятие 3 образцов для бактериоскопии мокроты. При невозможности сбора 3-й порции мокроты на следующий день достаточно 2 образцов;
- другие бактериологические исследования (микроскопия мазков мокроты и посев мокроты для выделения культуры) двух проб мокроты, взятых даже в один и тот же день проводится, 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 методы (при доступности).

Рисунок 1. Алгоритм оценки ТБ среди ЛЖВ



Службы по борьбе с туберкулезом и СПИД разделяют ответственность за проведение диагностики ТБ для ЛЖВ, а результаты заносятся в национальную статистическую отчетность (4). Если диагноз ТБ остается неподтвержденным, полезным для исключения неспецифической бактериальной инфекции может быть полный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия (11). 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). По завершению диагностики ТБ, при выявлении заболевания, туберкулез лечат соответствующим образом, при не подтверждении выставляется диагноз «ТБ исключен/без симптомов ТБ», и пациент направляется обратно в ОЗ.

ЛЖВ, у которых нет ни одного из симптомов, используемых для клинического скрининга активного ТБ (кашель, лихорадка, потеря массы тела, потливость в ночное время), врач должен дополнительно обследовать на наличие ЛТБИ, и при выявлении назначить ПТИ.

1.3. Диагностика ТБ с устойчивой лекарственной формой среди людей, живущих с ВИЧ

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 или месяцев, что не позволяет приступить к незамедлительным действиям. Поэтому крайне желательно использовать диагностические экспресс-тесты, в частности, методы молекулярно-генетического тестирования (Xpert MTB/RIF), особенно среди ЛЖВ (12).

При обследовании ЛЖВ с подозрением на ТБ необходимо следовать диагностическим алгоритмам с использованием в качестве первой диагностической процедуры тестирование на Xpert MTB/RIF (как в амбулаторных условиях, так и для тяжелых больных) (рис. 2 и 3) (13) (см. выше). Если выявлена устойчивость к рифампицину с помощью Xpert MTB/RIF, то следует провести тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда. ТЛЧ необходимо проводить для всех вновь выявленных больных с ТБ, всех ранее леченных больных с ТБ и всех с подозрением на лекарственную чувствительность.

1.4. Предоставление услуг ЛЖВ по диагностике ТБ

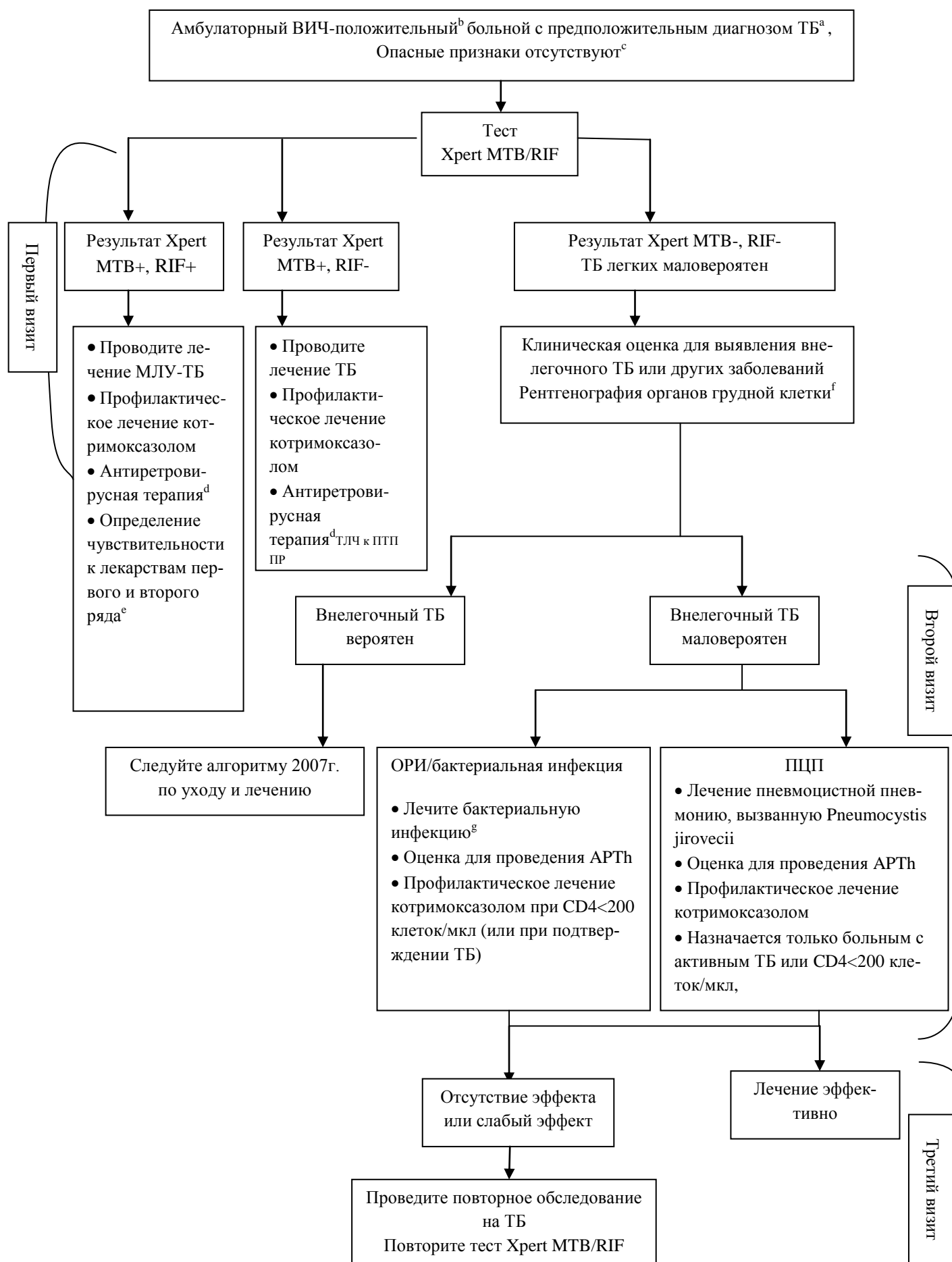
С сильная	Национальная программа по ВИЧ в тесном сотрудничестве с Национальной программой по ТБ должны обеспечить выявление активных форм ТБ у ЛЖВ
--------------	--

Деятельность организаций здравоохранения должна соответствовать потребностям людей, и чтобы работники противотуберкулезной службы помогали осуществлять диагностику ТБ у ЛЖВ. Диагностические процедуры (включая методы экспресс-тестирования) должны быть максимально доступны для больных ТБ и/или ЛЖВ, при этом должно уделять внимание инфекционному контролю ТБ. 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. Интеграция противотуберкулезной службы и службы СПИД для предоставления помощи пациентам в одном и том же медицинском уч-

реждении позволит осуществлять своевременную диагностику ТБ и МЛУ-ТБ у ЛЖВ, особенно если такие интегрированные службы будут использовать диагностические экспресс-тесты (например, Xpert MTB/RIF). Интеграция служб ТБ и СПИД также позволит начать АРТ раньше и с охватом большего числа нуждающихся ЛЖВ.

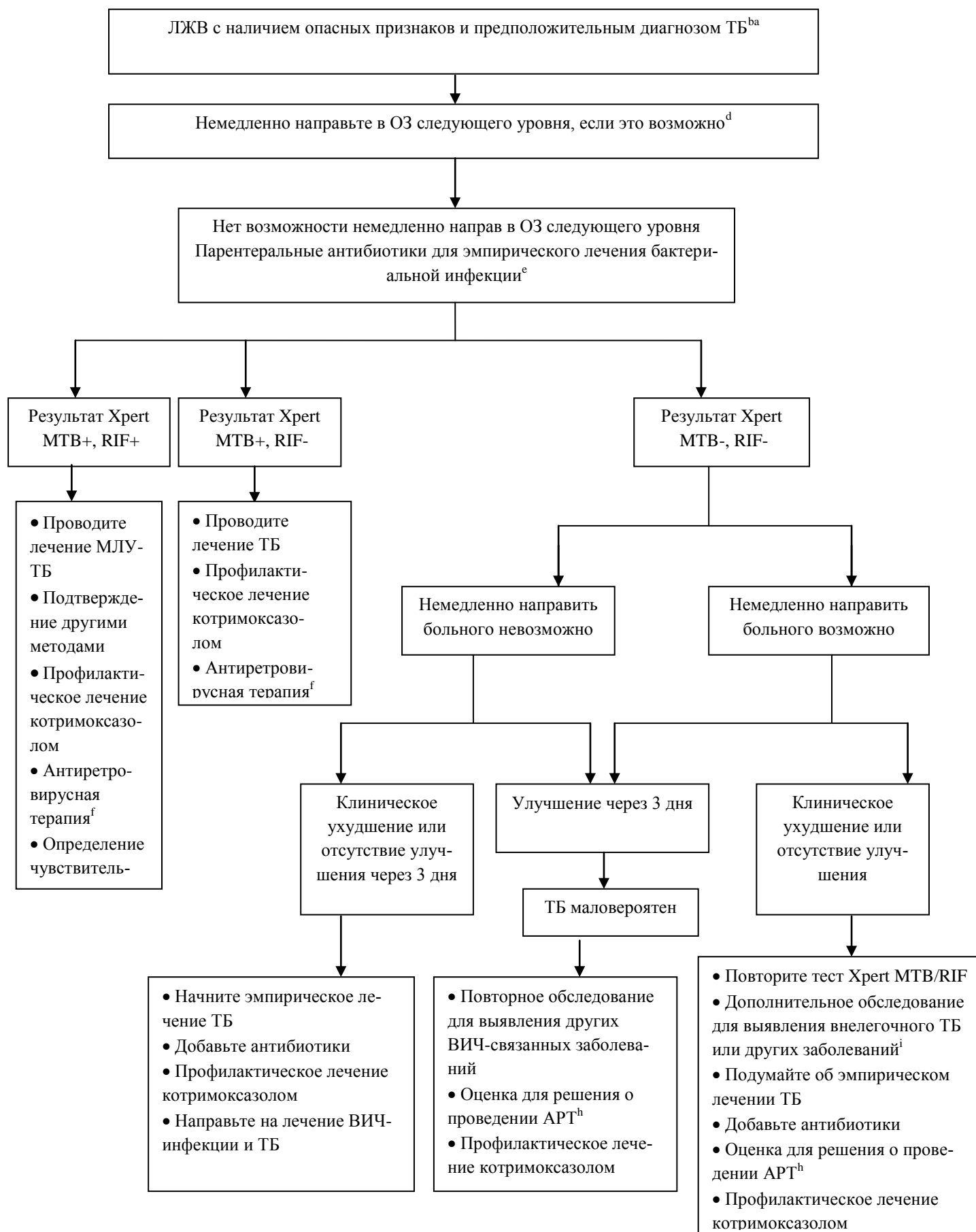
ОЗ, оказывающие мед помощь людям, живущим с ВИЧ, должны иметь на местах возможность предоставления услуг для ЛЖВ с предположительным туберкулезом, т.е. консультацию фтизиатра на местах или действовать в соответствии с алгоритмом см рисунки 2 и 3 .

Рисунок 2. Алгоритм ведения ЛЖВ с предположительным диагнозом ТБ.



- а* 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.
- б* 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.
- в* К числу опасных признаков относятся: частота дыхания >30 в мин., температура >39°C, пульс >120 ударов в мин. и неспособность идти без посторонней помощи.
- г* 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. КП «АРТ у взрослых и подростков» Приказ МЗ КР №388 от 10.07.2012 .
- е* В условиях низкой распространенности МЛУ-ТБ необходимо поставить подтверждающий тест на устойчивость к рифампицину. См. алгоритм применения системы Xpert MTB/RIF при МЛУ-ТБ.
- ж* 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.
- з* Следует иметь в виду использование антибиотиков (кроме фторхинолонов), активных против типичных и атипичных бактерий.
- и* 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. КП «АРТ у взрослых и подростков» Приказ МЗ КР №388 от 10.07.2012 .

Рисунок 3. Алгоритм ведения ЛЖВ с наличием опасных признаков 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.2013*
- 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.2013*
- 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.*

Меры инфекционного контроля для профилактики передачи ТБ должны быть разработаны на местах во всех службах, предоставляющих услуги для ЛЖВ с предполагаемым ТБ (4, 14). Медицинские службы должны определить надлежащие процедуры для вовлечения не медицинских работников, включая аутрич /социальных работников неправительственных организаций, работающих с ключевым населением, такими как, потребители инъекционных наркотиков (ПИНЫ), в процесс оказания медицинской помощи. Такие партнеры будут играть важную роль в оказании содействия на разных этапах проведения диагностики и в поддержке пациентов во время лечения.

2. Лечение ТБ и ВИЧ

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 мерой и начинать его как можно раньше после постановки диагноза ТБ, не дожидаясь результатов определения лекарственной устойчивости возбудителей. Лечение туберкулеза быстро снижает смертность, связанную с туберкулезом, и останавливает передачу ТБ, включая ЛЖВ (15). В рамках программ лечения ВИЧ-инфекции используются стандартные схемы АРТ. Схема АРТ первого ряда должна включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ). 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 наркотиков инъекционным путем, наличие сопутствующих заболеваний почек или печени.

2.1. Лечение ТБ

2.1.1. Лечение чувствительных к лекарствам форм ТБ и ВИЧ-инфекции

Новых больных ТБ с коинфекцией ВИЧ, можно лечить препаратами первого ряда (на основе рифампицина), которая предусматривает ежедневный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида 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.

А сильная	Продолжительность лечения ТБ у ЛЖВ должна быть не короче, чем у больных ТБ без ВИЧ-инфекции
А сильная	Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией должны получать противотуберкулезные препараты ежедневно во время обеих фаз лечения – интенсивной и фазы продолжения лечения
В умеренная	Во время фазы продолжения лечения, если больной не может принимать противотуберкулезные лекарства ежедневно, альтернативная схема допускает прием препаратов три раза в неделю при устойчивой приверженности
С умеренная	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
А сильная	У ЛЖВ, которым необходима АРТ с включением ИП, усиленного ритонавиrom, рифабутин является более предпочтительным препаратом по сравнению с рифампицином

Из-за двухстороннего лекарственного взаимодействия уровень рифабутин в крови возрастает в случае приема этого лекарства одновременно с антиретровирусными ИП. Поэтому рекомендуемая доза рифабутин снижается до 150 мг в день (или 300 мг через день) вместо обычной стандартной ежедневной дозы 300 мг (16). 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.

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 H3 + R3	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 леченым больным ТБ при высоком уровне устойчивости к изониазиду в стране, и ожидающим результаты определения чувствительности к лекарствам.

2.1.2. Лечение ТБ с лекарственной устойчивой формой и ВИЧ

А сильная	Всем ЛЖВ, больным МЛУ-ТБ, необходимо начинать АРТ как можно раньше (в течение первых 8 недель), независимо от числа лимфоцитов CD4
С сильная	Для лечения больных с МЛУ-ТБ необходимо использовать фторхинолоны
С сильная	Для лечения больных с МЛУ-ТБ предпочтение следует отдавать фторхинолонам последнего поколения, а не препаратам этой группы предшествующих поколений
С умеренная	Для лечения больных с МЛУ-ТБ необходимо использовать этионамид (или протионамид)
С умеренная	Лечение четырьмя противотуберкулезными препаратами второй линии (включая парентеральные препараты), а также пипразинамид, является эффективным у больных с МЛУ-ТБ во время фазы интенсивной терапии
С умеренная	При лечении больных с МЛУ-ТБ схемы лечения должны включать, по крайней мере, пипразинамид, фторхинолоновый препарат, парентеральный препарат, этионамид (или протионамид) и либо циклосерин, либо парааминосалициловую кислоту (PAS), если нельзя использовать циклосерин

Пациентам с МЛУ-ТБ требуются противотуберкулезные препараты второй линии в соответствии с международными (17) и национальными руководствами. ЛЖВ с МЛУ-ТБ должны следовать тем же режимам лечения, которые рекомендуются для лиц без ВИЧ-ин-

фекцией. Больные с положительными результатами тестов Xpert MTB и RIF должны получать терапию, как при лечении устойчивых форм ТБ (13).

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 цикloserин, либо PAS, если нельзя использовать цикloserин. 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).

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.

ЛЖВ, получающие противотуберкулезные препараты второй линии, имеют более низкий риск смерти и более высокую вероятность излечения ТБ, если они получают АРТ (18, 19). На основе этого доказательства, рекомендуется, чтобы у людей с МЛУ-ТБ, начинали как можно быстрее антиретровирусное лечение (в течение первых 8 недель) после начала лечения ТБ, независимо от подсчета клеток CD4 (17). Пациент с МЛУ-ТБ в интенсивной фазе должен находиться на лечении по крайней мере 8 месяцев, а продолжающейся фазе по крайней мере 12 месяцев, в общем продолжительность лечения должна составлять до 24 месяцев.

Некоторые взаимодействия между лекарственными препаратами, используемыми для лечения ВИЧ и ТБ, обобщены ниже.

- Диданозин не назначается пациентам, получающим лечение от МЛУ-ТБ, или можно использовать лекарственную форму диданозина в специальной защитной оболочке одновременно с фторхинолонами.

- 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 низкой эффективности этого препарата при устойчивых формах ТБ, 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 контролировать функцию почек каждые 3-6 месяцев.

2.1.3. Лечение ВИЧ

А сильная	АРТ необходимо назначать всем ЛЖВ больным активным ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4
А сильная	Первым начинают противотуберкулезное лечение, а затем как можно быстрее (в первые 8 недель лечения) назначают АРТ.
А сильная	ЛЖВ, больные туберкулезом и имеющие выраженный иммунодефицит (число лимфоцитов CD4 менее 200 клеток/ мкл), должны начать АРТ немедленно – в течение первых 2 недель после начала лечения ТБ
А сильная	При наличии туберкулезного менингита следует отложить начало АРТ до завершения фазы интенсивной терапии ТБ
А сильная	У больных, получающих противотуберкулезное лечение, при назначении АРТ вместе с двумя НИОТ предпочтительным ННИОТ является эфавиренз

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 (20-23). Рифабутин является более слабым индуктором системы цитохрома P450 по сравнению с рифампицином (24). В приложении 2 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 эфавирензом (EFV) из группы ННИОТ, поскольку в этом случае взаимодействие с противотуберкулезными препаратами минимально. Что касается риска и выгод для беременных женщин и женщин, которые хотят забеременеть во время употребления EFV, доказательства поддерживают выгоды от EFV по отношению к известным рискам и трудностям, которые возникают при приеме альтернативных препаратов, таких как невирапин (NVP) (28-30). В частности, текущий обзор данных о безопасности EFV, включая риск тератогенного действия, обнадеживает. 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 P450, доза ИП остается без изменений (приложение 2). Однако рифабутин также является субстратом для ферментной системы цитохрома P450, и ИП нарушают его метаболизм, поэтому его дозы должны быть уменьшены (см. раздел 2.1.1). 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) с добавлением ритонавира (LPV/r не рекомендуется из-за ее токсичности (31).

Если рифабутин недоступен, больным туберкулезом ЛЖВ, которые не могут принимать эфавиренз, рекомендована схема лечения тремя НИОТ – ZDV + ЗТС (или FTC) + ABC (или TDF). Однако такое лечение тремя НИОТ 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) + LPV/r	Два НИОТ + один ИП являются предпочтительной альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина

2.1.4. Синдром восстановления иммунитета (СВИ)

Нередко бывает трудно разобраться в причинах, по которым у пациента, недавно начавшего АРТ, наступило клиническое ухудшение. Круг для диагностики причин ухудшения клинического состояния широк и включает синдром восстановления иммунитета, побочные эффекты АРВ-препаратов, неэффективность как самой АРТ, так и препаратов, используемых для лечения сопутствующей инфекции. Для выяснения причины ухудшения состояния нужно знать спектр побочных эффектов всех лекарственных средств и провести необходимые лабораторные исследования (показатели функции печени и почек, определение чувствительности возбудителей к антимикробным средствам). Синдром восстановления иммунитета сам по себе означает, что АРТ действует, поэтому терапию нужно продолжать и в то же время лечить ОИ. Низкие дозы глюкокортикоидов (20–60 мг/сут в пересчете на преднизолон) позволяют смягчить клинические проявления синдрома восстановления иммунитета (см. раздел 5.3 клинического протокола «АРТ у взрослых и подростков» от 10.07.2012 Приказ МЗ КР №388).

2.1.5. Предоставление комплексных услуг для лечения ТБ и ВИЧ

При сочетанной инфекции ТБ и ВИЧ наилучшим методом лечения и ухода является междисциплинарный подход, цель, которой - обеспечить предоставление качественных комплексных услуг в одно и то же время, быстрее и ближе к месту, где живут люди с ТБ и ВИЧ и их семьи. ЦСМ предлагает идеальную структуру, где имеется междисциплинарная команда, состоящая из специалиста по инфекционным болезням, специалиста в области пульмонологии и ТБ, по возможности психолога или нарколога, медицинской сестры и социального работника или провайдера немедицинских услуг. Каждому члену команды отводится особая роль в предоставлении лечения и ухода, и их услуги дополняют друг друга. Члены команды регулярно участвуют в планировании, реализации и мониторинге всех мероприятий, касающихся лечения случаев сочетанных инфекций ТБ и ВИЧ, включая предоставление заместительной терапии для людей, которые потребляют инъекционные наркотики. (32).

ЛЖВ, имевший тесный контакт с больным легочным ТБ, должны получить лечение по поводу латентной инфекции независимо от результатов КТП. Непрерывный уход и предоставление АРТ и заместительной терапии для ЛЖВ должно обеспечиваться по месту госпитализации (например, противотуберкулезные больницы). Врач фтизиатр проводит назначение АРТ и мониторинг ее эффективности в координации со специалистом по ВИЧ.

Риск приобретения лекарственной устойчивости у пациента с *M. tuberculosis* представляется одинаковым у людей с ВИЧ-инфекцией и без нее. Стратегии инфекционного контроля, основанные на административных мероприятиях, контроле объектов окружающей среды и предупреждении респираторных инфекций, должны рассматриваться как приоритетные направления работы в условиях высокой распространенности как МЛУ-ТБ, в том числе наличия 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. Социальные работники, а также представители НПО и сообществ должны оказывать эффективную поддержку больным и контролировать прием противотуберкулезных препаратов (стратегия ДОТ), что способствует завершению курса лечения, и имеет огромное значение в достижении благоприятного клинического результата и в предупреждении развития лекарственной устойчивости у пациента с *M. tuberculosis* (33, 34).

2.1.6. Приверженность лечению туберкулеза и антиретровирусной терапии

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. Для повышения приверженности лечению ТБ настоятельно рекомендуется использовать тактику лечения под непосредственным наблюдением (ДОТ), в сочетании с конкретной и целенаправленной поддержкой больного (35).

В отличие от лечения ТБ, терапия ВИЧ-инфекции должна продолжаться в течение всей жизни, поэтому здесь тактика ДОТ не рассматривается. Получающие лечение люди должны очень хорошо понимать важность приверженности лечению и негативные последствия низкой приверженности, этот вопрос должен быть четко изложен при проведении консультирования (36). 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 соответствующей 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. Поддержка приверженности лечению имеет особое значение при проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии в учреждениях, осуществляющих заместительную терапию опиоидами – метадонном или бупренорфином. Было показано, что расположение в одном месте нескольких служб, особенно для ПИН, позволяет добиваться хороших медицинских результатов.

Социальная поддержка позволит улучшать результаты программ ДОТ при лечении больных ТБ. Информацию о приверженности лечению можно найти в разделе по привержен-

женности АРТ и мониторингу приверженности (см. раздел 4.3 клинического протокола «АРТ у взрослых и подростков» от 10.07.2012 Приказ МЗ КР №388).

2.1.7. Лечение побочных эффектов

Рекомендуется в течение первых 2-4 недель лечения ТБ, еженедельно проводить полный клинический осмотр. По крайней мере, один раз в конце первого месяца надо оценить аланинаминотрансферазу (АЛТ). Гепатотоксичность проявляется у 13% людей с ТБ и ВИЧ (37, 38). Три противотуберкулезных препарата, используемых в интенсивной фазе, являются гепатотоксичными (рифампицин, изониазид и пиразинамид), и некоторые лекарства для лечения ВИЧ также оказывают токсичное действие на печень (ННИОТ). Если есть признаки существенного повреждения печени (уровни АЛТ в 5 раз выше, чем верхнее значение в норме), то следует приостановить принятие всех ТБ и ВИЧ препаратов и рассмотреть взаимодействие между ними. 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, боли в животе и др.). После разрешения лекарственного гепатита прием лекарств возобновляют по одному. Если после продолжения лечения ТБ, симптомы гепатотоксичности возобновятся, 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 необходимо начинать применять этот препарат 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. 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.

2.1.8. Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств

2.1.8.1. 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-

ся на гемодиализе, изониазид может провоцировать периферическую нейропатию, развитие которой можно предупредить, назначая больным пиридоксин.

Этамбутол, пиразинамид, 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 антиретровирусного препарата тенофовир, в связи с известной нефротоксичностью. Корректировка доз противотуберкулезных препаратов при наличии почечной недостаточности

Таблица 3. Корректировка доз противотуберкулезных препаратов при наличии почечной недостаточности^а

Лекарства	Нужно ли менять частоту приема?	Рекомендованная доза ^б 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 ^с
Теризидон	–	Рекомендаций нет
Протионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Этионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Парааминосалициловая Кислота ^д	Нет	4 г/разовая доза, 2 раза в сутки
Стрептомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^е
Капреомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^е
Канамицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^е
Амикацин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^д

^а Рекомендации производителя в отношении применения препаратов при почечной недостаточности.

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

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

^д 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.

2.1.8.2. Расстройство 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. У людей с нестабильным состоянием печени или с выраженными ее поражениями необходимо, по возможности, проверить функцию печени до начала лечения. Если уровень АЛТ до начала лечения превышает нормальные показатели более чем в три раза, больные могут получать специфическую терапию по схеме без пиразинамида, 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.

2.1.8.3. Беременные женщины

Активные формы ТБ диагностируют в 10 раз чаще среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, чем среди женщин без ВИЧ-инфекции (39). При отсутствии лечения ТБ у женщины риск вертикальной передачи ВИЧ еще не родившемуся ребенку увеличивается в 2,5 раза (40). 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 (41). 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. Прием эфавиренза на ранних этапах беременности не приводит к увеличению числа врожденных дефектов или другим существенным проявлениям токсичности лекарства (42).

- При отсутствии устойчивости возбудителей ТБ необходимо использовать стандартное противотуберкулезное лечение препаратами первого ряда.

- В случаях устойчивого ТБ:

- избегать 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.

- избегать применения этионамида/протионамида, которые могут увеличивать риск возникновения тошноты и рвоты, связанных с беременностью, а также проявлять тератогенное действие.

2.1.8.4. Потребители инъекционных наркотиков (ПИН)

ПИН имеют более высокий риск развития ТБ (43, 44) в дополнение к более высокому бремени ВИЧ-инфекции (45) и гепатита С (46) 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 (47). 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 (8). 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. Это может снижать эффективность одного или обоих видов лечения, вызывая синдром отмены или передозировки, увеличивая токсичность метадона и (или) уменьшая эффективность АРТ. Эфавиренз, невирапин и лопинавир, усиленный ритонавиром, вызывают существенное снижение уровней метадона. Люди, получающие лечение, и специалисты, осуществляющие лечение наркотической зависимости, должны быть информированы о вероятности таких взаимодействий. Клинический эффект обычно появляется после 7 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 (48).
- Взаимодействие между бупренорфином и антиретровирусными препаратами имеет более благоприятный характер по сравнению с метадоном (49).
- 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 для каждого больного.
- Большое значение имеет приверженность лечению, так как при соответствующей поддержке могут быть достигнуты сопоставимые результаты лечения (36, 50).
- Особое внимание должно быть уделено доступности услуг. Сотрудничество с программами снижения вреда имеет большое значение в организации эффективной помощи пациентам на

местах, например, информационно-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 (3, 51, 52)

3. Профилактика туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ

В сильная	ЛЖВ, имеющие положительные результаты КТП, в наибольшей степени выигрывают от получения профилактического лечения, однако постановка КТП у них не является обязательным условием для начала профилактического противотуберкулезного лечения
А сильная	ЛЖВ, независимо от степени иммунодефицита, нуждающиеся и получающие АРТ, включая получавших противотуберкулезные препараты ранее, а также беременные женщины должны получать профилактическое лечение изониазидом как минимум в течение 6 месяцев
С условная	Профилактическое лечение изониазидом в течение 36 месяцев повышает защиту от инфекции в условиях высокой распространенности ТБ и высокого риска заражения
В сильная	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
С сильная	Проведение профилактического противотуберкулезного лечения является ключевым компонентом помощи по профилактике ТБ у ЛЖВ. Службы по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции должны нести ответственность за проведение такого лечения

3.1. Обоснование для лечения латентной формы туберкулеза

ЛЖВ, у которых присутствует латентная форма ТБ, находятся в более высоком риске развития активной формы туберкулеза (см.Памятку – Приложение 1). Латентная инфекция ТБ поддается лечению и инфекцию можно устранить, следовательно, развитие болезни можно предотвратить. Такое лечение не окажет воздействия на вероятность повторной инфекции после завершения лечения. Продолжительность защиты, обеспечиваемой профилактическим лечением, снижается, так как ежегодный риск инфицирования латентной формы *M.tuberculosis* возрастает.

Лечение латентной формы инфекции основано на использовании одного противотуберкулезного лекарства (изониазид - 5 мг/кг (максимальная доза 300 мг) один раз в сутки (13) и предпочтительно в комбинации с Вит В6 – 10мг/день), потому что имеет место очень низкая бактериальная нагрузка и очень медленная метаболическая активность *M.tuberculosis* во время латентного периода. Однако, крайне важно, что пациенты с активной формой ТБ исключались из профилактического лечения.

3.2. Приемлемость

Лечение латентной формы туберкулеза необходимо начинать для всех ЛЖВ, для которых активная форма туберкулеза исключена с помощью алгоритма (Рисунок 1). Хотя не имеются данные, которые позволяют измерить коэффициент распространенности латентной формы туберкулеза в общем населении Кыргызстана, этот коэффициент, далек от пороговой величины в 30%. **При таких эпидемиологических условиях, не рекомендуется применять тесты для диагноза латентной формы туберкулеза** (туберкулиновая проба на коже) (21).

Есть доказательство, что Паматка, будучи чрезвычайно простой и быстрой, эффективна в исключении ТБ. Если распространенность туберкулеза у ЛЖВ достигает 5% или выше, скрининг на основе симптомов получает свыше 97% отрицательной прогностической ценности для активной формы ТБ (7). Если распространенность ТБ ниже, отрицательная прогностическая ценность даже выше. Поэтому, при эпидемиологических условиях, преобладающих в Кыргызстане, число случаев заболеваемости туберкулезом, пропущенных в ходе скрининга на основе симптомов, очень мало, что не вызывает беспокойства. Более того, при регулярном клиническом скрининге во время каждого посещения врача, ЛЖВ с ТБ будут выявлены сразу, как только появятся симптомы. Добавление обзорной рентгенограммы грудной клетки к клиническому скринингу на основе симптомов не рекомендуется, так как это только увеличивает косвенно (1% при распространенности ТБ 5% среди ЛЖВ) отрицательную прогностическую ценность.

ЛЖВ должны получать лечение по поводу ЛТБИ независимо от результатов тестов для выявления латентной инфекции и ее продолжительности, 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 (43). Ранее перенесенный ТБ, текущая беременность и получаемая АРТ не служат противопоказанием начинать профилактическое лечение ТБ. При наличии гепатита (острого или хронического), регулярного потребления алкоголя или симптомов периферической нейропатии, требуется строгий лечебный контроль, так как риск возникновения тяжелых побочных эффектов выше.

3.3. Выбор режима профилактического лечения и доз

Профилактическое лечение ТБ проводится изониазидом. В настоящее время нет приемлемого заменителя для изониазида для профилактического лечения ТБ. Имеющиеся доказательства (22) демонстрируют, что профилактическая терапия с изониазидом уменьшает риск активной формы ТБ среди ЛЖВ на 33% , у которых получена положительная туберкулиновая проба на коже (КТП). Рекомендуемая доза изониазида для профилактического лечения ТБ составляет 5 мг/кг (300 мг максимальная доза) один раз в день ежедневно под строгим контролем (21). Изониазид не имеет существенных взаимодействий с АРВ препаратами.

3.4. Продолжительность лечения

Профилактическая терапия изониазидом должна продолжаться не менее 6 месяцев. (22).

Непрерывный прием изониазида или лечение 6-месячными курсами этого препарата, назначаемыми с перерывами (например, один раз в 2 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

3.5. Побочные эффекты и их лечение

При профилактическом лечении изониазидом риск возникновения побочных явлений невелик (53). Изониазид может вызывать лекарственный гепатит, который протекает преимущественно в легкой или среднетяжелой форме, а также периферическую нейропатию.

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.

3.6. Лечение и приверженность

Специалисты, предоставляющие медицинские услуги ЛЖВ, должны назначать и проводить профилактическое лечение изониазидом, вовлекая социальных работников и представителей НПО.

Приверженность при профилактическом лечении изониазидом имеет большое значение для обеспечения его эффективности. Повышению приверженности способствует интеграция усилий различных служб - центров СПИД, наркологии, фтизиатрии и т.д., которые осуществляют консультирование больных ТБ и проводят у них профилактическое лечение изониазидом, обеспечивают согласованное клиническое ведение случаев побочных эффектов и т. д. Хотя применение стратегии ДОТ при проведении профилактического лечения изониазидом не требуется, в особых условиях прием лекарства может осуществляться под наблюдением – например, в тюрьмах и при осуществлении аутрич-работы. Как правило, опасения возможной недостаточной высокой приверженности не должны служить препятствием для проведения профилактической терапии изониазидом.

4. Профилактическая терапия котримоксазолом

А сильная	Плановое профилактическое лечение котримоксазолом следует назначать всем ЛЖВ с активными формами ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4
--------------	---

Люди с ТБ и ВИЧ-инфекцией могут умереть вскоре после начала лечения, особенно если АРТ была начата поздно – на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции (III - IV). 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*. Котримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) назначают для

предупреждения пневмонии, вызванной *P. jirovecii*, и энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*, а также, ряда других бактериальных инфекций у людей, живущих с ВИЧ и ТБ (54-56). При проведении профилактики не отмечено существенного увеличения частоты побочных эффектов у ЛЖВ, страдающих активными формами ТБ – независимо от числа лимфоцитов CD4 (54, 57). 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 обеспечить проведение профилактической терапии котримоксазолом для всех ЛЖВ в соответствии с клиническим протоколом «АРТ у взрослых и подростков» от 10.07.2012 Приказ МЗ КР №388. По окончании лечения ТБ у всех людей с ТБ и ВИЧ-инфекцией необходимо отменить профилактический прием котримоксазола: при числе лимфоцитов CD4 более или 200 клеток/мкл, в течение 3 месяцев.

Профилактическая терапия котримоксазолом является активным элементом комплексного пакета медицинских услуг для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ. Противотуберкулезные больницы, ЦСМ и другие ОЗ, обеспечивающие уход для таких пациентов, должны определить мероприятия и ответственность для предоставления профилактической терапии котримоксазолом для всех больных ТБ и ВИЧ, как только начинают лечение ТБ и обнаружат ВИЧ статус.

5. Минимальный перечень данных, необходимый для сбора в организациях здравоохранения КР

Следующие индикаторы необходимо регулярно собирать для улучшения лечения и ухода людей с ТБ и ВИЧ и мониторинга выполнения совместных мероприятия по борьбе с ТБ и ВИЧ (58-60):

1. % людей с туберкулезом обследованных на ВИЧ-инфекцию в отчетном году (знаменатель - число людей с туберкулезом, числитель – число людей с ТБ обследованных на ВИЧ-инфекцию);
2. % ЛЖВ, у которых был проведен клинический скрининг на туберкулез (знаменатель – всего ЛЖВ выявленных в отчетном году, числитель - число ЛЖВ, прошедших клинический скрининг на ТБ)
3. % ЛЖВ, обследованных на туберкулез в отчетном году (знаменатель – всего ЛЖВ выявленных в отчетном году, числитель - число ЛЖВ, прошедших обследование на ТБ);
4. % ЛЖВ с ТБ получающие лечение против туберкулеза (знаменатель – число ЛЖВ с ТБ, числитель – число ЛЖВ с ТБ получающие лечение против туберкулеза);
5. % ЛЖВ начавших профилактическое лечение изониазидом (ПТИ) (знаменатель – число ЛЖВ, которые были в контакте с активным ТБ, числитель – число ЛЖВ получившие лечение с изониазидом в отчетном году)
6. % ЛЖВ начавших профилактическое лечение котримоксазолом (знаменатель – число ЛЖВ с ТБ , числитель – число ЛЖВ получивших лечение котримоксазолом в отчетном году)
7. % Людей с ТБ и ВИЧ, получающих противотуберкулезное лечение и АРТ (знаменатель люди с ТБ и ВИЧ, получающие противотуберкулезное лечение, числитель – люди с ТБ и ВИЧ, получающие противотуберкулезное лечение и АРТ)

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

ПАМЯТКА

1. Всем ЛЖВ проводить клинический скрининг на наличие симптомов ТБ при каждом посещении ОЗ.
2. После проведения опроса необходимо внести соответствующую запись в амбулаторную карту с указанием проведения клинического скрининга и описанием его результата.
3. Отметка о проведении клинического скрининга на ТБ должна быть сделана и в системе ЭС.
4. При наличии симптомов ТБ необходимо определить дальнейший план действий в отношении ведения пациента с описанием необходимых процедур диагностики в амбулаторной карте.

Клинический скрининг проводится на наличие следующих симптомов туберкулеза:

- Кашель в настоящее время
- Температура (в цифрах)
- Потеря веса (предыдущий вес/настоящий вес)
- Ночная потливость

Наличие даже одного (или нескольких) из этих симптомов говорит о том, что у человека есть предположительный туберкулез. Пациент должен быть осмотрен фтизиатром (при необходимости перенаправлен в противотуберкулезную службу).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Взаимодействие противотуберкулезных и АРВ препаратов (16)

Лечение ВИЧ-инфекции	Лечение ТБ	Взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы протеазы, усиленные (с ритонавиром)			
Лопинавир	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 рифабутин 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 рифабутин 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
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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. 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.).
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. 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.).
4. *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.).
5. *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.).
6. *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.).
7. *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.).
8. *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.).
9. *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.).
10. *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.).
11. 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.
12. 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.
13. *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.).
14. *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.).

15. *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.).
16. 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.).
17. *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.).
18. Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons: a prospective cohort study. *JAMA*, 1995, 274:143–148.
19. 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.
20. 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.
21. L’homme RF et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*, 2009, 23:863–865.
22. Mallolas J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8:131–134.
23. *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis*. Atlanta, GA, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2007.
24. 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.
25. Lopez-Cortes LF et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41:681–690.
26. 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.
27. 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.
28. *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.).
29. Wells CD et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196(Suppl. 1):S86–S107.
30. 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.
31. 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.
32. Havlir DV et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*, 2008, 300:423–430.
33. Lay health workers and HIV programmes: implications for health systems. *AIDS Care*, 2010, 22 (Suppl.1):60–67.
34. 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.
35. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:S2–S10.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Kali PB et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42:379–381.
40. 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.
41. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl. 3):S184–S194.
42. *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.).
43. Getahun H et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(Suppl. 3):S201–S207.
44. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:72–82.
45. 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.
46. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *International Journal of Drug Policy*, 2007, 18:352–358.
47. 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.
48. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Current HIV/AIDS Reports*, 2010, 7:152–160.
49. Bruce RD et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(Suppl. 4):S216–S223.
50. Craig GM et al. The impact of social factors on tuberculosis management. *Journal of Advanced Nursing*, 2007, 58:418–424.
51. 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.
52. *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/evidenceforactionreprint2004.pdf, по состоянию на 28 июня 2013 г.).
53. Grant AD et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*, 2010, 24(Suppl. 5):S29–S36.
54. 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.
55. Zachariah R et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS*, 2003, 17:1053–1061.
56. 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.
57. 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.
58. *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.).

59. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-positive persons in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16:75–83.
60. Vreen R A M et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, 2006, 61:791–794.