



Общероссийская общественная организация

**«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ФТИЗИАТРОВ»**

---

**Федеральные клинические  
рекомендации по профилактике,  
диагностике и лечению туберкулёза у  
больных ВИЧ-инфекцией**

Москва  
2016

*"Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают и утверждают клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи"*

Статья 76. п.2 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 .  
N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], появляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.

B20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.

B20.7 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.

A15 Туберкулёз органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически.

A16 Туберкулёз органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически.

A17 Туберкулёз нервной системы

A18 Туберкулёз других органов

A19 Милиарный туберкулёз

**Коллектив авторов**

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.  
Воронин Евгений Евгеньевич, профессор, д.м.н.  
Покровский Вадим Валентинович, академик РАМН, профессор, д.м.н.  
Аксенова Валентина Александровна, профессор, д.м.н.  
Багдасарян Татев Рафиковна, к.м.н.  
Барышникова Лада Анатольевна, д.м.н.  
Валиев Равиль Шамилович, профессор, д.м.н.  
Викторова Ирина Борисовна, к.м.н.  
Загдын Зинаида Моисеевна, к.м.н.  
Зими́на Вера Николаевна, д.м.н.  
Казмирова Наталья Евгеньевна, профессор, д.м.н.  
Карпина Наталья Леонидовна, д.м.н.  
Каюкова Светлана Ивановна, к.м.н.  
Клевно Надежда Ивановна, к.м.н.  
Конончук Ольга Николаевна, к.м.н.  
Кравченко Алексей Викторович, профессор, д.м.н.  
Ларионова Елена Евгеньевна, к.б.н.  
Марьяндышев Андрей Олегович, член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.  
Михайловский Алексей Модестович, к.м.н.  
Морозова Татьяна Ивановна, профессор, д.м.н.  
Охтяркина Валентина Вячеславовна, к.м.н.  
Пантелеев Александр Михайлович, д.м.н.  
Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.  
Севастьянова Элина Викторовна, д.б.н.  
Синицын Михаил Валерьевич, к.м.н.  
Скорняков Сергей Николаевич, профессор, д.м.н.  
Стаханов Владимир Анатольевич, профессор, д.м.н.  
Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д.б.н.  
Эргешов Атаджан Эргешович, профессор, д. м. н.  
Юрин Олег Геральдович, д.м.н.

## Оглавление

1. <u>Методология</u> .....	6
2. <u>Определения и аббревиатура</u> .....	8
3. <u>Диагностика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией</u> .....	9
3.1 <u>Методы лабораторной диагностики</u> .....	12
3.2 <u>Методы лучевой диагностики</u> .....	13
4. <u>Алгоритмы диагностики туберкулёза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией</u> .....	14
5. <u>Лечение пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией</u> .....	14
5.1. <u>Особенности лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией</u> .....	14
5.2. <u>Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией (режимы химиотерапии)</u> .....	14
5.3. <u>Патогенетические методы лечения туберкулёза</u> .....	18
5.4. <u>Хирургическое лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией</u> .....	18
5.5. <u>АРВТ у больных с ко-инфекцией</u> .....	18
5.6. <u>Мониторинг эффективности противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии</u> .....	244
5.7. <u>Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов</u> .....	25
5.8. <u>Коррекция неблагоприятных побочных реакций</u> .....	29
5.9. <u>Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулёзом</u> .....	29
5.10. <u>Профилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулёза</u> .....	33
6. <u>Организация лечения пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией</u> .....	33
7. <u>Химиопрофилактика туберкулёза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией</u> .....	34
<u>Приложение 1</u> .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
<u>Приложение 2</u> .....	39
<u>Приложение 3</u> .....	410

## 1. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

#### Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

#### Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

#### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций :

Сила	Описание
<b>А</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>В</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>С</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
<b>Д</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

#### Индикаторы доброкачественной практики (good practice points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

#### Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (А-Д), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики –good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций

## 2. Определения и аббревиатура

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека. ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы (преимущественно Т-хелперов), в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного.

АРВП – антиретровирусные препараты

АРВТ – антиретровирусная терапия - основной компонент лечения больных ВИЧ-инфекцией. Цель АРВТ – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, предотвращение развития СПИДа.

АТР – аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

ВК - врачебная комиссия.

Впервые выявленный пациент с туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (новый случай) – случай лечения пациента, который ранее не принимал противотуберкулёзные препараты в виде курса лечения туберкулёза или принимал их менее 1 месяца.

ВСВИС - воспалительный синдром восстановления иммунной системы, ассоциированный с туберкулёзом – первичная манифестация или прогрессирование туберкулёза в первые три месяца начала АРВТ (чаще в первый месяц), в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРВТ скрытую инфекцию.

ГКС – глюкокортикостероиды.

ИИ – ингибиторы интегразы.

ИП – ингибиторы протеазы.

Ко-инфекция (ТБ/ВИЧ) – наличие активного туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией.

Комбинированная противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия – этиотропная терапия ко-инфекции (ТБ/ВИЧ).

Лекарственная устойчивость - устойчивость МБТ к любому (-ым) противотуберкулёзному (-ым) препарату (-ам).

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ.

ЛТИ – латентная туберкулёзная инфекция.

МБТ – микобактерии туберкулёза.

МГМ – молекулярно-генетические методы.

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость – устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам.

Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулёзному препарату.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НТМБ – нетуберкулёзные микобактерии.

НЯ – нежелательное явление - любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, произошедшее с пациентом в период проводимой лекарственной терапии.

ОДМ – обязательный диагностический минимум.

Пациенты с высоким риском МЛУ ТБ – впервые выявленные из контактов с пациентами, страдающими МЛУ ТБ, случаи повторного лечения, пациенты из групп высокого риска.

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь.

Полирезистентность – устойчивость к двум и более противотуберкулёзным препаратам, но не к сочетанию изониазида и рифампицина.

После неэффективного курса химиотерапии – случай лечения ВИЧ-инфицированного пациента, предыдущий курс химиотерапии туберкулёза которого завершился исходом «неэффективный курс химиотерапии» или «перерегистрирован».



После прерывания курса химиотерапии – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотерапии».

ПТС – противотуберкулёзная служба.

ПТТ – противотуберкулёзная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Рецидив туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс химиотерапии был завершён эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулёза.

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Устойчивость к рифампицину – лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, определённая любым методом ТЛЧ.

ХП – химиопрофилактика.

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость - сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам.

IGRA-тесты – тесты высвобождения гамма-интерферона.

MAC – *Mycobacterium avium complex*.

### 3. Диагностика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Подход к диагностике туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц (взрослых и детей) существенным образом не отличается от такового у неинфицированных. Однако эффективность такого подхода у ЛЖВ может иметь ограничения по следующим причинам:

- клинические проявления, схожие с проявлениями туберкулёза, могут быть связаны и с другими вторичными заболеваниями, и, следовательно, менее специфичны для туберкулёза, чем у лиц с ВИЧ-негативным статусом.
- Иммунологические тесты (ТКП, тест с АТР) у ВИЧ-позитивных лиц (у взрослых и детей) при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у ВИЧ-негативных.
- ВИЧ-инфицированные лица значительно чаще, чем ВИЧ-негативные, могут иметь заболевания, обусловленные несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулёзную терапию.
- У ВИЧ-инфицированных лиц рентгенологические изменения в легких при туберкулёзе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию скиалогической картины специалистами лучевой диагностики.
- Туберкулёз, развивающийся у пациентов при значительной иммуносупрессии (уровень CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов.
- Большинство ВИЧ-инфицированных детей заражаются вирусом перинатально. Поэтому максимальная распространенность ВИЧ-инфекции среди детей приходится на младенцев и детей до 5 лет, которые составляют возрастную группу, где наиболее сложно выяснить причину острого или хронического заболевания лёгких, в том числе и туберкулёза.
- У ВИЧ-инфицированных детей чаще встречаются хронические или острые лёгочные заболевания, чем у ВИЧ-негативных.

Все впервые выявленные больные ВИЧ-инфекцией (взрослые и дети) должны быть обследованы на предмет исключения латентной туберкулёзной инфекции и активного туберкулёза. С другой стороны, всем больным туберкулёзом должно быть предложено тестирование на ВИЧ с проведением до- и послетестового консультирования.

Процесс диагностики туберкулёза включает несколько этапов.

1. Отбор лиц с клинико-рентгенологическими признаками, подозрительными на туберкулёз, осуществляется тремя способами:

- при проведении планового флюорографического обследования у взрослых, теста с АТР (или IGRA-тестов) и массовой туберкулинодиагностики у детей. Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с необходимостью проведения подросткам и взрослым флюорографического обследования, а детям – туберкулинодиагностики **2 раза в год**. Однако по мере снижения количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов (особенно когда количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) активное флюорографическое выявление туберкулёза органов дыхания теряет свою значимость. Манифестация и течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой. Для туберкулёза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. Также пропорционально степени иммунодефицита снижается чувствительность иммунологических тестов;

- по активному скринингу четырех клинических симптомов (приоритетное направление в выявлении туберкулёза у людей, живущих с ВИЧ): **кашель, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела**. Скрининг должен проводиться при каждом обращении пациента за медицинской помощью в любое медицинское учреждение. При отсутствии всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией маловероятно. В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование для выявления либо исключения активного туберкулёза;

- при обращении за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

<b>В</b>	<p>Обследование на туберкулёз у ЛЖВ, следует начинать с вопросов, касающихся четырех главных симптомов: <b>кашель в настоящее время, лихорадка более двух недель, потеря массы тела и потливость в ночное время</b>. У ВИЧ-инфицированных взрослых и детей с любым из перечисленных симптомов может иметь место активный туберкулёз. Их необходимо обследовать на туберкулёз и другие заболевания.</p>
----------	--

2. При обращении больного ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью с симптомами, подозрительными на туберкулёз, в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) проводят:

- общий анализ крови;  
 - исследование количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов и РНК ВИЧ (вирусной нагрузки ВИЧ);  
 - рентгенологическое исследование органов грудной клетки, включая (по показаниям) проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Компьютерная томография является необходимым методом обследования при любых сомнениях в интерпретации изменений на обзорной рентгенограмме, особенно у лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и уровне CD4<sup>+</sup>лимфоцитов ниже 200 кл/мкл.

- УЗИ органов брюшной полости;  
 - консультацию врача-инфекциониста для исключения вторичных заболеваний;  
 - 3-х кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом простой микроскопии, как минимум однократное исследование мокроты молекулярно-генетическими методами для детекции ДНК МБТ (для проведения молекулярно-генетического исследования при отсутствии необходимого лабораторного оборудования в учреждении ПМСП необходимо обеспечить транспортировку диагностического материала в специализированную лабораторию противотуберкулёзной службы);

- при подозрении на туберкулёз внелегочной локализации - исследование биологического материала (ликвора, пунктата, экссудата, отделяемого свищей, мочи и др.) из предполагаемого очага туберкулёза на КУМ методами микроскопии и молекулярно-генетическое исследование для детекции ДНК МБТ (при невозможности проведения молекулярно-генетического исследования в учреждении ПМСП необходимо обеспечить транспортировку диагностического материала в специализированную лабораторию противотуберкулёзной службы);
- консультацию врача-фтизиатра.

<b>В</b>	При дифференциальной диагностике туберкулёза и других заболеваний необходимо проводить <b>молекулярно-генетическое исследование</b> мокроты или иного диагностического материала для детекции ДНК МБТ.
----------	--

**Если диагноз не ясен, необходимо выполнить дополнительные методы исследования. Дополнительные методы исследования проводят в учреждениях ПМСП или специализированных диагностических отделениях противотуберкулёзных учреждений.**

- при подозрении на туберкулёз внелегочной локализации в учреждениях ПМСП проводится обследование, включающее следующие клинические исследования: лучевое (рентгенологическое, томографическое, МСКТ с контрастированием), ультразвуковое, магнитно-резонансное или специальное, (с учетом пораженного органа) инструментальное исследование; осмотр врачом-специалистом с учетом локализации предполагаемого очага туберкулёза;

- инвазивные методы диагностики выполняются с целью получения биоптата пораженной ткани для его комплексного исследования с обязательным проведением следующих исследований: цитологического, микробиологического, молекулярно-генетического, гистологического с проведением гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену;

- пробная противотуберкулёзная тест-терапия (*ex juvantibus*). При подозрении на туберкулёз и отсутствии достоверных маркёров специфического воспаления у больных ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии назначают терапию *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулёзных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина или рифабутина. Состояние должно быть расценено как «тяжелое» при наличии хотя бы одного из следующих четырех признаков: невозможность передвигаться без посторонней помощи, ЧД 30 в мин. и более, пульс 120 в мин. и более, лихорадка 39°C и выше. Тяжесть состояния у таких пациентов оправдывает назначение пробной противотуберкулёзной терапии до получения результатов всего комплекса диагностических мероприятий с поиском достоверных признаков туберкулёза и/или альтернативных заболеваний на фоне проводимого лечения.

В учреждениях ПМСП при невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при  $CD4^+ < 100$  клеток в мкл, тест-терапия туберкулёза назначается и проводится по решению врачебной комиссии (ВК) медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра.

Преобладание экссудативного компонента воспаления, практически полное отсутствие продуктивных реакций позволяет оценить результаты тестовой терапии не позднее 10-14 дня от ее начала, основываясь на динамике симптомов интоксикации, в первую очередь, по динамике снижения температуры тела. Начиная с первого дня тест-терапии, проводится ежедневная 3-х кратная термометрия тела, оценивается динамика общего состояния больного. В конце 2 недели проводится контрольная обзорная рентгенография органов грудной клетки. По совокупной оценке динамики клинических симптомов и сравнению результатов обследования в конце тест-терапии делается решением ВК заключение о наличии туберкулёза.

3. Обязательный диагностический минимум (ОДМ) обследования в учреждениях противотуберкулёзной службы (ПТС):

- лучевое рентгенологическое обследование: рентгенография органов грудной клетки цифровая или аналоговая, томографическое обследование (МСКТ спиральная компьютерная томография ОГК или линейные томограммы, необходимость и объём которых определяет рентгенолог с учетом рекомендаций фтизиатра). Проведение МСКТ ОГК особенно оправдано у больных с глубокой иммуносупрессией ( $CD4^+$ лимфоциты менее 100 клеток/мкл) при подозрении на туберкулёзный сепсис, а также при наличии диссеминации лёгочной ткани и внутригрудной лимфаденопатии (в том числе у детей);

- микроскопия (минимум из 2-х проб) и посев мокроты на твердые и/или жидкие питательные среды (из 2-х проб) для выявления микобактерий, молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация культуры, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам;

- при подозрении на туберкулёз внелегочной локализации микроскопия и посев иного диагностического материала (ликвора, экссудата, отделяемого из свища, асцитической жидкости, мочи, кала и др.) при каждом заборе до установления диагноза на твердые и/или жидкие питательные среды для выявления микобактерий, молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация культуры микобактерий, выросшей на питательных средах, определение чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам.

4. Дополнительное обследование в учреждениях противотуберкулёзной службы (ПТС):

- бронхоскопия с забором диагностического материала (биоптат, БАЛ) и его исследование: микроскопия и посев на твердые и/или жидкие питательные среды, молекулярно-генетическое исследование с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация культуры микобактерий, выросшей на питательных средах, определение чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам;

С	При подозрении на туберкулёз у больного ВИЧ-инфекцией посев мокроты или другого диагностического материала на <b>жидкие среды</b> настоятельно рекомендуется проводить из двух порций.
В	Исследование мокроты или другого диагностического материала <b>молекулярно-генетическими методами с определением лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину</b> настоятельно рекомендуется проводить как минимум однократно.

- консультация врача-инфекциониста для назначения или коррекции АРВТ в плановом порядке после получения результатов иммунного статуса и вирусной нагрузки;

- консультации других узких специалистов (психиатра, нарколога, ортопеда, окулиста и др.) по показаниям, исходя из имеющихся клинико-лабораторных данных;

- дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики по общим показаниям, исходя из имеющихся клинико-лабораторных данных.

### 3.1 Методы лабораторной диагностики

Являются методами этиологической диагностики. Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулёзных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя (микроскопия, посев и ПЦР как минимум из двух образцов мокроты, собранной до начала химиотерапии). Достаточным основанием для этиологического

подтверждения диагноза «туберкулёз» может быть выявление микобактерий туберкулёзного комплекса хотя бы в одном образце.

1.1 Классические микробиологические методы:

1.1.1 Метод окраски по Цилю-Нильсену (обязательно)

1.1.2 Люминесцентная микроскопия (в лабораториях при количестве исследований 30 и более в день).

1.1.3. Культивирование и идентификация *M. tuberculosis* с использованием как минимум двух разных по составу питательных сред.

1.2 Молекулярно-генетические методы (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

2. Дифференциация МБТ от НГМБ:

2.1. По особенностям роста культуры (скорость роста, пигментообразование) и биохимическим тестам (обязательно).

2.2. При культивировании на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию (микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нильсену и посев на кровяной агар), а затем принадлежность к микобактериям туберкулёзного комплекса подтверждается молекулярными методами.

2.3. Молекулярные (иммунохроматографический тест, генетические методы ПЦР IS6110, стриповая технология, протеомный масс-спектрометрический анализ).

3. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводится после выявления ЛУ/МЛУ при проведении ТЛЧ к препаратам основного ряда. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам может не проводиться.

3.1 Фенотипические методы – культивирование МБТ в присутствии противотуберкулёзных препаратов.

3.1.1 На плотных средах методом абсолютных концентраций по числу выросших колоний.

3.1.2 На плотных средах методом абсолютных концентраций с применением нитратредуктазного теста.

3.1.3. На жидких средах – ВАСТЕС MGIT 960 методом пропорций.

3.2. Молекулярно-генетические методы – выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам.

3.2.1 Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам основного ряда (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

3.2.2 Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам второго ряда (биочиповая, стриповая технологии).

### 3.2 Методы лучевой диагностики

Общие задачи лучевой диагностики туберкулёза легких на различных этапах обследования и лечения пациента.

- Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулёза.
- Определение клинической формы туберкулёза.
- Оценка активности и распространенности процесса.
- Мониторинг и контроль результатов лечения.

**Алгоритм лучевого обследования пациентов во время лечения:**

- Рентгенография органов грудной клетки цифровая или аналоговая 1 раз в 2 мес. во время интенсивной фазы лечения, 1 раз в 2 мес. – в фазе продолжения лечения по I, II, III режимам и 1 раз в 3 мес. по IV и V режимам. Внеочередная рентгенография грудной проводится при клинических проявлениях прогрессирования заболевания, а также в предоперационном периоде, в послеоперационном периоде на первые сутки и по необходимости.

- МСКТ органов грудной клетки для диагностики и уточнения характера изменений

проводится по показаниям, а также не менее чем за 2 недели до хирургического лечения торакального туберкулёза.

#### **4. Алгоритмы диагностики туберкулёза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией**

1. Алгоритм выявления и назначения химиопрофилактики туберкулёза среди людей, живущих с ВИЧ (приложение 1).
2. Алгоритм диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией с симптомами и/или изменениями на рентгенограмме, подозрительными на туберкулёз (приложение 2).
3. Алгоритм диагностики туберкулёза у тяжелых ВИЧ-инфицированных больных (приложение 3).

#### **5. Лечение пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией**

##### **5.1. Особенности лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией**

Лечение туберкулёза проводится врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, который назначает АРВТ и проводит её мониторинг, осуществляет консультативную помощь в диагностике и лечении других вторичных заболеваний.

Принципы лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у лиц без ВИЧ-инфекции. Однако с учетом особенностей течения заболевания на фоне иммуносупрессии к ним добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения этой сложной категории больных:

- совместное ведение больного фтизиатром и инфекционистом;
- своевременное назначение АРВТ;
- проведение профилактики других вторичных заболеваний в период лечения туберкулёза по показаниям;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других вторичных заболеваний.

Терапия больных сочетанной инфекцией включает в себя противотуберкулёзную терапию и АРВТ (назначение последней определяется количеством CD4<sup>+</sup>лимфоцитов на момент развития туберкулёза), лечение и профилактику вторичных и сопутствующих заболеваний.

При выборе терапии туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, важно оценивать:

- степень иммуносупрессии у больного;
- взаимодействие медикаментов, которые принимает больной (как антиретровирусных, так и противотуберкулёзных препаратов);
- вероятность возникновения, выявления и коррекцию нежелательных явлений;
- вероятность возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

##### **5.2. Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией (режимы химиотерапии)**

Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в максимально ранние сроки после установления диагноза. Эмпирическое назначение противотуберкулёзных препаратов при подозрении на туберкулёз у больных ВИЧ-инфекции оправдано в случае тяжелого состояния пациента.

Выбор режима основывается на данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулёза (регистрационная группа), результаты ТЛЧ в предыдущих случаях лечения, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулёзом. До получения результатов ТЛЧ важно правильно определить, относится ли пациент к группам высокого риска МЛУ ТБ.

**Группы высокого риска МЛУ ТБ:**

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ;
- больные туберкулёзом, ранее получившие 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулёза;
- больные с рецидивом туберкулёза и другие случаи повторного лечения, если ранее у них была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, а также с сохранением или появлением бактериовыделения на фоне контролируемого лечения по стандартным режимам химиотерапии;
- дети с остро прогрессирующими формами туберкулёза из контакта с больными, ранее получавшими два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулёза или умершими от туберкулёза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что удлинение сроков терапии туберкулёза более 6 месяцев у больных ВИЧ-инфекцией улучшает результаты лечения. Однако ряд исследований показывают, что пролонгированное лечение (до 8–9 месяцев) все же более предпочтительно у этой категории больных. И прежде всего это связано с уменьшением числа рецидивов по сравнению с краткосрочной шестимесячной химиотерапией. Окончательное решение по срокам продолжения ПТТ принимается ВК исходя из динамики течения туберкулёзного процесса у конкретного больного сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

Не рекомендовано у больных ВИЧ-инфекцией использование ПТП в интермиттирующем режиме, в том числе на фазе продолжения.

Режимы химиотерапии назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной устойчивости возбудителя: I - при лекарственной чувствительности, II - при монорезистентности к H или полирезистентности, III - при эмпирическом назначении противотуберкулёзной терапии, IV - при МЛУ, V - при ШЛУ.

**Режимы химиотерапии и комбинации противотуберкулёзных препаратов**

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
<b>I</b>	2-3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
<b>II</b>	3 Km/Am[Cm]Rb/RZ Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]	9 Rb/R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]
<b>III</b>	2-3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
<b>IV</b>	8 Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
<b>V</b>	8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd][E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

*Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Kt – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллинклавулановой кислотой, Imp – имипенемциклостатин, Mp – меропенем, Bq – бедаквилин*

Примечание.

\*при туберкулёзном поражении ЦНС, костно-суставном и генерализованном туберкулёзе (курс лечения должен быть не менее 12 месяцев).

**I режим химиотерапии** назначается больным туберкулёзом с лекарственной чувствительностью МБТ. При отсутствии бактериовыделения и сведений о ЛУ МБТ назначается **III режим**. Режимы включают 4 препарата первого (основного) ряда: изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол. Рифабутин назначается вместо рифампицина, если он предпочтителен с точки зрения взаимодействия с АРВТ.

В фазе продолжения терапии назначают три основных препарата с обязательным включением изониазида, рифабутина/рифампицина. Основной курс лечения должен составлять не менее 8-9 месяцев. У больных с туберкулёзным менингитом, менингоэнцефалитом, костно-суставным и генерализованным туберкулёзом длительность основного курса лечения, даже при сохранённой лекарственной чувствительности, должна составлять не менее 12 месяцев.

D	ЛЖВ с лекарственной чувствительностью возбудителя должны получать 8-9-месячный режим химиотерапии: интенсивная фаза – не менее 2-3 месяцев изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол; фаза продолжения лечения – 6 месяцев как минимум три препарата: изониазид, рифабутин/рифампицин, пиразинамид/этамбутол.
C	ЛЖВ с туберкулёзным менингоэнцефалитом и костно-суставным туберкулёзом должны получать 12-месячный режим химиотерапии.
D	ЛЖВ с генерализованным туберкулёзом (две локализации и более) должны получать 12-месячный режим химиотерапии.
C	Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулёзных препаратов в течение всего курса лечения. Назначение интермиттирующей химиотерапии не рекомендуется.

**II режим химиотерапии** назначают больным туберкулёзом с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* по крайней мере к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина, по данным теста лекарственной чувствительности на начало настоящего курса химиотерапии. Режим включает пять препаратов: рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон последнего поколения, аминогликозид (канамицин или амикацин) или капреомицин. Препараты, к которым имеется устойчивость микобактерий, больному не назначают, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из четырех, а в фазе продолжения - как минимум из трех препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. Основной курс лечения должен составлять не менее 12 месяцев.

D	II режим химиотерапии назначается только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального или 2-кратными результатами молекулярно-генетического методов (МГМ).
---	--

**IV или V режимы химиотерапии** назначают больным туберкулёзом при установленной множественной (МЛУ) или широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя. Подходы к терапии с таким видом лекарственной устойчивости практически не отличаются от таковых у больных без ВИЧ-инфекции.

Режимы химиотерапии для больных МЛУ и ШЛУ ТБ подробно описаны в «Федеральных клинических рекомендациях по туберкулёзу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя».

C	IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 наиболее эффективных препаратов.
C	IV режим химиотерапии обязательно должен включать аминогликозид или полипептид, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид.



С	Длительность химиотерапии по режиму лечения МЛУ-ТБ/ВИЧ должна составлять не менее 18 месяцев.
С	Длительность интенсивной фазы по МЛУ-ТБ/ВИЧ режиму должна составлять не менее 8 месяцев.

IV режим химиотерапии может быть назначен без лабораторного подтверждения (стандартный):

- если достоверно известно, что был контакт с больным туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (множественная устойчивость у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулёза;
- больным с рецидивом туберкулёза и в других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больным туберкулёзом в отсутствие клинического улучшения при проведении контролируемой химиотерапии по I/III режиму в течение 2 недель (при условии исключения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС)).

Коррекция стартового эмпирического режима (**III или IV режимы**) лечения проводится после получения теста на лекарственную чувствительность. Если на фоне противотуберкулёзного лечения в течение 1 месяца по эмпирическому режиму наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повторить тест на чувствительность ускоренным молекулярно-генетическим методом.

Дети с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ должны получать терапию, состоящую из комбинации четырех препаратов (изониазид, рифампицин/рифабутин, пиразинамид, этамбутол) в течение минимум 3 месяцев, затем - трехкомпонентную терапию (изониазид/рифампицин/рифабутин/этамбутол/пиразинамид) в течение как минимум 6 месяцев. В режиме противотуберкулёзной терапии настоятельно рекомендовано использовать препарат группы рифампицина (рифампицин/рифабутин) в течение всего курса лечения. Поэтому схема АРВТ у детей на период лечения туберкулёза должна быть скорректирована с учетом лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов с рифампицином или рифабутином.

#### Суточные дозы противотуберкулёзных препаратов основного ряда для детей

Препарат	Дозировка
Изониазид (H)	10 мг/кг (в пределах 7–15 мг/кг); максимальная доза 600 мг/день
Рифампицин (R)	15 мг/кг (в пределах 10–20 мг/кг); максимальная доза 600 мг/день
Пиразинамид (Z)	35 мг/кг (в пределах 30–40 мг/кг); максимальная доза 2000 мг/день
Этамбутол (E)	20 мг/кг (в пределах 20–25 мг/кг); максимальная доза 2000 мг/день

При выявлении резистентного туберкулёза или при высоком риске МЛУ-ТБ ВИЧ-инфицированным детям и подросткам резервные противотуберкулёзные препараты могут назначаться по жизненным показаниям независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка или его законного представителя.

Прогрессирование туберкулёзного процесса в первые 3 месяца АРВТ (чаще в первый месяц) может быть связано с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС).

Для дифференциальной диагностики ВСВИС и туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления микобактерий и лекарственной устойчивости.

### 5.3. Патогенетические методы лечения туберкулёза

Основные принципы назначения методов и средств патогенетической терапии при туберкулёзе на фоне ВИЧ-инфекции не отличаются от таковых у лиц без ВИЧ-инфекции. При этом существуют некоторые особенности:

- не рекомендуется применение иммуномодулирующих препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- применение глюкокортикоидных препаратов безопасно при краткосрочном применении, не вызывает дополнительной иммуносупрессии и прогрессирования ВИЧ-инфекции.

### 5.4. Хирургическое лечение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Экстренные и диагностические, а также плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулёза и его осложнений проводятся исходя из наличия показания также как и у больных с ВИЧ-негативным статусом вне зависимости от степени иммуносупрессии пациента, наличия или отсутствия АРВТ.

### 5.5. АРВТ у больных с ко-инфекцией

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулёза обуславливает особый подход к назначению, как противотуберкулёзной, так и антиретровирусной терапии. Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ/ТБ довольно сложно, поскольку больному необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4–6 противотуберкулёзных и 3–4 АРВТ), между которыми существуют лекарственные взаимодействия.

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Приоритетной задачей АРВТ, позволяющей добиться этих целей, является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 50 копий/мл через 6 месяцев). Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4<sup>+</sup>лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4<sup>+</sup>лимфоцитов в среднем на 50-100 клеток в мкл в год) и функциональной активности.

#### Характеристика схем АРВТ:

В настоящее время АРВТ проводится по схемам, так называемой, высокоактивной терапии. То есть пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов.

- **Предпочтительные схемы** - схемы с доказанной вирусологической эффективностью, благоприятной переносимостью, экономически обоснованные, назначаемые большинству пациентов.
- **Альтернативные схемы** - схемы с доказанной вирусологической эффективностью, хорошей переносимостью, назначаемые особым категориям пациентов или пациентам при наличии противопоказаний к использованию предпочтительных схем.
- **Приемлемые схемы** - схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

Основные принципы АРВТ у больных ко-инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулёз) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. Во всех случаях лечение начинают с противотуберкулёзной терапии. Сроки начала АРВТ зависят от исходного количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с низким числом CD4<sup>+</sup>лимфоцитов (<100 клеток/мкл) АРВТ присоединяют через 2-3 недели после начала противотуберкулёзной терапии (при хорошей переносимости противотуберкулёзных препаратов).

Задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых вторичных заболеваний и даже к смерти больного. При исходном количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов 100–500 клеток/мкл АРВТ присоединяют в течение первых 2 мес. после начала противотуберкулёзной терапии. При количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов > 500 клеток/мкл назначают противотуберкулёзную терапию, одновременно проводят контроль количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулёза количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов становится < 500 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у больных при количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов > 500 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией с целью профилактики рецидива туберкулёза.

#### Показания к назначению АРВТ у взрослых больных ВИЧ/ТБ

Количество CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов	Рекомендации
Менее 100 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2-3 нед.) присоединяют АРВТ.
От 100 до 500 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.).
Более 500 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулёза, одновременно проводят контроль количества CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулёза количество CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов становится < 500 клеток/мкл или имеет место прогрессирование туберкулёзного процесса. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией с целью профилактики рецидива туберкулёза.

Детям с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ АРВТ назначается вне зависимости от степени иммуносупрессии. Для пациентов с показателем CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, АРВТ должна быть начата в течение 2 недель после начала противотуберкулёзной терапии, у детей с большим количеством CD4-клеток - в течение 2-х месяцев. При начале АРВТ до развития туберкулёза, терапию следует продолжать.

<b>В</b>	Взрослым с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с количеством CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов менее 500 клеток/мкл АРВТ необходимо начинать в первые 2 месяца терапии.
<b>Д</b>	Взрослым с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с количеством CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов более 500 клеток/мкл АРВТ следует отложить до окончания курса лечения туберкулёза. Проводить мониторинг количества CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов 1 раз в 3 месяца. При снижении количества CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов менее 500 клеток/мкл рекомендовать АРВТ.
<b>В</b>	Детям и подросткам с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ АРВТ назначается вне зависимости от степени иммуносупрессии.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при туберкулёзном поражении ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Таким больным назначение АРВТ целесообразно отложить до стойкого купирования явлений отека головного мозга после начала противотуберкулёзной терапии. Было отмечено, что у таких пациентов при немедленно начатой АРВТ наблюдали больше тяжёлых побочных эффектов и клинического ухудшения по сравнению с началом АРВТ через 2 мес. после начала противотуберкулёзного лечения.

<b>С</b>	Больным ВИЧ-инфекцией с туберкулёзным поражением ЦНС рекомендовано отложить АРВТ до стойкого купирования явлений отека головного мозга.
----------	---

Помимо показаний для начала АРВТ и сроков её назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом серьёзной проблемой является выбор оптимальной схемы АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулёзными препаратами.

При назначении рифамицинов (рифампицин и рифабутин) вместе с АРВТ необходимо обращать внимание на влияние назначаемых препаратов на ферменты системы цитохрома Р450. Так, рифамицины индуцируют активность ферментов системы цитохрома Р450 (в первую очередь, изофермента СYP<sub>3</sub>A<sub>4</sub>), которые осуществляют метаболизм таких препаратов как ингибиторы протеазы и, в меньшей степени, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), что приводит к снижению сывороточных концентрации этих АРВП. Индукция рифампицином фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы вызывает снижение концентрации препаратов из группы ингибиторов интегразы ВИЧ (ралтегравир, долутегравир). В свою очередь, ННИОТ, ингибиторы протеазы (ИП) и ингибиторы интегразы (ИИ) через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифампицина. Лекарственные взаимодействия могут привести к снижению эффективности АРВП и повышению риска гепатотоксических реакций.

Препараты группы рифамицина различаются по своей активности индуцировать систему цитохрома Р450:

- рифампицин – более активен;
- рифабутин – менее активен.

При этом рифабутин обладает сопоставимой активностью с рифампицином по воздействию на *M. tuberculosis*, поэтому введение его в режим лечения больного ВИЧ-инфекцией является предпочтительным перед рифампицином. В таблице представлены рекомендации по назначению рифампицина и рифабутина с различными антиретровирусными препаратами.

#### Взаимодействие рифампицина, рифабутина, рифапентина и антиретровирусных препаратов.

Препарат	Коррекция режима дозирования		
	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rb)	Рифапентин (Rpt)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Невирапин (NVP)	R – не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.	Не рекомендуется.
Этравирин (ETR)	R – не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю.	Rpt – не используется
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю.	Не рекомендуется.

	кг и более		
Рилпивирин (RPV)	R – не используется	Rb – не используется	Rpt – не используется
<b>Ингибиторы протеазы (ИП)</b>			
Атазанавир (ATV)	R – не используется	ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.	Не рекомендуется.
Индинавир (IDV)	R – не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день	Не рекомендуется.
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	R – не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.	Не рекомендуется.
Нелфинавир (NFV)	R – не используется	NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день	Не рекомендуется.
Саквинавир (Инвираза, SQV)	R – не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавириом	Не рекомендуется.
Фосампренавир (FPV)	R – не используется	FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день.	Не рекомендуется.
Схемы ингибиторов протеазы с усилением ритонавиром	R – не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.	Не рекомендуется.
<b>Ингибиторы интегразы</b>			
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL- 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов	Не рекомендуется в режимах ежедневного приема Rpt. В режимах химиопрофилактики ТБ стандартные дозы обоих препаратов
Долутегравир (DTG)	R – в стандартной дозе; DTG - 50 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов	Не рекомендуется.
<b>Ингибиторы присоединения/слияния</b>			
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов В сочетании с ингибитором СУР3А4 (например, ИП/r): MVC – 150 мг 2 раза в сутки	Не рекомендуется.
Энфувиртид (ENF)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов	Нет данных о применении

Рекомендации по выбору АРВИ для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулёзом:

**Предпочтительная схема:** зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) при использовании рифабутина (А). При использовании рифампицина дозу эфавиренза увеличивают до 800 мг/сут., при массе тела пациента >60 кг (С).

При использовании сочетаний ZDV+3ТС, ABC+3ТС и TDF+FTC для удобства пациентов и повышения приверженности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов – ZDV/3ТС (0,3г+0,15 г) 2 раза в сут, ABC/3ТС (0,6 г + 0,3 г) 1 раз в сут., TDF/FTC (0,3г + 0,2г) 1 раз в сут.

#### **Альтернативные схемы:**

- 3 НИОТ (зидовудин+ламивудин+абакавир) в стандартных дозах при исходном уровне РНК ВИЧ <100.000 копий/мл (В). Предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/ламивудин/абакавир – 1 табл. х 2 раза в сут). У больных с уровнем РНК ВИЧ >100.000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (зидовудин+ламивудин+эфавиренз) (А).

- 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+невирапин 0,2 г (1 табл.) 1 раз в сут. в течение 14 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сут. (невирапин следует назначать женщинам при количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам – <400 клеток/мкл) (С). В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов.

- Тенофовир (зидовудин)+ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир (0,4 г х 2 раза/сутки) или долутегравир (0,05 г х 1 раз/сутки) в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутин и 0,8 г (2 табл. ралтегравира) или 0,05 г (долутегравир) х 2 раза в сут. при использовании рифампицина (В).

- У пациентов с предшествующим опытом АРВТ: 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирок 0,3 г 2 раза в сут. при использовании в схеме ПТТ рифабутин и 0,6 г 2 раза в сутки при использовании рифампицина (С).

У больных туберкулёзом с исходно низким количеством CD4<sup>+</sup>лимфоцитов(<100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ+ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно (в течение 6 мес.) (С).

При использовании в схеме АРВТ эфавиренза, ралтегравира, долутегравира или маравирока целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (5 мг/кг) (В).

При назначении в составе АРВТ ИП ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сут.) (А). Не рекомендуется одновременный приём рифампицина и ИП ВИЧ, усиленных или не усиленных стандартной дозой ритонавира.

При необходимости применения в составе схемы ПТТ препарата рифампицин и отсутствия возможности использования других вариантов схемы АРВТ (включающих 3НИОТ, ННИОТ, ингибитор интегразы или антагонист рецепторов ССR5), в качестве приемлемого режима АРВТ пациенту может быть назначена схема АРВТ, включающая 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир в двойной суточной дозе (800/200 мг 2 раза/сутки) или лопинавир/ритонавир в стандартной суточной дозе (400/100 мг 2 раза/сутки) с добавлением ритонавира в дозе 300 мг 2 раза/сутки (С).

При переключении с режима на основе рифампицина на рифабутин или на режим, не содержащий рифампицин, необходимо отложить не менее чем 2 недели начало АРВТ, так чтобы эффект от рифампицина не влиял на активность АРВТ.

Если необходимо в схеме противотуберкулёзной терапии оставить рифампицин (например, для парентерального введения), увеличивают дозу эфавиренза до 800 мг/сут., при массе тела пациента >60 кг, ралтегравира до 800 мг 2 раза/сут., долутегравира до 50 мг 2 раза/сут. (вне зависимости от массы тела), а препарата маравирок до 600 мг 2 раза в сут. (А).

А	<b>Предпочтительная схема АРВТ у больных туберкулёзом:</b> зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках).
В	<b>Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулёзом при исходном уровне РНК ВИЧ &lt;100.000 копий/мл:</b> 3 НИОТ (зидовудин+ламивудин+абакавир) в стандартных дозах.
В	<b>Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулёзом:</b> тенофовир (зидовудин)+ламивудин (в стандартных дозах)+ралтегравир в стандартных дозах (0,4 г – 1 табл.) при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 0,8 г (2 табл.) 2 раза в сут. при использовании рифампицина.
С	<b>Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулёзом:</b> 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+невирапин 0,2 г (1 табл.) 1 раз в сут. в течение 14 дней, далее по 0,2 г 2 раза в сут. (невирапин следует назначать женщинам при количестве CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам – <400 клеток/мкл).
С	<b>Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулёзом:</b> тенофовир (абакавир)+ламивудин (в стандартных дозах)+долутегравир в стандартных дозах (0,05 г – 1 табл.) 1 раз в сут. при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутина и 0,05 г (1 табл.) 2 раза в сут. при использовании рифампицина.
С	<b>Альтернативная схема АРВТ у больных с предшествующим опытом АРВТ:</b> 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирок 0,3 г 2 раза в сут. при использовании в схеме ПТТ рифабутина и 0,6 г 2 раза в сутки при использовании рифампицина.
А	При назначении в составе АРВТ ИП ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сут.).
В	При использовании в схеме АРВТ эфавиренза, ралтегравира или маравирока целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300–450 мг в сут).
С	При использовании рифампицина дозу эфавиренза увеличивают до 800 мг/сут., при массе тела пациента >60 кг.
С	У больных туберкулёзом с исходно низким количеством CD4 <sup>+</sup> лимфоцитов(<100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ+ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно (в течение 6 мес).
С	<b>Приемлемая схема АРВТ.</b> 2НИОТ + лопинавир/ритонавир (800/200 мг или 400/400 мг 2 раза в сутки) при необходимости использования в схеме противотуберкулёзной терапии рифампицина и отсутствии альтернативных вариантов схемы АРВТ

### Предпочтительные схемы АРВТ у детей с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ

Рекомендуемые схемы лечения для детей и подростков, начинающих АРВТ на фоне лечения туберкулёза		
Возраст до 3-х лет	2 НИОТ+NVP* или 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)	
Возраст старше 3-х лет	2 НИОТ+EFV или 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)	
Рекомендуемые схемы лечения для детей, начинающих лечение туберкулёза на фоне АРВТ		
2 НИОТ+EFV или NVP	возраст до 3-х лет	продолжать NVP* или 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)**
	возраст старше 3-х лет	если ребенок получает EFV – продолжать,

		если ребенок получает NVP – заменить на EFV или 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)** 2 НИОТ+LPV/г
2 НИОТ+LPV/г	возраст до 3-х лет	3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)** или заменить на NVP*или продолжить LPV/г с увеличением дозы RTV***
	возраст старше 3-х лет	если схема с ННИОТ была эффективной или ранее не получал: заменить на EFV**** или 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)** или продолжить LPV/г с увеличением дозы RTV***
		если схема с ННИОТ ранее была неэффективной: 3 НИОТ (AZT+3ТС+ABC)** или продолжить LPV/г с увеличением дозы RTV***

\*) увеличение дозы препарата до 200 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела;

\*\*) рекомендуется только на время лечения туберкулёза, после отмены рифампицина возобновление АРВТ с ННИОТ или ИП согласно возрасту;

\*\*\*) увеличить дозу RTV до соотношения с LPV/г 1:1 для создания в плазме крови терапевтической концентрации препарата;

\*\*\*\*) замена на EFV предпочтительна и его приём может быть продолжен после отмены рифампицина.

### 5.6. Мониторинг эффективности противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии

В связи с особенностями патогенеза (экссудативный тип воспаления, отсутствие выраженного гранулематозного барьера) туберкулёза на фоне иммунодефицита, ответ на проводимую противотуберкулёзную терапию у больных ВИЧ-инфекцией развивается быстрее, чем у лиц без иммуносупрессии. На начальных этапах лечения наиболее ранним симптомом является регрессия симптомов интоксикации, в первую очередь нормализация температуры.

5.7.1. Лучевое рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма ОГК и томографическое обследование МСКТ) проводить в период интенсивной фазы лечения 1 раз в 2 месяца, в фазу продолжения - 1 раз в 3 месяца. Внеочередное обследование проводить по клиническим показаниям.

5.7.2. У больных с туберкулёзом органов дыхания, получающих лечение по I, II, III режиму лечения исследование мокроты проводить в интенсивную фазу ежемесячно, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца. Исследовать 2 образца. 1-й образец: микроскопия из осадка (люминесцентная, LED-микроскопия или окраска по Цилю-Нильсену), посев на плотные и жидкие среды (из одного образца); 2-й образец: микроскопия из осадка. По завершению лечения культуральное исследование (на плотные/жидкие среды) проводить не менее чем из 2-х образцов. Использовать молекулярно-генетические методы для контроля за лечением не рекомендуется.

5.7.3 У больных с туберкулёзом органов дыхания, получающих лечение по IV и V режиму лечения исследование мокроты проводить в интенсивную фазу ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца. Исследовать 2 образца. 1-й образец: микроскопия из осадка (люминесцентная или LED-микроскопия или по Цилю-Нильсену), посев на плотные/жидкие среды (из одного образца); 2-й образец: микроскопия из осадка. По завершению лечения культуральное исследование (на плотные/жидкие среды) проводить не менее чем из 2-х образцов, а после завершения



химиотерапии каждые полгода в течение 3-х лет. Использовать МГМ для контроля за лечением не рекомендуется.

**Д** При контроле за лечением туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией посев одной порции мокроты на **жидкие среды** настоятельно рекомендуется

5.7.4. У больных с внелегочным туберкулёзом эффективность лечения рекомендовано оценивать по клинической картине и данным инструментального обследования. Инвазивные методики для контроля за лечением применять не рекомендуется.

5.7.5. При начале АРВТ исследование количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови проводить до начала, через месяц лечения, в дальнейшем 1 раз в 3 месяца.

5.7.6. Для пациентов длительно получающих АРВТ, исследование количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови проводить 1 раз в 3 месяца.

### 5.7. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов

Перед началом лечения традиционно проводится сбор анамнеза и осмотр больного, целью которого является оценка исходного состояния пациента и поиск заболеваний и состояний, которые могут способствовать появлению побочных реакций на проводимую терапию. К их числу относятся сахарный диабет, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания печени, нарушения функции щитовидной железы, психические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость, беременность, лактация и другие.

Предупреждение побочных реакций должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно инструктирован о возможных побочных реакциях, вызываемых назначенными ему препаратами.

Большинство побочных реакций легко распознаются. Обычно больной сам заявляет об ощущаемых им неблагоприятных симптомах. Тем не менее, очень важно систематически опрашивать больных, поскольку часть пациентов склонны умалчивать даже о тяжелых побочных эффектах. Другие больные преувеличивают одни из побочных реакций, забывая рассказать о других.

Лабораторное обследование и при необходимости консультации других специалистов позволяют своевременно выявить и устранить побочные реакции. Ниже приведены рекомендации по минимальной частоте выполнения обязательных лабораторных исследований:

- клинические анализы крови и мочи, проводятся в интенсивной фазе лечения туберкулёза не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 2 месяца;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения туберкулёза не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 2 месяца;
- определение клиренса креатинина сыворотки крови ежемесячно;
- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных противотуберкулёзных препаратов;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протинамида и/или ПАСК;
- уровень мочевой кислоты ежемесячно при назначении пиразинамида;
- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении аминогликозидов и капреомицина;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно при назначении фторхинолонов, бедаквилаина, особенно при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ;
- перед назначением абакавира для снижения риска развития реакции гиперчувствительности рекомендовано проведение исследования крови на наличие HLA-B\*5701

аллели. Назначение абакавира категорически противопоказано при положительном результате теста.

В случае возникновения нежелательных явлений (любые отклонения от нормы в состоянии больного) проводится внеплановое обследование с целью уточнения их связи с проводимой терапией.

Противотуберкулёзные и аниретровирусные препараты часто имеют перекрестный профиль токсичности. Ниже в таблице представлены наиболее частые нежелательные явления (НЯ), возникающие при применении комбинированной ПТТ и АРВТ, с указанием препаратов способных вызвать эти побочные реакции.

**Основные нежелательные явления, возникающие при применении ПТТ и АРВТ**

<b>Нежелательное явление</b>	<b>Противотуберкулёзные препараты, способные вызвать реакции</b>	<b>Аниретровирусные препараты, способные вызвать реакции</b>
Гепатотоксические реакции	пиразинамид>рифампицин>изониазид>протионамид	ННИОТ >ИП/г>ралтегравир>НИОТ
Токсическая анемия	ПАСК (редко)	зидовудин>фосфазид
Токсическая гранулоцитопения	фторхинолоны> изониазид > ПАСК>рифампицин (редко)	зидовудин>ставудин (часто)
Нефротоксичность	аминогликозиды>капреомицин	индинавир>тенофовир>атазанавир
Ототоксичность	аминогликозиды>капреомицин	
Желудочная диспепсия	ПАСК>протионамид>изониазид=рифампицин = пиразинамид	НИОТ (зидовудин, ставудин, диданозин>фосфазид).
Кишечная диспепсия	ПАСК>рифампицин >фторхинолоны	ИП/ритонавир (лопинвир/ритонавир>саквинавир/ритонавир, фосампренвир/ритонавир>>дарунавир/ритонавир>атазанавир/ ритонавир>атазанавир)
Периферическая полиневропатия	изониазид>фторхинолоны>аминогликозиды	ставудин>диданозин
Гипотиреоз	протионамид, ПАСК >протионамид+ПАСК	-
Нейротоксические реакции	цикloserин> изониазид >фторхинолоны	эфавиренз
Кардиотоксические реакции (удлинение интервала QT)	Фторхинолоны, бедаквилин	ИП/ритонавир
Аллергическая реакция	любой препарат, но чаще: аминогликозиды>рифампицин	абакавир (реакция гиперчувствительности), НИОТ (невирапин>эфавиренз>этравирин)

При лечении ВИЧ-инфекции принято использовать 4 степени токсичности реакций, развившихся в период терапии:

- 1 степень – легкая
- 2 степень – средняя
- 3 степень – тяжелая
- 4 степень – угрожающая жизни

### Градация токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией по клиническим симптомам

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ЦНС	Полная бодрость и включение	Нарушения концентрации или памяти	Легкая спутанность сознания или сон < 50% бодрствования	Дезориентация в течение > 50% времени бодрствования	Кома и/или судороги
Периферическая полиневропатия	Отсутствует	Постоянный легкий дискомфорт, не требующий терапии	Постоянный умеренный дискомфорт, не сопровождающийся выпадением глубоких сухожильных рефлексов	Постоянный сильный дискомфорт устойчивый к НПВП, сопровождающийся выпадением имевшихся ранее глубоких сухожильных рефлексов	Инвалидизирующий дискомфорт, не реагирующий на применение наркотических анальгетиков
Лихорадка, связанная с препаратом	Отсутствует	<38°C	38°C-40°C	>40°C	Лихорадка с гипотонией
Озноб	Отсутствует	Легкой-средней тяжести	Выраженный	Потрясающий озноб < 2 час	Потрясающий озноб > 2 час
Кожные реакции	Без изменений	Эритема	Сухое шелушение, везикулы, зуд	Влажное шелушение, язвочки	Эксфолиативный дерматит, некроз, требующий хирургии
Аллергические реакции	Без изменений	Отек	Бронхоспазм без необходимости в парентеральной терапии	Бронхоспазм, необходимость в парентеральной терапии	Анафилаксия
Афтозный стоматит	Отсутствует	Не влияет на повседневную активность	Значительно нарушает речь и прием пищи	Невозможность принимать пищу, похудание	Невозможность пить, требует в/в введения жидкости
Тошнота и рвота	Без изменений	Тошнота	Транзиторная рвота	Рвота, требующая терапии	Неукротимая рвота
Диарея	Без изменений	Транзиторная < 2 дней	Транзиторная > 2 дней	Непереносимая, требующая терапии	Кровянистый стул, обезвоживание
Запор	Без изменений	Легкий	Средней тяжести, требует терапии	Вздутие живота	Вздутие живота и рвота

### Градация токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией по лабораторным показателям

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Общий анализ крови</b>					
Гемоглобин (г/л)	≥ 9.5	8.0-9.4	7.0-7.9	6.5-6.9	< 6.5
Лейкоциты (1000/мм <sup>3</sup> )	≥ 3.0	2.0-3.0	1.5-2.0	1.0-1.5	< 0.5
Нейтрофилы(1000/мм <sup>3</sup> )	> 1.5	1.0-1.5	0.75-0.99	0.5-0.74	< 25
Тромбоциты(1000/мм <sup>3</sup> )	≥ 100	75-99	50-74	25-49	<25
<b>Биохимические показатели крови</b>					
Билирубин	< 1.1 x ВГН*	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.5 x ВГН	2.5-5 x ВГН	> 5 x ВГН
АЛТ, АСТ	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
Щелочная фосфатаза	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
Амилаза	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.0 x ВГН	2.0-5 x ВГН	> 5 x ВГН или клиника панкреатита
Креатинин сыворотки	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	> 1.5-3.0 x ВГН	3.1-6.0 x ВГН	> 6.0 x ВГН
<b>Общий анализ мочи</b>					
Протеинурия (г/сутки)	0.-0.25	0.25-1.0	1.1-2.5	≥ 2.5	Нефротический синдром
Гематурия	без изменений	Микрогематурия	Макрогематурия	Макрогематурия + сгустки	Обструктивная нефропатия

\*ВГН – верхняя граница нормы

### 5.8. Коррекция неблагоприятных побочных реакций

При развитии непереносимости какого-либо из противотуберкулёзных или антиретровирусных препаратов схему лечения изменяют в соответствии со спектром побочных явлений.

Рекомендованная лечебная тактика при развитии нежелательных явлений (НЯ):

- Если препарат, вызвавший НЯ известен, то при 1-2 ст. токсичности необходима коррекция состояния посредством симптоматической терапии без отмены/замены препарата, при ее неудаче и усилении токсичности – замена/отмена препарата.
- Если препарат, вызвавший НЯ известен, то при 3-4 ст. токсичности производится его отмена/замена с сохранением основной схемы лечения.
- Если выявить препарат, вызвавший НЯ затруднительно, то при 3-4 ст. токсичности отменяется вся схема лечения с последующим ее возобновлением после коррекции состояния. Коррекцию целесообразно начинать с ПТТ, так как отмена АРВТ ведет к значительно более быстрому развитию резистентности ВИЧ, чем резистентности МБТ.
- Важно проводить коррекцию НЯ с применением симптоматических средств без отмены препарата и/или схемы терапии.

При развитии непереносимости одного из антиретровирусных препаратов не рекомендуется снижать его дозу или отменять, оставляя двухкомпонентную схему терапии. При неэффективности симптоматической терапии целесообразно заменить препарат, вызвавший НЯ, на другой, с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений. При необходимости (3-4 степень токсичности НЯ), во избежание селекции устойчивых штаммов вируса, лучше временно прервать прием всех препаратов.

Коррекция неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулёзные лекарственные препараты подробно описана в «Федеральных клинических рекомендациях по туберкулёзу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя».

### 5.9. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулёзом

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулёзом – развитие или прогрессирование туберкулёза в первые три месяца начала/возобновления АРВТ (чаще в первый месяц), в основе которых лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРВТ скрытую инфекцию.

Туберкулёз, как проявление ВСВИС, может протекать в виде усиления воспалительной реакции на проводимую противотуберкулёзную терапию, и в этом случае он называется **парадоксальным** синдромом, связанным с туберкулёзом. Если же восстановление иммунитета выявляет туберкулёз ранее не диагностированный, то его называют **выявляющим** синдромом, связанным с туберкулёзом. Варианты развития ВСВИС представлены в таблице.

**Варианты развития ВСВИС, ассоциированного с туберкулёзом.**

Вариант ВСВИС	Проявления	Лечебная тактика
Прогрессирование имеющейся локализации туберкулёзного процесса.	Усиление симптомов интоксикации, отрицательная рентгенологическая динамика.	Продолжить ПТТ в прежнем режиме, при возможности перевод пациента на парентеральный прием ПТП При лихорадке до 38,0 курс

Появление новой локализации туберкулёза.	Например, вовлечение в процесс перикарда, периферических, мезентериальных лимфатических узлов, мозговых оболочек и т.д.	НПВС в течение 10-14 дней; При лихорадке выше 38,0 - курс глюкокортикостероидов (преднизолон 0,5 мг/кг в течение 10-14 дней).
Появление другого вторичного заболевания у больного туберкулёзом.	Появление клинических симптомов вторичного заболевания (пневмоцистной пневмонии, церебрального токсоплазмоза, манифестной ЦМВИ, и т.д.).	Диагностика и лечение вторичного заболевания.
Диагностика туберкулёза у ранее не болевшего пациента.	Появление клинических и рентгенологических признаков туберкулёза.	Лечение туберкулёза по режиму в зависимости от ТЛЧ или риска МЛУ МБТ.

Факторами риска развития ВСВИС являются низкий уровень CD4<sup>+</sup>лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка ВИЧ в крови в начале антиретровирусной терапии, а также раннее начало АРВТ относительно старта противотуберкулёзного лечения.

Не рекомендуется задержка начала АРВТ у больных ко-инфекцией в связи с опасениями относительно развития ВСВИС.

Признаками туберкулёз-ассоциированного ВСВИС являются высокая температура, одышка, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, внутригрудная и/или мезентериальная лимфаденопатия. Рентгенологически выявляется отрицательная динамика в виде появления и/или нарастания диссеминации, увеличения внутригрудных лимфатических узлов, появления плеврального выпота и др.

**Критерии парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулёзом, у больных ВИЧ-инфекцией:**

1. Туберкулёз диагностирован перед началом АРВТ.
2. Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом АРВТ (уменьшение общих и/или локальных симптомов туберкулёза).
3. Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 месяцев от начала, возобновления или смены режима АРВТ вследствие неудачи лечения.
4. Клинические критерии (обязательно присутствие по крайней мере одного большого или двух малых критериев).

**Большие критерии ВСВИС:**

характеризуются: появлением новых или прогрессированием уже имеющихся проявлений туберкулёза любой локализации, подтвержденным с помощью лабораторно-инструментальных методов:

- появление/нарастание воспалительных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки;
- появление/нарастание размеров лимфатических узлов брюшной полости, поражения селезенки, выявленное при УЗИ/КТ;
- нарастание уровня воспаления в спинномозговой, плевральной жидкости при туберкулёзе соответствующих локализаций;
- появление/прогрессирование локального туберкулёзного поражения тканей (инструментальное подтверждение).

**Малые критерии ВСВИС:**

- появление новых или ухудшение имеющихся общих симптомов туберкулёза (лихорадки, ночной потливости);
- появление новых или ухудшение имеющихся респираторных симптомов туберкулёза (кашля, одышки); появление новых или ухудшение имеющихся абдоминальных симптомов, связанных с перитонитом, гепатомегалией, спленомегалией, внутрибрюшной лимфаденопатией.

5. Обязательное исключение альтернативных состояний и заболеваний: неудача лечения туберкулёза; плохая приверженность к лечению туберкулёза; другие вторичные заболевания; нежелательные реакции лекарственных препаратов.

**Критерии для выявляющего ВСВИС, связанного с туберкулёзом:**

1. На момент начала АРВТ пациент не получал лечения по поводу туберкулёза.
2. В первые три месяца АРВТ диагностирован активный туберкулёз любой локализации.

**Лечение ВСВИС, ассоциированного с туберкулёзом.**

Развитие ВСВИС является проявлением эффективности АРВТ, так как практически всегда сопровождается выраженным подавлением репликации ВИЧ и ростом количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов.

В случае развития ВСВИС необходимо непрерывное продолжение как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии. В случае тяжелых симптомов может потребоваться дополнительная противовоспалительная терапия:

- при умеренно-выраженном воспалительном компоненте назначаются нестероидные противовоспалительные препараты на срок не менее 7-10 дней;
- при выраженном воспалительном компоненте назначаются глюкокортикостероиды коротким курсом (доза 0,5 мг/кг/сутки по преднизолону в таблетках на 10-14 дней).

Клинические проявления ВСВИС необходимо дифференцировать с истинным прогрессированием туберкулёза вследствие, например, неадекватной этиотропной терапии из-за отсутствия сведений о ЛУ МБТ.

### Дифференциально-диагностические критерии ВСВИС и прогрессирования туберкулёза

Критерий	ВСВИС	Истинное прогрессирование ТБ
Клинические	Четкая связь ухудшения состояния с началом АРВТ у пациента из группы риска по ВСВИС; яркая манифестация ухудшения состояния: фебрильная лихорадка, периферическая лимфаденопатия, серозиты, появление новой локализации ТБ	Нет связи с началом АРВТ; прогрессирование процесса клинически малозаметно, чаще выявляется при рентгенологическом обследовании
Рентгенологические	Значительное увеличение объема милиарной диссеминации; развитие плеврита, перикардита; значительное увеличение ВГЛУ; появление нового фокуса воспаления в легочной ткани	Увеличение имеющегося объема поражения (инфильтрации, появления дополнительных очаговых теней, появления, или увеличение деструктивных изменений)
Иммунологические и вирусологические	Развивается на фоне глубокой ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии (чаще CD4 менее 100 клеток/мкл) и высоком уровне ВН (чаще более 1 млн. копий/мл); На фоне АРВТ в течение 1-3 месяцев выраженная вирусологическая (в большей степени) и иммунологическая эффективность	Нет связи прогрессирования ТБ процесса и исходных иммунологических и вирусологических данных; на фоне АРВТ более характерна замедленная динамика прироста CD4-клеток и снижения ВН (ввиду истинного прогрессирования ТБ процесса)
Эффект от ГКС-терапии	Стойкий быстрый положительный	Период кратковременного «мнимого благополучия» сменяется ухудшением



### 5.10. Профилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулёза

Больным с количеством CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 200 клеток/мкл показано проведение профилактики пневмоцистоза и токсоплазмоза. Для этих целей назначают триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол) в дозе 960 мг 3 раза в неделю или 480 мг ежедневно до периода, когда количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов не превысит 200 клеток/мкл.

Пациентам с количеством CD4<sup>+</sup>лимфоцитов <100 клеток/мкл следует определять содержание ДНК ЦМВ в клетках крови или в плазме. При отсутствии клинических проявлений активной или манифестной ЦМВ-инфекции и обнаружении ДНК ЦМВ >1 Ig копий в 10<sup>5</sup> лейкоцитах периферической крови или при обнаружении в плазме показано назначение валганцикловира в профилактической дозе (900 мг/сутки) в течение не менее 1 месяца. Профилактику ЦМВ-инфекции прекращают при получении отрицательного результата исследования крови/плазмы на ДНК ЦМВ.

## 6. Организация лечения пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией

После установления диагноза ВИЧ-инфекции с целью профилактики и раннего выявления туберкулёза диспансерное наблюдение за пациентом проводит врач-инфекционист территориальной службы по профилактике и борьбе со СПИДом. Если на амбулаторном приеме в территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом у больного выявлены симптомы туберкулёза, с целью ограничения контакта с остальными пациентами его направляют в кабинет диагностики и лечения туберкулёза больных с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулёзный диспансер (Кабинет ВИЧ-инфекции).

Кабинет противотуберкулёзной помощи больным ВИЧ-инфекцией организуют для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи больным туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулёз. Кабинет ВИЧ-инфекции является структурным подразделением противотуберкулёзного (фтизиатрического) диспансера (туберкулёзной больницы). При организации кабинета диагностики и лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией на базе ПТД важно соблюдение административных мер инфекционного контроля во избежание контакта больных ВИЧ-инфекцией с бактериовыделителями.

Госпитализацию больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулёз осуществляют в боксированные палаты инфекционного стационара или специализированные диагностические отделения противотуберкулёзного стационара. После подтверждения диагноза активного туберкулёза, согласно правилам формирования эпидемиологических потоков, больного переводят в зависимости от наличия бактериовыделения по мазку мокроты и ТЛЧ в профильные отделения или палаты туберкулёзной больницы.

Отделение для больных ВИЧ-инфекцией представляет собой структурное подразделение противотуберкулёзного (фтизиатрического) диспансера (туберкулёзной больницы), которое организовано с соблюдением соответствующих санитарных правил и норм. При этом пользование пациентами отделений ВИЧ-инфекции общими помещениями предусматривается с соблюдением условий предупреждения пересечения эпидемически-опасных по туберкулёзу потоков больных.

Показаниями для стационарного лечения больных ко-инфекцией являются:

- наличие бактериовыделения;
- количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов на момент начала лечения туберкулёза менее 350 кл/мкл;
- генерализованные формы туберкулёза (2 и более различных локализаций);
- сочетание активного туберкулёза с другими, требующими лечения, вторичными и оппортунистическими заболеваниями;
- необходимость начала АРВТ, независимо от фазы лечения туберкулёза;
- развитие ВСВИС;

- хронические заболевания печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), требующие индивидуализации лечебной тактики по поводу туберкулёза;
- развитие нежелательных явлений 3-4 степени токсичности при приеме АРВТ и ПТП.

При диспансерном наблюдении мониторинг обследования, визиты к врачу и посещение туберкулёзного очага врачом, медицинской сестрой и эпидемиологом проводятся также как и у лиц с ВИЧ-негативным статусом. Диагноз туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией устанавливается ВК медицинской организации, оказывающей помощь больным туберкулёзом. После установления диагноза активного туберкулёза диспансерное наблюдение за пациентом осуществляется в двух учреждениях: противотуберкулёжном диспансере и территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. В случае впервые выявленного туберкулёза пациент наблюдается в 1А группе диспансерного учета (ДУ), при рецидиве – в 1Б группе ДУ. После эффективного основного курса лечения туберкулёза (в течение двух лет) пациент переводится в группу клинически излеченного туберкулёза (III группа ДУ) и снимается с учета не ранее чем через 3 года наблюдения в этой группе (вне зависимости от объема остаточных изменений в легких). Если в течение двух лет в период основного курса лечения не удается добиться излечения специфического процесса (при хронизации туберкулёза) пациент переводится во 2А или 2Б группу ДУ.

## 7. Химиопрофилактика туберкулёза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией

Химиопрофилактика туберкулёза (ХП) – предупреждение развития активного туберкулёза с помощью противотуберкулёзных препаратов.

Целью ХП туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Термин «латентная туберкулезная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным.

Целью химиопрофилактики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития туберкулёза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ). Термин «латентная туберкулёзная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулёза при отсутствии признаков активности туберкулёзного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным. Латентная туберкулёзная инфекция выявляется на оценке иммунологических тестов, характеризующих ответ гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение специфического антигена *in vivo* или *in vitro* (проба Манту, Диаскинтест, тесты высвобождения гамма-интерферона (IGRA-тесты)). У больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом (при количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 200 клеток/мкл), туберкулинодиагностика для выявления ЛТИ, ввиду пассивной анергии, оказывается несостоятельной. У таких пациентов более эффективной заменой кожных проб являются IGRA-тесты, результаты которых в меньшей степени зависят от степени иммуносупрессии, обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении *M. Tuberculosis* и являются тестами однократного визита (исследование крови *in vitro*).

### Организация химиопрофилактики туберкулеза

При постановке на диспансерный учет в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом врач-инфекционист определяет принадлежность пациента к группе риска по туберкулезу (в обязательном порядке выясняет наличие контактов с больными туберкулезом и проводит активный опрос о наличии клинических симптомов, характерных для туберкулеза: лихорадка, кашель, снижения массы тела, ночной потливости). Эти вопросы врач-инфекционист,

врач-фтизиатр, а также врач любой другой специальности в обязательном порядке должны задать не только на первичном приеме, но и далее при каждой консультации.

Кроме того, при постановке на диспансерный учет и далее регулярно с частотой 1 раз в 6 месяцев всем пациентам должно быть проведено цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

При выявлении контакта с больным туберкулезом, клинических симптомов или изменений на рентгенограмме, подозрительных на туберкулез, проводится консультация врача-фтизиатра и обследование, направленное на исключение активного туберкулеза (приказ МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 г.).

#### **Группы больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулёза**

- лица, ранее перенесшие туберкулез (до инфицирования ВИЧ), в том числе спонтанно излеченный;
- лица из контакта с источниками туберкулезной инфекции, в т.ч. лица из очагов смерти от туберкулеза;
- лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН в течение 3 лет после освобождения (если они не получали ХП ранее);
- лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

Консультирование больного врачом-фтизиатром проводится в кабинете скринингового обследования на туберкулез в поликлинике по месту жительства или Центре СПИД.

При отсутствии признаков активного туберкулеза (клинических и рентгенологических) врач-инфекционист или врач-фтизиатр в территориальном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом определяет показания для проведения ХП. Не следует направлять пациентов для проведения ХП в противотуберкулезные учреждения (если в них нет возможности полностью разделить потоки пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с туберкулезом) ввиду высокого риска заражения, в т.ч. повторного, с развитием заболевания.

Назначение режима химиопрофилактики проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению Врачебной комиссии после получения письменного информированного согласия пациента.

#### **Показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией**

1. снижение количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее;
2. положительные внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты IGRA вне зависимости от выраженности иммунодефицита;
3. принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты.

К группам больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза относятся:

- лица, ранее перенесшие туберкулез (до инфицирования ВИЧ), в том числе спонтанно излеченный;
- лица из контакта с источниками туберкулезной инфекции, в т.ч. лица из очагов смерти от туберкулеза;
- лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН в течение 3 лет после освобождения (если они не получали ХП ранее);
- лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

<b>А</b>	<p><b>ХП туберкулёза показана людям, живущим с ВИЧ при:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• иммунодефиците (уровень CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 350 клеток/мкл) вне зависимости от реакции на пробу Манту, диаскинтест, результатов IGRA-тестов;</li> <li>• положительной реакции на пробу Манту/диаскинтест/IGRA-тестов вне зависимости от выраженности иммунодефицита;</li> <li>• принадлежности к группам высокого риска развития туберкулёза вне зависимости от выраженности иммунодефицита и реакции на кожные пробы.</li> </ul>
----------	--

Беременность не является противопоказанием для проведения химиопрофилактики.

Больному, уже состоящему на учете в Центре СПИД, но не получавшему ХП ранее, ее назначают при наличии показаний.

Для повышения приверженности пациентов к ХП врачу-инфекционисту или врачу-фтизиатру необходимо провести грамотное консультирование о важности профилактического лечения, длительности его проведения и характеру нежелательных явлений, которые могут появиться в ходе лечения.

В процессе консультирования больному следует разъяснить, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть, насколько важно довести курс лечения до конца. Кроме того, пациенту следует объяснить, что ему необходимо обратиться в медицинское учреждение при появлении следующих симптомов: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, моча темного цвета, светлый стул или желтуха. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удастся, то прием препарата следует немедленно прекратить.

Пациенту выдают препараты для профилактического лечения в соответствии с графиком визитов для получения АРВТ. Необходимо наличие обратной связи с пациентом (в течение первого месяца химиопрофилактики не реже 1 раза в 10-14 дней, далее – не реже 1 раза в месяц) для своевременной оценки развития нежелательных явлений, связанных с принимаемыми препаратами, и приверженности терапии.

### **Противопоказание к проведению химиопрофилактики туберкулеза**

Химиопрофилактика туберкулеза противопоказана при наличии признаков активного туберкулеза.

#### **Химиопрофилактику туберкулеза следует проводить с осторожностью при:**

1. хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по шкале Чайлд-Пью);
2. хронической болезни почек 4-5 стадии (для схем с рифампицином);
3. заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом.

При хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) вопрос назначения химиопрофилактики и схемы терапии решает консилиум врачей в составе : фтизиатр, гепатолог, инфекционист.

При почечной недостаточности 4-5 стадии противопоказаны рифампицин, рифабутин и рифапентин.

При заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом противопоказан изониазид.

#### **Режимы химиопрофилактики туберкулеза**

Больному ВИЧ-инфекцией может быть назначен один из режимов химиопрофилактики туберкулеза, сопоставимых по эффективности и безопасности:

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) – 6 месяцев,

2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5 мг/кг) - 3-4 месяца;

3. изониазид 900 мг и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела более 50 кг) один раз в неделю в течение трех месяцев. Рекомендуемые дозы лекарственных средств для третьего режима ХП: изониазид: 15 мг/кг; рифапентин (по массе тела): 10,0–14,0 кг = 300 мг; 14,1–25,0 кг = 450 мг; 25,1–32,0 кг = 600 мг; 32,1–49,9 кг = 750 мг;  $\geq 50,0$  кг = 900 мг. Пациент делает 12 визитов к врачу (один раз в неделю). Режим ХП, включающий изониазид и рифапентин, должен проводиться под непосредственным наблюдением медицинского персонала (контролируемая ХП). Препарат рифапентин в составе схемы ХП туберкулеза можно использовать только у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВТ, поскольку назначение рифапентина противопоказано при терапии ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Для пациентов, инфицированных ВИЧ, контактировавших с больными туберкулезом с известной (документированной) устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду, рифампицину (МЛУ) возможно назначение индивидуального профилактического лечения противотуберкулезными препаратами резервного ряда сроком не менее 3-х месяцев. ХП препаратами резерва должна назначаться фтизиатром, наблюдающего пациента по контакту, по согласованию с региональным координатором по проблемам сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза и проводиться под непосредственным наблюдением.

При противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифапентина альтернативными схемами лечения являются:

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + пиразинамид (25 мг/кг) - 3-4 месяца.

2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + этамбутол (15 мг/кг) - 3-4 месяца

Приоритетным является назначение комбинированных противотуберкулезных препаратов.

Длительность ХП должна быть увеличена, если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулёзной инфекции на период существования очага или находится в местах лишения свободы, где проведение химиопрофилактики изониазидом предпочтительно проводить в течение 36 месяцев (в связи с высоким уровнем заболеваемости и возможным риском контакта с больным туберкулезом).

При проведении ХП туберкулеза необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 месяц после начала ХП и далее 1 раз в 3 месяца при монотерапии изониазидом, и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первое исследование биохимического анализа крови следует провести через 2 недели после начала химиопрофилактики и в дальнейшем ежемесячно.

Беременным не рекомендованы комбинированные режимы лечения, только монотерапия изониазидом.

Основным критерием эффективности ХП является отсутствие случаев развития активного туберкулёза у лиц, получивших ХП, в течение 2-х последующих лет.

Если через 1 год после проведения профилактического курса количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл следует ежегодно повторять ХП независимо от проведения антиретровирусной терапии вплоть до повышения CD4 выше уровня 350 в мкл.

Алгоритм назначения ХП туберкулеза представлен в Приложении 1.

### **Химиопрофилактика туберкулеза и антиретровирусная терапия**

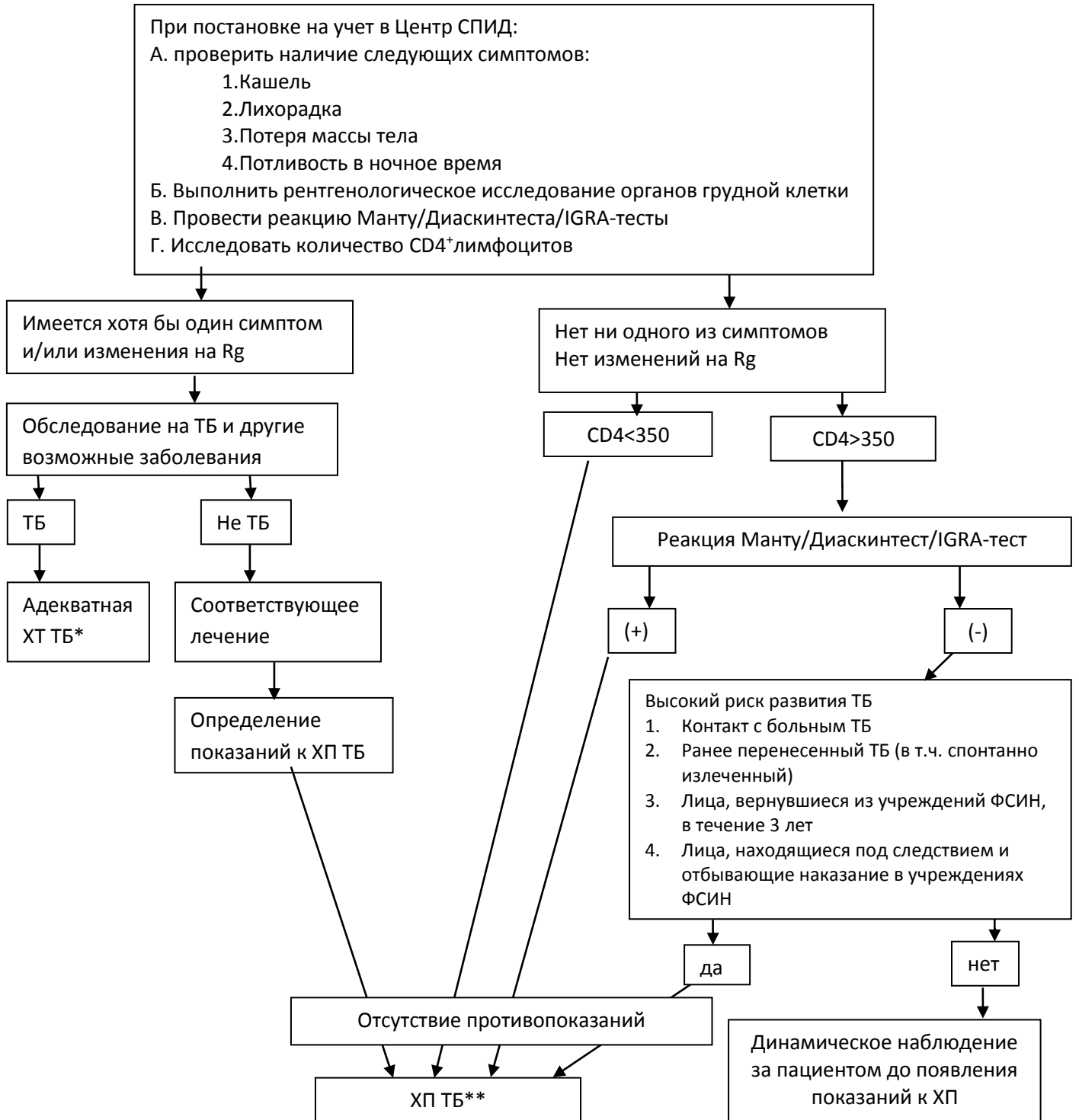
При показаниях к назначению АРВТ и ХП у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4<sup>+</sup>лимфоцитов менее 100 клеток/мкл с целью профилактики развития синдрома восстановления иммунной системы первоначально назначается химиопрофилактика туберкулеза, а через 5-7 дней присоединяется антиретровирусная терапия.

При назначении препаратов из группы рифампицинов вместе с АРВТ необходимо обращать внимание на их взаимодействие с антиретровирусными препаратами. Схема лекарственных взаимодействий представлена в Приложении 2.

Ответственность за организацию ХП ТБ пациентам с ВИЧ-инфекцией возлагается на регионального координатора по проблемам сочетанной туберкулез/ВИЧ инфекции.

Министерствам и департаментам здравоохранения субъектов РФ рекомендуется издать внутренние нормативные документы по организации и проведению ХП туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией с указанием ответственных лиц, в составе представителей головных противотуберкулезных учреждений регионов и Центров по профилактике и борьбе со СПИД.

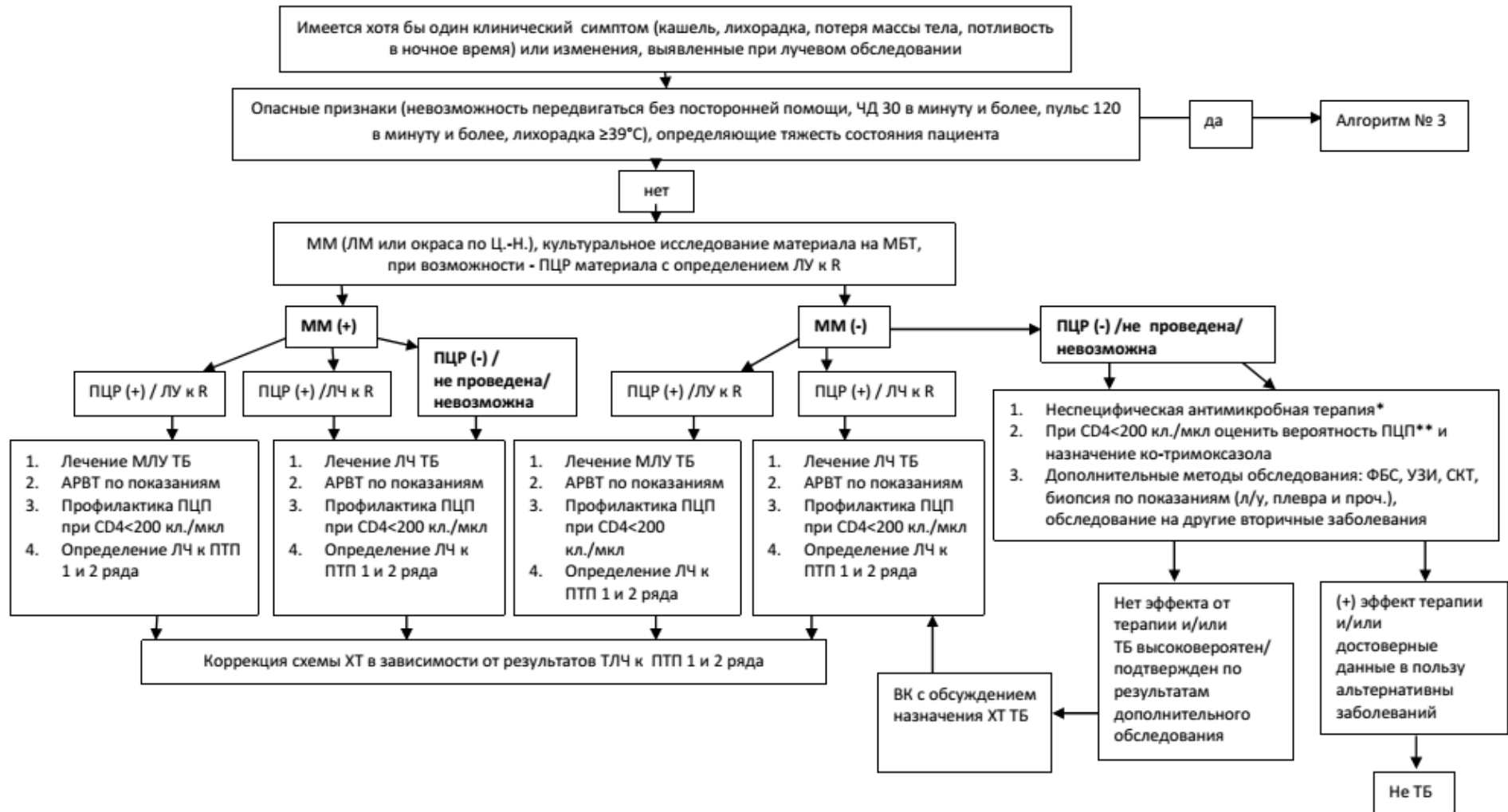
## Приложение 1. Алгоритм выявления и назначения химиопрофилактики туберкулёза среди людей, живущих с ВИЧ



\*ХТ ТБ – химиотерапия туберкулёза

\*\*ХП ТБ – химиопрофилактика туберкулёза

Приложение 2. Алгоритм диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией с симптомами и/или изменениями на рентгенограмме, подозрительными на туберкулёз



\*антимикробная терапия не должна включать фторхинолоны и аминогликозиды

\*\*ПЦП – пневмоцистная пневмония



### Приложение 3. Алгоритм диагностики туберкулёза у тяжелых ВИЧ-инфицированных больных

