



Общероссийская общественная организация

**«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФТИЗИАТРОВ»**

**Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению туберкулеза у
больных ВИЧ-инфекцией**

Москва - 2014

"Согласовано"

Главный внештатный специалист
фтизиатр Минздрава России,
профессор, д.м.н.

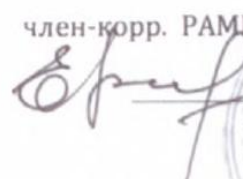
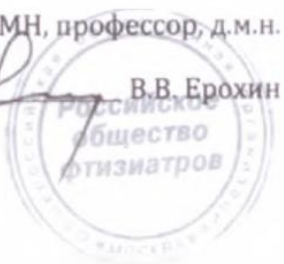
 И.А. Васильева

"Утверждаю"

Президент РОФ

Директор ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН,

член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.

 В.В. Ерохин


Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

"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 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически.
- A16 Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически.
- A17 Туберкулез нервной системы
- A18 Туберкулез других органов
- A19 Милиарный туберкулез

Коллектив авторов

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

Оглавление

| | |
|--|----|
| 1. Методология..... | 7 |
| 2. Определения и аббревиатура | 9 |
| 3. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией..... | 10 |
| 3.1 Методы лабораторной диагностики..... | 13 |
| 3.2 Методы лучевой диагностики..... | 14 |
| 4. Алгоритмы выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией | 14 |
| 5. Лечение пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией | 14 |
| 5.1. Особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией..... | 14 |
| 5.2. Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией (режимы химиотерапии)..... | 15 |
| 5.3. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией | 18 |
| 5.4. АРВТ у больных с ко-инфекцией..... | 18 |
| 5.5. Мониторинг эффективности противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии | 24 |
| 5.6. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов..... | 25 |
| 5.7. Коррекция неблагоприятных побочных реакций..... | 29 |
| 5.8. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулезом..... | 29 |
| 5.9. Профилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулеза | 33 |
| 6. Организация лечения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией | 33 |
| Приложение 1 | 35 |
| Приложение 2 | 36 |
| Приложение 3 | 37 |

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 Кохрановскую 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 | Не аналитические 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 ее 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 |
|----------|--|
| A | 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 | 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+ |
| C | 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++ |
| D | 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 (A-D), 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.

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

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 туберкулезом – первичная манифестация или прогрессирование туберкулеза в первые три месяца начала АРВТ (чаще в первый месяц), в основе которых 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 туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией.

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

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

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ.

МБТ - микобактерии туберкулеза.

МГМ - молекулярно-генетические методы

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

Монорезистентность – устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

НТМБ – нетуберкулезные 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 социально дезадаптированных групп высокого риска.

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь.

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

После неэффективного курса химиотерапии – случай лечения ВИЧ-инфицированного пациента, предыдущий курс химиотерапии туберкулеза 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 - противотуберкулезная служба.

ПТТ – противотуберкулезная 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.

СКТ – спиральная компьютерная томография.

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

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

МАС - *Mycobacterium avium complex*

3. Диагностика туберкулеза 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 лёгких, могут быть связаны и с другими вторичными заболеваниями, и, следовательно, менее специфичны для туберкулеза, чем у лиц с ВИЧ-негативным статусом.

- Туберкулиновые кожные пробы 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 лёгких, обусловленные несколькими причинами, что может маскировать ответ на противотуберкулезную терапию.

- У ВИЧ-инфицированных лиц рентгенологические изменения в легких при туберкулезе могут быть схожими с другими вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что затрудняет интерпретацию скиалогической картины специалистами лучевой диагностики.

- Туберкулез, 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 туберкулеза.

- У ВИЧ-инфицированных детей чаще встречаются другие хронические или острые лёгочные заболевания, чем у ВИЧ-негативных.

Все впервые выявленные больные ВИЧ-инфекцией (взрослые и дети) должны быть обследованы на предмет исключения активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Аналогичным образом всем больным туберкулезом должно быть предложено тестирование на ВИЧ с проведением до- и послетестового консультирования.

Процесс диагностики включает несколько этапов.

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

- активно (при проведении планового флюорографического обследования у взрослых и массовой туберкулинодиагностике у детей). Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с показанием проведения подросткам и взрослым флюорографического обследования, а детям - туберкулинодиагностики **2 раза в год**. Однако по мере снижения количества CD4⁺лимфоцитов (особенно когда количество CD4⁺лимфоцитов менее

200 клеток/мкл) активное флюорографическое выявление туберкулёза органов дыхания теряет свою значимость. Это связано с тем, что 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 туберкулиновая чувствительность;

- 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 активного туберкулёза, либо другого заболевания;

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

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

2. При обращении больного ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) проводят:

- общий анализ крови;
- исследование количества CD4+лимфоцитов и РНК ВИЧ (вирусной нагрузки ВИЧ);
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки, включая (по показаниям) проведение спиральной компьютерной томографии (СКТ);

- 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 необходимо обеспечить транспортировку диагностического материала в специализированную лабораторию противотуберкулезной службы);

- при подозрении на туберкулез внелегочной локализации - исследование биологического материала (ликвора, пунктата, экссудата, отделяемого свищей, мочи и др.) из предполагаемого очага туберкулеза на кислотоустойчивые микобактерии методами микроскопии и молекулярно-генетическое исследование для детекции ДНК МБТ (для проведения молекулярно-генетического исследования необходимо обеспечить транспортировку диагностического материала в специализированную лабораторию противотуберкулезной службы);

- консультацию врача-фтизиатра.

| | |
|----------|--|
| В | При дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование 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 противотуберкулезных учреждений.

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

- 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 противотуберкулезная тест-терапия (*ex juvantibus*). При подозрении на туберкулез и отсутствии достоверных маркеров специфического воспаления у больных ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии назначают терапию *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулезных 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° С и выше. Тяжесть состояния у таких пациентов оправдывает назначение пробной противотуберкулезной терапии, не дожидаясь выполнения всего комплекса диагностических мероприятий с поиском достоверных признаков туберкулеза и/или альтернативных заболеваний на фоне проводимого лечения.

После получения всех результатов обследования пациента следует представлять на врачебную комиссию (ВК) для окончательного суждения о диагнозе и лечебной тактике.

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

- лучевое рентгенологическое обследование: рентгенография грудной клетки цифровая или аналоговая, томографическое обследование (спиральная компьютерная томография ОГК или линейные томограммы, необходимость и объём которых определяет рентгенолог с учетом рекомендаций фтизиатра). Проведение СКТ ОГК особенно оправдано у больных с глубокой иммуносупрессией (CD4+лимфоциты менее 100 клеток/мкл) с подозрением на туберкулезный сепсис (при отсутствии изменений на рентгенограмме), 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 туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

- при подозрении на туберкулез внелегочной локализации микроскопия и посев иного диагностического материала (ликвора, экссудата, отделяемого из свища, асцитической жидкости, мочи 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 микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

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

- бронхоскопия с забором диагностического материала (биоптат, БАЛ) и его исследование: микроскопия и посев на твердые и/или жидкие питательные среды, молекулярно-генетическое с определением лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, идентификация

культуры микобактерий, выросшей на питательных средах, определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам;

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

- 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 (например, УЗИ, ЭХО-КГ, СКТ/МРТ позвоночника, головного мозга и т.д.) 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 противотуберкулезных 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 «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного 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 (плотных - обязательно, жидких – настоятельно рекомендуется).

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

2. Дифференциация МБТ от НТМБ.

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 туберкулезного 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. В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды молекулярно-генетическими методами, исследование лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводятся 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 противотуберкулезных 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).

3.2.3. Определение лекарственной чувствительности НТМБ.

3.2 Методы лучевой диагностики

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

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

Алгоритм лучевого обследования пациентов во время лечения:

- Рентгенография 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.

- Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки для диагностики и уточнения характера изменений проводится по показаниям, а также не менее чем за 2 недели до хирургического лечения торакального туберкулеза.

4. Алгоритмы выявления и диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией

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

5. Лечение пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

5.1. Особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

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

К основным принципам лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией 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⁺ 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, выявление 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 туберкулеза (регистрационная группа), результаты ТЛЧ в предыдущих случаях лечения, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом. 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 туберкулеза; |
| – | больные с рецидивом туберкулеза и другие случая 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 туберкулеза из контакта с больными, ранее получавшими два и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза или умершими от туберкулеза при отсутствии результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя. |

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что удлинение сроков терапии туберкулеза 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.

Не рекомендовано у больных ВИЧ-инфекцией использование приёма 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 |
| | | |

| | | |
|-----|---|--|
| I | 3 H Rb/R Z E | 6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z] |
| II | 3 Km /Am [Cm] Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto] | 9 Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto] |
| III | 3 H Rb/R Z E | 6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z] |
| IV | 8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq**] | 10-18Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx] |
| V | 8CmMfxZCs/TrdPAS Lzd[Bq**] [E] [Pto/Eto][AmxImp Mp] | 12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto][AmxIm Mp] |

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

Примечания.

*при туберкулёзном менингоэнцефалите, костно-суставном туберкулёзе и генерализованном туберкулёзе (поражение трех локализаций и более).

***Bq* назначается на 6 месяцев.

I режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с лекарственной чувствительностью МБТ. При эмпирической терапии (до получения ТЛЧ МБТ) назначается **III режим**. Режимы включают 4 препарата первого (основного) ряда: изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол. При распространённом и полиорганном туберкулёзе в интенсивной фазе к режиму может быть присоединен аминогликозид. 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, рифампицина или рифабутина. Основной курс лечения должен составлять не менее 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 9-месячный режим химиотерапии: интенсивная фаза – не менее 3 месяцев изониазид, рифампицин или рифабутин, пиразинамид, этамбутол; фаза продолжения лечения – 6 месяцев как минимум три препарата: изониазид, рифабутин/рифампицин, этамбутол/пиразинамид. |
| C | ЛЖВ с туберкулёзным менингоэнцефалитом и костно-суставным туберкулезом должны получать 12-месячный режим химиотерапии. |
| D | ЛЖВ с генерализованным туберкулезом (три 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 туберкулезом 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 назначаются, 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 туберкулезом 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. Ввиду лекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и кларитромицином, применение последнего для лечения ШЛУ ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, не рекомендуется.

Режимы химиотерапии для больных МЛУ и ШЛУ ТБ подробно описаны в «Федеральных клинических рекомендациях по туберкулезу 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. |
| C | Длительность химиотерапии по режиму лечения МЛУ-ТБ/ВИЧ должна составлять не менее 18 месяцев. |
| C | 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 туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (множественная устойчивость у вероятного источника заражения должна быть документирована);
- больным туберкулезом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину;
- больным туберкулезом в отсутствие клинического улучшения при проведении контролируемой химиотерапии по III режиму в течение 3 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 противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по эмпирическому режиму без применения АРВТ 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 противотуберкулезной терапии настоятельно рекомендовано использовать препарат группы рифампицина (рифампицин/рифабутин) в течение всего курса лечения. Поэтому схема АРВТ у детей на период лечения туберкулеза должна быть скорректирована с учетом лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов с рифампицином или рифабутином.

Суточные дозы противотуберкулезных 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 туберкулеза или при высоком риске МЛУ-ТБ ВИЧ-инфицированным детям и подросткам резервные противотуберкулезные 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 множественной лекарственной устойчивостью возбудителя необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления микобактерий и лекарственной устойчивости.

5.3. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

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

5.4. 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 АРВП), 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. Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4+лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4+лимфоцитов в среднем на 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 туберкулез) практически не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. Во всех случаях лечение начинают с противотуберкулезной терапии. Сроки начала АРВТ зависят от исходного количества CD4⁺лимфоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4⁺лимфоцитов (<100 клеток/мкл) АРВТ присоединяют через 2-3 недели после начала противотуберкулезной терапии (при хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов). Задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых вторичных заболеваний и даже к смерти больного. При исходном количестве CD4⁺лимфоцитов 100–350 клеток/мкл АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес. после начала противотуберкулезной терапии). При количестве CD4⁺ лимфоцитов >350 клеток/мкл назначают противотуберкулезную терапию, одновременно проводят контроль количества CD4⁺лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4⁺лимфоцитов становится <350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у больных при количестве CD4⁺лимфоцитов >350 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4⁺лимфоцитов >500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза.

Показания к назначению АРВТ у взрослых больных ВИЧ/ТБ

| Количество CD4 ⁺ лимфоцитов | Рекомендации |
|--|---|
| Менее 100 клеток/мкл | Начинают лечение туберкулеза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2-3 нед.) присоединяют АРВТ. |
| От 100 до 350 клеток/мкл | Начинают лечение туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4 ⁺ -лимфоцитов до значений < 100 клеток/мкл во время лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно |
| Более 350 клеток/мкл | Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4 ⁺ -клеток. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 ⁺ -клеток становится < 350 клеток/мкл. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4 ⁺ лимфоцитов > 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза. |

Детям с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ АРВТ назначается вне зависимости от степени иммуносупрессии. Для пациентов с показателем CD4⁺лимфоцитов менее 50 клеток/мкл, АРВТ должна быть начата в течение 2 недель после начала противотуберкулезной терапии, у детей с большим количеством CD4⁺-клеток - в течение 2-х месяцев. При начале АРВТ до развития туберкулеза, терапию следует продолжать.

| | |
|---|--|
| В | Взрослым и подросткам с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл АРВТ необходимо начинать в первые 2 месяца терапии. |
| Д | Взрослым и подросткам с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл АРВТ следует отложить до окончания курса лечения туберкулеза. Проводить мониторинг количества CD4+лимфоцитов 1 раз в 3 месяца. При снижении количества CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл рекомендовать АРВТ. |
| В | Детям с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ АРВТ назначается вне зависимости от степени иммуносупрессии. |

Лечение активного туберкулёза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что таким больным показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулёза и отложить АРВТ хотя бы на 2 нед. Если противотуберкулёзные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них существует высокий риск развития ВСВИС и тяжёлых побочных реакций на комбинированную терапию.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при развитии туберкулёзного менингита/менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Таким больным назначение АРВТ целесообразно отложить хотя бы на 2 мес. 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. При этом раннее назначение АРВТ не улучшило показатели выживаемости среди больных туберкулёзным менингоэнцефалитом.

| | |
|---|--|
| С | Больным ВИЧ-инфекцией с туберкулёзным менингоэнцефалитом рекомендовано отложить АРВТ минимум на 2 месяца от начала противотуберкулёзной терапии. |
|---|--|

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 СYP₃A₄), которые осуществляют метаболизм таких препаратов как ингибиторы протеазы и, в меньшей степени, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), что приводит к снижению сывороточных концентраций этих АРВП. Индукция рифампицином фермента уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы вызывает снижение концентрации препарата ингибитора интегразы (RAL). 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 цитохромаР450:

- 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 и антиретровирусных препаратов.

| Препарат | Коррекция режима дозирования | |
|--|--|--|
| | Рифампицин | Рифабутин |
| Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) | 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. |
| 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. |
| Эфавиренз (EFV) | R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более | EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю. |
| Рилпивирин (RPV) | R – не используется | Rb – не используется |
| Ингибиторы протеазы (ИП) | | |
| Атазанавир (ATV) | R – не используется | ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг раз в день. |
| Индинавир (IDV) | R – не используется | IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. раз в день |
| Лопинавир/Ритонавир (LPV/r) | R – не используется | LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг раз в день. |
| Нелфинавир (NFV) | R – не используется | NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. раз в день |
| Саквинавир (Инвираза, SQV) | R – не используется | Не рекомендуется без усиления ритонавириом |
| Фосампренавир (FPV) | R – не используется | FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. раз в день. |
| Схемы ингибиторов протеазы с усилением ритонавиром | R – не используется | ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг раз в день. |
| Ингибиторы интегразы | | |
| Ралтегравир (RAL) | R – в стандартной дозе; RAL- 800 мг 2 раза в сутки | Стандартные дозы обоих препаратов |
| Ингибиторы присоединения/слияния | | |
| 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 |
| Энфувиртид (ENF) | Стандартные дозы обоих препаратов | Стандартные дозы обоих препаратов |

Рекомендации по выбору АРВП для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом:

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. x 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⁺ 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 в стандартных дозах при использовании в схеме противотуберкулёзной терапии рифабутин и 0,8 г (2 табл.) 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 маравирик 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⁺-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 или маравирока целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300–450 мг в сут) **(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 CCR5), 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. (вне зависимости от массы тела), а препарата маравирик до 600 мг 2 раза в сут. **(А)**.

А

Предпочтительная схема АРВТ у больных туберкулёзом: зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках).

| | |
|---|---|
| В | Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулезом при исходном уровне РНК ВИЧ <100.000 копий/мл: 3 НИОТ (зидовудин+ламивудин+абакавир) в стандартных дозах. |
| В | Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулезом: тенофовир (зидовудин)+ламивудин (в стандартных дозах)+ралтегравир в стандартных дозах (0,4 г – 1 табл.) при использовании в схеме противотуберкулезной терапии рифабутин и 0,8 г (2 табл.) 2 раза в сут при использовании рифампицина. |
| С | Альтернативная схема АРВТ у больных туберкулезом: 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 ⁺ лимфоцитов <250 клеток/мкл и мужчинам –<400 клеток/мкл). |
| С | Альтернативная схема АРВТ у больных с предшествующим опытом АРВТ: 2 НИОТ (зидовудин+ламивудин в стандартных дозах)+энфувиртид 90 мкг 2 раза в сутки подкожно или маравирока 0,3 г 2 раза в сут. при использовании в схеме ПТТ рифабутин 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 туберкулезом с исходно низким количеством CD4 ⁺ 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 | Приемлемая схема АРВТ. 2НИОТ + лопинавир/ритонавир (800/200 мг или 400/400 мг 2 раза в сутки) при необходимости использования в схеме противотуберкулезной 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 туберкулеза | | |
| Возраст до 3-х лет | 2 НИОТ+NVP* или 3 НИОТ (AZT+3TC+ABC) | |
| Возраст старше 3-х лет | 2 НИОТ+EFV или 3 НИОТ (AZT+3TC+ABC) | |
| Рекомендуемые схемы лечения для детей, начинающих лечение туберкулеза на фоне АРВТ | | |
| 2 НИОТ+EFV или NVP | возраст до 3-х лет | продолжать NVP* или 3 НИОТ (AZT+3TC+ABC)** |
| | возраст старше 3-х лет | если ребенок получает EFV – продолжать, если ребенок получает NVP – заменить на EFV или 3 НИОТ (AZT+3TC+ABC)** 2 НИОТ+LPV/г |
| 2 НИОТ+LPV/г | возраст до 3-х лет | 3 НИОТ (AZT+3TC+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/м² 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.

5.5. Мониторинг эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии

5.5.1. Лучевое рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма ОГК и томографическое обследование) 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 или по решению ВК.

5.5.2. У больных с туберкулезом 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 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.

5.5.3. У больных с туберкулезом органов дыхания, получающих лечение по IV и V ТБ/ВИЧ 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 туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией посев одной порции мокроты на жидкие среды настоятельно рекомендуется |
|---|--|

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

5.5.5. При начале АРВТ исследование количества CD4+лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови проводить через месяц лечения, в дальнейшем 1 раз в 3 месяца.

5.5.6. Для пациентов длительно получающих АРВТ, исследование количества CD4+лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови проводить 1 раз в 3 месяца.

5.6. 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. Медицинские сестры, контролирующие лечение, должны иметь опыт выявления обычных симптомов побочного действия (сыпь, тошнота и рвота, психические отклонения типа психозов и депрессии, возбуждения, суицидальных мыслей).

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:

- 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;
- клинические анализы крови и мочи, проводятся в интенсивной фазе лечения туберкулеза 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 туберкулеза 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 противотуберкулезных 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 инъекционных противотуберкулезных препаратов;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола;
- ЭКГ (интервал QT) ежемесячно при назначении фторхинолонов, бедаквилаина.

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

Противотуберкулезные 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

| Нежелательное явление | Противотуберкулезные препараты, способные вызвать реакции | Антиретровирусные препараты, способные вызвать реакции |
|-------------------------------|---|--|
| 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>каприомицин | индинавир>тенофовир>атазанавир |
| Ототоксичность | аминогликозиды>каприомицин | |
| 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 | циclosерин> изониазид >фторхинолоны | эфавиренз |
| 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 | Экфолиативный 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 стел, 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 |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Общий анализ крови | | | | | |
| Гемоглобин (г/л) | ≥ 9.5 | 8.0-9.4 | 7.0-7.9 | 6.5-6.9 | < 6.5 |
| Лейкоциты (1000/мм ³) | ≥ 3.0 | 2.0-3.0 | 1.5-2.0 | 1.0-1.5 | < 0.5 |
| Нейтрофилы(1000/мм ³) | > 1.5 | 1.0-1.5 | 0.75-0.99 | 0.5-0.74 | < 25 |
| Тромбоциты(1000/мм ³) | ≥ 100 | 75-99 | 50-74 | 25-49 | <25 |
| Биохимические показатели крови | | | | | |
| 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 |
| Общий анализ мочи | | | | | |
| 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

5.7. Коррекция неблагоприятных побочных реакций

При развитии непереносимости какого-либо из противотуберкулезных 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. При непереносимости одного из противотуберкулезных препаратов можно снизить его дозу до 75% от среднетерапевтической.

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

5.8. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулезом

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

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

Варианты развития ВСВИС, ассоциированного с туберкулезом.

| Вариант ВСВИС | Проявления | Лечебная тактика |
|---|--|---|
| Прогрессирование имеющейся локализации туберкулезного 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 НПВС в течение 10-14 дней; При лихорадке выше 38,0 - курс глюкокортикостероидов. |
| Появление новой локализации туберкулеза. | Например, вовлечение в процесс перикарда, периферических, мезентериальных лимфатических узлов, мозговых оболочек и т.д. | |
| Появление другого вторичного заболевания у больного туберкулезом. | Появление клинических симптомов вторичного заболевания (пневмоцистной пневмонии, церебрального токсоплазмоза, манифестной ЦМВИ, и т.д.). | Диагностика и лечение вторичного заболевания. |
| Диагностика туберкулеза у ранее не болевшего пациента. | Появление клинических и рентгенологических признаков туберкулеза. | Лечение туберкулеза по режиму в зависимости от ТЛЧ или риска МЛУ МБТ. |

Факторами риска развития ВСВИС являются низкий уровень CD4-лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка ВИЧ в крови в начале антиретровирусной терапии, а также раннее начало АРВТ относительно противотуберкулезного лечения.

Признаками туберкулез-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 туберкулезом, у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Туберкулез диагностирован перед началом АРВТ и отвечает критериям ВОЗ для диагностики случая туберкулеза легочной и внелегочной локализации.
2. Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом АРВТ (уменьшение общих и/или респираторных симптомов туберкулеза).
3. Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 месяцев от начала АРВТ или возобновления АРВТ после перерыва или смены режима АРВТ вследствие неудачи лечения.
4. Клинические критерии (обязательно присутствие по крайней мере одного большого или двух малых критериев).

Большие критерии ВСВИС: появление новых или увеличение имеющихся лимфатических узлов, натечных абсцессов или других локальных поражений; появление новых или ухудшение имеющихся симптомов туберкулеза (по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или КТ/МРТ); появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов; появление новых или ухудшение течения имеющихся серозитов (плеврита, асцита, перикардита)

Малые критерии ВСВИС: появление новых или ухудшение имеющихся общих симптомов туберкулеза (лихорадки, потливости); появление новых или ухудшение

имеющихся респираторных симптомов туберкулеза (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 туберкулеза; плохая приверженность к лечению туберкулеза; другие вторичные заболевания; нежелательные реакции лекарственных препаратов

Критерии для выявляющего ВСВИС, связанного с туберкулезом:

1. На момент начала АРВТ пациент не получал лечения по поводу туберкулеза.
2. В первые три месяца АРВТ диагностирован активный туберкулез с выраженными воспалительными проявлениями.

Лечение ВСВИС, ассоциированного с туберкулезом.

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.
- 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 туберкулеза вследствие, например, неадекватной этиотропной терапии из-за отсутствия сведений о ЛУ МБТ.

Дифференциально-диагностические критерии ВСВИС и прогрессирования туберкулеза

| Критерий | ВСВИС | Истинное прогрессирование ТБ |
|-------------------------------------|---|--|
| Клинические | Четкая связь ухудшения состояния с началом АРВТ; 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 положительный | Период кратковременного «мнимого благополучия» сменяется ухудшением |

5.9. Профилактика вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в период лечения туберкулеза

Больным с количеством CD4+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 через день до периода, пока количество CD4+лимфоцитов не превысит 200 клеток/мкл.

6. Организация лечения пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

После установления диагноза ВИЧ-инфекции с целью профилактики и раннего выявления туберкулеза диспансерное наблюдение за пациентом проводит врач-инфекционист территориальной службы по профилактике и борьбе со СПИДом. При первичной консультации врач-инфекционист или врач-фтизиатр (если такая должность введена в штатное расписание территориального Центра СПИД) в обязательном порядке проводит активный опрос о наличии клинических симптомов заболевания (лихорадки, кашля, снижения массы тела, ночной потливости). После чего назначает скрининговое обследование для исключения активного туберкулеза, определяет принадлежность пациента к группе риска по туберкулезу, а также планирует тактику диспансерного наблюдения.

Группы больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза:

- ранее перенесшие туберкулез, в том числе спонтанно излеченный;
- находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции;
- пациенты с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл).

Скрининговое обследование на туберкулез для пациента с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (при отсутствии жалоб) является обязательным и обеспечивает своевременную диагностику активного туберкулеза, определение показаний к назначению химиопрофилактики и включает в себя цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование органов грудной клетки, а также проведение реакции Манту с 2 ТЕ или диаскинтеста. При отсутствии признаков активного туберкулеза, определяются показания для проведения специфической химиопрофилактики, которую назначает и контролирует врач-фтизиатр или врач-инфекционист территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом (если должность врача-фтизиатра отсутствует).

Если на амбулаторном приеме в территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом у больного выявлены симптомы туберкулеза, с целью ограничения контакта с остальными пациентами его направляют в кабинет диагностики и лечения туберкулеза больных с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезный диспансер (Кабинет ВИЧ-инфекции).

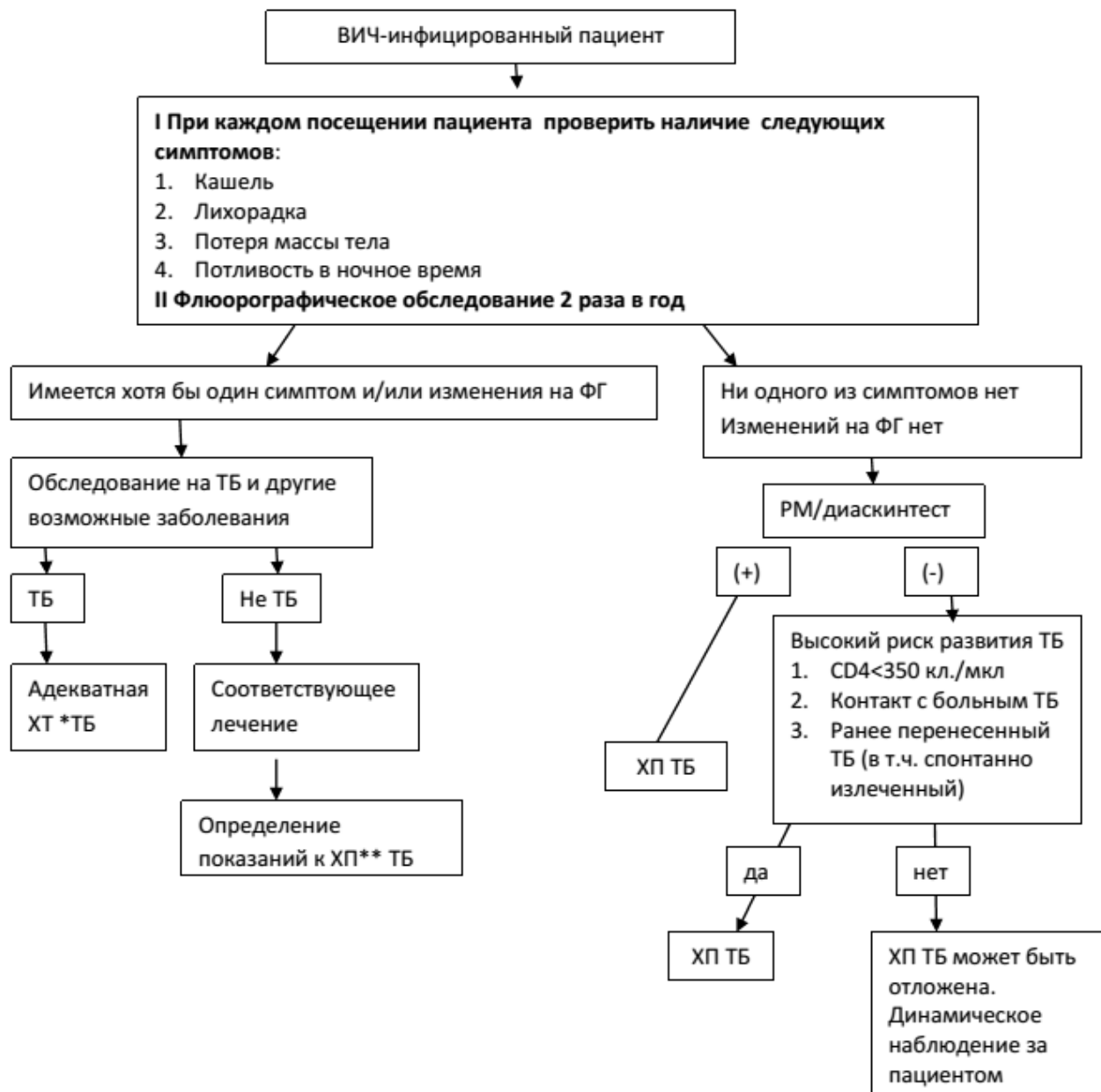
Кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией организуют для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез. Кабинет ВИЧ-инфекции является структурным подразделением противотуберкулезного (фтизиатрического) диспансера (туберкулезной больницы). При организации кабинета диагностики и лечения туберкулеза 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 туберкулез осуществляют в боксированные палаты инфекционного стационара или специализированные отделения противотуберкулезного стационара. После подтверждения диагноза активного туберкулеза, согласно правилам формирования эпидемиологических потоков, больного переводят в зависимости от наличия бактериовыделения по мазку мокроты и ТЛЧ в профильные отделения или палаты туберкулезной больницы. Отделение для больных ВИЧ-инфекцией представляет собой структурное подразделение противотуберкулезного (фтизиатрического) диспансера (туберкулезной 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 туберкулезу потоков больных.

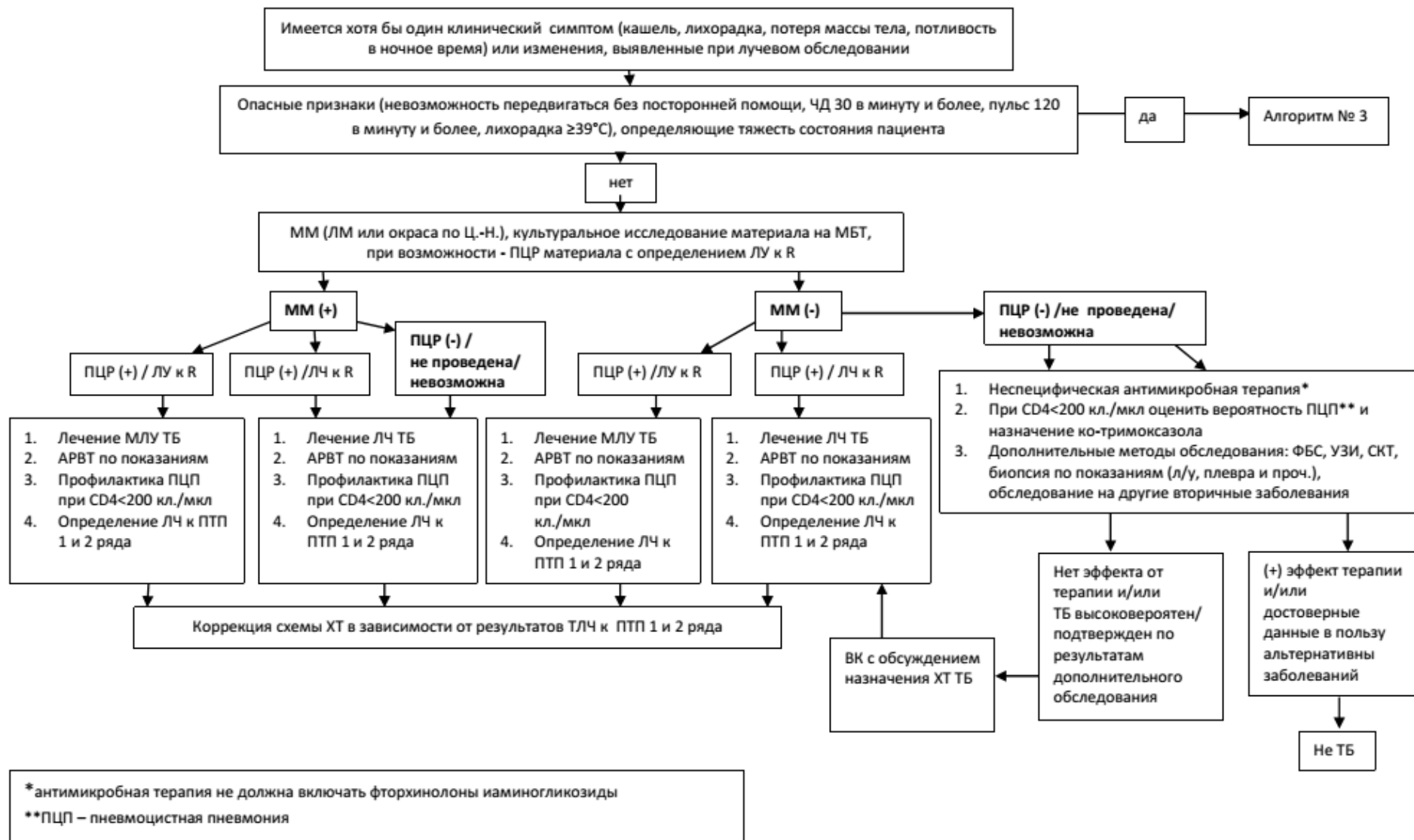
Диагноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией подтверждается ВК медицинской организации, оказывающей помощь больным туберкулезом. После установления диагноза активного туберкулеза диспансерное наблюдение за пациентом осуществляется в двух учреждениях: противотуберкулезном диспансере и территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. В случае впервые выявленного туберкулеза пациент наблюдается в 1А группе диспансерного учета (ДУ), при рецидиве – в 1Б группе ДУ. После эффективного основного курса лечения туберкулеза (в течение двух лет) пациент переводится в группу клинически излеченного туберкулеза (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 удастся добиться излечения специфического процесса (при хронизации туберкулеза) пациент переводится во 2А или 2Б группу ДУ. При диспансерном наблюдении мониторинг, обследования, визиты к врачу и посещение туберкулезного очага врачом, медицинской сестрой и эпидемиологом проводятся также как и у лиц с ВИЧ-негативным статусом.

Приложение 1. Алгоритм выявления туберкулеза среди ЛЖВ



*ХТ – химиотерапия
 **ХП - химиопрофилактика

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



Приложение 3. Алгоритм диагностики туберкулеза у тяжелых ВИЧ-инфицированных больных

