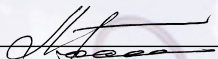


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра  
здравоохранения Республики Беларусь

 Л.А. Постоялко

09 апреля 2002 г.  
Регистрационный № 46-0202

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**  
(инструкция по применению)

**Учреждения-разработчики:** НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский центр профилактики СПИДа

**Авторы:** Г.Л. Гуревич, В.В. Борщевский, Е.М. Скрягина, А.В. Богомазова, П.С. Кривонос, Г.С. Авдеев, Л.А. Мелешко, Л.И. Костинова, Н.А. Росса

**[Перейти к оглавлению](#)**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ.....</b>	<b>3</b>
<b>ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ .....</b>	<b>4</b>
<b>ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ .....</b>	<b>7</b>
<b>Специфическая вакцинация .....</b>	<b>7</b>
<b>Химиопрофилактика (превентивное лечение) .....</b>	<b>8</b>
<b>МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ .....</b>	<b>10</b>



В настоящее время доказана тесная взаимосвязь ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ТБ). ВИЧ-инфекция является самым мощным биологическим фактором, увеличивающим восприимчивость к заражению ТБ, риск реактивации дремлющих микобактерий туберкулеза (МБТ), а также кардинально модулирующим характер клинического течения уже развившегося заболевания. Современная ВИЧ-эпидемия способствует распространению ТБ и увеличивает риск заболевания для всего населения. Кроме того ВИЧ-инфекция существенно осложняет процесс диагностики и течения туберкулезного процесса.

С другой стороны, ТБ является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц. Установлено, что смертность ВИЧ-инфицированных, больных ТБ, намного выше, чем ВИЧ-инфицированных пациентов без ТБ даже при одинаковом количестве СД4-клеток. Эта тенденция еще более выражена и драматична в случае множественной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для человека, одновременно инфицированного ВИЧ и ТБ, риск развития ТБ как заболевания в течение жизни составляет 50%.

В отличие от других оппортунистических инфекций, которые осложняют течение ВИЧ-инфекции, ТБ практически единственное заболевание, которое опасно для людей, не инфицированных ВИЧ.

Для того, чтобы достигнуть определенного прогресса в борьбе с ТБ у ВИЧ-инфицированных (ТБ/ВИЧ) необходимо усилить активность программ борьбы как с ВИЧ-инфекцией, так и с ТБ, и соединить их вместе. Эта стратегия требует адаптации к конкретной эпидемиологической ситуации в республике Беларусь.

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ**

Выявление ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом осуществляется по следующему плану:

1. Плановое рентгено-флюорографическое обследование, трехкратное исследование мокроты на МБТ методом бактериоскопии по Цилю — Нильсену и методом посева. Обследование проводится 2 раза в год у ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом с наличием отягощающих факторов:

- осужденные и лица, освободившиеся из ИТУ в течение последних трех лет;
- мигранты;

## *Методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза*

- лица, контактирующие или контактировавшие с больными ТБ;
- внутривенные наркоманы;
- больные сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, психическими заболеваниями, длительно получающие кортикостероидную или иммуносупрессирующую терапию.

Один раз в год обследуются ВИЧ-инфицированные лица и больные СПИДом без наличия вышеперечисленных отягощающих факторов.

2. Внеплановое рентгено-флюорографическое обследование, трехкратное исследование мокроты на МБТ методом бактериоскопии по Цилю — Нильсену и методом посева при наличии симптомов, подозрительных на ТБ органов дыхания (кашель с мокротой, боль в грудной клетке, потеря массы тела, субфебрильная температура, потливость, кровохарканье), сохраняющихся в течение 3 недель и более;

3. Бактериоскопическое, бактериологическое, молекулярно-генетическое (ПЦР) и морфологическое исследование крови, спинномозговой и плевральной жидкости, мочи, биоптатов печени, кожи и других биологических жидкостей и тканей, а также эндоскопическое, ультразвуковое, компьютерно-томографическое исследование различных органов и систем при подозрении на наличие внелегочной локализации туберкулезного процесса.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ**

Диагностические критерии ТБ у ВИЧ-инфицированных во многом зависят от степени иммуносупрессии, основным объективным показателем которой является количество СД4 клеток. На ранней стадии ВИЧ-инфекции диагностика ТБ существенно не отличается от изолированного заболевания. У ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом верификация сопутствующего ТБ значительно затруднена из-за атипичности клинических, рентгенологических, иммуноморфологических исследований и меньшим количеством МБТ в биологическом материале (табл. 1).



### Характеристика ТБ на ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции

Характеристика ТБ	Стадия ВИЧ-инфекции	
	ранняя	поздняя (СПИД)
Клиническая картина	часто соответствует классическому вторичному ТБ	часто напоминает первичный ТБ. Более чем в 60% случаев выявляются изолированные или сочетанные милиарные и внелегочные формы заболевания
Результаты бактериоскопии и бактериологического исследования	такие же, как и у ВИЧ-отрицательных больных	часто отрицательные (в результате ослабления воспалительной реакции в легких)
		часто наблюдается выделение нетуберкулезных (атипичных) микобактерий (что требует обязательной бактериологической идентификации возбудителя)
Данные рентгенографии и/или компьютерной томографии	часто типичные (с кавернами и инфильтратами в верхних долях легких)	часто наблюдаются интерстициальные инфильтраты, уменьшение прозрачности в средних и нижних отделах легких при отсутствии каверн, а также (в 60% случаев) билатеральное увеличение внутригрудных лимфоузлов. Нередко (36%) выявляются полисерозиты
Туберкулиновые пробы	положительные у 80% больных	преимущественно отрицательные (в 58–70% случаев)
Гистологические изменения в лимфоузлах	казеозные очаги с небольшим количеством кислотоустойчивых бактерий или без них	казеозные очаги с небольшим количеством кислотоустойчивых бактерий или без них

## Методы диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

Наиболее общими особенностями клинического течения ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц являются:

- остро прогрессирующее течение заболевания;
- диссеминированный или милиарный характер поражения с вовлечением лимфатической системы, серозных и мозговых оболочек, желудочно-кишечного тракта;
- высокий удельный вес внелегочных форм заболевания (в зависимости от выраженности иммунодефицита — от 20 до 70%);
- снижение туберкулиновой чувствительности (в результате чего рекомендуется у данных контингентов считать положительной реакцию Манту при размере папулы  $\geq 5$  мм);
- высокий удельный вес лекарственно-устойчивых форм заболевания (до 60% и более);
- высокая контагиозность больных.

ТБ у ВИЧ-серопозитивных лиц проявляется выраженной клинической симптоматикой: лихорадкой, слабостью, ночными потами, потерей веса, кашлем, реже — хронической диареей, болями в груди и одышкой. Однако неспецифический характер всех этих симптомов не позволяет говорить об их диагностической ценности для выявления ТБ на фоне общего тяжелого состояния, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Сходную клиническую симптоматику могут иметь и другие ВИЧ-ассоциированные заболевания.

Наиболее частыми внелегочными формами у ВИЧ-инфицированных лиц являются: туберкулезная лимфаденопатия, менингит, плеврит или перикардит, милиарный ТБ. Диагностика специфического менингита часто затруднена, поскольку в 10–40% обнаруживаются нормальные показатели мозговой жидкости. В литературе описано много вариантов необычных проявлений ТБ у ВИЧ-серопозитивных пациентов: ТБ позвоночника, перикарда, желудка, кожи.

Специфический процесс у ВИЧ-инфицированных детей при выраженной иммунодепрессии наиболее часто проявляется диссеминированным поражением легких, а также менингитом или генерализованной лимфаденопатией.

С учетом вышеуказанных особенностей и атипичности клинических, лабораторных и морфологических проявлений заболевания существуют достоверные и относительно достоверные критерии диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных больных.



К *достоверным* диагностическим критериям ТБ относятся:

– обнаружение (и идентификация) возбудителя ТБ в биологическом материале (мокроте, бронхоальвеолярном смыве) бактериологическим методом (обнаружение кислотоустойчивых бактерий при микроскопии мазка не позволяет дифференцировать МБТ и атипичные (нетуберкулезные) микобактерии);

– выявление характерных для ТБ морфологических (гистологических) изменений в органах и тканях;

К *относительно достоверным* диагностическим критериям ТБ относится констатация положительной клинико-рентгенологической динамики клинических проявлений заболевания и патологических изменений в легких или других органах и тканях, выявляемых с помощью рентгенологических, эндоскопических методов исследования, под влиянием противотуберкулезной тест-терапии (курсового приема 3–4 ПТП в течение 2–3 мес.).

## **ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ**

Для профилактики развития (реактивации) ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц используют в основном химиопрофилактику (ХП) или превентивную терапию — в случаях тубинфицированности, доказанной с помощью реакции Манту, в крайне редких случаях — специфическую иммунопрофилактику вакциной БЦЖ (из-за высокой частоты осложнений). Установлено, что проведение превентивного лечения в 4–6 раз сокращает риск заболеваемости активным ТБ среди инфицированных ТБ/ВИЧ лиц.

### **Специфическая вакцинация**

Вакцинация БЦЖ допускается у ранее не вакцинированных и туберкулиноотрицательных детей, подростков или лиц молодого возраста в наиболее ранние сроки ВИЧ-инфицирования при бессимптомном его течении и при наличии высокого риска заражения ТБ (например, у осужденных к отбыванию наказания в ИТУ).

## **Химиопрофилактика (превентивное лечение)**

### **Показания**

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, ХП (или превентивное лечение) должна назначаться врачом-фтизиатром всем ВИЧ-инфицированным лицам, положительно реагирующим на туберкулин, а также контактирующим с больными активными формами ТБ (даже при наличии туберкулиновой анергии), больным с уровнем CD4 < 200.

### **Длительность и кратность проведения ХП**

Длительность превентивной терапии должна составлять не менее 3–6 мес. Более длительные (9–12 мес.) курсы лечения назначаются ТБ/ВИЧ-инфицированным лицам при наличии отягощающих факторов или их сочетания:

- контакт с больным ТБ;
- выраженная положительная реакция Манту ( $\geq 5$  мм или везикула);
- выраженная положительная реакция Манту в прошлом ( $\geq 5$  мм или везикула);
- наличие остаточных посттуберкулезных изменений в органах дыхания;
- нахождение в пенитенциарных учреждениях.

Длительность курса превентивного лечения ТБ может быть также увеличена до рекомендуемой ВОЗ продолжительности (9–12 мес.) в индивидуальном порядке.

Кратность курсов ХП устанавливается индивидуально. При продолжительности превентивного приема ПТП в течение 9 и более месяцев рекомендуется назначать повторные курсы лечения не ранее, чем через 3 года.

### **Режимы ХП**

Стандартным режимом ХП считается ежедневный прием изониазида (300 мг/сут у взрослых и 10–15 мг/кг/сут у детей).



В случае контакта с больными ТБ, выделяющими изониазидустойчивые штаммы МБТ, ХП должна проводиться рифампицином или рифабутином в дозе 15 мг/кг массы или 600 мг ежедневно. Использование рифабутин для превентивной терапии у ТБ/ВИЧ-инфицированных лиц является более предпочтительным, так как позволяет предотвратить развитие не только туберкулезной, но и *Mycobacterium avium-complex*-инфекции, и обеспечивает лекарственное взаимодействие при совместном назначении с антиретровирусными препаратами.

В регионах с высокими показателями множественной устойчивости МБТ к ПТП назначаются индивидуальные схемы ХП, например: пиразинамид (25–30 мг/кг/сут) + офлоксацин (400 мг) или ципрофлоксацин (750 мг) + этамбутол (15–25 мг/кг/сут).

При невозможности осуществлять ежедневный контроль приема ПТП, проведение ХП должно проводиться интермиттирующим методом 2 раза в неделю (в соответствующих этому методу дозах) под непосредственным контролем медработника.

### **Противопоказания для проведения ХП и меры предосторожности**

Превентивная терапия противопоказана при наличии активного ТБ и хронического или острого гепатита. Поэтому перед назначением ХП необходимо:

- тщательно обследовать больного ТБ (рентгенологическое исследование, исследование мокроты на МБТ всеми возможными методами);
- собрать анамнез о проведении ХП в прошлом;
- уточнить наличие возможных противопоказаний к назначению изониазида (заболевания печени и др.);
- определить лиц, нуждающихся в специальных мерах предосторожности, включая лиц старше 35 лет, принимающих другие лекарственные средства (для исключения возможного лекарственного взаимодействия), алкоголиков (для исключения высокого риска гепатита), пациентов с периферическими полиневропатиями (или болезнями, приводящими к ним: сахарный диабет, алкоголизм) и беременных женщин.

## МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Лечение ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц осуществляется в соответствии с общепринятой методикой (даже на фоне выраженного иммунодефицита), однако имеет свои характерные особенности, обусловленные следующими факторами:

- высокий удельный вес (более 10–20%) и выраженность побочных реакций на антибактериальные препараты (особенно на тиацетазон, рифампицин и стрептомицин). К числу тяжелых побочных реакций, которые могут закончиться летальным исходом, относятся эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
- высокий удельный вес лекарственно-устойчивых форм ТБ;
- необходимость в ряде случаев сочетанного назначения антиретровирусной терапии — ингибиторов протеаз (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИТ), которые вступают в негативное лекарственное взаимодействие с рифампицином (в меньшей степени с рифабутином) и инактивируют друг друга.

Поэтому при проведении специфического лечения необходимо руководствоваться следующими положениями:

1. Лечение ТБ на фоне ВИЧ-инфекции должно проводиться медицинским персоналом, имеющим опыт работы с данными инфекциями. Первый этап химиотерапии (до прекращения бактериовыделения) больной должен находиться в специализированном стационаре. Весь период лечения прием медикаментов необходимо проводить под строгим контролем медицинского персонала.
2. Пациент ТБ/ВИЧ должен быть мониторируван на ТБ/ВИЧ с целью раннего выявления парадоксальных и побочных реакций на действие назначаемых медикаментов.
3. Необходимо полностью исключить применение тиацетазона, использовать менее токсичные аналоги ПТП (рифабутин вместо рифампицина, амикацин вместо канамицина), чаще практиковать интермиттирующий прием химиопрепаратов.
4. Одновременно с изониазидом в обязательном порядке надо назначать пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) 25–50 мг ежедневно или 50–100 мг 2 раза в неделю.
5. Необходимость использовать резервные ПТП в зависимости от наличия и степени выраженности лекарственной устойчивости МБТ.



6. При выявлении мультирезистентности или отсутствии эффекта от лечения необходимо удлинить сроки начальной и последующих фаз лечения соответственно до 4–5 и 9–18 мес.

7. Если антиретровирусная терапия ТБ/ВИЧ пациенту не проводится, для лечения ТБ используются стандартные режимы противотуберкулезной химиотерапии с использованием рифампицина в соответствии с категориями, к которым относится пациент (Приложение 1 к Приказу № 266 от 06.12.1996 г.).

8. При применении антиретровирусного лечения необходимо исключить прием рифампицина, заменив его на рифабутин либо на препарат другой химической группы. Поэтому на фоне антивиральной терапии возможно применение трех различных схем приема ПТП: схема № 1 — с применением высоких доз рифабутина, схема № 2 — с применением низких доз рифабутина и схема № 3 — без рифабутина (табл. 2–4).

Схема № 1 применяется, когда используются ННИОТ и два препарата нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). (В настоящее время используются две категории препаратов НИОТ: аналоги тимидина — зидовудин и нетимидиновые аналоги — гивид).

Схема № 2 применяется, когда используются ИП (индинавир, нельфинавир) и два препарата из группы НИОТ.

Схема № 3 используется при сочетанной ретровирусной терапии (одновременном назначении двух препаратов группы ИП в комбинации и без таковой с другими антиретровирусными препаратами и более сложных схем антиретровирусной терапии, например, при сочетании ИП, ННИОТ и двух препаратов НИОТ).

### Схема № 1 полихимиотерапии ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц

Начальная фаза		Фаза продолжения	
препараты	длительность	препараты	длительность
Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 450–600 мг/сут per os Пиразинамид 15–30 мг/кг до 2 г/сут per os Этамбутол 15–25 мг/кг до 1600 мг/сут per os или Стрептомицин 15 мг/кг до 1 г внутримышечно	2 мес. (8 недель) ежедневно	Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 450–600 мг per os	4 мес. (18 нед.) ежедневно
		или Изониазид 15 мг/кг до 900 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 600 мг/сут per os	



### Схема № 2 полихимиотерапии ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц

Начальная фаза		Фаза продолжения	
препараты	длительность	препараты	длительность
Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 150 мг/сут per os или Пиразинамид 15–30 мг/кг до 2 г/сут per os Этамбутол 15–25 мг/кг до 1600 мг/сут per os или Стрептомицин 15 мг/кг до 1 г внутримышечно	2 мес. (8 недель) ежедневно	Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 150 мг per os или внутривенно	4 мес. (18 нед.) ежедневно
		или Изониазид 15 мг/кг до 900 мг/сут per os или внутримышечно Рифабутин 300 мг/сут per os или внутримышечно	4 мес. (18 нед.) 2 раза в неделю

### Схема № 3 полихимиотерапии ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц

Начальная фаза		Фаза продолжения	
препараты	длительность	препараты	длительность
Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Стрептомицин 15 мг/кг до 1 г внутримышечно или внутривенно Пиразинамид 15–30 мг/кг до 2 г/сут per os Этамбутол 15–25 мг/кг до 1600 мг/сут per os	2 мес. (8 недель) ежедневно	Изониазид 15 мг/кг до 900 мг/ сут per os или внутримышечно Стрептомицин 25–30 мг/кг до 1,5 г внутримышечно или внутривенно Пиразинамид 50–70 мг/кг до 3,5 г/сут per os	7 мес. (18 недель) 2–3 раза в неделю
или		или	
Изониазид 5 мг/кг до 300 мг/сут per os или внутримышечно Стрептомицин 15 мг/кг до 1 г внутримышечно или внутривенно Пиразинамид 15–30 мг/кг до 2 г/сут per os Этамбутол 15–25 мг/кг до 1600 мг/сут per os	2 недели ежедневно, затем 2–3 раза в неделю в течение 6 недель	Изониазид 15 мг/кг до 900 мг/ сут per os или внутримышечно Стрептомицин 25–30 мг/кг до 1,5 г внутримышечно или внутривенно Пиразинамид 50–70 мг/кг до 3,5 г/сут per os	7 мес. (18 недель) 2–3 раза в неделю