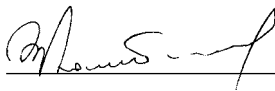


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

30 сентября 2005 г.

Регистрационный № 97-0905

**ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт
пульмонологии и фтизиатрии

Авторы: канд. мед. наук Е.М. Скрягина, д-р мед. наук, проф.
Г.Л. Гуревич, канд. мед. наук А.В. Богомазова, Л.А. Мелешко,
О.М. Ждановская, д-р мед. наук, проф. И.А. Карпов, О.М. Калечиц,
А.П. Астровко

Эпидемиологическое значение сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза обозначено недавно опубликованными ВОЗ данными, согласно которым треть населения Земли (более 2 млрд) инфицированы туберкулезом и около 39,4 млн — ВИЧ. При этом обе названные инфекции поразили около 12 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет. Наличие ВИЧ-инфекции является самым мощным из известных факторов, способствующих развитию активной формы туберкулеза у носителей латентной инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Во многих странах, переживающих эпидемию ВИЧ-инфекции, отмечалась так называемая фаза затишья по туберкулезу, продолжавшаяся 5–10 лет с начала распространения ВИЧ-инфекции, после чего начиналась эпидемия туберкулеза.

При относительно небольшом, на первый взгляд, числе больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Беларуси наблюдается тенденция увеличения их численности: на 01.01.2002 г. было зарегистрировано 65 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ), на 01.01.2003 г. — 100, на 01.01.2004 г. — 140, на 01.01.2005 г. — 222. Это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и позволяет предполагать дальнейшее нарастание частоты сочетания указанных инфекций.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Приоритетными мероприятиями по проблеме ТБ/ВИЧ являются организация эпидемиологического надзора ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом, профилактическое лечение туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, интенсификация усилий по выявлению туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц.

Активному выявлению ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом и туберкулеза у ВИЧ-инфицированных должно уделяться особое внимание. Ранняя диагностика обеих инфекций позволит ограничить их распространение, снизить летальность.

В соответствии с «Перечнем контингентов, подлежащих обследованию на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека» (утвержден постановлением Главного государственного санитарного врача РБ № 27 от 27.03.2003 г.) больные с подозрением или

подтвержденным диагнозом (код контингента — 113 взрослые, 117 — дети) легочного или внелегочного туберкулеза подлежат обследованию на ВИЧ-инфекцию. В противотуберкулезном диспансере (тубкабинете) проводится учет результатов обследования на ВИЧ-инфекцию контингентов диспансерного наблюдения.

При выписке пациентов из стационара сведения об обследовании на ВИЧ-инфекцию передаются в противотуберкулезный диспансер (тубкабинет) по месту наблюдения больных активным туберкулезом или лиц с посттуберкулезными изменениями. Информация о случаях ВИЧ-инфекции подается под грифом «ДСП».

При постановке пациентов на учет по поводу ВИЧ-инфекции им проводят флюорографию органов грудной клетки (обзорную рентгенограмму). В дальнейшем обследование рентгенофлюорографическим методом проводится в плановом порядке ежегодно (при наличии отягощающих факторов — 2 раза в год) (см. приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 106 от 04.07.2002 г. «О совершенствовании диспансерного наблюдения и выявления больных туберкулезом в Республике Беларусь»).

При наличии симптомов, подозрительных на туберкулез органов дыхания (кашель с мокротой и др.), проводится внеплановое рентгенофлюорографическое обследование, трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом бактериоскопии по Цилю — Нильсену и методом посева. Рекомендуются сохранять рентгенограммы (флюорограммы) для создания рентгенологического архива на больных и ретроспективной оценки рентгенофлюорографических данных.

В соответствии с протоколами ВОЗ для стран СНГ (2004 г.) всем ВИЧ-инфицированным необходимо проводить пробу Манту с 2ТЕ. Пробу Манту повторяют 1–2 раза в год в зависимости от степени риска заболеть туберкулезом. В период динамического наблюдения за ВИЧ-инфицированными лицами при выявлении положительного результата пробы Манту, гиперергии, выража или нарастания реакции на туберкулин фтизиатром в индивидуальном порядке с учетом стадий ВИЧ-инфекции и объективных данных решается вопрос о назначении пациенту противотуберкулезных препаратов с целью превентивного лечения.

В случае появления клинических или лабораторных проявлений внелегочного туберкулеза по возможности проводят бактериологическое исследование соответствующего материала и/или другие показанные методы обследования.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне выраженного иммунодефицита изменяется иммунопатогенез туберкулеза, в связи с чем верификация диагноза вызывает затруднения. Для своевременного диагноза туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции всех больных обязательно осматривает фтизиатр. При этом в амбулаторной карте указываются факторы, повышающие риск заболевания туберкулезом, пациента информируют о туберкулезе и мерах его профилактики. При появлении симптомов, характерных для туберкулеза, больной направляется на консультацию к фтизиатру.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ

Диагностические критерии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных во многом зависят от степени иммуносупрессии, основным объективным показателем которой является количество CD4-клеток. На ранней стадии ВИЧ-инфекции диагностика туберкулеза существенно не отличается от таковой у лиц, не инфицированных ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом верификация сопутствующего туберкулеза значительно затруднена из-за атипичности клинических, рентгенологических, иммуноморфологических проявлений туберкулезного процесса и меньшего количества микобактерий туберкулеза (МБТ) в биологическом материале.

С учетом особенностей и атипичности клинических, лабораторных и морфологических проявлений заболевания выделены *достоверные* и *относительно достоверные* критерии диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированного больного.

К достоверным диагностическим критериям туберкулеза относятся:

– обнаружение и идентификация возбудителя туберкулеза в биологическом материале (мокроте, бронхоальвеолярном смыве и др.) бактериологическим методом, так как обнаружение КУМ при мик-

роскопии мазка не позволяет дифференцировать МБТ и атипичные (нетуберкулезные) микобактерии;

– выявление характерных для туберкулеза морфологических (гистологических) изменений в органах и тканях.

К относительно достоверным диагностическим критериям туберкулеза относится констатация положительной клинико-рентгенологической динамики клинических проявлений заболевания и патологических изменений в легких или других органах и тканях под влиянием противотуберкулезной тест-терапии (3–4 противотуберкулезных препарата в течение 2–3 мес.).

При выявлении туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией полный клинический диагноз должен включать стадию ВИЧ-инфекции, развернутый диагноз туберкулеза и других вторичных заболеваний. Диагноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией должен подтверждаться врачебно-консультативной комиссией.

Например, если у пациента с ВИЧ-инфекцией при отсутствии каких-либо клинических симптомов недостаточности иммунитета или лабораторных данных иммунодефицита развивается ограниченный туберкулезный процесс, его целесообразно рассматривать как вторичное заболевание. В подобном случае в диагнозе указывается субклиническая стадия ВИЧ-инфекции.

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией после завершения первичных проявлений свидетельствует о стадии вторичных заболеваний при наличии одного из следующих факторов:

– выраженного иммунодефицита, подтвержденного лабораторными данными или клиническими проявлениями;

– гематогенной диссеминации или генерализации туберкулезного процесса.

Приказом главного врача в каждом противотуберкулезном диспансере (стационаре) назначается врач-фтизиатр, ответственный за организацию и проведение противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-инфицированных лиц. Основными направлениями его работы являются организация выявления ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом, обеспечение учета и диспансерного наблюдения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, внедрение принципов лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с учетом стадий

ВИЧ-инфекции и других вторичных заболеваний, обеспечение противоэпидемических мероприятий.

Диспансер (тубкабинет) должен выполнять следующие функции:

1. Проводить обследование на ВИЧ-инфекцию больных с подозрением или подтвержденным диагнозом легочного и внелегочного туберкулеза в соответствии с Перечнем контингентов, подлежащих обследованию на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, утвержденным постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 27 от 27.03.2003 г. «Об утверждении перечня документов по организации деятельности учреждений санитарно-эпидемической службы по профилактике ВИЧ-инфекции (п. 4).

2. Ежеквартально информировать отделы профилактики СПИДа республиканского и областных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ЦГЭиОЗ) о количестве вновь выявленных случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц.

3. Осуществлять учет и диспансерное наблюдение за больными ВИЧ/ТБ совместно с врачами-инфекционистами.

4. Осуществлять контроль за проведением химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц.

5. Привлекать для консультаций врачей-инфекционистов при наличии у больного туберкулезом клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции.

6. Осуществлять госпитализацию больных ВИЧ/ТБ в противотуберкулезные учреждения.

7. Проводить контролируемое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в соответствии со стандартными режимами терапии туберкулеза, но с учетом особенностей лечения этого заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

Госпитализация ВИЧ-инфицированных больных при наличии активной формы туберкулеза осуществляется в противотуберкулезные учреждения при обязательных консультациях специалиста по ВИЧ-инфекции (врача-инфекциониста). К пациентам, у которых ВИЧ-инфекция впервые выявлена в противотуберкулезном стационаре, сразу приглашается инфекционист, подготовленный

по ВИЧ-инфекции. В медицинской документации ВИЧ-положительно больного туберкулезом в графе «сопутствующие заболевания» указывается диагноз «ВИЧ-инфекция».

После завершения стационарного этапа лечения больного направляют для дальнейшего наблюдения и лечения в противотуберкулезный диспансер.

Определение манифестных стадий (пре-СПИД, СПИД), тактики ведения ВИЧ-инфицированного больного туберкулезом, назначение антиретровирусной терапии проводится комиссией в составе: врача-инфекциониста, врача-фтизиатра, главного внештатного инфекциониста области и/или сотрудника кафедры инфекционных болезней медицинских университетов и специалиста отдела профилактики СПИДа ЦГЭиОЗ.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

ВИЧ-инфекция представляет собой самый серьезный из известных факторов риска развития активного туберкулеза у лиц с латентной формой инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. ВИЧ-инфекция также повышает вероятность рецидива туберкулеза либо как следствие эндогенной реактивации возбудителя, либо как следствие реинфекции.

Для профилактики развития (реактивации) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц используют в основном химиопрофилактику (или превентивную терапию в случаях тубинфицированности, доказанной с помощью реакции Манту). Установлено, что проведение превентивного лечения в 4–6 раз сокращает риск заболевания активным туберкулезом среди инфицированных ТБ/ВИЧ лиц.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ химиопрофилактика должна назначаться врачом-фтизиатром всем ВИЧ-инфицированным лицам, положительно реагирующим на туберкулин, а также контактирующим с больными активными формами туберкулеза (даже при наличии туберкулиновой анергии), ВИЧ-инфицированным с уровнем СД4 <200 клеток/мкл.

Длительность превентивной терапии должна составлять не менее 3–6 мес. Более длительные (9–12 мес.) курсы лечения назнача-

ются ТБ/ВИЧ-инфицированным лицам при наличии отягощающих факторов или их сочетания: например, наличие остаточных посттуберкулезных изменений, нахождение в пенитенциарных учреждениях и др.

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

Кратность курсов химиопрофилактики устанавливается индивидуально. Однако при продолжительности превентивного приема противотуберкулезных препаратов 9 мес. и более рекомендуется назначать повторные курсы лечения не ранее чем через 3 года.

Стандартным режимом химиопрофилактики считается ежедневный прием изониазида (300 мг/день у взрослых и 10 мг/кг/день у детей). В случае контакта с больными туберкулезом, выделяющими изониазид-устойчивые штаммы МБТ, химиопрофилактика должна проводиться рифампицином или рифабутином в дозе 15 мг/кг массы или 600 мг ежедневно. Использование рифабутина для превентивной терапии у ТБ/ВИЧ-инфицированных лиц является более предпочтительным, так как позволяет предотвратить развитие не только туберкулезной, но и инфекции *Mycobacterium avium-complex* (МАС) и, кроме того, предполагает более оптимальное лекарственное взаимодействие при совместном назначении рифабутина с антиретровирусными препаратами.

В регионах с высокими показателями множественной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам назначаются индивидуальные схемы химиопрофилактики, например пипразинамид (25–30 мг/кг/день) + офлоксацин (400 мг) или ципрофлоксацин (750 мг) + этамбутол (15–25 мг/кг/день).

При невозможности осуществлять ежедневный контроль приема противотуберкулезных препаратов, химиопрофилактика должна проводиться интермиттирующим методом 2 раза в неделю (в соответствующих этому методу дозах) под непосредственным контролем медработника.

Перед назначением химиопрофилактики необходимо:

– тщательно обследовать пациента на туберкулез (рентгенологическое исследование, исследование мокроты на МБТ всеми возможными методами);

– собрать анамнез в плане проведения химиопрофилактики в прошлом;

– уточнить данные о наличии 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 полинейропатиями (или болезней, приводящих к ним, т. е. сахарного диабета, алкоголизма) и беременных женщин.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Основные принципы организации лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией можно распределить на два направления:

– организация контролируемого лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией;

– создание системы психологической и социальной адаптации больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией проводится в соответствии со стандартными режимами терапии туберкулеза, утвержденными приказом Минздрава № 266 от 06.12.1996 г. «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению РБ», но с учетом особенностей лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Медицинским персоналом осуществляется непосредственное наблюдение за приемом пациентами противотуберкулезных препаратов.

После завершения основного курса лечения туберкулеза за больными продолжается диспансерное наблюдение фтизиатра, имеющего специализацию по ВИЧ-инфекции, в целях предупреждения и своевременного выявления рецидива заболевания.

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц имеет свои характерные особенности, обусловленные более высоким удельным весом и выраженностью побочных реакций на антибактериальные препараты (особенно на тиацетазон, рифампицин и стреп-

томицин); необходимостью в ряде случаев сочетанного назначения антиретровирусных препаратов, которые вступают в негативное лекарственное взаимодействие с рифампицином (в меньшей степени — с рифабутином) и инактивируют друг друга.

При проведении специфического лечения необходимо руководствоваться следующими положениями:

1. Лечение туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции должно проводиться медицинским персоналом, имеющим подготовку для работы с данными инфекциями. На первом этапе химиотерапии (до прекращения бактериовыделения) больной должен находиться в стационаре противотуберкулезного учреждения. В течение всего периода лечения прием медикаментов необходимо проводить под строгим контролем медицинского персонала.

2. Лечение сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ должно сопровождаться лабораторным и клиническим мониторингом с целью раннего выявления парадоксальных и побочных реакций на действие назначаемых медикаментов.

3. Необходимо полностью исключить применение тиацетазона, использовать менее токсичные аналоги противотуберкулезных препаратов (рифабутин вместо рифампицина, амикацин вместо канамицина), чаще практиковать интермиттирующий прием химиопрепаратов.

4. Одновременно с изониазидом в обязательном порядке следует назначать пиридоксин (витамин В₆) 25–50 мг ежедневно или 50–100 мг 2 раза в неделю.

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

6. В случае если антиретровирусная терапия ТБ/ВИЧ пациенту не проводится, для лечения туберкулеза используются стандартные режимы противотуберкулезной химиотерапии с использованием рифампицина в соответствии с категориями, к которым относится пациент (приложение 1 к приказу Минздрава № 266 от 06.12.1996 г.).

7. Критерии оценки эффективности лечения туберкулеза, течение которого не отличается от такового у неинфицированных ВИЧ,

остаются без изменений. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда из-за иммунодефицита имеют место абациллярность мокроты и отсутствие изменений на рентгенограмме, основными критериями эффективности лечения нужно считать стойкое, на протяжении 6 мес., отсутствие явлений интоксикации и других клинических проявлений туберкулеза.

Для значительной части пациентов, нуждающихся в антиретровирусной терапии, туберкулез будет отправной точкой в лечении ВИЧ-инфекции. Антиретровирусную терапию рекомендуется проводить всем больным туберкулезом с числом лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, она также может быть назначена при числе лимфоцитов <350 мкл⁻¹.

Показания и схемы антиретровирусной терапии, рекомендуемые при активной форме туберкулеза, приводятся в таблице.

При применении антиретровирусной терапии во время лечения туберкулеза необходимо учитывать два аспекта: 1) взаимодействие между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами; 2) стадию ВИЧ-инфекции и глубину поражения иммунной системы.

При терапии рифампицином необходимо с осторожностью включать в схему антиретровирусной терапии препарат невирапин в связи с возможным увеличением частоты развития гепатотоксичности.

Лечение больных туберкулезом легких, имеющих нормальный статус, проводят противотуберкулезными препаратами по традиционным схемам, антиретровирусную терапию не подключают. Мониторинг количества CD4-лимфоцитов осуществляется 1 раз в 6 мес.

У пациентов со сниженным иммунным статусом выбор терапевтической тактики зависит от глубины поражения иммунной системы.

При уровне CD4-лимфоцитов >350 мкл⁻¹ терапию начинают с лечения туберкулеза и проводят мониторинг количества CD4-лимфоцитов (1 раз в 3 мес). Антиретровирусную терапию подключают на основании общих показаний.

При уровне CD4-лимфоцитов от 200 мкл⁻¹ до 350 мкл⁻¹ терапию начинают с лечения туберкулеза, а антиретровирусную терапию

подключают через 2 мес. после начала противотуберкулезной терапии, когда получена заметная положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса.

При уровне CD4-лимфоцитов <200 мкл⁻¹ начинают с лечения туберкулеза, но антиретровирусную терапию подключают как можно быстрее, после того как переносимость противотуберкулезной терапии станет удовлетворительной.

Определение количества CD4-лимфоцитов целесообразно осуществлять через 1 мес. после начала терапии и далее 1 раз в 3 мес.

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Число лимфоцитов	Рекомендуемая схема	Примечания
Число лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹	Начать противотуберкулезную терапию. Как только будет достигнута хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов (через 2 недели — 2 мес.) ¹ , назначить антиретровирусную терапию: зидовудин или ставудин + ламивудин + ифавиренц (600–800 мг/сут ^{2,3})	Назначить антиретровирусную терапию
Число лимфоцитов CD4 200–350 мкл ⁻¹	Начать противотуберкулезную терапию. По окончании ее начальной фазы назначить один из следующих режимов антиретровирусной терапии (при тяжелых нарушениях антиретровирусную терапию можно начать раньше): зидовудин или ставудин + ламивудин + ифавиренц (600 или 800 мг/сут) ² или, если противотуберкулезная терапия не включает рифампицин, зидовудин или ставудин + ламивудин + невирапин ³	Можно назначить антиретровирусную терапию, можно выждать
Число лимфоцитов CD4 >350 мкл ⁻¹	Начать противотуберкулезную терапию	Отложить антиретровирусную терапию ⁴

Примечания:

1. Решение о начале антиретровирусной терапии принимается с учетом клинической картины и симптомов иммунодефицита. При внелегочном туберкулезе независимо от числа лимфоцитов CD4 антиретровирусную терапию нужно начать как только будет достигнута хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов.

2. Альтернативной ифавиренцу могут быть саквинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки) или 1600/200 мг 1 раз в сутки), лопинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки) и абакавир (300 мг 2 раза в сутки).
3. Вместо ифавиренца, если нет других альтернатив, можно использовать не-вирапин (200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг 2 раза в сутки) в составе следующих схем: ставудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + невирапин.
4. Пациентам, у которых помимо туберкулеза имеются критерии IV стадии ВИЧ-инфекции, антиретровирусную терапию начинают сразу, в остальных случаях — после завершения противотуберкулезной терапии.

Антиретровирусные препараты закупаются и распределяются централизованно на основании заявок областных управлений здравоохранения (охраны здоровья) и Комитета по здравоохранению Мингорисполкома. Выдачу антиретровирусных препаратов осуществляют отделы профилактики СПИДа республиканского и областных ЦГЭиОЗ на основе заявок лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих лечение ВИЧ-инфицированных лиц после заключения комиссии (см. в разделе «Организация диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными больными туберкулезом»).