

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Участники издания.....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Нормативно-правовые документы, используемые в отношении больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез.....	7
Глава 1. Клинические вопросы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.....	11
1.1. Клиническое обследование при выявлении и диагностике туберкулеза различной локализации (<i>Васильева И.А., Паролина Л.Е., Тинькова В.В.</i>).....	11
1.2. Лучевые методы исследования при диагностике туберкулеза (<i>Каминский Г.Д., Перегудова А.Б.</i>).....	24
1.3. Методы этиологической диагностики туберкулеза (<i>Панова А.Е.</i>).....	27
1.4. Другие лабораторные методы исследования, используемые при выявлении и диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (<i>Самойлова А.Г., Панова А.Е., Каминский Г.Д., Кудлай Д.А.</i>).....	43
1.5. Иммунологические тесты при диагностике туберкулеза (<i>Паролина Л.Е., Тинькова В.В., Кудлай Д.А.</i>).....	44
1.6. Критерии диагноза туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (<i>Васильева И.А., Паролина Л.Е., Тинькова В.В.</i>).....	48
Глава 2. Организационные вопросы выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.....	51
2.1. Факторы риска заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией (<i>Васильева И.А., Самойлова А.Г., Паролина Л.Е.</i>).....	51
2.2. Общие принципы и методы организации работы по выявлению туберкулеза (<i>Тестов В.В., Паролина Л.Е.</i>).....	53
2.3. Алгоритм организации выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (<i>Тестов В.В., Каминский Г.Д., Перегудова А.Б.</i>).....	56
2.4. Порядок консультирования по сочетанной инфекции (<i>Самойлова А.Г., Каминский Г.Д., Перегудова А.Б.</i>).....	58
Глава 3. Технология выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.....	59
3.1. Организация планового скринингового обследования для выявления туберкулеза среди взрослых больных ВИЧ-инфекцией в учреждениях здравоохранения разного уровня (<i>Васильева И.А., Каминский Г.Д.</i>).....	59
3.2. Организация индивидуальных мероприятий по выявлению туберкулеза при обращении за медицинской помощью взрослых больных ВИЧ-инфекцией в учреждениях здравоохранения разного уровня (<i>Тестов В.В., Перегудова А.Б., Каминский Г.Д.</i>).....	64
Глава 4. Профилактика туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией.....	72
4.1. Социальная профилактика (<i>Каминский Г.Д.</i>).....	72
4.2. Специфическая профилактика (<i>Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тинькова В.В.</i>).....	76
4.3. Санитарная профилактика (<i>Паролина Л.Е., Пшеничная Н.Ю.</i>).....	87
4.4. Профилактические медицинские осмотры населения (<i>Тестов В.В.</i>).....	88
4.5. Наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией при клиническом излечении туберкулеза (<i>Каминский Г.Д., Перегудова А.Б.</i>).....	90
Приложения.....	91
Список используемой литературы и нормативно-правовых документов.....	105
Справочник лекарственных средств.....	108

1.6. КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Диагностические критерии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией во многом зависят от степени иммуносупрессии, основным объективным показателем которой является количество CD4⁺-клеток.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции и/или при уровне CD4⁺, близком к норме, клинические проявления и диагностика туберкулеза существенно не отличаются от таковых у лиц, не инфицированных ВИЧ. Среди клинических форм туберкулеза регистрируются инфильтративная (36,5–42,9%), очаговая (11,8–14,3%), казеозная пневмония (8,6%), фиброзно-кавернозный туберкулез (8,6%), туберкулема (4,3–8,6%), внелегочные формы туберкулеза (11,4%).

У больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и/или на поздних стадиях ВИЧ-инфекции верификация сопутствующего туберкулеза значительно затруднена из-за атипичности клинических, рентгенологических, иммуноморфологических проявлений туберкулезного процесса и меньшего количества МБТ в биологическом материале.

В структуре клинических форм преобладают первичные, диссеминированный и милиарный процессы с внелегочной локализацией и генерализацией туберкулезного воспаления.

При развитии выраженного иммунодефицита с уровнем CD4⁺ ниже 100 клеток в 1 мкл клинические проявления характеризуются бурным началом с симптомами выраженной интоксикации, множественной лимфаденопатией, доминированием полиорганных и генерализованных туберкулезных процессов. У большинства больных в это время имеют место вторичные заболевания и оппортунистические инфекции, что также затрудняет своевременную диагностику туберкулеза.

С учетом особенностей и атипичности проявлений заболевания выделяются достоверные и относительно достоверные критерии туберкулезной природы изменений у больного ВИЧ-инфекцией.

Диагностические критерии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Уровень достоверности	Критерии
Прямые (достоверные) критерии	Обнаружение и идентификация возбудителя туберкулеза в биологическом материале (мокроте, бронхоальвеолярном смыве и др.) культуральным методом, так как обнаружение КУМ при микроскопии мазка не позволяет дифференцировать МБТ и атипичные (нетуберкулезные) микобактерии Положительные результаты молекулярно-генетических тестов в выявлении ДНК МБТ
	Выявление характерных для туберкулеза морфологических (гистологических) изменений в органах и тканях
Косвенные (относительно достоверные) критерии	Наличие эпиданамнеза (контакта с больным туберкулезом)
	Комплекс интоксикационных и локальных проявлений заболевания, указывающих на туберкулезную природу
	Наличие очаговых теней при лучевых методах исследования

Уровень достоверности	Критерии
	Положительные результаты иммунологических тестов Констатация положительной клинико-рентгенологической динамики клинических проявлений заболевания и патологических изменений в легких или других органах и тканях под влиянием противотуберкулезной специфической терапии (не менее 3–4 противотуберкулезных препаратов в течение 2–3 мес.)

Формулировка диагноза

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливают на основании эпидемиологических, клинических, лабораторных данных с указанием стадии, подробной расшифровкой вторичных заболеваний. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — синдром, который развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Нозологической единицы СПИД не существует.

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) инфекция, вызываемая ВИЧ, называется «болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (шифр B20–B24)».

В диагнозе должны быть отражены:

- стадия и фаза ВИЧ-инфекции;
- развернутый диагноз туберкулеза;
- бактериовыделение;
- имеющие или имевшие место вторичные заболевания;
- сопутствующие заболевания.

Пример: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б. Фаза прогрессирования.

Гематогенно-диссеминированный туберкулез (подострое течение) в фазе инфильтрации. МБТ⁻.

Рецидивирующий опоясывающий лишай в анамнезе. Кандидоз полости рта. Соп.: хронический калькулезный холецистит вне обострения.

В заключение наиболее значимые клинические характеристики больного, указывающие на наличие туберкулеза, систематизированы в таблице.

Наиболее типичные клинические признаки, указывающие на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией

Этап клинического обследования	Клинические признаки
Сбор жалоб	Астения. Постоянная или интермиттирующая изнуряющая лихорадка (лихорадка неясной этиологии, высокий субфебрилитет). Длительный сухой кашель. Возможно наличие слизистой и слизисто-гнойной мокроты. Значительное снижение массы тела. Диарея. Увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых
Сбор эпиданамнеза	Наличие контакта с источником туберкулезной инфекции
Оценка анамнестических данных	Наличие трех и более медико-биологических и/или социальных факторов риска заболевания туберкулезом

Этап клинического обследования	Клинические признаки
Оценка анамнеза заболевания	<p>Случайное обнаружение патологии при флюорографическом обследовании.</p> <p>Постепенное развитие, малосимптомное и вялотекущее течение заболевания при сохранном иммунитете.</p> <p>Длительное сохранение хорошего самочувствия при объективно найденной патологии и нарастающей дисфункции пораженного органа.</p> <p>При наличии туберкулеза в анамнезе — соответствие настоящей клиники прежнему эпизоду заболевания</p>
Оценка объективного обследования	<p>Несоответствие удовлетворительного самочувствия объективному состоянию больного.</p> <p>Скудность объективной симптоматики при значительных изменениях при рентгенологическом, лабораторном и инструментальном исследовании.</p> <p>Полиорганность поражения.</p> <p>Наличие токсико-аллергических проявлений.</p> <p>Вовлечение лимфатической системы в патологический процесс.</p> <p>Несоответствие объема объективной симптоматики лабораторным проявлениям заболевания</p>
Оценка лабораторных данных	<p>Общий анализ крови — повышение СОЭ, сдвиг формулы влево, лейкопения, лимфоцитоз или лимфопения, моноцитоз, несоответствие уровня лейкоцитов уровню СОЭ («ножницы») с преобладанием уровня последней.</p> <p>Общий анализ мочи — белок и лейкоцитурия.</p> <p>Уровень CD4+ ниже 500 кл/мкл.</p> <p>Вирусная нагрузка — РНК ВИЧ более 30 000 копий в 1 мл</p>
Оценка флюорографического и рентгенологического обследования	<p>Прикорневая аденопатия.</p> <p>Милиарные высыпания (нередко вместо милиарных высыпаний обнаруживаются диффузные инфильтративные затемнения).</p> <p>Наличие преимущественно интерстициальных изменений с образованием плеврального выпота.</p> <p>Поражение преимущественно нижних отделов легких.</p> <p>Нечастое формирование полостей распада</p>
Оценка микробиологических методов исследования	<p>Обнаружение микобактерий туберкулеза в диагностическом материале методами микроскопии, посева и молекулярно-генетическими методами</p>
Оценка иммунодиагностики	<p>На ранних стадиях ВИЧ-инфекции: наличие положительной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или увеличение размера папулы.</p> <p>На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (наличие иммунодефицита): положительная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный любого размера.</p> <p>При отрицательных иммунологических пробах также необходимо исключать активный туберкулезный процесс</p>

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

2.1. ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 в настоящее время должны быть оценены следующие факторы высокого риска заболевания туберкулезом.

Факторы высокого риска заболевания туберкулезом

Группы факторов риска	Факторы
1. Эпидемиологические	Контакт с больным туберкулезом (человек/животные)
2. Медико-биологические	ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт у детей по ВИЧ-инфекции. Сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые острые респираторные вирусные инфекции в анамнезе. Хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и неэффективности традиционных методов лечения. Длительный прием (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов

Кроме того, в дополнение к перечисленным факторам среди больных ВИЧ-инфекцией высокий риск заболевания туберкулезом имеют:

- пациенты с 4Б; 4В; 5-й стадиями ВИЧ-инфекции;
- больные с $CD4^+$ 350 клеток в 1 мм^3 и менее;
- повышение вирусной нагрузки более 30 000 копий;
- при отсутствии лабораторного обследования — срок от начала инфицирования ВИЧ 5–8 лет;
- женщины с ВИЧ-инфекцией после срочных родов;
- больные, ранее перенесшие туберкулез, клинически либо спонтанно излеченные от него и имеющие остаточные изменения в легких («рентгеноположительные»), независимо от стадии ВИЧ-инфекции;
- лица с положительной, нарастающей или гиперергической реакцией на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного;
- лица с виражем туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ;
- лица с отрицательной пробой или регрессией размеров папулы при проведении иммунодиагностики на фоне снижения количества $CD4^+$ -лимфоцитов до менее 200 клеток/мкл;
- пациенты, у которых диагноз ВИЧ-инфекции поставлен впервые.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

АБАКАВИР (ЗИАГЕН[®])

Показания

ВИЧ-инфекция у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

Возраст до 3 мес и масса тела менее 14 кг, так как опыт применения препарата абакавир (Зиаген[®]) в этой возрастной группе ограничен.

Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлда—Пью) в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования.

Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлда—Пью) в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Беременность

Применение абакавира во время беременности и после родов исследовали более чем у 2000 женщин. Данные, доступные в Реестре применения антиретровирусных препаратов во время беременности, не указывают на увеличение риска развития основных врожденных пороков развития, связанных с применением абакавира, по сравнению с частотой пороков развития в группе сравнения. Однако надлежащие и хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин отсутствуют, безопасность применения абакавира у женщин во время беременности до настоящего времени не установлена. Имеются данные о влиянии абакавира в репродуктивных исследованиях на животных. При необходимости применения препарата абакавир (Зиаген[®]) во время беременности следует оценить соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода. Имеются данные о незначительном транзитном повышении концентрации лактата в плазме крови новорожденных и детей грудного возраста, матери которых во время беременности и родов принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Возможно, это связано с митохондриальными нарушениями.

Клиническая значимость этого явления до настоящего времени не установлена. Кроме того, имеются крайне редкие сообщения о задержке развития, эпилептических приступах и других неврологических нарушениях (например, увеличение тонуса мышц) у новорожденных, хотя причинно-следственная связь этих нарушений с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы матерями во время беременности и в родах не установлена. Эти данные не отменяют существующих рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов во время беременности для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Период грудного вскармливания

Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку абакавир, его метаболиты и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат абакавир (Зиаген[®]) принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Для обеспечения точности дозирования препарата таблетку рекомендуется проглатывать полностью без деления, однако в качестве альтернативы допускается деление и измельчение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно. Для лечения детей и тех пациентов, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма — раствор для приема внутрь.

Взрослые, дети и подростки с массой тела не менее 30 кг

Рекомендуемая доза препарата абакавир (Зиаген[®]) — 600 мг/сут. Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки или 600 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки.

Дети с массой тела от 14 до 21 кг

Рекомендуемая доза препарата абакавир (Зиаген[®]) — 1/2 таблетки (разломить точно по риску) 2 раза в сутки или 1 таблетка 1 раз в сутки.

Дети с массой тела более 21 кг, но менее 30 кг

Рекомендуемая доза препарата абакавир (Зиаген[®]) — 1/2 таблетки (разломить точно по риску) утром и 1 таблетка вечером или 1/4 таблетки 1 раз в сутки.

Для детей с массой тела менее 14 кг или пациентов, неспособных проглотить таблетки

Рекомендовано применение препарата абакавир (Зиаген[®]) в виде раствора для приема внутрь.

Дети в возрасте до 3 мес

Данные по применению препарата абакавир (Зиаген[®]) в этой возрастной группе очень ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы препарата абакавир (Зиаген[®]) не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Рекомендуемая доза препарата абакавир (Зиаген[®]) для пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлда–Пью) составляет 200 мг (10 мл раствора) 2 раза в сутки. Учитывая необходимость применения меньших доз препарата абакавир (Зиаген[®]) у больных с нарушениями функции печени легкой степени, для корректного дозирования препарата его назначают в виде раствора для приема внутрь. Отсутствуют данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.

Особые указания

Устойчивость некоторых штаммов ВИЧ-1 к абакавиру, возможно, связана с изменениями генотипа в определенной кодоновой области обратной транскриптазы (кодоны M184V, K65R, L74V, Y115F, M184V и L74V). *In vitro* также была зарегистрирована перекрестная устойчивость ВИЧ-1 к абакавиру и другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Развитие перекрестной устойчивости ВИЧ к ингибиторам ВИЧ-протеазы и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы маловероятно.

При приеме абакавира необходим мониторинг количества CD4⁺-лимфоцитов, вирусной нагрузки, показателей периферической крови, симптомов гиперчувствительности.

Не следует применять абакавир в монотерапии, целесообразно назначать в составе высокоактивной комбинированной терапии.

Для антиретровирусной профилактики трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду рекомендуется использовать зидовудин и невирапин (более эффективны).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии абакавира на способность управлять автотранспортом и обращаться с механизмами не имеется.

ЗИДОВУДИН (ТИМАЗИД*)

Показания

Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии у детей и взрослых.

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от инфицированной матери ребенку во время беременности и родов.

Профилактика заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к зидовудину или любому компоненту препарата.

Лейкопения (число нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9$ /л или 750 в 1 мкл).

Анемия (гемоглобин (Hb) — ниже 75 г/л или 4,65 ммоль/л).

Тромбоцитопения (тромбоциты менее 25 тыс. в 1 мкл).

Повышение аминотрансфераз и креатинина более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы.

Дефицит лактазы.

Непереносимость лактозы.

Глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дети младше 3 лет с массой тела менее 30 кг.

С осторожностью

При лечении зидовудином (Тимазидом*) следует тщательно наблюдать пациентов с угнетением костномозгового кроветворения, дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, с избыточной массой тела, печеночной недостаточностью, гепатомегалией, гепатитом или при любых известных факторах риска заболевания печени, в пожилом возрасте.

Беременность и лактация

Зидовудин проникает через плаценту, обнаруживается в грудном молоке.

Препарат не рекомендуется назначать женщинам до 14-й недели беременности. Применять препарат до 14-й недели беременности можно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Женщины, применяющие зидовудин (Тимазид[®]), не должны кормить грудью.

Способ применения и дозы

Внутри взрослым по 600–800 мг/сут в 3–4 приема. При поражениях центральной нервной системы ВИЧ суточную дозу удваивают.

Детям старше 3 лет препарат назначают из расчета 10–20 мг/кг в сутки.

При выраженных побочных эффектах доза может быть снижена у взрослых до 300 мг/сут и у детей из расчета до 5 мг/кг.

Курс лечения — длительный, практически неограниченный. Возможны перемены в лечении до 1 мес.

Во время беременности женщинам, сохраняющим беременность, рекомендуется прием препарата по 100 мг 5 раз в день, начиная с 14-й недели беременности и до родов.

Специальных данных об изменении дозировки у пожилых людей нет.

Пациентам с выраженной почечной недостаточностью следует назначать препарат в более низких дозах. Дальнейшие изменения в дозировке должны коррелировать с гематологическими параметрами и клинической реакцией на препарат.

При печеночной недостаточности может также потребоваться коррекция дозы: врачу следует обращать внимание на признаки непереносимости препарата и при необходимости увеличивать интервалы между введением доз.

Для профилактики заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ-материалом, а также в других случаях парентерального риска ВИЧ-инфицирования рекомендуется принимать препарат как можно раньше, но не позднее чем через 72 ч после возможного инфицирования по 200 мг 3 раза в день в течение 4 нед.

При снижении гемоглобина (Hb) на 25% исходного и числа нейтрофилов на 50% исходного суточную дозу уменьшают в 2 раза или временно отменяют. После восстановления показателей доза может быть вновь увеличена до исходных суточных значений. Лечение прекращают, если Hb ниже 7,5 г/дл или число нейтрофилов ниже 750/мкл.

При развитии анемии (снижение Hb ниже 2 г/дл) или нейтропении, которые определяются в двух анализах с интервалом в 24 ч, или уменьшении количества тромбоцитов до 50 000/мкл дозу снижают на 30%.

Прекращение лечения у детей требуется: при снижении Hb ниже 8 г/дл; при снижении количества нейтрофилов до 750/мкл в двух последовательных анализах с интервалом в 24 ч; при уменьшении количества тромбоцитов до 25 000/мкл или при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. После стабилизации гематологических параметров лечение возобновляют в меньших дозах.

Особые указания

Во избежание осложнений препарат применяют под контролем врача.

Пациентов необходимо предупредить, что им не следует самостоятельно применять другие препараты, в том числе препараты безрецептурного отпуска, одно-