



ЕВРОПА

4 Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ

Редакторы

Ирина Ерамова

Срджан Матич

Моник Мюнз

Ключевые слова:

CLINICAL PROTOCOLS

TUBERCULOSIS — drug therapy - prevention and control

HIV INFECTIONS — complications

GUIDELINES

EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications

WHO Regional Office for Europe

Scherfigsvej 8

DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Обложка: Soerine Hoffmann

Редактирование: Thomas Petruso, Misha Hoekstra

Верстка, оформление и производство: Phoenix Design Aid A/S — Denmark

Напечатано в Дании на бумаге, изготовленной без вреда для окружающей среды

Содержание

Сокращения	5
Благодарности	6
I. Эпидемиология туберкулеза, коинфекции ТБ/ВИЧ и взаимное влияние ТБ и ВИЧ-инфекции	7
1. Эпидемиология туберкулеза	7
2. Эпидемиология коинфекции ТБ/ВИЧ	7
3. ТБ и ВИЧ-инфекция: взаимное влияние	8
3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие активного ТБ	8
3.2. Влияние ВИЧ-инфекции на передачу ТБ	8
3.3. Влияние ВИЧ-инфекции на клинические проявления ТБ	8
3.4. Влияние ТБ на заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции	9
II. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков	10
1. Оценка риска и диагностика ТБ у ЛЖВС	10
2. Оценка риска и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ТБ	11
III. Тактика ведения взрослых и подростков с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	12
1. Ведение пациентов с коинфекцией <i>M. tuberculosis</i> и ВИЧ	12
2. Ведение ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ	12
2.1. Противотуберкулезная терапия	12
2.2. Начало АРТ	13
2.3. Схемы ВААРТ первого ряда	14
2.3.1. Особенности применения схем первого ряда	14
2.3.2. Неэффективность лечения	14
2.4. Схемы ВААРТ второго ряда	15
2.4.1. Особенности применения схем второго ряда	15
2.5. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и АРВ-препаратов: тактика ведения пациентов	15
2.6. Первичная профилактика котримоксазолом	16
3. Тактика ведения пациентов с ТБ/ВИЧ в особых случаях	16
3.1. Почечная недостаточность	16
3.2. Заболевания печени	16
3.3. Женщины детородного возраста	17
3.4. Беременные женщины	17
3.5. Потребители инъекционных наркотиков	17
4. Наблюдение за пациентами с коинфекцией ТБ/ВИЧ	18
4.1. Контроль противотуберкулезной терапии	18
4.2. Контроль АРТ	19
4.3. Соблюдение режима лечения противотуберкулезными и АРВ-препаратами	20
IV. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей	21
1. Диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей	21
2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей с активным ТБ	22
V. Тактика лечения детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	23
1. Лечение ТБ	23
2. Лечение ВИЧ/СПИДа	23
2.1. Начало АРТ	23
2.2. Рекомендованные схемы ВААРТ	23
2.3. Основные рекомендации по АРВ-препаратам	24
2.4. Первичная профилактика котримоксазолом	24
3. Наблюдение за детьми с коинфекцией ТБ/ВИЧ	24
VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях	25

Приложение 1. Дозы и лекарственные формы противотуберкулезных препаратов для взрослых, подростков и детей	26
Приложение 2. Дозы и лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков.....	27
Библиография.....	29

Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗТО	заместительная терапия опиоидами
ИП	ингибиторы протеазы
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛЖВС	люди, живущие с ВИЧ/СПИДом
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОИ	оппортунистические инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТБЛ	туберкулез легких
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
Сур	цитохром Р450

Благодарности

Этот протокол разработали и написали Jean-Pierre Coulaud (Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée, Париж, Франция), George Schmid (WHO Headquarters, Швейцария), Игорь Тоскин (штаб-квартира ВОЗ, Швейцария), Pierpaolo de Colombani (WHO Regional Office for Europe, Дания) и Ирина Ерамова (Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания). Это один из 13 клинических протоколов по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для Европейского региона ВОЗ, выпущенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г.

Авторский и редакторский коллектив благодарит за техническую помощь и комментарии Niyazi Sakmak (WHO Regional Office for Europe, Дания), Siobhan Crowley (WHO Headquarters, Швейцария), Lucica Ditiu (WHO Regional Office for Europe, Дания), Евгения Горякина (штаб-квартира ВОЗ, Швейцария), Руслана Малюту (John Snow, Inc. США), Stine Nielsen (WHO Regional Office for Europe, Дания), Fabio Scano (WHO Headquarters, Швейцария), George Schmid (WHO Headquarters, Швейцария), Jerod Scholten (WHO Regional Office for Europe, Дания) и Marco Vitoria (WHO Headquarters, Швейцария).

Отдельную благодарность приносим сотрудникам Европейского регионального бюро ВОЗ Bente Drachmann и Jeffrey V. Lazarus за участие в подготовке этого протокола.

Ирина Ерамова, Срджан Матич и Моник Мюнз
Программа по инфекциям, передаваемым половым путем/ВИЧ/СПИДу
Европейское региональное бюро ВОЗ

I. Эпидемиология туберкулеза, коинфекции ТБ/ВИЧ и взаимное влияние ТБ и ВИЧ-инфекции

1. Эпидемиология туберкулеза

Туберкулез (ТБ) в странах Европейского региона ВОЗ — серьезная проблема общественного здравоохранения. По последним оценкам ВОЗ, в 2004 г. здесь было зарегистрировано более 445 000 новых случаев ТБ и более 69 000 связанных с ТБ смертей. Средняя заболеваемость ТБ по региону составляет 50 случаев на 100 000 населения, однако сильно варьирует в разных странах — от 2 на 100 000 в Монако до 177 на 100 000 в Таджикистане. Заболеваемость в целом по субрегионам составляет (на 100 000 населения): 12 случаев в странах Западной Европы, 27 случаев в Центральной Европе и 96 случаев в Восточной Европе. Российская Федерация занимает 12-е место среди 22 стран мира с наибольшей распространенностью ТБ (1, 2).

Как отмечено выше, в странах Восточной Европы наблюдается самый высокий уровень заболеваемости ТБ, что связано в основном с экономическим спадом и недостаточными усилиями системы общественного здравоохранения. Сложившаяся ситуация требует расширения и укрепления борьбы с этим заболеванием в соответствии с международными рекомендациями. В странах Западной Европы также существуют очаги ТБ, особенно в крупных городах; это связано с притоком иммигрантов из стран с высокой распространенностью ТБ (3, 4).

Европейский регион занимает первое место в мире по распространенности полирезистентного ТБ. Здесь расположены 7 из 9 стран мира, где доля случаев полирезистентного ТБ среди новых случаев ТБ составляет >6,5% (Израиль, Казахстан, Латвия, Литва, Российская Федерация, Узбекистан и Эстония), а также 5 из 9 стран мира, где распространенность полирезистентного ТБ среди ранее леченых пациентов составляет >30% (Казахстан, Литва, Российская Федерация, Узбекистан и Эстония) (5).

Распространенность ТБ выше среди заключенных, чем в других группах населения. В среднем по Европейскому региону на 100 000 населения приходится 100 заключенных; в странах Восточной Европы этот показатель выше. Например, в Российской Федерации в 2003 г. он составил около 600 человек на 100 000 населения (6). В 2003 г. больше 7% новых случаев ТБ, о которых сообщалось в Европейское бюро ВОЗ, было зарегистрировано в тюрьмах; в разных странах этот показатель широко варьирует (от 0,1 до 30,4%) (7—10).

2. Эпидемиология коинфекции ТБ/ВИЧ

В Восточной Европе эпидемии ТБ и ВИЧ/СПИДа развиваются независимо друг от друга, и у подавляющего большинства больных ТБ заболевание не сопровождается иммуносупрессией, характерной для пациентов с ВИЧ-инфекцией. Риск ТБ у ЛЖВС выше в тех регионах, где выше его распространенность. По сообщениям из стран Западной и Восточной Европы, в 2004 г. ТБ являлся наиболее частым СПИД-индикаторным заболеванием: он был обнаружен у 24 и 56% пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в странах Западной и Восточной Европы соответственно (11, 12). К сожалению, наши сведения о реальном распространении коинфекции ТБ/ВИЧ ограничены из-за недостатка данных эпиднадзора. Ожидается, что в Восточной Европе зарегистрированный недавно значительный рост распространенности ВИЧ-инфекции и высокая распространенность ТБ приведет в ближайшие несколько лет к стремительному росту числа пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ (12—14).

Пребывание в местах заключения повышает риск заражения ТБ и ВИЧ-инфекцией. Это обусловлено факторами окружающей среды и неполноценным питанием. Тюремные условия повышают подверженность и уязвимость заключенных в отношении этих

инфекций и способствуют более рискованному поведению. Скученность, пребывание в закрытых помещениях, плохая вентиляция, плохое освещение и длительный контакт с больным ТБ облегчают передачу этой инфекции воздушно-капельным путем. Распространенное в тюрьмах поведение — небезопасные способы введения инъекционных наркотиков, нанесение татуировок, незащищенные половые контакты — существенно повышает риск заражения ВИЧ, а также гепатитами В и С (15).

3. ТБ и ВИЧ-инфекция: взаимное влияние

3.1. Влияние ВИЧ-инфекции на развитие активного ТБ

ВИЧ-инфекция способствует переходу инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, в активный ТБ как у лиц, инфицированных недавно, так и у лиц с латентной инфекцией. Несомненно, ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным из известных факторов риска активации латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*. Для ВИЧ-инфицированных лиц с коинфекцией *M. tuberculosis* риск развития активного ТБ составляет 5—10% в год, тогда как для людей, не инфицированных ВИЧ, риск равен 5—10% на протяжении всей жизни. Совершенно очевидно, что такое различие обусловлено иммунодефицитом, вызванным ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция также повышает частоту рецидивов ТБ, которая может быть связана с эндогенной реактивацией или с экзогенной реинфекцией (16, 17).

3.2. Влияние ВИЧ-инфекции на передачу ТБ

ТБ является одной из самых распространенных оппортунистических инфекций (ОИ) у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в регионах с его высокой распространенностью. ВИЧ-инфекция резко повышает число больных ТБ, что, в свою очередь, повышает риск заражения ТБ от членов семьи (наибольший риск передачи ТБ наблюдается при бытовых контактах в домашних хозяйствах, особенно это касается детей и ВИЧ-инфицированных партнеров) и в сообществах (рабочие места, школы, больницы). В больницах существует риск внутрибольничного распространения ТБ и заражения как пациентов (с коинфекцией ВИЧ и без нее), так и медицинского персонала. Кроме того, если пациенты не обеспечены эффективной и непрерывной противотуберкулезной терапией, это ведет к повышению распространения полирезистентного ТБ (18—20).

3.3. Влияние ВИЧ-инфекции на клинические проявления ТБ

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уровень лимфоцитов CD4 падает примерно на 50—80/мкл в год, что неуклонно снижает способность иммунной системы сдерживать размножение и диссеминацию *Mycobacterium tuberculosis* в организме.

Самой частой формой ТБ, особенно у взрослых, остается ТБ легких (ТБЛ), но его проявления в значительной степени зависят от степени иммунодефицита. Клиническая картина, результаты бактериологического исследования мокроты и данные рентгеноскопии легких часто отличаются на ранней (CD4 >350/мкл) и на поздней (<200/мкл) стадии ВИЧ-инфекции. Клинические проявления ТБ на ранней стадии ВИЧ-инфекции сходны с проявлениями вторичного ТБ у не инфицированных ВИЧ пациентов, а именно: положительные результаты исследования мокроты (двукратное обнаружение в мазках кислотоустойчивых бактерий или сочетание положительного результата однократного исследования мокроты с характерными рентгенологическими изменениями), а также частое обнаружение каверн в легких. Клиническая картина ТБ на поздней стадии ВИЧ-инфекции, напротив, больше напоминает первичный ТБ: характерно отсутствие микобактерий в мокроте, а при рентгеноскопии чаще всего обнаруживаются инфильтративные изменения, а не каверны (21—23). При тяжелом иммунодефиците частота внелегочного ТБ повышается как у взрослых, так и у детей. Диссемини-

рованный ТБ трудно диагностировать, поэтому при этой форме ТБ нередки диагностические ошибки и посмертное выявление.

3.4. Влияние ТБ на заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции

Активный ТБ сам по себе вызывает некоторое снижение иммунитета. В странах, где эпидемии ТБ и ВИЧ/СПИДа протекают независимо друг от друга, ТБ не всегда является признаком тяжелого поражения иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Это объясняется тем, что заражение ТБ может произойти до заражения ВИЧ-инфекцией или на ее ранних стадиях, то есть до развития тяжелого иммунодефицита. При активном ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно наблюдается обострение иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, что облегчает развитие других ОИ, в первую очередь, пневмоцистной пневмонии (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*, бывшая *P. carinii*), кандидозного эзофагита и криптококкового менингита. Любая из этих инфекций может иметь летальный исход. В этих случаях ТБ является косвенной причиной смерти (24).

Кроме того, согласно многочисленным данным, ТБ является непосредственной причиной смерти в среднем у 30% пациентов с ВИЧ/СПИДом (22, 23, 25). Это подчеркивает необходимость раннего выявления и лечения ТБ у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно у пациентов с уровнем CD4, указывающим на тяжелый иммунодефицит.

II. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

У всех ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо оценить факторы риска наличия или заражения ТБ так же, как всем больным ТБ необходимо предложить тестирование на ВИЧ и консультирование. Это обусловлено следующими причинами:

- у ВИЧ-инфицированных пациентов повышен риск наличия или развития активного ТБ, который является одной из основных ОИ, приводящих к смерти ЛЖВС;
- ВИЧ-инфекция влияет на клиническое прогрессирование ТБ и его лечение;
- ТБ влияет на клиническое прогрессирование ВИЧ/СПИДа и их лечение;
- ТБ может быть маркером поздних стадий ВИЧ/СПИДа.

1. Оценка риска и диагностика ТБ у ЛЖВС

При оценке риска ТБ у ЛЖВС особое внимание следует уделять:

- лицам с симптомами поражения органов дыхания;
- лицам, проживающим с больными ТБЛ;
- лицам, у которых имеются другие факторы риска и повышенная уязвимость [например, потребители инъекционных наркотиков (ПИН), злоупотребляющие алкоголем, заключенные].

Первичная оценка наличия ТБ должна включать:

- сбор анамнеза о контактах (индивидуальные и членов домохозяйств);
- сбор анамнеза, касающегося подозрительных симптомов (особенно необъяснимого кашля на протяжении более 2 недель).

Если у ВИЧ-инфицированного пациента не выявлено риска ТБ (отсутствие недавних контактов или клинических симптомов), проводят кожную туберкулиновую пробу¹ для выявления любой латентной формы инфекции, которая может прогрессировать в активный ТБ из-за вызванного ВИЧ-инфекцией иммунодефицита (см. рис. 1 ниже).

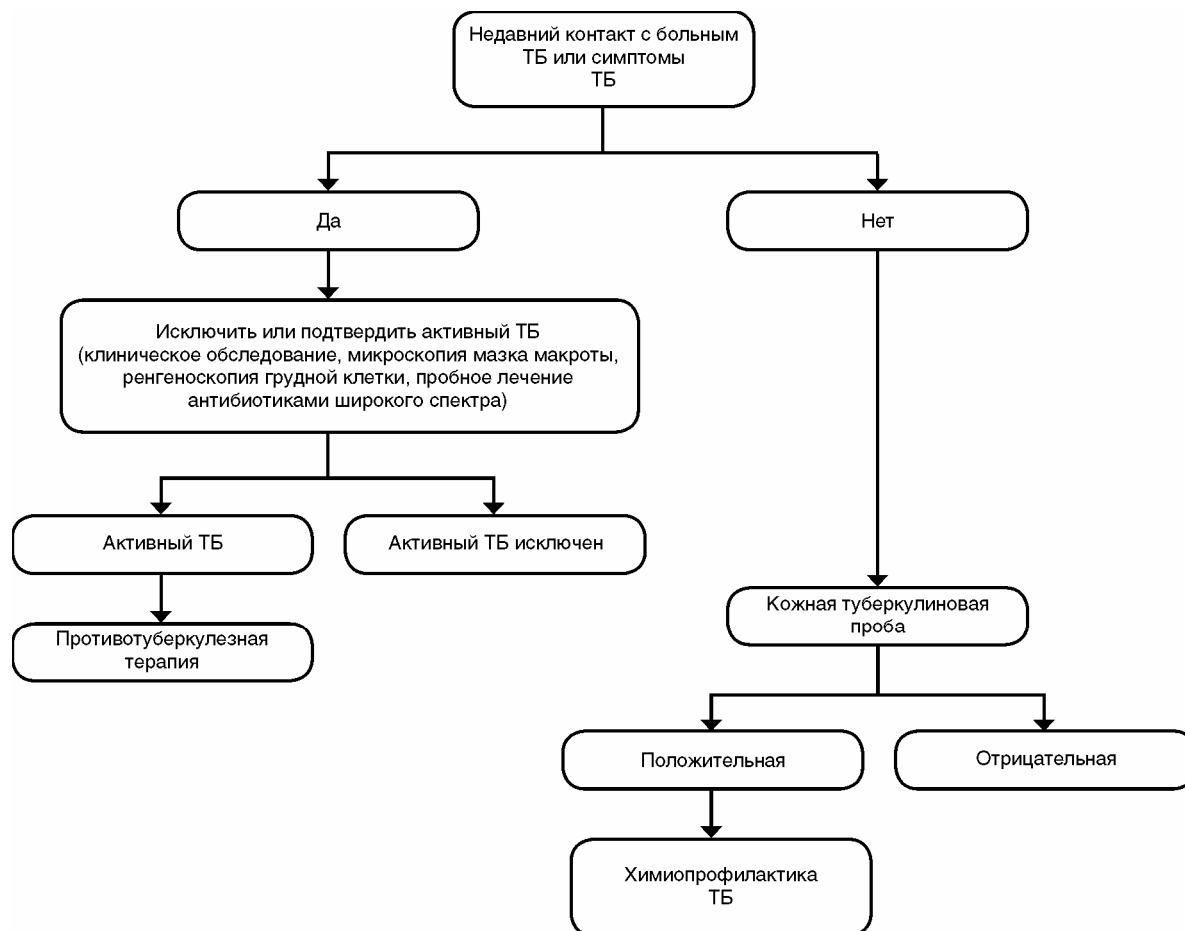
Положительная туберкулиновая проба указывает на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* в прошлом или недавно, что является условием для начала профилактического лечения ТБ. Отрицательная туберкулиновая проба у ЛЖВС обычно свидетельствует об отсутствии риска ТБ (за исключения пациентов с тяжелым иммунодефицитом).

Если у ВИЧ-инфицированного пациента имеются клинические симптомы, указывающие на ТБЛ или внелегочный ТБ, либо выявлен недавний контакт с больным ТБ, необходимо провести обследование на активный ТБ. Для исключения активного ТБ проводят тщательный осмотр пациента, бактериоскопию и посев мокроты, а также рентгенологическое исследование. При обнаружении инфильтративных изменений на рентгенограмме легких может возникнуть необходимость в пробном противотуберкулезном лечении антибиотиками широкого спектра действия для дифференциальной диагностики ТБ и неспецифического воспалительного процесса в легких. Если можно исключить активный ТБ, то проводят кожную туберкулиновую пробу для выявления латентной туберкулезной инфекции.

Если у ВИЧ-инфицированного человека обнаружен активный ТБ, проводят противотуберкулезную терапию по схемам, описанным в разделе III ниже.

¹ Туберкулин представляет собой очищенный комплекс белков, выделенных из культуры *Mycobacterium tuberculosis*. В ответ на внутрикожное введение туберкулина у лиц, инфицированных *M. tuberculosis*, через 24-48 часов развивается местная реакция в виде папулы. У ВИЧ-инфицированных лиц проба обычно считается положительной, если диаметр папулы превышает 5 мм. Этот результат лишь означает, что обследуемый был с какой-то период своей жизни инфицирован *M. tuberculosis* (15, 17).

Рис. 1. Алгоритм оценки риска ТБ или наличия ТБ у ВИЧ-инфицированного пациента



2. Оценка риска и диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов с ТБ

Тестирование на ВИЧ и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции в обязательном порядке должно быть предложено во всех учреждениях, которые имеют дело с больными активным ТБ. Медицинские работники должны объяснить цели тестирования и значение его результатов для выбора лечения. Пациент имеет право отказаться от тестирования. Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать следующие этапы:

- дотестовое консультирование;
- серологические тесты (обычно ИФА и/или другой экспресс-тест) и иммуноблоттинг для подтверждения результата;
- послетестовое консультирование, в которое независимо от результатов тестирования должны входить рекомендации по снижению рискованного поведения.

Если обнаружена ВИЧ-инфекция, требуется дополнительное обследование, от результатов которого будет зависеть тактика лечения. Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

III. Тактика ведения взрослых и подростков с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Главный вопрос, возникающий при ведении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, — когда начинать лечение.

По результатам первичного обследования всех пациентов с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ можно разделить на две группы, для каждой из которых потребуется определенная стратегия в отношении АРТ:

1. пациенты, инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* (положительная кожная туберкулиновая проба);
2. пациенты с активным ТБ.

1. Ведение пациентов с коинфекцией *M. tuberculosis* и ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией *M. tuberculosis* наблюдается высокий риск развития активного ТБ, поэтому им необходимо провести профилактическое лечение изониазидом в дозировке 5 мг/кг (но не более 300 мг/сут) 1 раз в сутки, курс 6 месяцев.

Для улучшения приверженности лечению были предложены более удобные схемы, однако их эффективность остается недоказанной. Продолжается поиск альтернативных схем химиопрофилактики для регионов с высокой распространенностью устойчивости к изониазиду (26—28). Изониазид нарушает метаболизм пиридоксина и может вызывать периферическую нейропатию, особенно во время беременности, при алкоголизме или истощении; для профилактики этого заболевания назначают пиридоксин в дозе 6 мг/сут.

Решение о начале АРТ зависит от целого ряда факторов, в первую очередь, от клинической стадии ВИЧ-инфекции и иммунологических показателей (см. раздел «Начало ВААРТ» и Приложение 2 в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

Химиопрофилактику ТБ можно проводить одновременно с АРТ. Для выяснения порогового уровня CD4, при котором необходимость в профилактике ТБ снижается, требуются дальнейшие исследования.

2. Ведение ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ

2.1. Противотуберкулезная терапия

Лечение ТБ у ВИЧ-инфицированных обладает приоритетом над АРТ, и его начинают сразу же после выявления активного ТБ. Своевременная противотуберкулезная терапия позволяет снизить смертность от ТБ и риск заражения других лиц (15, 29, 30).

Независимо от того, получает ли пациент АРТ, основными препаратами для лечения ТБ должны быть препараты с известной фармакокинетикой. Курс противотуберкулезной терапии состоит из двух этапов: 1-й этап (начальная фаза) длительностью 2-3 месяца и 2-й этап (фаза продолжения) длительностью 4-5 месяцев (подробнее см. в Приложении 1). Имеющиеся данные показывают, что риск рецидивирования ТБ у ВИЧ-инфицированных сводится к минимуму при использовании схемы, содержащей на протяжении всего курса лечения рифампицин.

Таблица 1. Рекомендованные схемы противотуберкулезной терапии для ЛЖВС с активным ТБ		
Характеристика случая ТБ	Схема лечения ТБ ^а	
	Первый этап ^б	Второй этап
Впервые выявленный ТБ	Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол ^в , 2 месяца	Изониазид + рифампицин, 4 месяца
Ранее леченный ТБ , включая: <ul style="list-style-type: none"> • рецидив • лечение после прерванного курса • неэффективность лечения^г 	Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + стрептомицин, 2 месяца или изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол, 1 месяц	Изониазид + рифампицин + этамбутол, 5 месяцев
Хронический или полирезистентный ТБ (выделение <i>M. tuberculosis</i> с мокротой, несмотря на повторный курс противотуберкулезной терапии под наблюдением врача)	Специально разработанные схемы — либо стандартные, либо индивидуальные	

^а У ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ рекомендуется использовать схемы, требующие ежедневного приема противотуберкулезных препаратов.

^б Прием препаратов под контролем медицинского работника рекомендуется на протяжении всего курса лечения, особенно на первом этапе.

^в Этамбутол можно заменить стрептомицином. Такая замена рекомендуется, в частности, при туберкулезном менингите, так как стрептомицин лучше проникает в мозговые оболочки.

^г При лечении по индивидуальной схеме следует провести исследование чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к выбранным препаратам (если возможно).

2.2. Начало АРТ

Нередко активный ТБ обнаруживается у пациентов на поздней стадий ВИЧ-инфекции и, следовательно, нуждающихся в АРТ. Нельзя отказываться от АРТ только из-за того, что пациенты получают или будут получать противотуберкулезные препараты. Однако желательно не начинать противотуберкулезную и АРВ-терапию одновременно. Если возможно, АРТ следует на некоторое время отложить (табл. 2) (31—34). Это позволит:

- упростить лечение;
- избежать взаимодействий противотуберкулезных и АРВ-препаратов;
- избежать суммирования побочных эффектов;
- снизить риск воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ);
- свести к минимуму вероятность того, что пациент может перепутать, какой препарат нужно принять и когда;
- повысить уровень приверженности лечению.

Таблица 2. Выбор стратегии начала терапии у ЛЖВС с активным ТБ		
Исходные данные	Противотуберкулезная терапия	АРТ
Внелегочный ТБ (независимо от числа лимфоцитов CD4)	Начать немедленно	Начать, как только будет установлена переносимость лечения ТБ (через 2-8 недель после начала лечения) ^а
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 <200/мкл	Начать немедленно	
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 200—350/мкл	Начать немедленно	Начать после завершения первого этапа лечения туберкулеза (при тяжелом иммунодефиците можно раньше)
ТБ легких Число лимфоцитов CD4 >350/мкл	Начать немедленно	Наблюдать за числом лимфоцитов CD4. При падении CD4 <350/мкл рассмотреть вопрос о начале АРТ.

^а Вопрос о сроках начала АРТ должен решаться с учетом тяжести клинических проявлений иммунодефицита.

2.3. Схемы ВААРТ первого ряда

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) — стандартный рекомендуемый вид АРТ. ВААРТ включает три (в некоторых случаях больше) АРВ-препарата. Основные факторы, которые необходимо учитывать при выборе схемы АРТ у больных ТБ:

- эффективность препаратов;
- побочные эффекты и токсичность;
- удобство приема (позволяет повысить приверженность).

При проведении АРТ на фоне лечения ТБ необходимо помнить о:

- взаимодействии рифампицина с некоторыми АРВ-препаратами;
- сложности приема большого количества таблеток;
- важности точного выполнения режима лечения;
- токсичности препаратов;
- возможности развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ).

	ВААРТ	Комбинации АРВ-препаратов
Предпочтительная	2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин (или тенофовир) + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз ^б
Альтернативная	3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир (или тенофовир)

^а Дозы см. в Приложении 2.

^б Рекомендуемая доза эфавиренза составляет 600 мг/сут, особенно для пациентов с массой тела ≤60 кг (35—37). У пациентов с массой тела >60 кг можно повысить дозу до 800 мг/сут, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Если эфавиренз недоступен, его можно заменить неврирапином (200 мг 1 раз в сутки в первые 2 недели, затем 200 мг 2 раза в сутки). Необходимо контролировать функцию печени и проявления токсичности препаратов. Существует комбинированный препарат с фиксированной дозой, включающий зидовудин, ламивудин и неврирапин.

2.3.1. Особенности применения схем первого ряда

Зидовудин (или тенофовир) + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз

- Коррекция дозы рифампицина не требуется.
- Эфавиренз значительно снижает уровень метадона в крови (это важно для ПИН, получающих ЗТО). Подробнее в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: помощь и лечение».

Зидовудин + ламивудин + абакавир (или тенофовир)

- Коррекция дозы рифампицина не требуется.
- У беременных женщин с ТБ безопасна схема зидовудин + ламивудин + абакавир.

Подробнее схемы АРТ первого ряда рассматриваются в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

2.3.2. Неэффективность лечения

Эффективность АРТ оценивается по динамике клинической картины, числу лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузке. Критерии неэффективности терапии см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

ТБ не является показателем неэффективности АРТ, и, если он обнаруживается в отсутствие других признаков прогрессирования иммунодефицита, переход на схему второго ряда не показан. Если ТБ развивается уже после перехода на схему второго ряда, необходимо скорректировать дозу ингибитора протеазы (ИП).

2.4. Схемы ВААРТ второго ряда

Таблица 4. Рекомендованные схемы ВААРТ второго ряда для пациентов, получающих рифампицин для лечения ТБ ^а		
	Схема ВААРТ	Комбинации АРВ-препаратов
Предпочтительная	2 НИОТ + 2 ИП (один из которых усилен ритонавиром)	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир или Тенофовир + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир
Альтернативная	2 НИОТ + 2 ИП	Абакавир + диданозин + саквинавир + ритонавир или Тенофовир + диданозин + саквинавир + ритонавир

2.4.1. Особенности применения схем второго ряда

Абакавир (или тенофовир) + диданозин + лопинавир/ритонавир + ритонавир

- При использовании диданозина в комбинации с тенофовиром значительно повышается риск токсического панкреатита и негативного воздействия на иммунную систему, поэтому следует снизить дозу диданозина. При назначении с тенофовиром (300 мг внутрь 1 раз в сутки) рекомендуемые дозы диданозина:
 - ◊ 250 мг 1 раз в сутки при массе тела ≥ 60 кг;
 - ◊ 125—200 мг 1 раз в сутки при массе тела < 60 кг (38, 39).
- При назначении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки необходимо добавить ритонавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки; при этом требуется тщательный контроль функции печени и уровня липидов в крови.

Абакавир (или тенофовир) + диданозин + саквинавир + ритонавир

- При использовании саквинавира рекомендуется его комбинация с ритонавиром (по 400 мг каждого препарата) 1 раз в сутки и тщательный контроль функции печени.
- Приведенные выше схемы не требуют коррекции дозы рифампицина.

2.5. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и АРВ-препаратов: тактика ведения пациентов

- Рифампицин индуцирует активность ферментной системы цитохрома P450 (CYP) печени, ответственный за метаболизм ННИОТ и ИП (перечень препаратов см. в Приложении 2). Это приводит к снижению уровня этих препаратов в крови, неполному подавлению репликации ВИЧ и развитию лекарственной устойчивости. При приеме рифампицина концентрации ИП могут снижаться на 75%, следовательно, коррекция дозы ИП необходима.
- С другой стороны, ННИОТ и ИП также могут повышать или снижать активность CYP и тем самым изменять сывороточный уровень рифампицина в ту или иную сторону. В связи с этим рифампицин в сочетании с ННИОТ и ИП рекомендуется принимать ежедневно (40—42).
- Однако, несмотря на сложность и распространенность воздействия на CYP комбинации рифампицина с ННИОТ и ИП, а также на имеющиеся противопоказания, рифампицин остается противотуберкулезным препаратом выбора. Это связано с тем, что через 6 месяцев лечения схемами, содержащими рифампицин, частота рецидивов ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов становится такой же низкой, как у лиц без ВИЧ-инфекции.
- Рифампицин не влияет на уровень нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в крови (CYP не участвует в их метаболизме), поэтому коррекция дозы НИОТ не требуется.
- В качестве безопасной альтернативы рифампицину у пациентов, получающих АРТ второго ряда, можно использовать рифабутин в дозе 150 мг через сутки (или 3 раза в

неделю). Рифабутин предпочтителен в тех учреждениях, где недостаточно возможностей для коррекция дозы ИП; однако рифабутин дороже рифампицина.

- Рифабутин нельзя назначать с неусиленным саквинавиром, однако можно использовать его вместе с комбинацией саквинавира с ритонавиром.

2.6. Первичная профилактика котримоксазолом

Если у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ лечение ТБ начинается на поздних стадиях ВИЧ/СПИДа, летальный исход может наступить довольно быстро после начала лечения. Смерть может быть вызвана прогрессированием ТБ, но во многих случаях она связана с прогрессированием других ОИ, например пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, или энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*. (32). Для первичной профилактики этих инфекций используется котримоксазол [триметприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК)].

- Пациенты, у которых число лимфоцитов CD4 <200/мкл или клиническая стадия ВИЧ/СПИДа 3 (например, наличие орофарингеального кандидоза) либо 4, должны получать котримоксазол одновременно с лечением ТБ (если оно показано) до тех пор, пока число CD4 не будет оставаться на уровне >200/мкл в течение 4—6 месяцев или хотя бы 3 месяцев.
- Рекомендуемая профилактическая доза котримоксазола для взрослых составляет 160 мг/800 мг внутрь 1 раз в сутки (одна таблетка с удвоенной дозой).
- Соблюдение режима приема котримоксазола имеет решающее значение, поэтому рекомендуется принимать его и противотуберкулезные средства под контролем медицинского персонала, особенно у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

Подробнее см. в разделе «Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных», Протокол 2 «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа».

3. Тактика ведения пациентов с ТБ/ВИЧ в особых случаях

3.1. Почечная недостаточность

- Изониазид, рифампицин и пиперазинид либо почти полностью выводятся с желчью, либо метаболизируются до нетоксичных соединений. Следовательно, при почечной недостаточности эти препараты можно назначать в обычных дозах.
- При тяжелой почечной недостаточности изониазид необходимо назначать вместе с пиридоксином для профилактики периферической нейропатии.
- Стрептомицин и этамбутол выводятся почками. Эти препараты должны применяться в более низких дозах и при тщательном ежемесячном контроле функции почек (уровень креатинина).
- В схемах АРТ необходимо избегать назначения тенофовира из-за его известной нефротоксичности.

Таблица 5. Рекомендованные схемы лечения ТБ при почечной недостаточности^а

	Первый этап	Второй этап
Предпочтительная схема	изониазид + рифампицин + пиперазинид, 2 месяца	изониазид + рифампицин, 4 месяца
Альтернативная схема (если возможен контроль функции почек)	изониазид + рифампицин + пиперазинид + этамбутол, 2 месяца	изониазид + рифампицин, 4 месяца

^а Почечная недостаточность — повышение уровня креатинина до 130—160 мкмоль/л.

3.2. Заболевания печени

- Изониазид, рифампицин и пиперазинид могут вызвать лекарственный гепатит.

- Из этих препаратов пипразинамид наиболее гепатотоксичен, за ним следует рифампицин, который оказывает меньшее повреждающее действие на клетки печени, однако может вызвать холестатическую желтуху.
- Пациентам с заболеваниями печени пипразинамид противопоказан. Альтернативные схемы лечения ТБ перечислены в табл. 6.
- Для своевременного выявления любого ухудшения состояния печени необходимо регулярно проводить клинический осмотр и исследование активности печеночных ферментов; частота обследования зависит от состояния пациента.

	Первый этап	Второй этап
Предпочтительная схема	Стрептомицин + изониазид + рифампицин + этамбутол, 2 месяца	Изониазид + рифампицин, 6 месяцев
Первая альтернативная схема	Стрептомицин + изониазид + этамбутол, 2 месяца	Изониазид + этамбутол, 10 месяцев
Вторая альтернативная схема	Рифампицин + этамбутол, 9 месяцев	

^а При уровне аланинаминотрансферазы (АлАТ), трехкратно превышающем норму, а также при хроническом гепатите и циррозе печени.

3.3. Женщины детородного возраста

- Рифампицин и некоторые АРВ-препараты (в основном ИП) снижают уровень эстрогенов в крови; при этом снижается эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстроген. Более подробная информация о контрацепции содержится в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИДом».
- При использовании надежных методов контрацепции женщина с коинфекцией ТБ/ВИЧ может получать обычное противотуберкулезное лечение и те же схемы АРТ, что и мужчины, включая эфавиренз. В противном случае эфавиренз противопоказан и рекомендуется заменить его абакавиром.

3.4. Беременные женщины

- У беременных показания к противотуберкулезной терапии и АРТ те же, что и у остальных пациентов (см. табл. 2 в разделе III.2.2. выше).
- Для профилактики суперинфекции тем же или другим подтипом ВИЧ и возбудителями ИППП всем женщинам с коинфекцией ТБ/ВИЧ необходимо рекомендовать использование презервативов.
- Большинство противотуберкулезных препаратов первого ряда безопасны для беременных. Исключение составляет стрептомицин, который ототоксичен для плода. Этот препарат нельзя использовать в период беременности (кроме пациенток с менингитом) и грудного вскармливания (возможны серьезные побочные эффекты у детей) (43).
- Если женщина с коинфекцией ТБ/ВИЧ решает сохранить беременность, ей назначают курс АРВ-препаратов для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Подробнее см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку».
- При надлежащем проведении противотуберкулезной терапии и АРТ наблюдение за лечением проводят у беременных по общим правилам, разработанным для взрослых пациентов.

3.5. Потребители инъекционных наркотиков

Ведение ПИН с коинфекцией ТБ/ВИЧ достаточно сложная задача, решение которой требует дополнительных мер в связи со следующими факторами:

- взаимодействие противотуберкулезных и АРВ-препаратов с запрещенными наркотиками приводит к повышению гепатотоксичности этих препаратов у ПИН, получающих ЗТО;
- рифампицин снижает уровень метадона в крови на 33—68%; это может вызывать абстинентный синдром и потребовать повышения дозы метадона;
- у ПИН повышена вероятность инфицирования вирусами гепатита В и/или С и, следовательно, возможно взаимодействие препаратов для лечения ТБ и ВИЧ-инфекции с препаратами для лечения гепатитов;
- вероятность нарушения режима лечения у ПИН выше;
- услуги здравоохранения для данной категории пациентов менее доступны.

Необходимо тесное взаимодействие с программами снижения вреда от наркотиков для предоставления ПИН эффективных услуг (аутрич) по просвещению, скринингу, химио-профилактике ТБ и приему препаратов под контролем медицинского работника, а также для отслеживания тех, кто уклоняется от лечения (44, 45).

Необходимо помнить, что:

- лицам, получающим заместительную терапию метадонем, противопоказаны комбинации рифампицина с лопинавиром/ритонавиром, нелфинавиром или саквинавиром; альтернативой в таких случаях является рифабутин в дозе 150 мг 3 раза в неделю в сочетании с лопинавиром/ритонавиром, либо в дозе 300 мг 3 раза в неделю в сочетании с нелфинавиром;
- рифабутин нельзя назначать вместе с саквинавиром.

Подробнее см. в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

4. Наблюдение за пациентами с коинфекцией ТБ/ВИЧ

4.1. Контроль противотуберкулезной терапии

У большинства пациентов, лечение ТБ эффективно (если нет лекарственной устойчивости) и, начиная со 2-3-й недели, их состояние улучшается. Однако при выявлении ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции или при поздно поставленном диагнозе обеих инфекций на фоне лечения могут наблюдаться клинические или рентгенологические признаки прогрессирования ТБ.

В течение первых 2—4 недель лечения ТБ (лучше всего в условиях стационара) полное клиническое обследование необходимо проводить не реже одного раза в неделю. Активность АЛАТ необходимо определить хотя бы один раз к концу первого месяца лечения. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов может наблюдаться у 5—10% пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Необходимо регулярно проверять, может ли пациент проглатывать таблетки и соблюдает ли он режим лечения. В исключительных случаях причиной неэффективности лечения может быть нарушение всасывания препаратов из-за хронической диареи; это состояние требует парентерального введения противотуберкулезных препаратов. У ВИЧ-инфицированных пациентов всасывание рифампицина может нарушаться и в отсутствие диареи. При тяжелых побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (их частота у пациентов с ВИЧ-инфекцией достигает 10%) следует приостановить АРТ вплоть до исчезновения желудочно-кишечных симптомов, не прерывая при этом лечение ТБ.

По завершении второго этапа противотуберкулезную терапию прекращают. Целесообразность дальнейшего лечения противотуберкулезными препаратами для профилактики рецидивов не доказана.

Прогноз в отношении ТБ при условии соблюдения назначений благоприятный, за исключением:

- пациентов с полирезистентным ТБ, которым требуется комплексное лечение в специализированных центрах;
- пациентов, у которых лечение ТБ начато на поздней стадии ВИЧ/СПИДа.

4.2. Контроль АРТ

Контроль АРТ должен включать наблюдение за динамикой клинических симптомов и признаков, за иммунологическими и вирусологическими показателями, токсичностью и побочными эффектами АРВ-препаратов. В начале АРТ, особенно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, может развиваться ВСВИ. Клиническое обострение симптоматики ВИЧ/СПИДа после первоначального улучшения наблюдается почти у трети больных ТБ, которые начинают получать АРТ. Обычно обострение наблюдается через 2 месяца после начала АРТ, однако у некоторых пациентов это может произойти и через 5 суток. Считается, что синдром обусловлен восстановлением иммунитета при одновременном назначении нескольких АРВ-препаратов и/или препаратов для лечения ТБ. Синдром чаще встречается при более коротком промежутке между началом противотуберкулезной терапии и АРТ, а также при низком уровне CD4 (46, 47).

Обострение клинических симптомов и признаков связано с усилением местной воспалительной реакции на инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis* и возбудителями других ОИ. Наиболее частые проявления ВСВИ:

- выраженная лихорадка;
- увеличение периферических или медиастинальных лимфоузлов;
- распространение очагов поражения в ЦНС;
- ухудшение рентгенологической картины легких.

Диагноз ВСВИ можно поставить только после исключения других причин ухудшения состояния пациентов, в частности неэффективности противотуберкулезной терапии. В большинстве случаев синдром разрешается самостоятельно и не требует прерывания АРТ. В тяжелых случаях, например, при сдавливании трахеи увеличенными лимфоузлами либо в результате выраженной реакции органов дыхания на лечение, может потребоваться короткий курс терапии стероидными гормонами, например, преднизолоном в дозе 20—60 мг/сут на протяжении 2—3 недель с последующим постепенным снижением дозы до отмены в течение как минимум 1 месяца (48, 49).

Подробнее о токсичности АРВ-препаратов и лечении при возникновении побочных эффектов см. в разделе «Тактика при проявлениях токсичности и побочных эффектах АРВ-препаратов», Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

Необходимо регулярно контролировать переносимость противотуберкулезных и АРВ-препаратов. В табл. 7 перечислены необходимые исследования.

Таблица 7. Схема наблюдения за пациентами, получающими АРВ- и противотуберкулезные препараты															
Оценка	Недели				Месяцы										
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Анамнез ТБ и ВИЧ-инфекции	X													X	
Физикальное исследование	X	X	X	X	X			X						X	
Сопутствующие заболевания	X				X			X						X	
Осмотр гинеколога	X							X						X	
Стандартные лабораторные исследования: • гемоглобин • общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами) • оценка функции печени (АлАТ, возможно, АсАТ и билирубин) • креатинин • общий анализ мочи	X	X	X	X	X			X							
Число CD4	X			X				X						X	
Вирусная нагрузка (если возможно)	X			X				X						X	
Рентгеноскопия грудной клетки	X													X	
Тест на беременность	X													X	
Исследование мазка мокроты ^a	X			X	X		X	X		X					
Контроль приверженности лечению (прием препаратов против обеих инфекций)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

^a Необходимо проводить в конце 3-го и 8-го месяца только при 8-месячной схеме противотуберкулезной терапии.

4.3. Соблюдение режима лечения противотуберкулезными и АРВ-препаратами

Приверженность лечению — решающее условие эффективности лечения обеих инфекций. У пациентов, не соблюдающих режим лечения, наблюдается очень высокий риск появления устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и ВИЧ. У пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией, вызванных устойчивыми штаммами, очень трудно добиться эффективности лечения, и устойчивые штаммы могут передаваться контактными лицам. Для повышения уровня соблюдения противотуберкулезной терапии рекомендуется прием препаратов под контролем медицинского работника в сочетании с индивидуальными методами поддержки (50). Для эффективности АРТ уровень приверженности должен составлять более 95% (51). Необходимо, чтобы пациент понимал важность соблюдения режима и последствий его нарушения; все эти вопросы должны подробно обсуждаться в процессе консультирования.

У пациентов, получающих противотуберкулезные и АРВ-препараты, соблюдение режима лечения необходимо тщательно оценивать во время каждого визита. Выявление и эффективное лечение побочных эффектов — важнейшее условие обеспечения приверженности лечению (подробнее см. разделы «Приверженность АРТ» и «Мониторинг соблюдения режима лечения» в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков»).

У некоторых групп пациентов, в частности у ПИН, могут возникать проблемы с соблюдением режима лечения. Факторы, влияющие на приверженность лечению в этой группе пациентов, описаны в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь».

IV. Диагностика туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей

Дети обычно заражаются ТБ при контакте с больным ТБЛ взрослым или другим ребенком, у которых *Mycobacterium tuberculosis* выделяются с мокротой; часто это семейный контакт. При ВИЧ-инфекции, если не проводится профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, заражение чаще всего происходит внутриутробно или в родах при контакте с инфицированными жидкостями (главным образом с кровью).

Без профилактического лечения симптомы ТБ появляются у 40-50% ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста и у 15% детей более старшего возраста в течение 1—2 лет после заражения. У младенцев период между заражением и появлением симптомов ТБ может быть очень коротким — 6—8 недель. Специального внимания требуют младенцы, родившиеся от матерей с коинфекцией ТБ/ВИЧ, у которых противотуберкулезная терапия была начата менее чем за 2 месяца до родов. Таких новорожденных необходимо обследовать для выявления симптомов и признаков врожденного ТБ и при необходимости назначать соответствующее лечение.

У детей старше 7 лет и подростков ТБ обычно развивается по типу ТБЛ у взрослых с классическими проявлениями заболевания. И, наоборот, у многих детей моложе 4 лет часто выявляют атипичные признаки внелегочной диссеминации с гепатомегалией, длительной лихорадкой, лимфоаденопатией, анемией и потерей веса, то есть клиническими проявлениями, характерными для более поздних стадий иммунодефицита.

1. Диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных младенцев и детей

Поставить диагноз ТБ у младенцев и детей достаточно сложно даже в отсутствие ВИЧ-инфекции, поскольку у них редко встречается кавернозная форма ТБЛ и невозможно провести бактериологический анализ мокроты. Могут возникать проблемы и с использованием других методов получения материала (например промывных вод желудка). В связи с этим бактериологическое подтверждение обычно невозможно, и диагноз ТБЛ у детей часто является предположительным. При сопутствующей ВИЧ-инфекции задача затруднена еще и тем, что некоторые ВИЧ-ассоциированные заболевания по клинической картине напоминают ТБ, а кожные туберкулиновые пробы менее надежны. Таким образом, диагноз ТБ зачастую основывается на сочетании анамнестических данных о контакте с взрослым больным ТБ, клинических признаков/симптомов ТБ и результатов вышеупомянутых исследований (см. табл. 8) (15).

Таблица 8. Условия и признаки, указывающие на возможность активного ТБ у детей
Подозрение на ТБ <ul style="list-style-type: none">• Наличие в анамнезе контакта с больным с подтвержденным ТБЛ• Длительное ухудшение здоровья после кори• Снижение массы тела, кашель и хрипы, не поддающиеся антибактериальной терапии• Безболезненное увеличение поверхностных лимфоузлов
Высокая вероятность ТБ <p>Наличие на фоне предыдущих признаков одного из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none">• положительная кожная туберкулиновая проба (диаметр папулы ≥ 5 мм)• характерные изменения на рентгенограмме грудной клетки• характерные гистологические изменения в биоптате• положительная динамика на фоне противотуберкулезной терапии
Подтвержденный ТБ <ul style="list-style-type: none">• Обнаружение микобактерий при бактериоскопическом или культуральном исследовании секретов или тканей организма• Идентификация выделенных микобактерий по культуральным характеристикам как <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

2. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей с активным ТБ

У детей с ТБ необходимо исключить ВИЧ-инфекцию. У младенцев в возрасте до 18 месяцев для постановки диагноза используется метод ПЦР на ДНК ВИЧ, а у детей 18 месяцев и старше — ИФА с последующим подтверждением иммуноблоттингом. Подробнее в Протоколе 11 *«Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»*.

V. Тактика лечения детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

1. Лечение ТБ

Лечение ТБ у детей, как и у взрослых, является приоритетным по отношению к АРТ и должно начинаться сразу же после выявления активного ТБ.

Схемы лечения ТБ у детей такие же, как у подростков и взрослых (см. табл. 1 в разделе III.2.2.1 выше). Дозы противотуберкулезных препаратов в расчете на килограмм массы тела также аналогичные (см. Приложение 1).

2. Лечение ВИЧ/СПИДа

2.1. Начало АРТ

У ВИЧ-инфицированного ребенка с подтвержденным ТБ в первую очередь нужно начинать лечение ТБ. АРТ следует начинать сразу же, как только это станет возможно, учитывая приведенные в табл. 9 клинические и иммунологические критерии.

Критерии		Лечение ТБ	АРТ
Педиатрическая клиническая стадия 4 ^{а,б}		Начать немедленно	Начать АРТ через 2—8 недель после начала лечения ТБ
Педиатрическая клиническая стадия 3 ^а	Выраженный иммунодефицит ^б	Начать немедленно	АРТ можно отложить, затем после окончания лечения ТБ вновь рассмотреть ее необходимость. Тщательный контроль противотуберкулезной терапии; если нет улучшения, рассмотреть возможность начала АРТ.
	Умеренный иммунодефицит или отсутствие иммунодефицита ^г		

^а Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей, см. Протокол 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», Приложение 1.

^б Всем детям с клинической стадией 4 необходимо начинать АРТ независимо от уровня лимфоцитов CD4.

^в Выраженный иммунодефицит соответствует уровню лимфоцитов CD4, превышающему возрастной порог для тяжелого иммунодефицита на 5%, или числу лимфоцитов CD4 200—350/мкл для детей в возрасте ≥5 лет (см. Приложение 2 к Протоколу 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

^г Умеренный иммунодефицит или отсутствие иммунодефицита соответствует уровню лимфоцитов CD4, превышающему возрастной порог для выраженного иммунодефицита (см. Приложение 2 к Протоколу 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей»).

2.2. Рекомендованные схемы ВААРТ

Схемы АРТ, которые рекомендуется использовать у детей с коинфекцией ТБ/ВИЧ, несколько отличаются от схем, предназначенных для детей с моноинфекцией ВИЧ. Выбор схемы затруднен ограниченным выбором препаратов, имеющих специальные педиатрические лекарственные формы и/или дозировки, разрешенные к применению в детском возрасте (особенно у детей моложе 3 лет).

Возраст ребенка	Классы АРВ-препаратов	Комбинации АРВ-препаратов
<3 лет	<i>Предпочтительная схема</i> 3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир
	<i>Альтернативная схема</i> 2 НИОТ + невирапин	Зидовудин + ламивудин + невирапин
≥3 лет	<i>Предпочтительная схема</i> 2 НИОТ + 1 ННИОТ	Зидовудин + ламивудин + эфавиренз
	<i>Альтернативная схема</i> 3 НИОТ	Зидовудин + ламивудин + абакавир

2.3. Основные рекомендации по АРВ-препаратам

- Зидовудин в случае токсичности или непереносимости можно заменить ставудином.
- При одновременном назначении невирапина и рифампицина необходим клинический и лабораторный контроль для своевременного выявления гепатотоксичности.
- В настоящее время эфавиренз не рекомендуется детям <3 лет. Он также противопоказан сексуально активным девочкам, если они не используют надежные методы контрацепции или находятся на первом триместре беременности.
- После завершения противотуберкулезной терапии необходимо продолжать АРТ по схемам, указанным в табл. 10.

2.4. Первичная профилактика котримоксазолом

Дети с коинфекцией ТБ/ВИЧ должны получать профилактическое лечение котримоксазолом на протяжении всего курса лечения ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии. Лекарственные формы и дозы препарата приведены в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей», Раздел «Профилактика и лечение оппортунистических инфекций».

3. Наблюдение за детьми с коинфекцией ТБ/ВИЧ

Стандартное наблюдение за состоянием ребенка с коинфекцией ТБ/ВИЧ и контроль ответа на лечение должен включать мониторинг клинических симптомов и признаков, лабораторных показателей, соблюдения режима лечения, а также прибавки в росте и весе (оценка питания). Исследования мазка мокроты проводят в те же сроки, что и у взрослых: через 8 недель, 5, 6, 8 и 12 месяцев от начала лечения ТБ.

Подробнее о лечении ВИЧ/СПИДа у детей см. в Протоколе 11 «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе у детей».

VI. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Для улучшения ведения пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, а также в целях контроля эффективности взаимодействия различных служб, которые оказывают им помощь, рекомендуется собирать следующие данные (52):

- число зарегистрированных пациентов с ТБ;
- число зарегистрированных пациентов с ТБ, прошедших тестирование на ВИЧ;
- число зарегистрированных пациентов с ТБ с положительным результатом тестирования на ВИЧ;
- число обратившихся ВИЧ-инфицированных пациентов, прошедших обследование на ТБ;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выявлен ТБ;
 - ◊ число ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых выявлен ТБ, получивших химиопрофилактику изониазидом;
- число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным ТБ;
 - ◊ число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые диагностированным и зарегистрированным ТБ, у которых число лимфоцитов составляет $CD4 \geq 350$ /мкл;
 - ◊ число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые диагностированным и зарегистрированным ТБ, у которых число лимфоцитов составляет $CD4 < 350$ /мкл;
 - ◊ число ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным ТБ, которые получали профилактику котримоксазолом²;
- число пациентов с ВИЧ/ТБ, получающих противотуберкулезную терапию;
- число пациентов с ВИЧ/ТБ, получающих противотуберкулезную терапию и АРТ³;
- число пациентов с ВИЧ/ТБ в каждой категории исходов лечения ТБ⁴;
- число умерших пациентов с ТБ/ВИЧ с указанием причины смерти (смерть от ТБ; от других причин, связанных с ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например, в результате несчастного случая, передозировки наркотиков, самоубийства).

² Получившие хотя бы одну дозу препарата на фоне противотуберкулезной терапии.

³ С указанием числа пациентов, начавших АРТ или продолжавших ранее начатую АРТ во время противотуберкулезной терапии или на момент ее окончания.

⁴ Расчет должен проводиться по каждому из возможных исходов, а именно: выздоровление, завершение лечения, неэффективность лечения, смерть, прерывание курса, либо исход неизвестен в связи с переходом под наблюдение другого учреждения. Определения данных исходов см. в публикации «Национальные рекомендации по лечению туберкулеза» (53).

Приложение 1. Дозы и лекарственные формы противотуберкулезных препаратов для взрослых, подростков и детей

Препарат	Рекомендованная доза	
	Ежедневный прием ^а (обычная доза или диапазон)	Прием 3 раза в неделю (обычная доза или диапазон)
Изониазид	5 мг/кг	10 мг/кг
Рифампицин	10 мг/кг (450 мг, если масса тела <50 кг; 600 мг, если масса тела ≥50 кг)	10 мг/кг (450 мг, если масса тела <50 кг; 600 мг, если масса тела ≥50 кг)
Пиразинамид	25 мг/кг (20—30 мг/кг)	35 мг/кг (30—40 мг/кг)
Этамбутол	15 мг/кг (15—20 мг/кг)	30 мг/кг (20—35 мг/кг)
Стрептомицин	15 мг/кг (12—18 мг/кг)	15 мг/кг (12—18 мг/кг)

^а Если рифампицин применяется у пациентов с ТБ/ВИЧ одновременно с АРВ-препаратами, предпочтителен ежедневный прием рифампицина (20).

Препарат	Лекарственная форма	Количество действующего вещества (мг)
<i>Монокомпонентные препараты</i>		
Изониазид	Таблетки	100, 300
Рифампицин	Таблетки или капсулы	150, 300
Пиразинамид	Таблетки	400
Этамбутол	Таблетки	100, 400
Стрептомицин	Порошок во флаконах для инъекций	750, 1000
<i>Комбинации с фиксированной дозой</i>		
Изониазид + рифампицин	Таблетки	75 + 150
	Таблетки	150 + 300
	Таблетки	30 + 60
	Таблетки или гранулы	150 + 150 (3 раза в неделю)
	Таблетки или гранулы	60 + 60 (3 раза в неделю)
Изониазид + этамбутол	Таблетки	150 + 400
Изониазид + рифампицин + пиразинамид	Таблетки или гранулы	75 + 150 + 400
	Таблетки или гранулы	30 + 60 + 150
	Таблетки или гранулы	150 + 150 + 500 (3 раза в неделю)
Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол	Таблетки	75 + 150 + 400 + 275

Приложение 2. Дозы и лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков

Таблица 13. Рекомендованные дозы АРВ-препаратов для взрослых и подростков с ТБ/ВИЧ	
Препарат	Рекомендованная доза
НИОТ	
Абакавир	300 мг 2 раза в сутки
Диданозин^а	400 мг один раз в сутки (250 мг, если масса тела <60 кг) или 200 мг 2 раза в сутки
Ламивудин	150 мг 2 раза в сутки или 300 мг один раз в сутки
Зидовудин	300 мг 2 раза в сутки
Тенофовир	300 мг один раз в сутки
ННИОТ	
Эфавиренз	600 мг один раз в сутки
ИП	
Лопинавир/ритонавир + ритонавир	(400/100 + 300) мг 2 раза в сутки
Саквинавир + ритонавир	(400 + 400) мг 2 раза в сутки
^а При одновременном назначении с тенофовиром рекомендованная доза диданозина — 250 мг один раз в сутки у пациентов с массой тела ≥60 кг или 125—200 мг у пациентов с массой тела <60 кг.	

Таблица 14. Рекомендованные лекарственные формы АРВ-препаратов для взрослых и подростков с ТБ/ВИЧ		
Препараты	Лекарственная форма	Количество действующего вещества
Монокомпонентные		
Абакавир	Таблетки	300 мг
	Раствор для приема внутрь	20 мг/мл
Диданозин	Таблетки	25, 50, 100, 150, 200 мг
	Порошок для приготовления забуференного раствора для приема внутрь (пакеты с одной дозой)	100, 167, 250 мг
	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для детей)	2 и 4 г диданозина в стеклянных бутылочках объемом 120 и 240 мл соответственно
	Капсулы с замедленным высвобождением	125, 200, 250, 400 мг
Ламивудин	Таблетки, покрытые оболочкой	150, 300 мг
	Раствор для приема внутрь	10 мг/мл
Зидовудин	Таблетки	250, 300 мг
	Капсулы	100 мг
	Раствор/сироп для приема внутрь	50 мг/5 мл
	Стерильный раствор для внутривенного введения (Ретровир)	10 мг/мл
Тенофовир	Таблетки	300 мг
Эфавиренз	Капсулы	50, 100, 200 мг
	Таблетки, покрытые оболочкой	600 мг
Лопинавир/ритонавир	Таблетки	200 мг/50 мг
	Капсулы	133,3 мг/33,3 мг
	Раствор для приема внутрь (содержит 42,2% алкоголя)	80//20 мг/мл
Саквинавир	Капсулы	200 мг
	Таблетки	500 мг
Ритонавир	Капсулы	100 мг
	Раствор для приема внутрь	80 мг/мл
Комбинированные препараты с фиксированной дозировкой		
Зидовудин + ламивудин	Таблетки, покрытые оболочкой	300 мг + 150 мг
Зидовудин + ламивудин + абакавир	Таблетки	300 мг + 150 мг + 300 мг
Тенофовир + эмтрицитабин	Таблетки	300 мг + 200 мг
Абакавир + ламивудин	Таблетки	600 мг + 300 мг

Библиография

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326).
2. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapports/2003/report_2003.htm, accessed 7 August 2006).
3. Salt J. Current trends in international migration in Europe. Strasbourg, Council of Europe, 2002 (CDMG/2002/26).
4. Hayward AC et al. Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2003, 7:751—757.
5. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. Aebi MF. Space 1 (Council of Europe Annual Penal Statistics) Survey 2004. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
7. Drobniewski F. Tuberculosis in prisons — forgotten plague. *The Lancet*, 1995, 346:948—949.
8. Bone A et al. Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers. Geneva, WHO, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.281).
9. Drobniewski FA et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners. *The European Respiratory Journal*, 2005, 26:298—304.
10. de Colombani P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons. 11th Annual Meeting and Conference of the WHO European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, London, 17—18 October 2005.
11. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/report_71/pdf/report_eurohiv_71.pdf, accessed 29 September 2006).
12. Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009—1021.
13. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/HIV/2004.1).
14. de Colombani P et al. European framework to decrease the burden of TB/HIV. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003 (WHO/EURO/03/5037600).
15. TB/HIV: a clinical manual, 2nd ed. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
16. Lienhardt C, Rodrigues LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1997, 1(3):196—204.
17. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, Marcel Dekker, 2000:525—547 (*Lung Biology in Health and Disease Series*, Vol. 144).
18. Girardi E et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*, 2000, 14(Suppl. 3):S47—S56.
19. Cruciani M et al. The impact of HIV1 on infectiousness of tuberculosis: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33:1922—1930.
20. Castro KG, Dooley SW, Curran JW. Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. *The Lancet*, 1992, 340(8826):1043—1044.
21. Ackah AN et al. Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan. *AIDS*, 1995, 9:1251—1254.
22. Harries AD et al. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *The Lancet*, 2001, 357(9267):1519—1529.
23. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78—82.
24. Badri M et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:225—232.
25. Drobniewski F et al. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. *International Journal of STD & AIDS*, 2005, 16:374—378.
26. WHO, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV: report of a meeting held in Geneva, 18—20 February 1998. Geneva, WHO, 1998 (WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34).
27. Fitzgerald DW et al. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1495—1497.
28. TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HIV/2005.03).
29. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).
30. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16(1):75—83.
31. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach, 2003 rev. Geneva, WHO, 2004.
32. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53(RR-15):S131—S235.
33. Fujiwara PI, Clevenbergh P, Dlodlo RA. Management of adults living with HIV/AIDS in low-income, high-burden settings with special reference to persons with tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, 9(9):946—958.

34. Pozniak AL et al. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. The British HIV Association, London, 2005 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/tbhiv.html>, accessed 8 June 2006).
35. Almond L et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM Service: factors influencing efavirenz concentrations in patients taking rifampicin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005 (Poster 2.12).
36. Manosuthi W et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: a preliminary result. In: XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004 (Abstract MoOrB1013).
37. Sheehan NL, Richter C. Efavirenz 600 mg is not associated with subtherapeutic efavirenz concentrations when given concomitantly with rifampin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, 28–30 April 2005.
38. Kearney BP et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Feb 10-14 (Abstract 533).
39. Kaul S et al. Pharmacokinetic evaluation of reduced doses of didanosine enteric coated capsules (ddI EC) in combination with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and food for a once daily antiretroviral regimen. Fourth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Cannes, March 27-29 2003 (Abstract 54).
40. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
41. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, zidovudine, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing antituberculosis treatment. In: XVI International AIDS Conference. Barcelona, 2002 (Abstract ThPeB 7280).
42. Ribera E et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2001, 28:450–453.
43. WHO HIV/AIDS. Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva, WHO, 2004.
44. Purcell DW et al. Interventions for seropositive injectors research and evaluation: an integrated behavioural intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence and risk reduction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37:S110–S118.
45. Verwell G et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*, 2002, 109(2) (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>, accessed 4 April 2006).
46. Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1999, 106:371–372.
47. Narita M et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1):157–161.
48. Kumarasamy N et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37(5):1574–1576.
49. Lawn SD, Bekker L, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(6):361–373.
50. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:S2–S10.
51. Lange JMA et al. What policymakers should know about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. *AIDS*, 2004, 18(suppl 3):S69–S74.
52. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities. Field test version. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HIV/2004.09).
53. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003:55 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).