

Оказание противотуберкулезной помощи людям, живущим с ВИЧ

Клинические Рекомендации НАФ, 2015

Лекции (часть 2)

к.м.н., Загдын Зинаида Моисеевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Диагностика туберкулеза у ЛЖВ

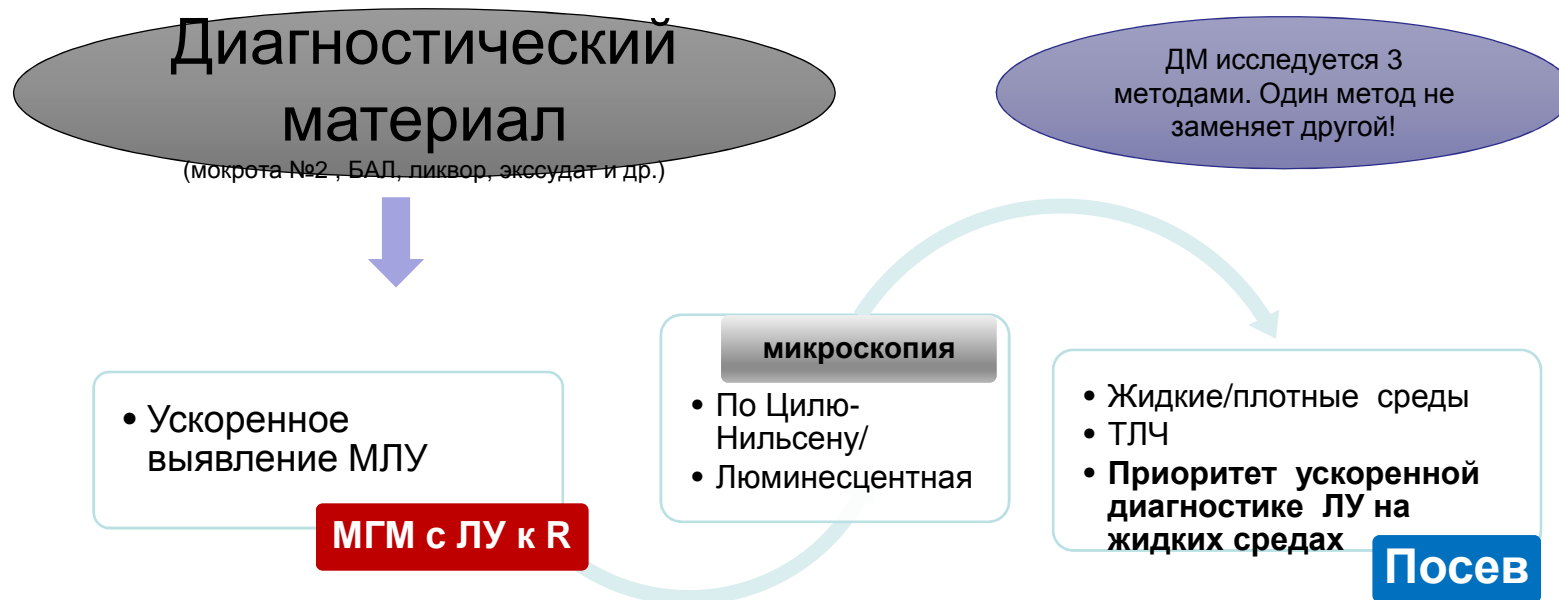
Этиологическая диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Алгоритм этиологической диагностики туберкулеза

(Приказ № 951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»)



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ

■ Пациенты с ВИЧ-инфекцией или иные случаи иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний (с уровнем CD4 <350 кл/мкл) при проявлении симптомов системного воспаления должны быть обследованы для исключения/подтверждения диагноза «туберкулез» путем исследования венозной крови методами:

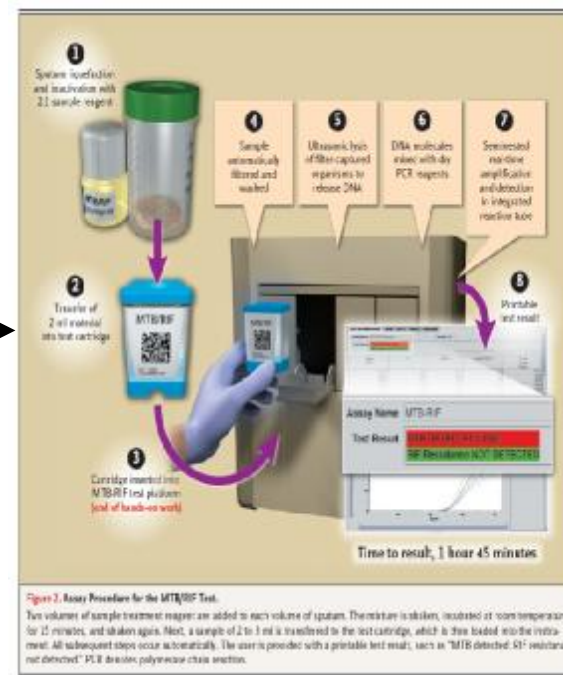
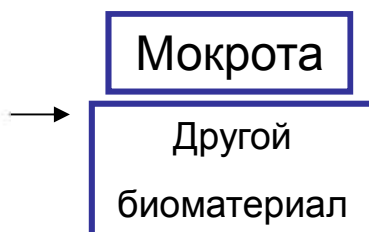
✓ ПЦР в режиме реального времени;

✓ методом посева на жидкую среду с применением автоматического анализатора (уровень В).

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Хpert MTB/Rif



Чувствительность*

ТЛ с (+) микроскопией
мазка мокроты - 1
образец = 98%

ТЛ с (-) микроскопией
мазка мокроты - 1
образец = 72%; 3
образца = 90%

ВЛТ – разные образцы
= 81% (от 25% - 97%)

Преимущества МГМ

-наиболее высокие чувствительность и
специфичность:

*на 51,9% больше верифицирует
диагноз ТБ, чем БСК (Циль-Нельсена)

-возможность исследования
биоматериала на наличие нескольких
возбудителей

- более быстрое получение
результатов

-стандартизованность методик

*Долгова Е.А., 2014

Детекция менее, чем за 2 часа

*Boehme et al, N Engl J Med 2010; 363: 1005-15; Lawn and Zumla, Exp Rev Anti-Infect Ther 2012

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



БАСТЕК – 9050



Кровь из
вены



Гемокультивирование крови (посев крови на МБТ):

Целесообразно выполнение только у
больных с уровнем CD4 – менее 50-100
клеток/мкл

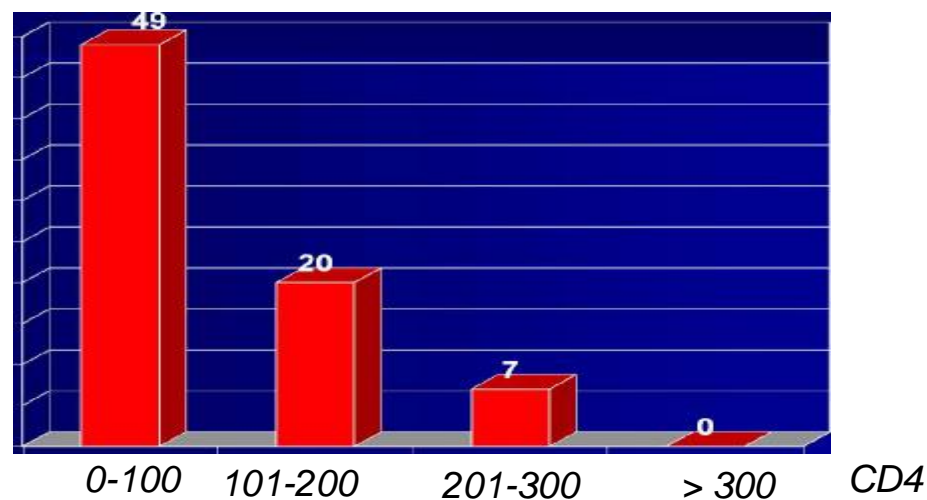
Недостаток:

необходимо наличие специального
анализатора для выделения гемокультур
микобактерий

**выявление возбудителя у 45,4%
больных ВИЧ-инфекцией с септическим
состоянием***

**Н.С. Соловьева, Т.Ф. Оттен, В.Ю.*

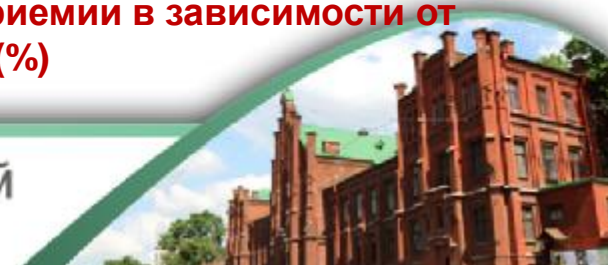
Журавлев, Н.Н. Гащенко, М.В. Шульгина, 2014



**Частота микобактериемии в зависимости от
уровня CD4 клеток (%)**

Jones, et al., 1993

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



TB-LAM антиген*



→ Моча



Применение TB-LAM тест-полоски (диагноз в течение 30 минут)
[специфичность 98%, чувствительность увеличивается по мере
снижения числа лимфоцитов CD4 (~ 66% при CD4 <100 клеток / мкл]

Выявление специфических поверхностных белков клеточной стенки
МБТ (Liporabinomannan LAM) в моче посредством ИФА (LAM Test) у
больных ВИЧ-инфекцией

Указатель уровня TB-LAM

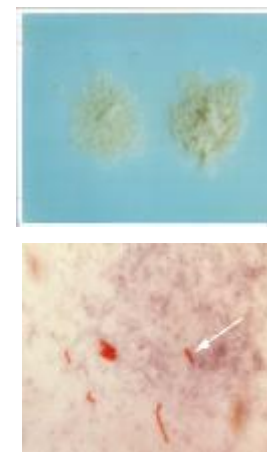
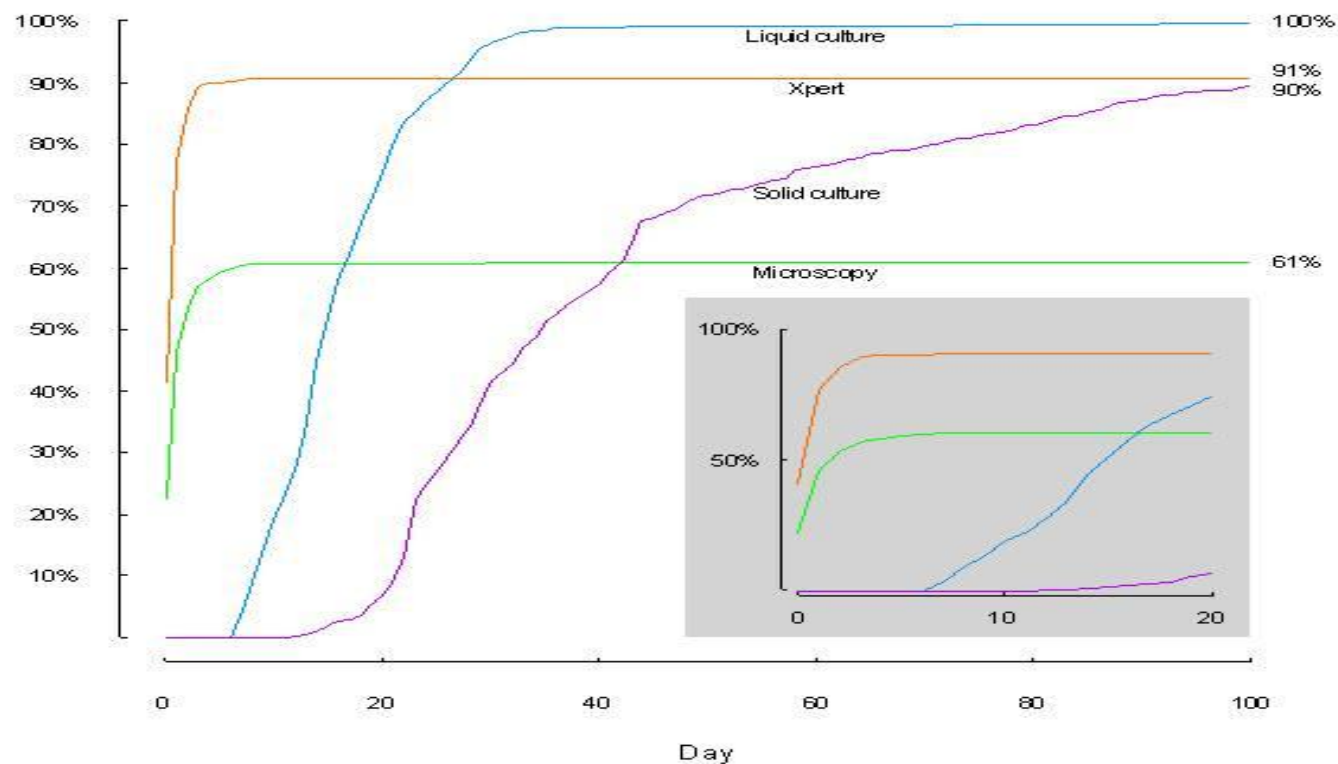
Lawn et al, Lancet Infect Dis 2011; Dorman et al, CROI 2012

** В РФ не зарегистрирован*

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Частота и длительность детекции МБТ различными методами

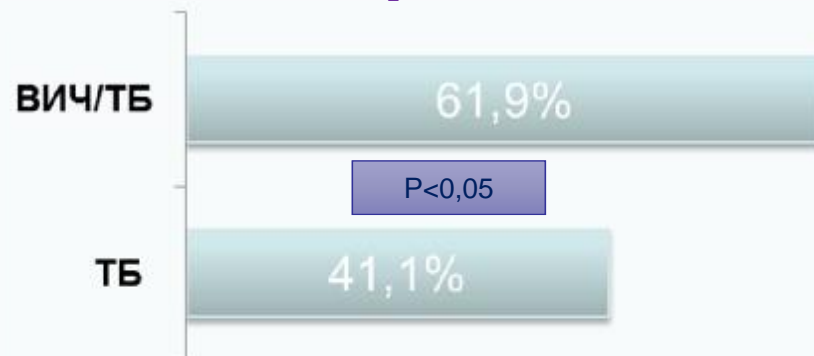


Courtesy of C Gilpin
Alberto Matteelli
WHO Collaborating Centre for TB/HIV co-infection
University of Brescia, Italy

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Первичная МЛУ МБТ у больных ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса



Обнаружение МБТ при туберкулезе ОД у больных ВИЧ-инфекцией

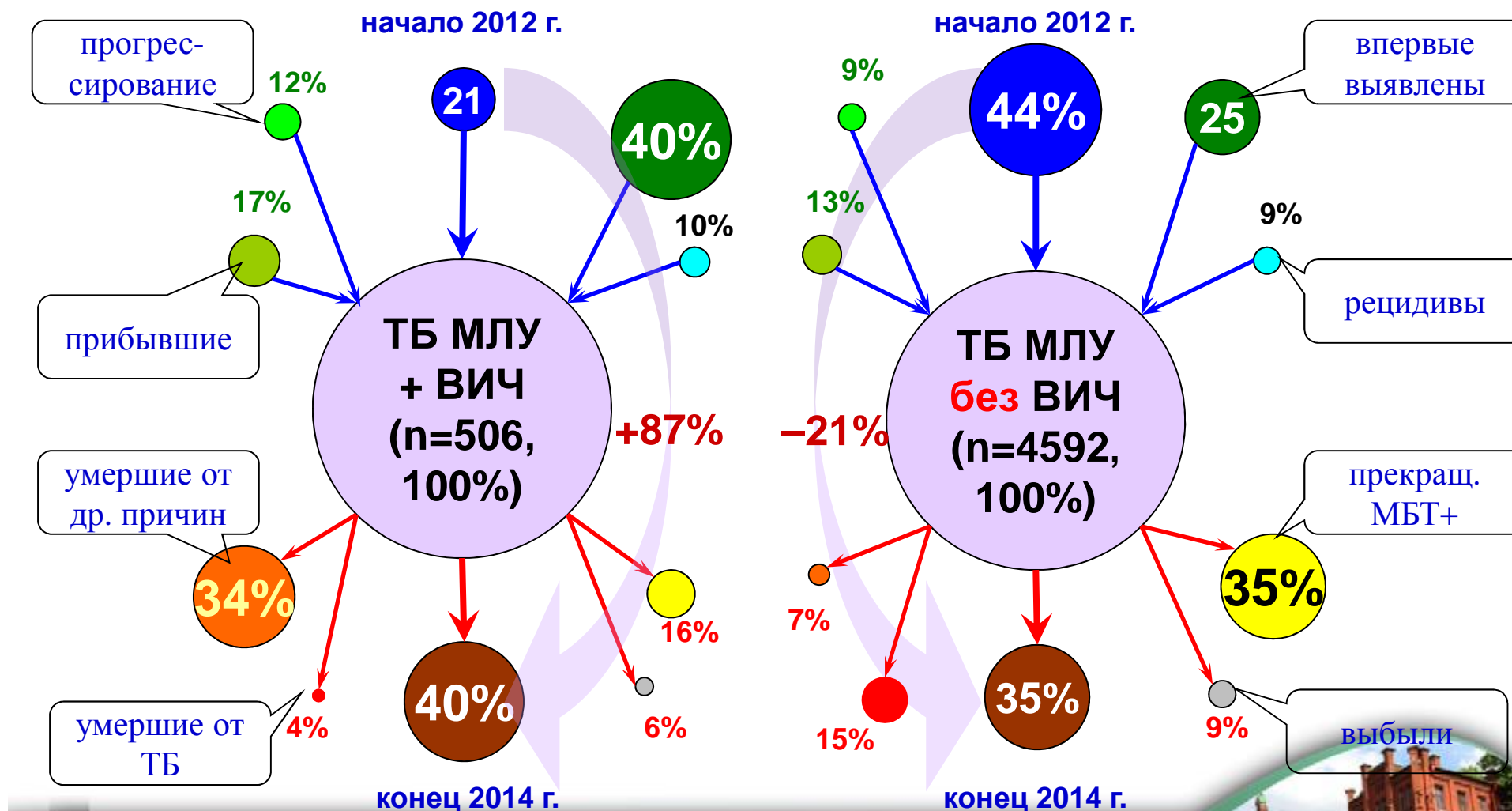
авторы	Частота выявления МБТ в мокроте, %
Романцева Н.Э., 2010, Ростов-на-Дону	88,1
Пантелеев А.М, 2012, С-Пб	75,4
Ленок Г.В., 2012, Иркутск	63,5
Эйсмонт Н.В., 2013, Екатеринбург	63,4
Пьянзова Т.В., 2014, Кемерово	60,2
Зайцева Е.В., 2009, С-Пб	57,3
Поваляева Л.В., 2011, Самара	45,5
Зими́на В.Н, 2012, Москва	42,7
Алексеева Л.П., 2008, Москва	17,0

Оборин Денис Александрович, Пермь

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Динамика резервуара ТБ/ВИЧ с МЛУ (8 терр. СЗФО, 2012-2014)



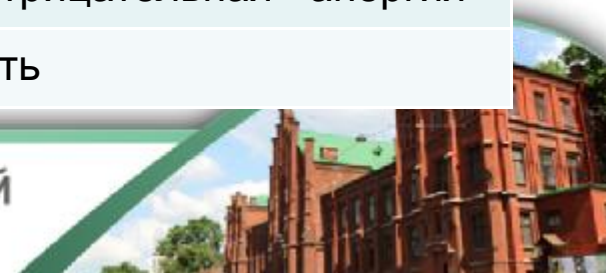
Рентгенсемиотика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

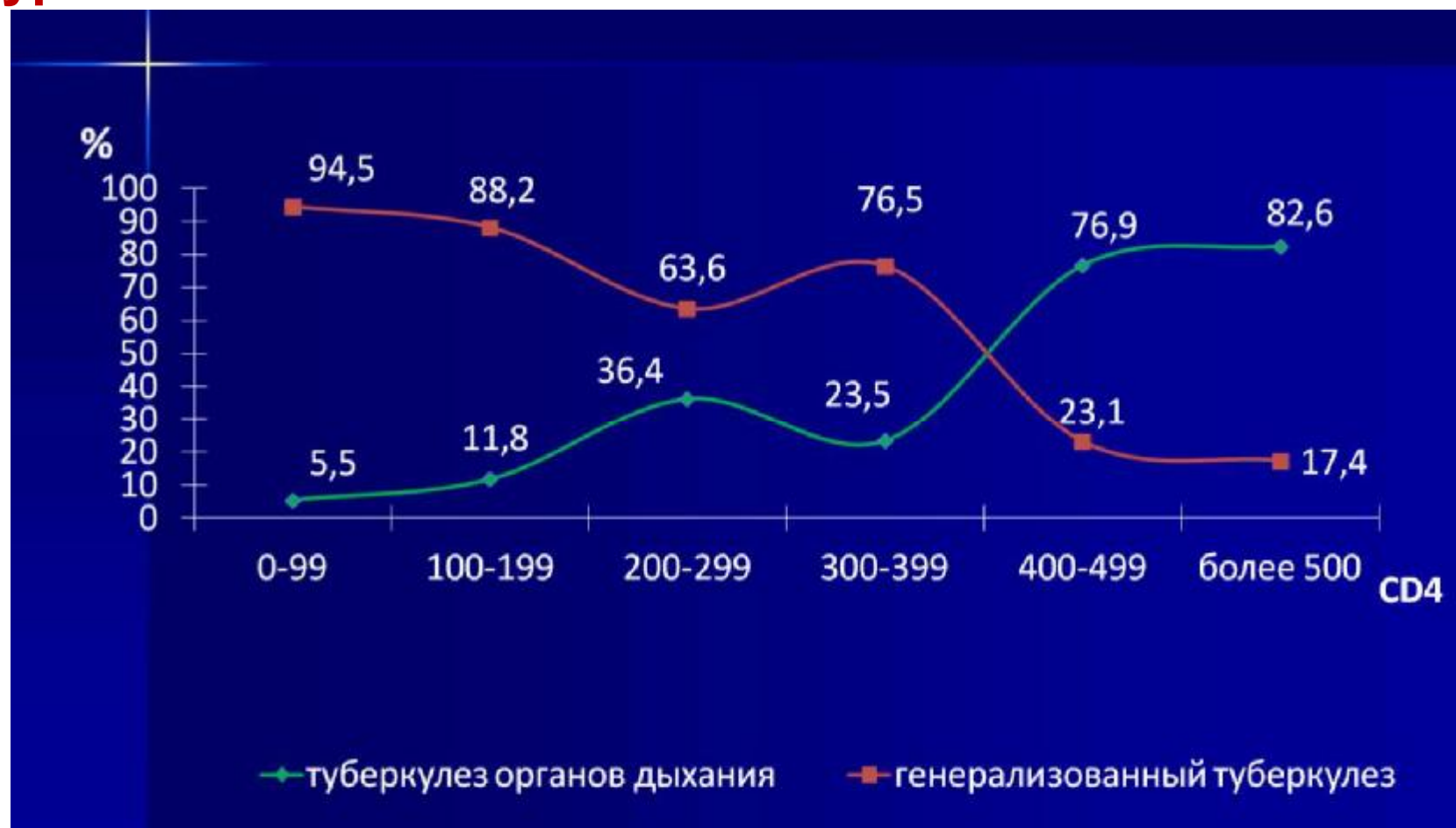


Клинико-рентгенологические и морфологические особенности течения туберкулеза на ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции

Характеристика	Ранние стадии ВИЧ-инфекции	Поздние стадии ВИЧ-инфекции
Патогенез	Чаще – вторичный туберкулез	Чаще по типу первичного ТБ
Клиническая картина	Грудной синдром и интоксикационный	Выражен интоксикационный синдром, опережает РГ картину
Тип воспаления	Продуктивный с формированием гранулем	Экссудативно-некротический, без гранулем
Течение	Медленное с формированием фиброза, процесс локализованный	Быстрая генерализация
РГ изменения	Чаще инфильтративные изменения в верхней доле, с деструкцией	Чаще поражение ВГЛУ, диссеминация, инфильтрация любой локализации, чаще без деструкции
Микроскопия мазка мокроты	Чаще положительная	Чаще отрицательная
Туберкулиновые тесты	Чаще положительные	«отрицательная» анергия
Вторичные заболевания	нет	есть



Туберкулезный процесс в зависимости от уровня CD4 клеток



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



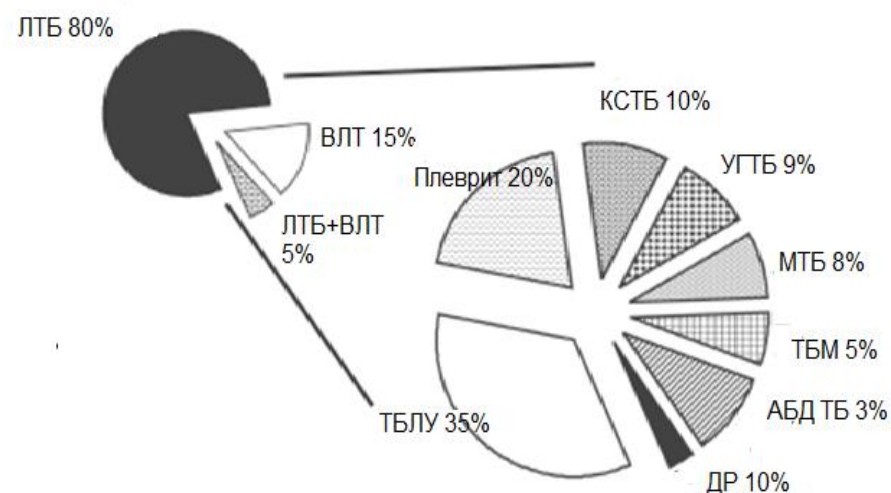
Структура клинических форм туберкулеза

ЛТБ – легочный туберкулез
ВЛТ – внелегочный ТБ
КСТБ- костно-суставной ТБ
УГТБ- уро-генитальный ТБ
МТБ-милиарный ТБ
ТБМ-туберкулезный менингит
АБД ТБ- абдоминальный ТБ
ТБЛУ – ТБ лимфатических узлов
ДТБ – диссеминированный ТБ
ДР- другие

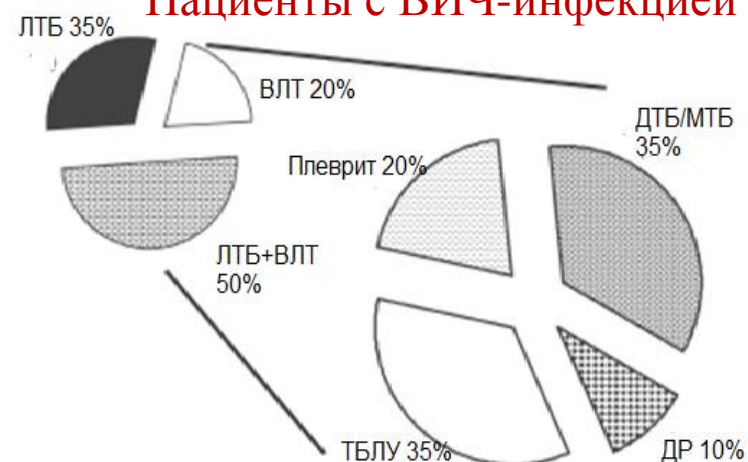
Пантелеев А.М.
ТБ ВГЛУ – 51,0%
ДТБ – 24,7%
МТБ – 5,3%

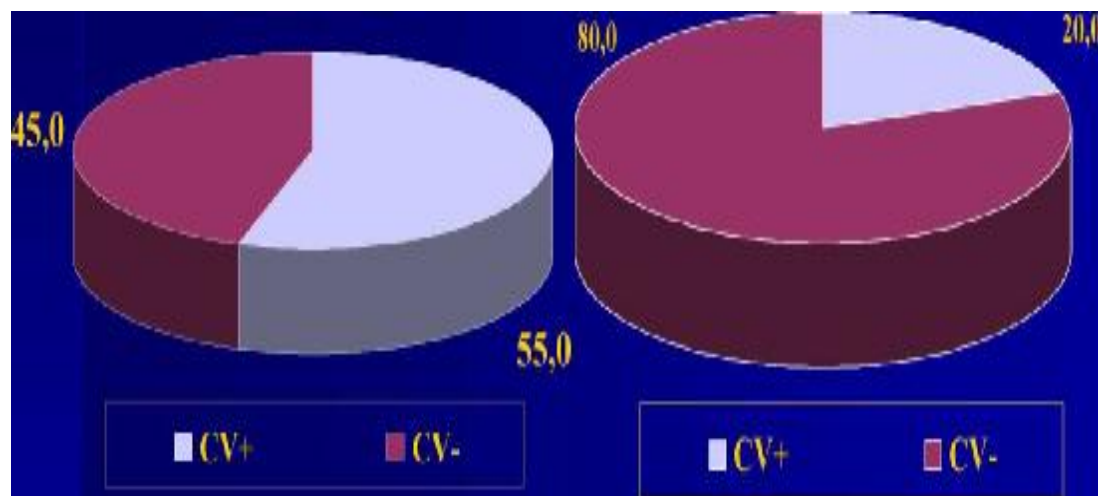
Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis.
Indian J Med Res 2004; 120 : 316-53.

Пациенты без ВИЧ-инфекции



Пациенты с ВИЧ-инфекцией



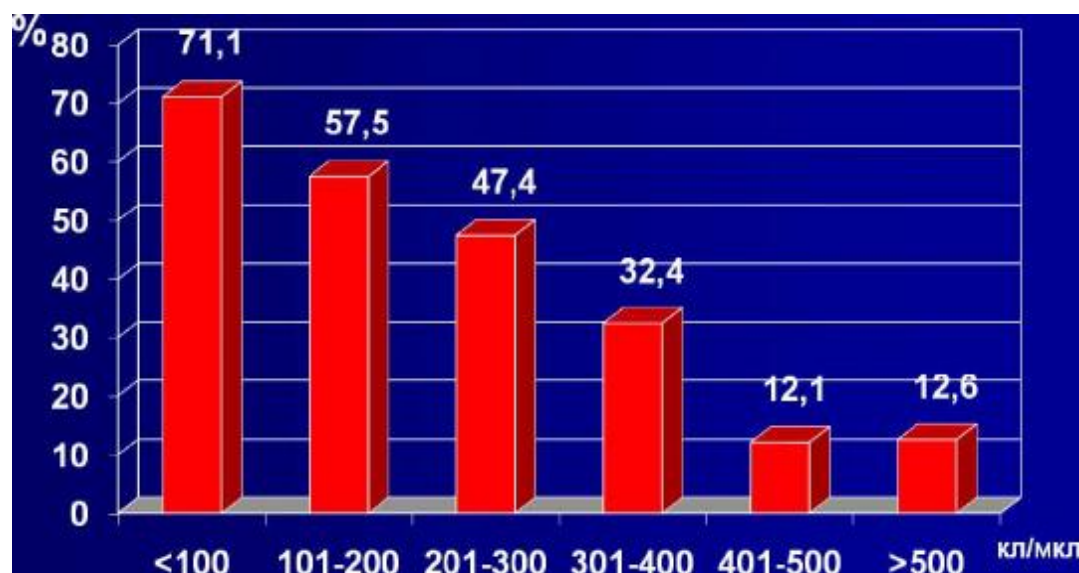


Ранние стадии

Поздние стадии

Частота деструктивных изменений при туберкулезе легких в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции

Фролова О.П. - 1998



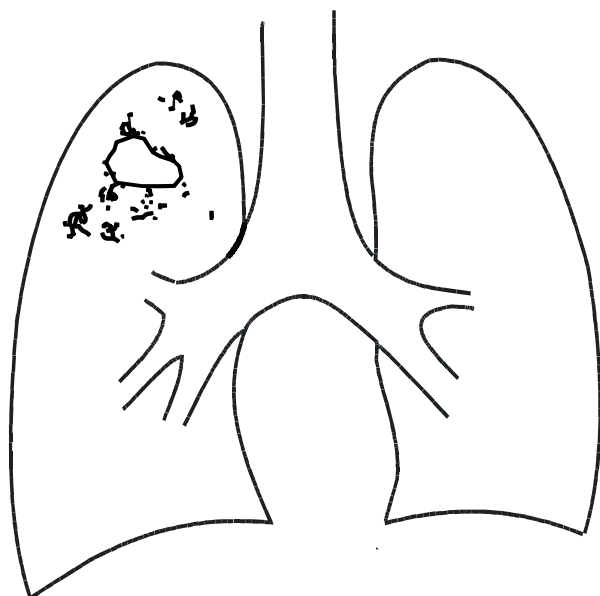
Частота ВЛТ в зависимости от уровня CD4 клеток

Пантелеев А.М. - 2008

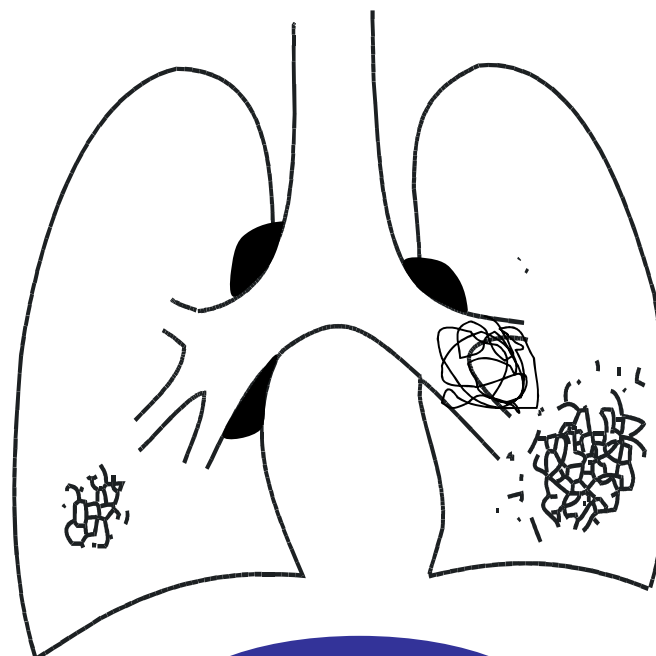
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Рентгенологическая картина (схема) изменений в легких в зависимости от уровня CD4

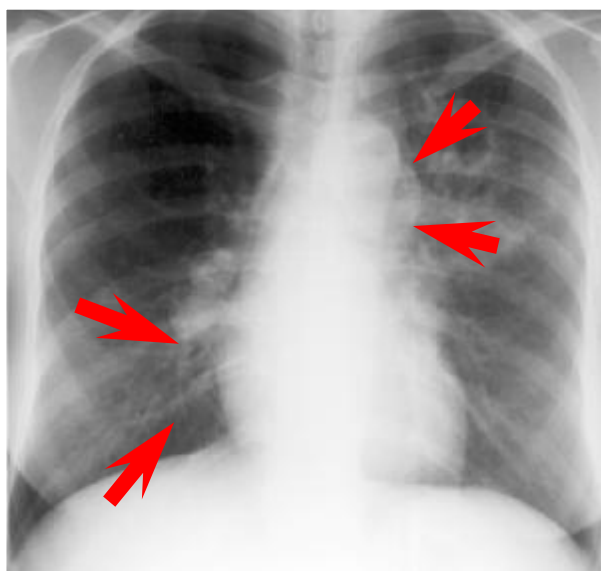
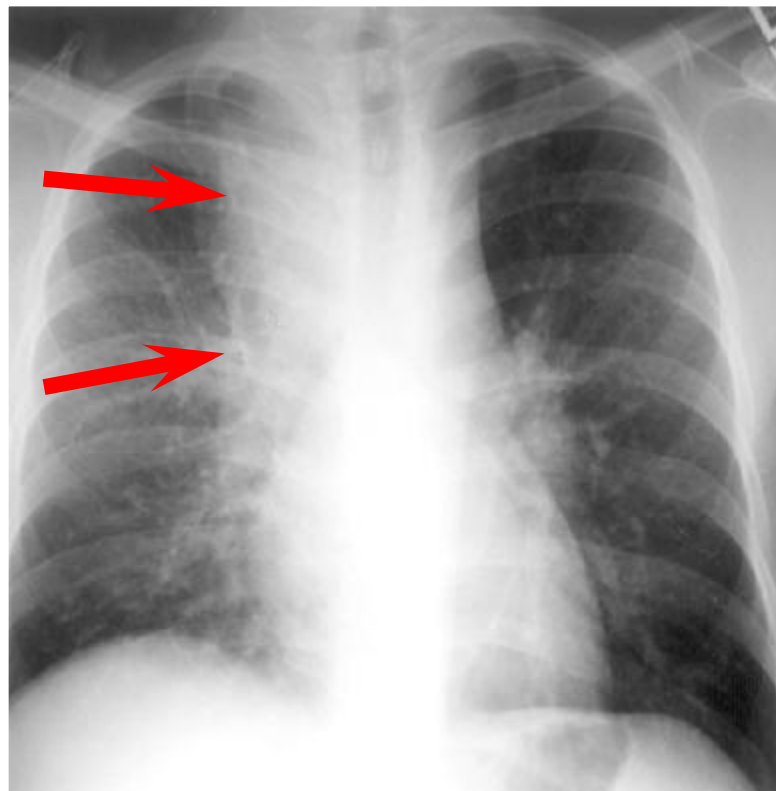
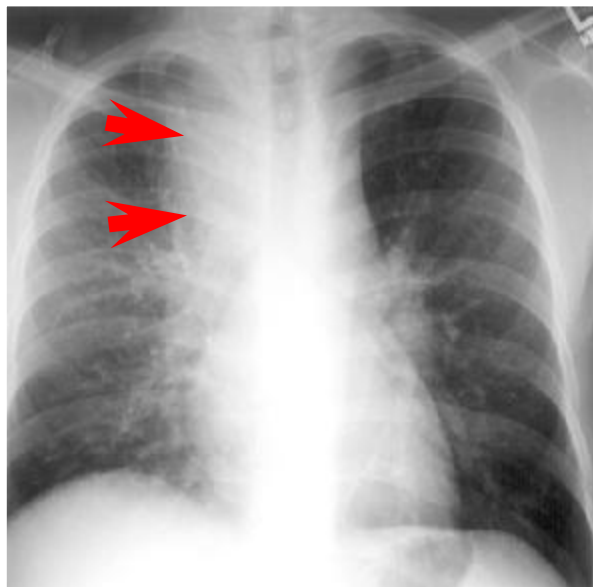


CD4>200



CD4< 200





**Туберкулез внутригрудных
лимфатических узлов
(различные группы),
протекающий по типу
первичного ТБ**

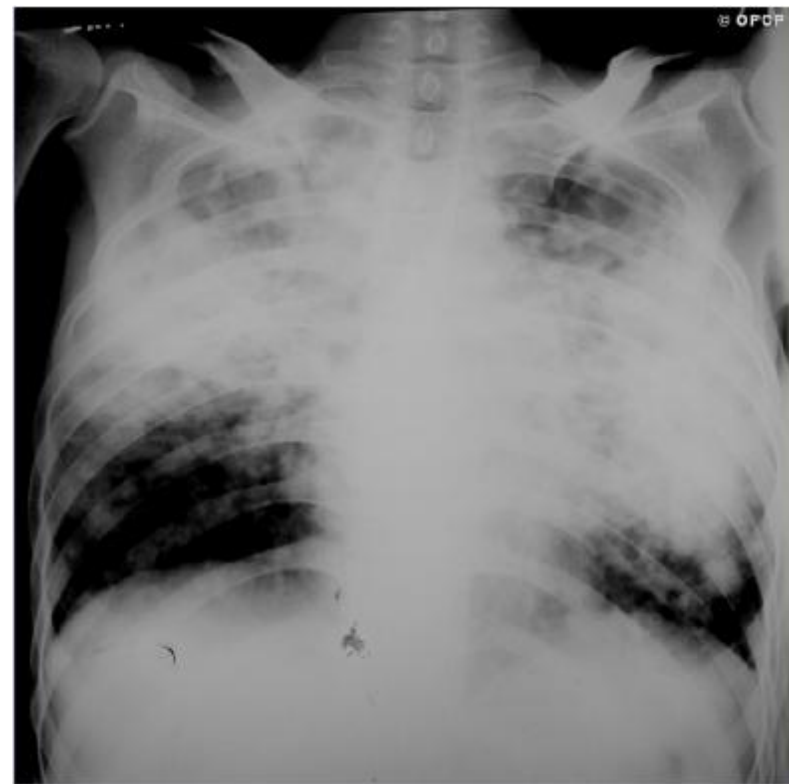




М., 30 лет, солдат, ВИЧ(+)

Инфильтрация средней и нижней долей
правого легкого, увеличение прикорневых л/у
БСК (-), БАЛ, БСК (+ +)

ФБС: Бронхолегочная фистула

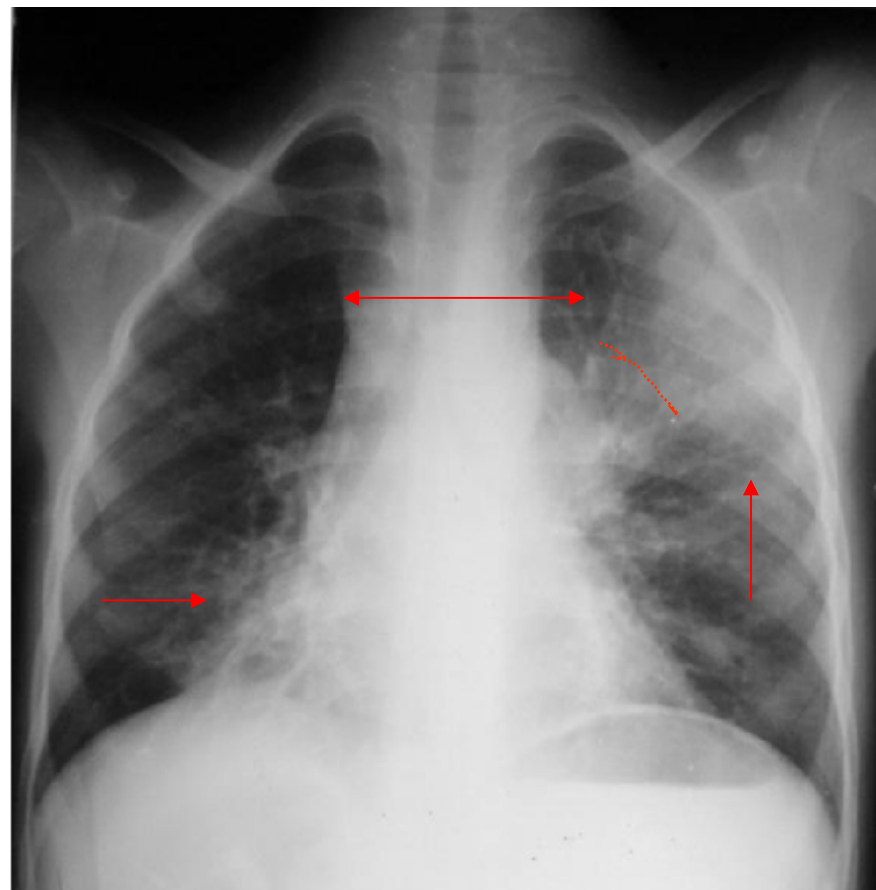


**ТБ, ВИЧ(+): двухсторонняя казеозная
пневмония, CD4 – 35 кл/мкл (СПИД)**





ТБ, ВИЧ(+): двухсторонняя инфильтрация, медиастинальная аденопатия, CD4 – 50 кл/мм³.



ТБ, ВИЧ (+): двухсторонняя инфильтрация; средней доли справа и верхней доли слева, медиастинальная аденопатия





**ТБ, ВИЧ(+): средне- и нижне-
долевая инфильтрация справа
CD4 – 30 кл/мкл**

**На поздних стадиях ВИЧ-инфекции
нижнедолевой ТБ встречается часто**



**ТБ, ВИЧ(+): среднедолевая
инфильтрация справа**



Гематогенный туберкулез (острое течение) (милиарный туберкулез)*

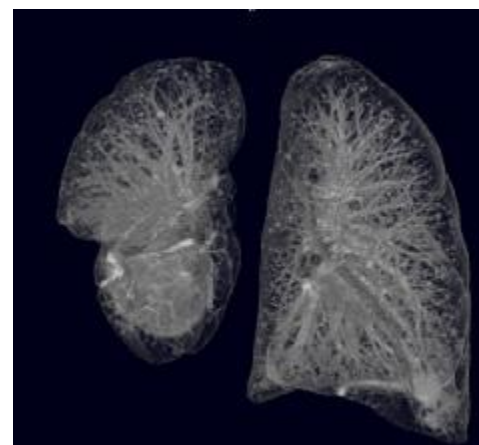


(*от Гаврилова П.Г.)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Милиарный туберкулез в сочетании с эмпиемой плевры



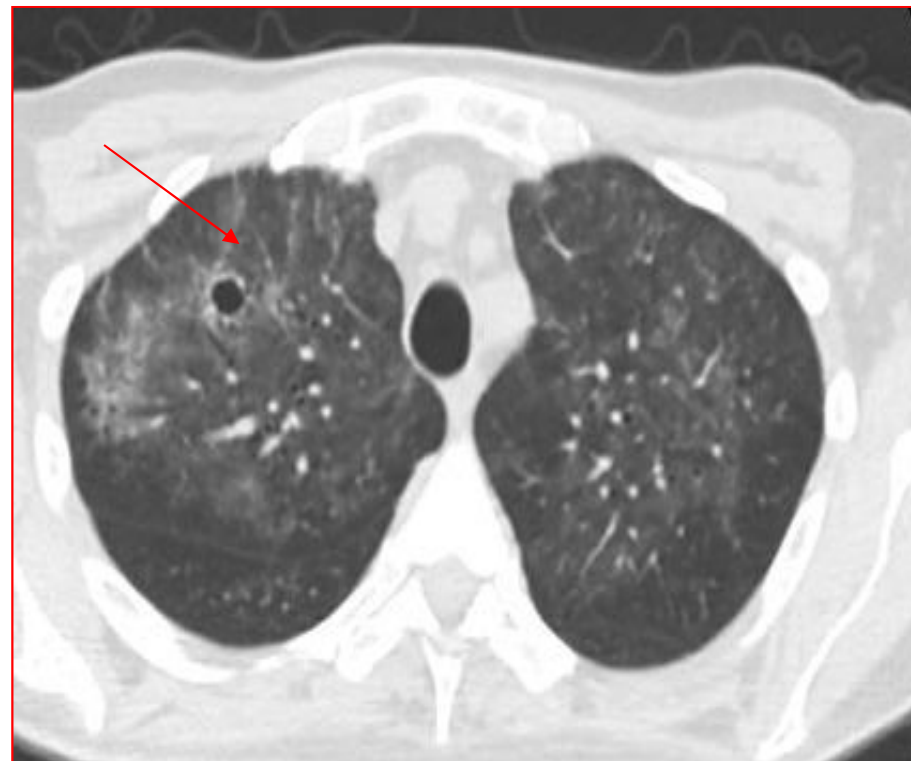
(*от Гаврилова П.Г.)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





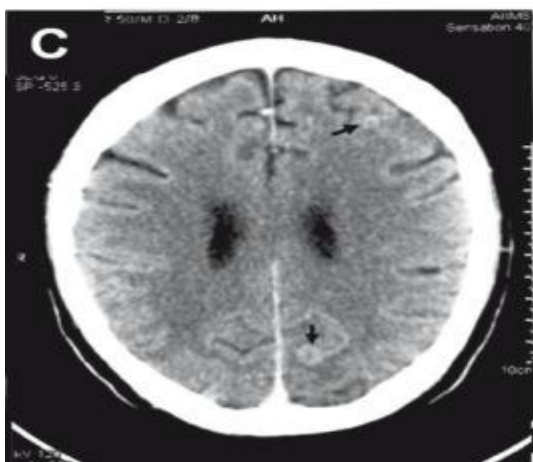
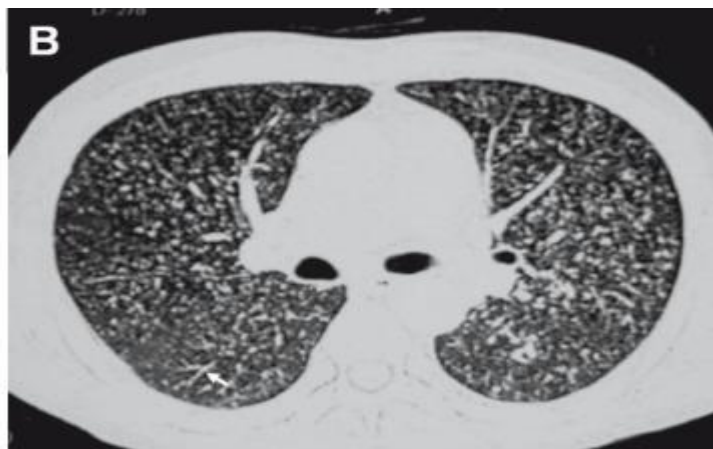
**ТБ, ВИЧ(+): милиарный,
молодая женщина
CD4 – 60 кл/мкл**



**Мелкие тонкостенные полостные
образования (CD4 кл/мкл -18)**

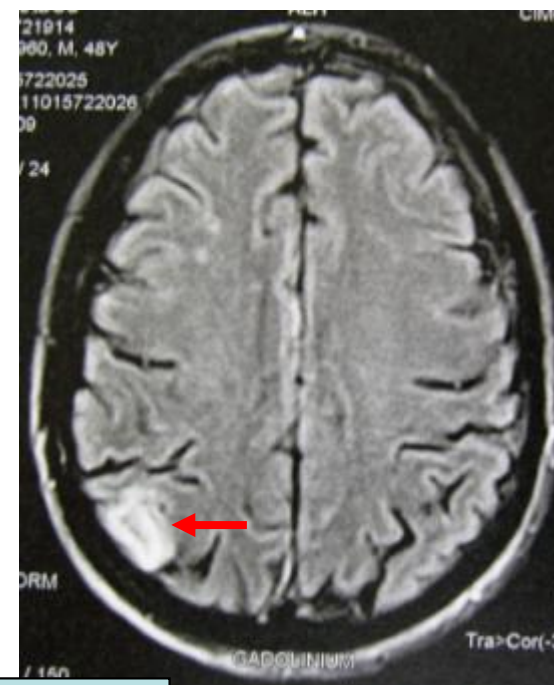
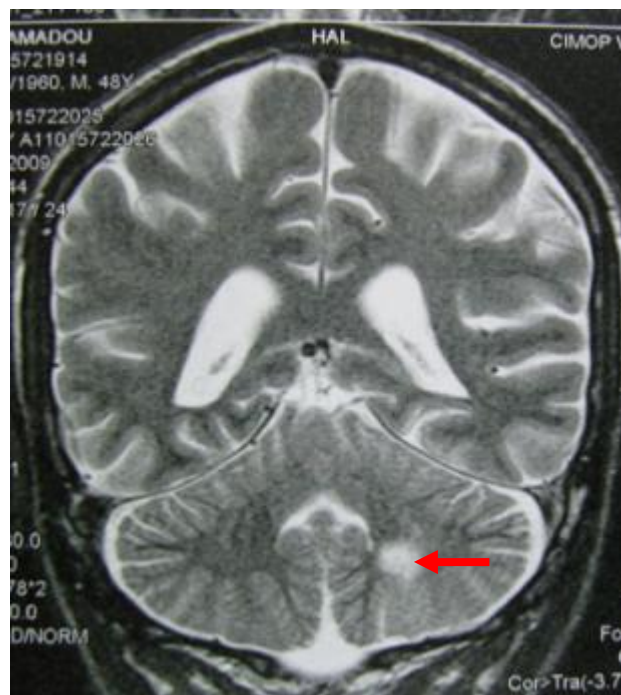
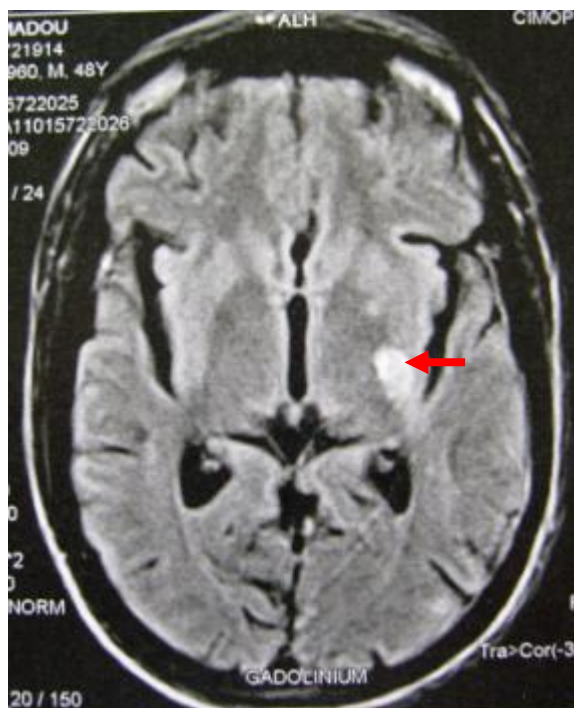
*(*от Гаврилова П.Г.)*





**Генерализованный ТБ: милиарный ТБ легких,
туберкулезный менингит, туберкулез глаз (CD4 -10
кл/мкл)**





туберкулемы головного мозга



Туберкулез мезентериальных л/у

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Пневмоцистная пневмония, ЦМВ и Туберкулез



(*от Гаврилова П.Г.)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Роль иммунологических методов в диагностике туберкулеза у ЛЖВ

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





- Туберкулиновая кожная проба (RM2TE)

- Диаскинтест

- IGRA:

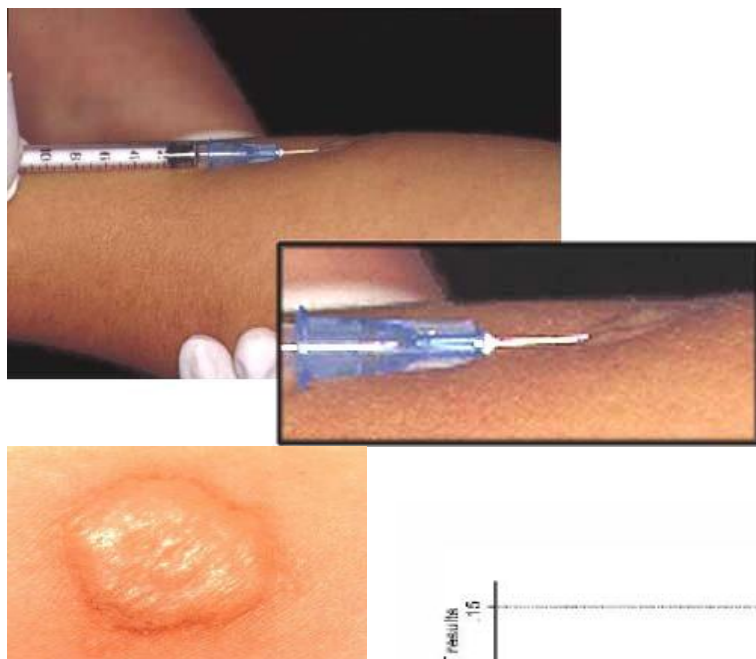
- RD1 кодируемый регион:
 - QuantiFERON-TB Gold
 - T-SPOT.TB

- Новые экспериментальные тесты:

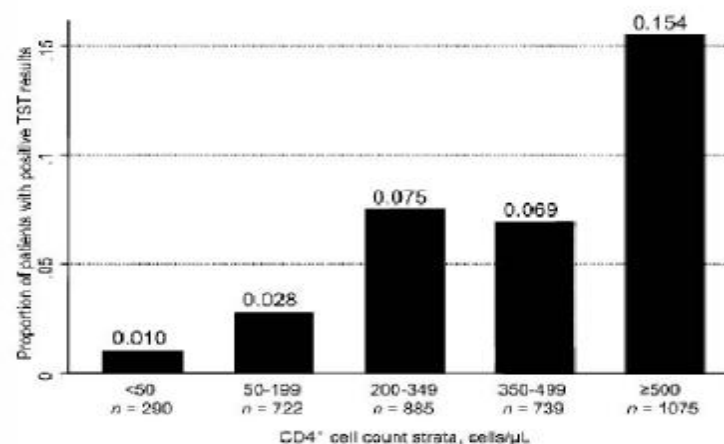
- н IGRA на основе RD1 кодируемых пептидов или антигенов латентности
- н IP-10 детекция
- н IGRA с локализации ТБ
- н IL-2/IFN- γ соотношение



Кожная туберкулиновая проба (RM2TE)



- Purified protein derivative (PPD)
- Недостатки:
- (*M.tuberculosis*, BCG и атипичные микобактерии) -невозможность различить эти антигены, специфичность 59% у вакцинированных БЦЖ
- Субъективизм в оценке результатов
- Повторный визит пациента через три дня
- Низкая чувствительность при выраженной иммуносупрессии



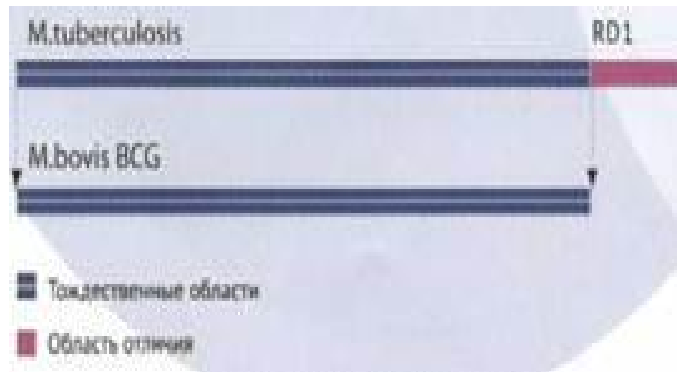
Корреляция положительных
Результатов КТП с уровнем CD4*

3711 ВИЧ-положительных
пациентов из Швейцарии

Figure 1. Proportion of patients with positive tuberculin skin test (TST) results according to CD4⁺ cell count stratum at the time of TST ($P < .001$ for trend statistic)



Диаскинтест



Рекомбинантный белок, содержащий 2 антигена MTC: ESAT6 и CFP 10, отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ.

Достоинства:

- более чувствительный, чем КТП
- нет перекрестной реакции с вакцинным штамом БЦЖ
- возможность оценивать эффективность лечения ТБ

Недостатки:

- повторное посещение
- чувствительность снижается при выраженной иммуносупрессии

CD4 > 0 кл/мкл – 48,3%
CD4 > 100 кл.мкл – 68,3%
CD4 > 200 кл.мкл – 80,0%
CD4 > 300 кл.мкл – 70,0%

Частота положительных результатов Диаскинтеста в зависимости от уровня CD4

Калинкин А.В., 2010

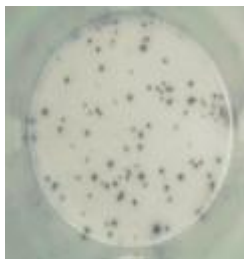


Квантифероновые тесты - IGRA, QuantiFERON-TB



QuantiFERON-TB Gold (CFP-10 - 6 пептидов, ESAT-6-7 пептидов, TB7.7-1 пептид), чувствительность - 70%, специфичность - 96%

T-SPOT TB (ESAT-6: 17 пептидов, CFP-10: 18 пептидов), чувствительность - 90%



Отличаются составом пептидных антигенов и методикой проведения

Преимущества:

- высокая чувствительность и специфичность
- нет перекрестной реакции с вакцинным штамом БЦЖ
- воспроизводимость, стандартизация
- одно посещение (простота)
- меньшая зависимость от уровня иммуносупрессии, чем КТП

-Недостатки:

- дорого
- по мере снижения иммунодефицита снижается чувствительность



Сравнение эффективности КТП и IGRA у ВИЧ-положительных больных с микробиологически подтвержденным туберкулезом



источник	N МБТ(+)	КТП+ %	T-SPOT TB+ %	QTF-G+ %	RD1 протеины ELISPOT+ %	примечание
Liebeschuetz et al, Lancet 2004	57	35	81	нд	нд	Нет данных по реактивности Т-кл CD4
Vincenti et al, Clin Exp Imm 2007	13	46	85	85	нд	Т кл анергия 20%, CD4 сред. 179
Raby et al, Plos ONE 2008	59	55	нд	75	нд	Т кл анергия 17%, CD4 сред. 212
Aabye et al, Plos ONE 2009	68	нд	нд	83	нд	Т кл анергия 22%, CD4 сред. 179
Rangaka et al, CID 2007	31	67	нд	нд	90	Т кл анергия -нд, CD4 сред. 167



Частота отрицательных результатов IGRA-тестов у ВИЧ-положительных больных

	Brock, Resp Res 2007	Vincenti, Clin Exp Imm 2007	Luetkemey er, AJRCCM 2007	Clark, Clin Exp Imm 2007	Karam, Plos ONE 2008	Rabi, Plos ONE 2008
Test	QFT	ELISPOT дома	QFT	QFT	ELISPOT дома	QFT
N. Paz	590	111	196	201	247	84
CD4 per ml						
<100	4 (24%)	12 (57%)	5 (16%)	4 (6%)	6 (16%)	6 (46%)
100-200	1 (3%)	4 (19%)	4 (3.6%)		12 (31%)	3 (15%)
201-300	5 (8%)	3 (14%)		1 (NA)	10 (26)	3 (13%)
>300	10 (2%)	2 (10%)	6 (3.9%)		8 (21%)	4 (8%)



Также на результаты T-SPOT.TB влияет снижение числа CD4 кл у ВИЧ-позитивных больных. Но меньше, чем на результаты КТП

247 ВИЧ-положительных пациентов из Сенегала

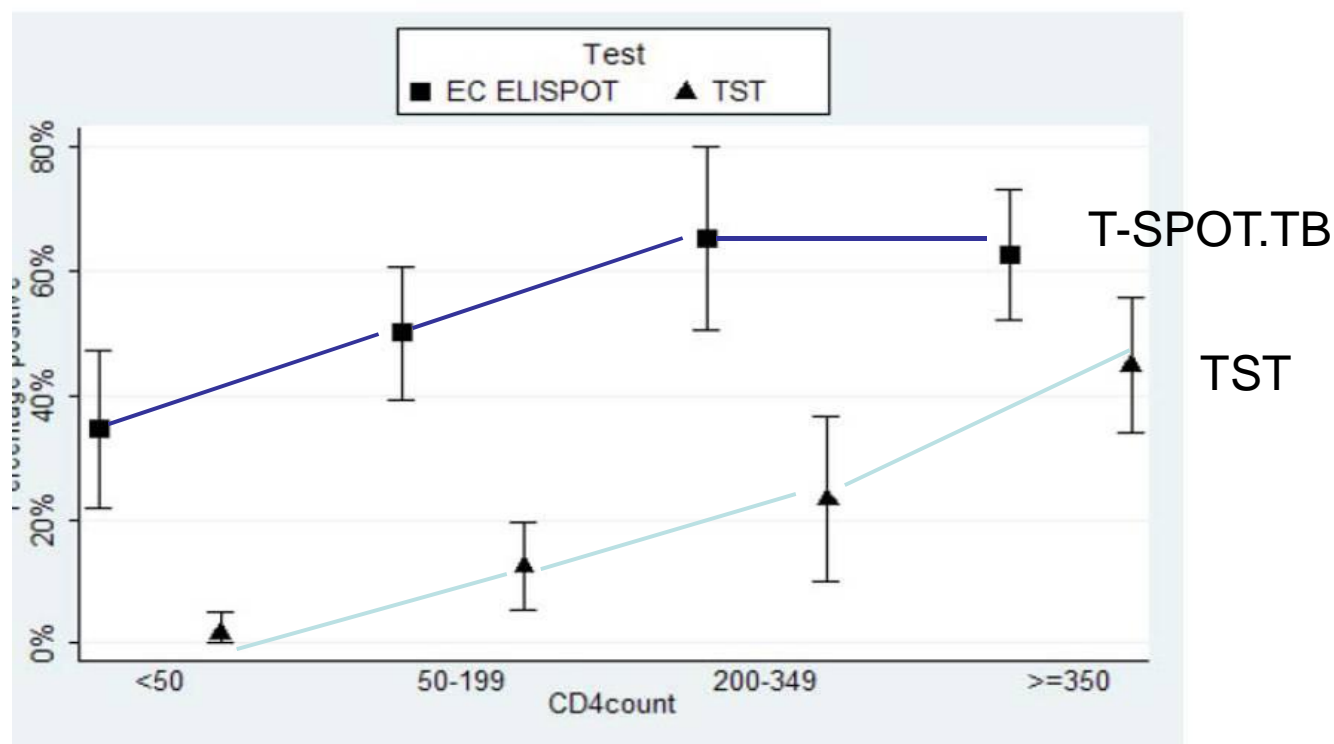


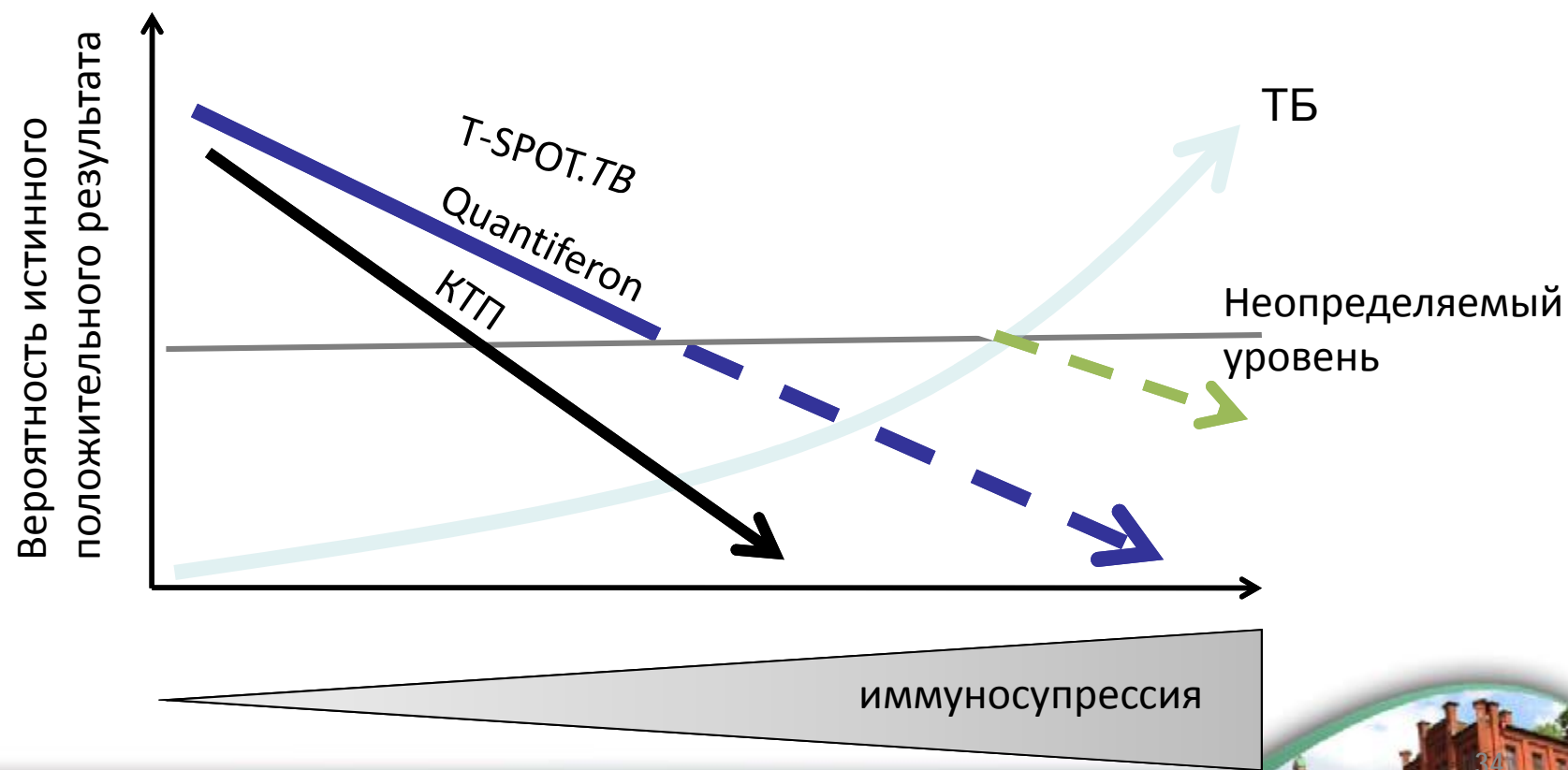
Fig 2. Percentage of positive responders to ESAT6/CFP10 ELISPOT and to TST by CD4 cell count (n = 247).



ERS



Результаты IGRA и КТП в зависимости от степени иммуносупрессии



Гисто-морфологическая верификация диагноза туберкулеза у ЛЖВ

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

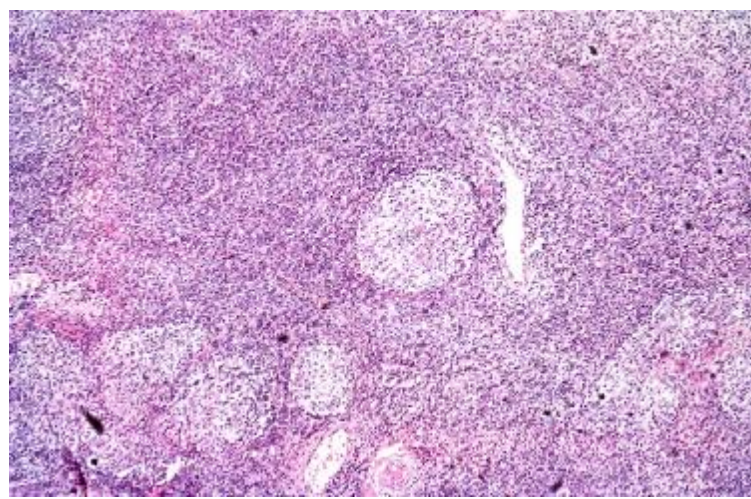
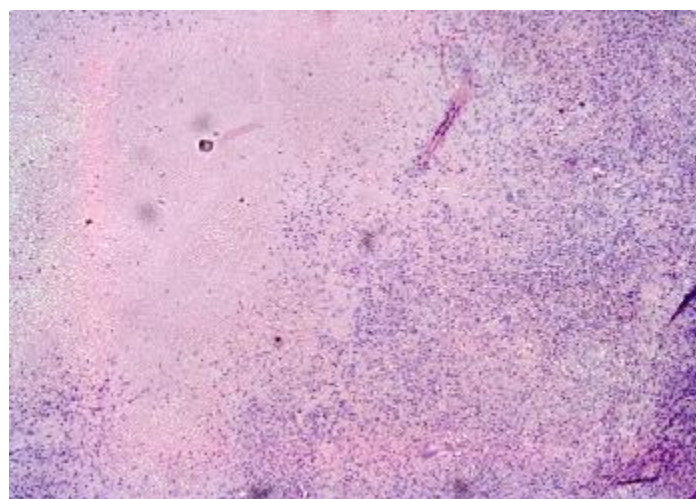
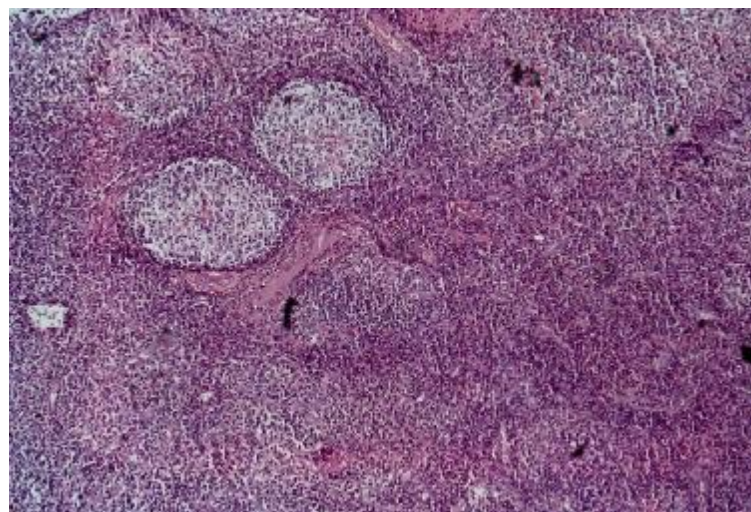
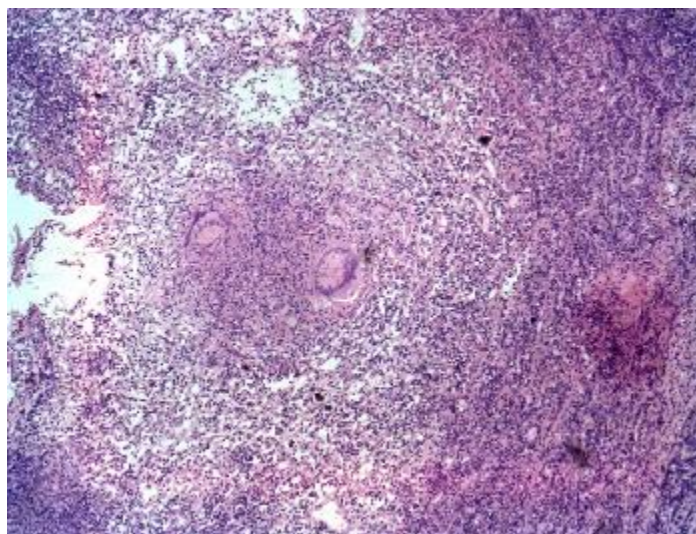


Гистоморфологические особенности проявлений туберкулеза при ВИЧ-инфекции

- резкое преобладание **альтеративного компонента воспаления над продуктивным**;
- слабая выраженность гигантоклеточной трансформации в эпителиоидно-клеточных гранулемах (**неспособность формирования гранулем**);
- обильное бактериовыделение, осуществляемое самыми разными путями. При исследовании мазков и срезов, окрашенных по методу Циля–Нельсена, обычно выявляется значительное количество кислотоустойчивых палочек;
- Все же в отдельных случаях даже верифицированного с помощью МГМ генерализованного туберкулёза типичные кислото-устойчивые палочки могут отсутствовать. Важную информацию может дать и иммуногистохимическое исследование, при нем антиген *M. tuberculosis* может иметь различную форму;
- Необходимо также помнить о вероятности развития морфологически очень сходных с туберкулезом поражений, обусловленных нетуберкулезными микобактериями

Макроскопически преобладают поражения лимфатических узлов разных групп — средостения, брюшной полости, шеи и других периферических локализаций. Довольно часто (до половины случаев) отмечается поражение кишечника, мозга поражаются почти в 1/3 случаев. Следовательно, для гистологического исследования помимо обычного набора следует отбирать образцы ткани из различных периферических и висцеральных лимфатических узлов (даже при отсутствии очевидных макроскопических изменений в них), из надпочечников, тимуса, в ряде наблюдений из костного мозга, сетчатой оболочки глаза, нервных ганглиев.





А

В

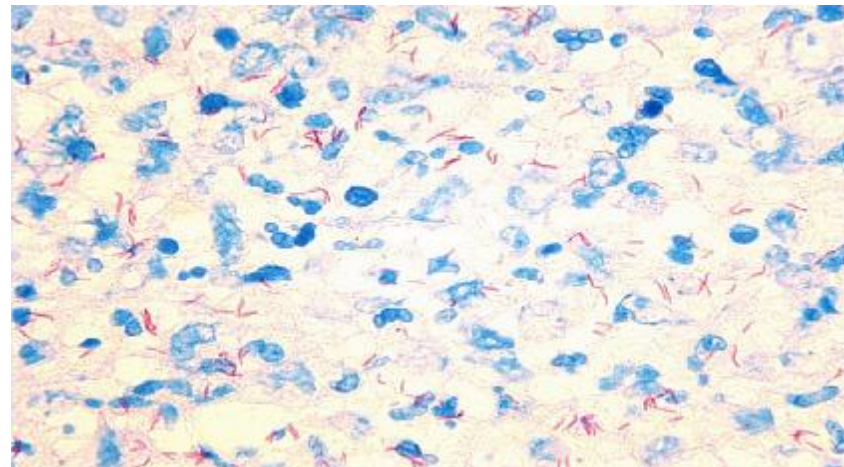
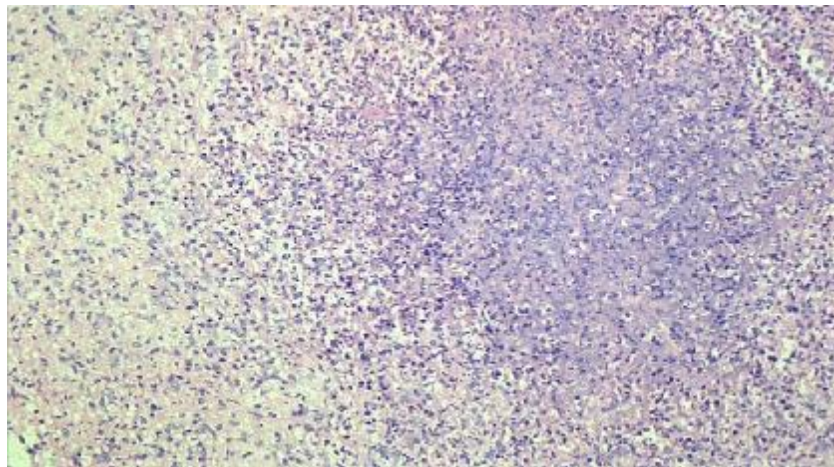
Окраска гематоксилин-эозином:

А-туберкулез шейных л/у, В- опустошенная лимфоидная ткань шейного л/у

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



ФКТ с гематогенной диссеминацией при ВИЧ-инфекции.

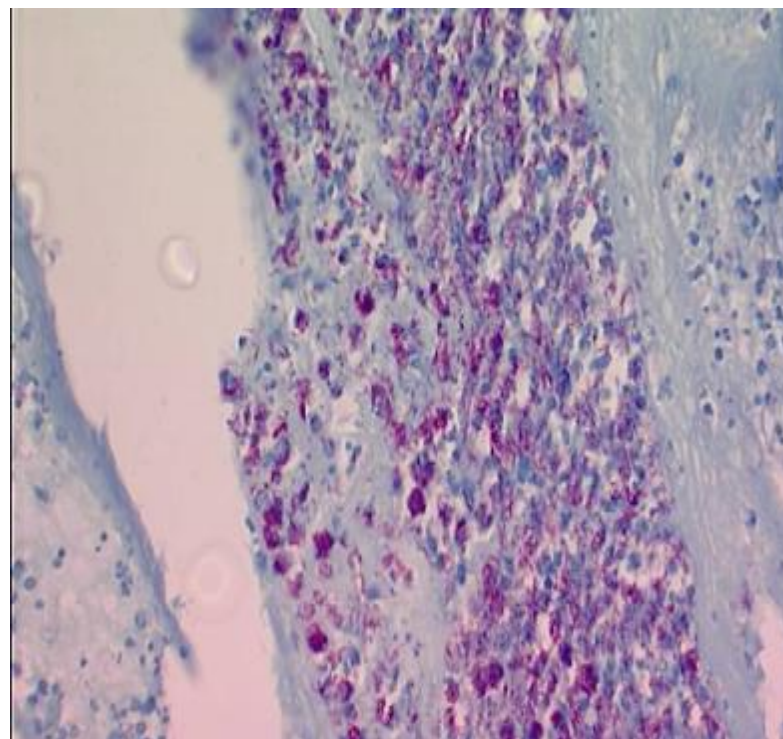
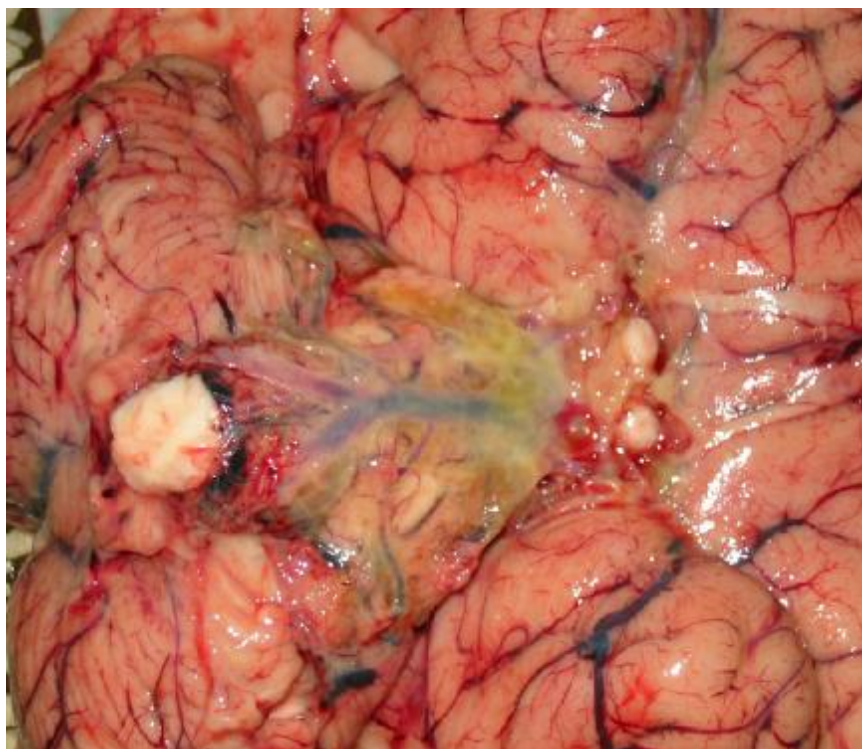


Цинзерлинг В.А.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Туберкулезный менингоэнцефалит при ВИЧ-инфекции.

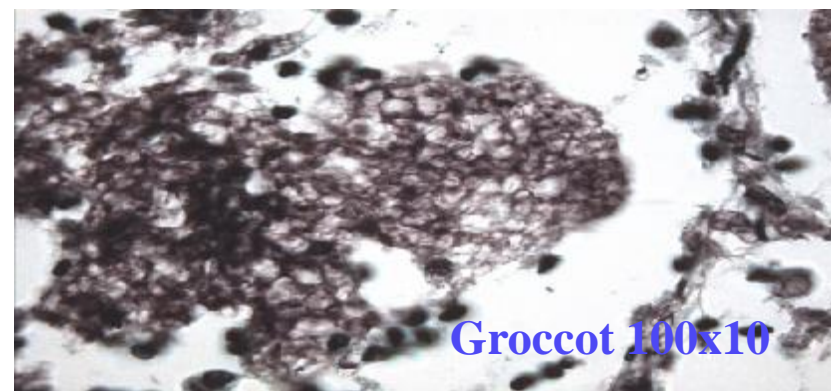
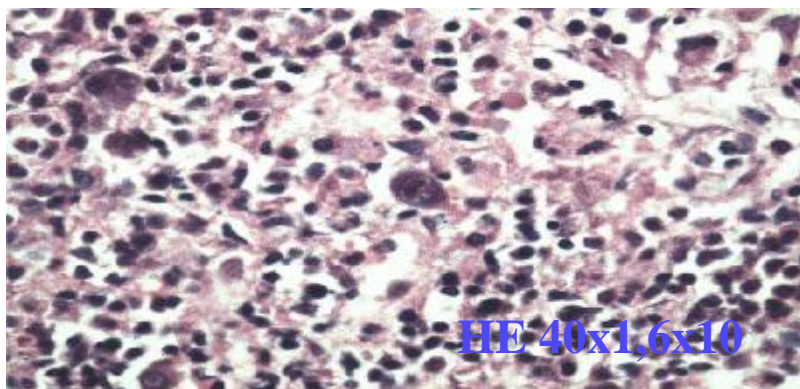
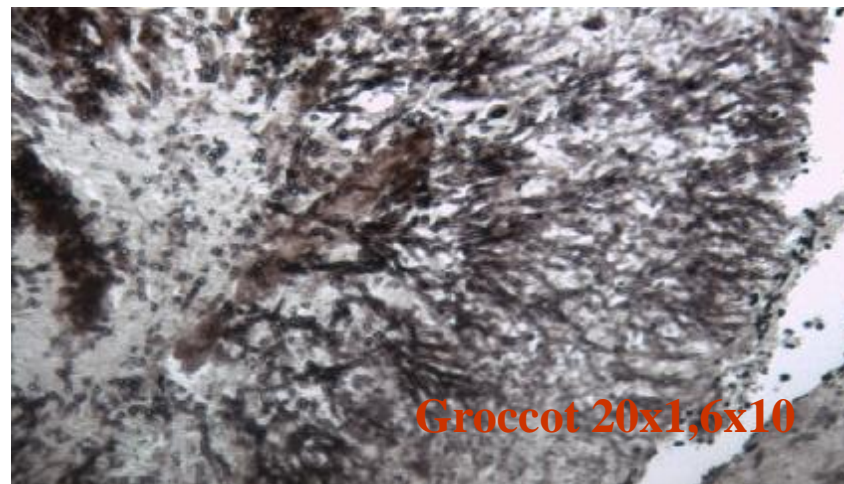


Цинзерлинг В.А.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Случай сочетания аспергиллемы в легких с пневмоцистной пневмонией и ЦМВ-паранефритом при ВИЧ-инфекции.



Цинзерлинг В.А.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Лечение больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекцией

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Задачи:

1. Как лечить туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией, каковы критерии выбора режима терапии туберкулеза?
2. Какова продолжительность фаз терапии ТБ, отчего она зависит?
3. Когда присоединять АРВТ, что учитывать при назначении АРВТ у больного туберкулезом и ВИЧ-инфекцией?
4. Как снизить риск развития ВСВИС и нежелательных явлений?



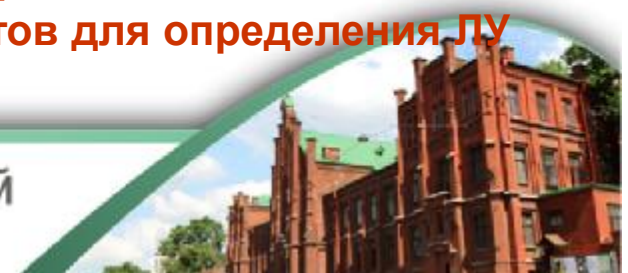
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ

• **Лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является приоритетным перед АРВТ и назначается сразу же после выявления ТБ;**

• Ведущая роль при ведении больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с выраженной иммуносупрессией, требующая лечения прежде всего других тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний, отводится врачу-инфекционисту совместно с врачом-фтизиатром;

• **До начала лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение ускоренных молекулярно-генетических тестов для определения ЛУ МБТ, по крайней мере к изониазиду и рифампицину**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



	Режим	Фазы курса химиотерапии	
		Интенсивная	Фаза продолжения
ЛЧ	I	2-3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
МР/ПР	II	3 Km/Am[Cm]Rb/RZ Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]	9 Rb/R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]
Эмпр.Т	III	2-3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
МЛУ	IV	8 Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
ШЛУ	V	8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd][E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

***Отличия от терапии больных моноинфекцией ТБ:**

1. ОКЛ при ЛЧ ТБ – 9 месяцев (D);
2. Из препаратов группы рифампицинов предпочтение отдать рифабутину (A);
3. При АРВТ не рекомендовано использовать кларитромицин для лечения ШЛУ ТБ (выраженные лекарственные взаимодействия с рядом АРВП);
4. При АРВТ с осторожностью применять бедаквилин (не изучены лекарственные взаимодействия с АРВП) действия
5. нельзя применять интерметирующие режимы терапии ТБ

***КР РОФ, Зимица В.Н.**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Критерии выбора режима терапии ТБ:

- Основные: по ЛЧ и ЛУ МБТ (ЛЧ, МР/ПР, МЛУ, ШЛУ), отличие - эмпирическая терапия;
- Степень иммуносупрессии;
- Взаимодействие лекарственных препаратов (АРВТ, ПТП);
- Риск развития НЯ и ВСВИС

Продолжительность фаз терапии туберкулеза зависит от:

- ЛЧ или ЛУ МБТ (ЛЧ, МР/ПР, МЛУ, ШЛУ);
- Распространенности и тяжести течения ТБ процесса
- Степени иммуносупрессии;
- Приверженности пациента к проводимой терапии

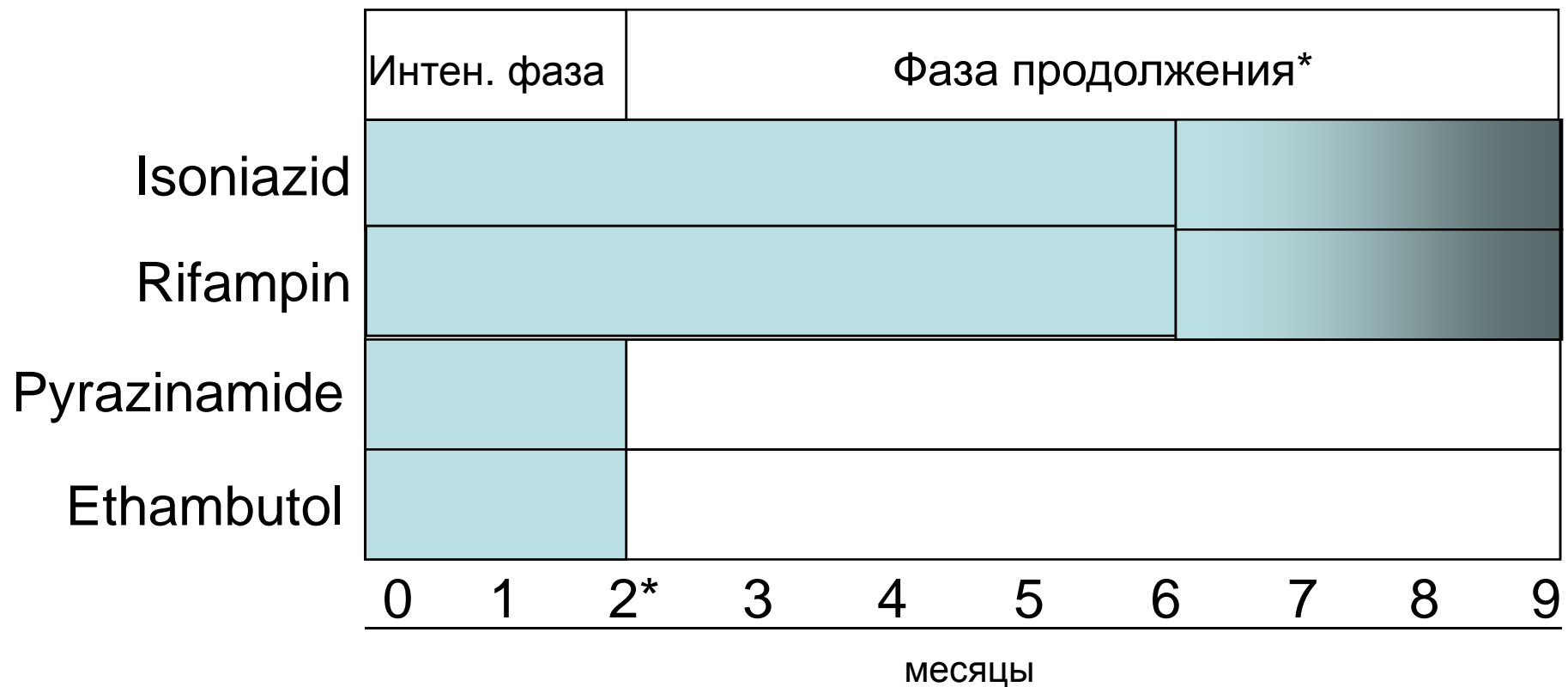
«Продолжительность лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией должна быть не короче, чем у больных ТБ без ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, А)»

До настоящего времени вопрос о продолжительности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является нерешенным. С учетом высокой частоты обострений туберкулеза у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, с генерализованным туберкулезным процессом, в том числе с поражением ЦНС, и у лиц с плохой приверженностью к лечению, независимо от бактериовыделения и ЛУ МБТ, по решению ВК рекомендуется увеличение продолжительности фаз терапии в 1,5 раза и более (НАФ, 2015)



Лечение ТБ при ВИЧ-инфекции (CDC)

Прием ПТП ежедневный или 3 раза в неделю



***если посев (+) и имеется деструкция, ФП удлиняется до 9 мес.**

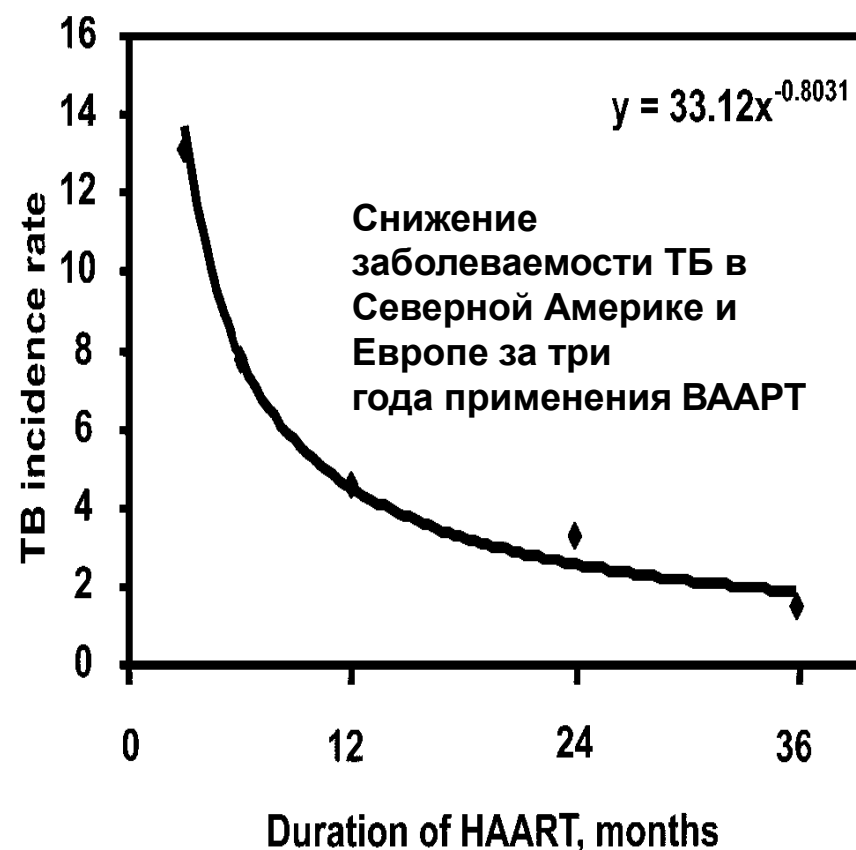
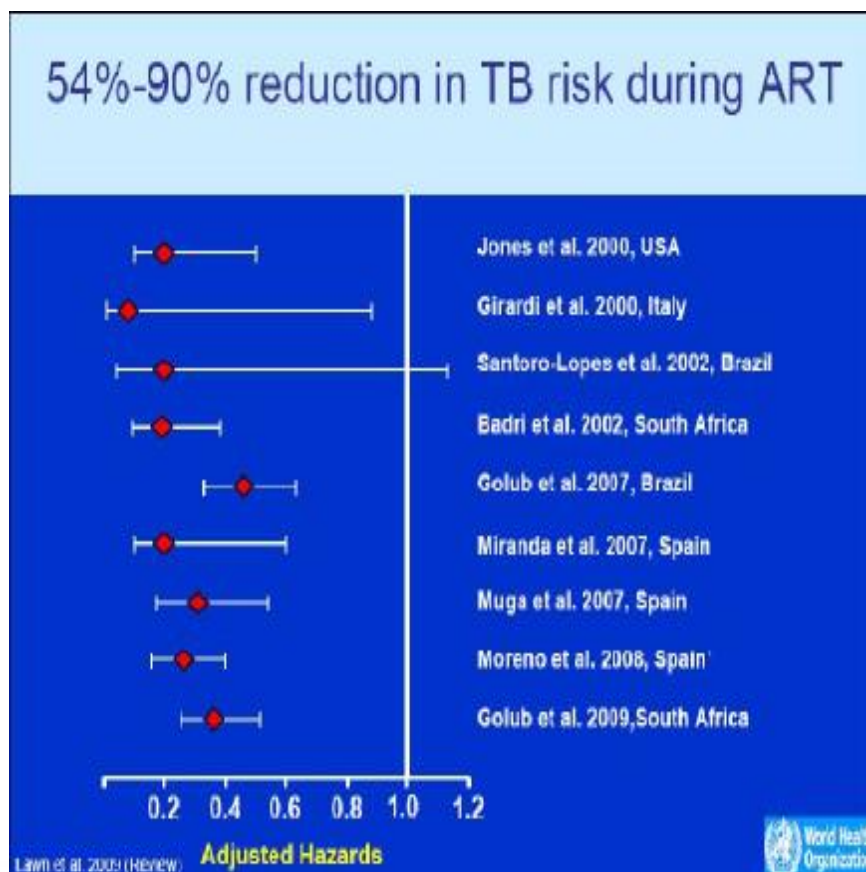
CDC , ATS and Infectious Diseases Society of America Guidelines

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



АРВТ у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

“Антиретровирусную терапию необходимо назначать всем ЛЖВ, больным ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4 кл.” (ВОЗ)

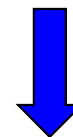


Раннее начало АРВТ



Риск ВСВИС, НЯ

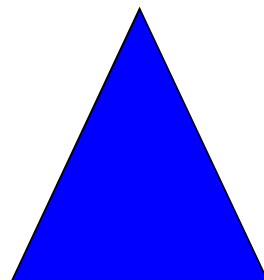
Отложенная АРВТ



Риск ОИ



Летальный исход



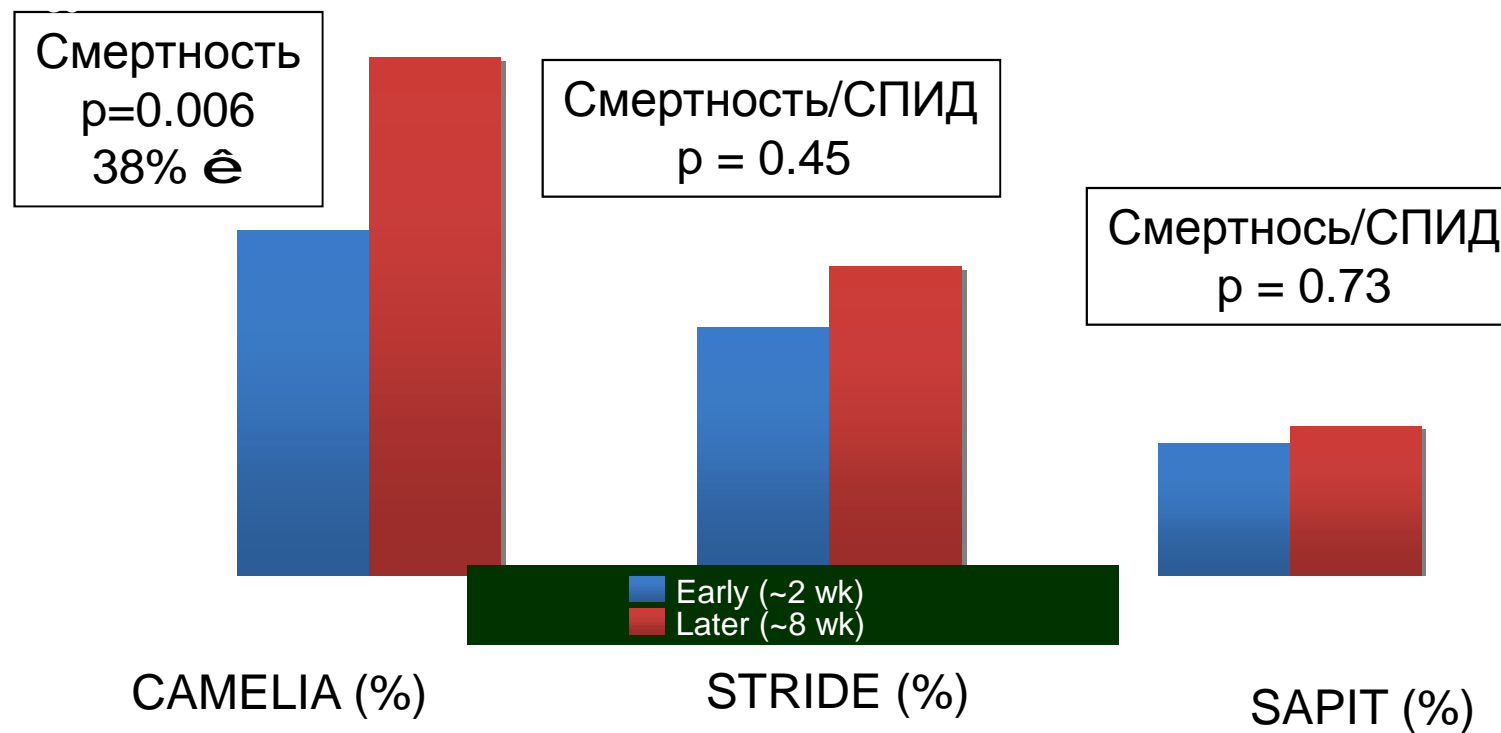
Летальный исход

Когда начинать АРВТ после выявления ТБ?

3 большие рандомизированные исследования
(SAPIT, STRIDE, CAMELIA)



Начало АРВТ и смертность



Когда присоединять АРВТ?

Зависит от глубины иммуносупрессии (НАФ - 2015, РОФ-2016)

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

При наличии туберкулезного менингита начало АРТ следует отложить до завершения фазы интенсивной терапии ТБ или до двух месяцев от её начала



Наслоение нежелательных явлений ПТП и АРВП

НЯ	ПТП	АРВП
Сыпь	PZA, RIF, INH	NNRTIs, ABC, T/S
Гепатотоксичность	INH, RIF, PZA	PIs, NVP
Тошнота, рвота	RIF, PZA, INH	RTV, AZT, APV
Цитопения	RBT, RIF	AZT, T/S
Поражение ЦНС	INH	EFV

Не рекомендуется сочетать*:

- ИП и этравирин с рифампицином
- Рилпивирин с рифампицином и рифабутином
- Инъекционные ПТП и тенофовир
- Линезолид>фторхинолоны и ставудин>диданозин
- Линезолид и ставудин
- Фторхинолоны, бедаквилин, деламамид,клофазимин и ИП
- ПАСК и диданозин

*Зими́на В.Н.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Взаимодействие препаратов группы рифампицина и АРВП

Препараты группы Рифампицина различаются по своей активности индукции CYP4501

Рифампицин – наиболее активен

– Рифапентин - средняя активность

– Рифабутин – менее активен

Рифабутин обладает сопоставимой активностью с рифампицином по воздействию на МБТ* **

Рифампицинсодержащий режим и назначение и АРВТ***

- При назначении в составе АРВТ ингибитора протеазы ВИЧ, усиленного ритонавиром, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки)

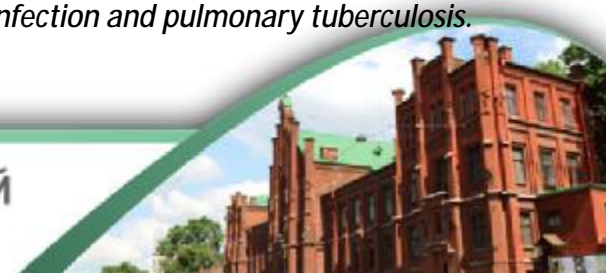
- При использовании в схеме АРВТ Эфавиренза или Этравирин или Ралтегравира, целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)

- При использовании в схеме АРВТ энфувиртида используются стандартные дозы рифампицина и рифабутина

• *Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis (Review) 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.*

* * *Schwander S. , et al. A single-blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV -1 infection and pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis. 1995 Jun; 76(3):210-8*

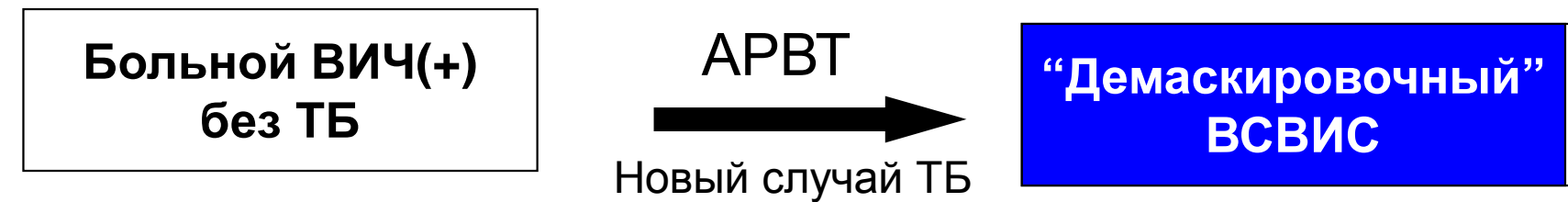
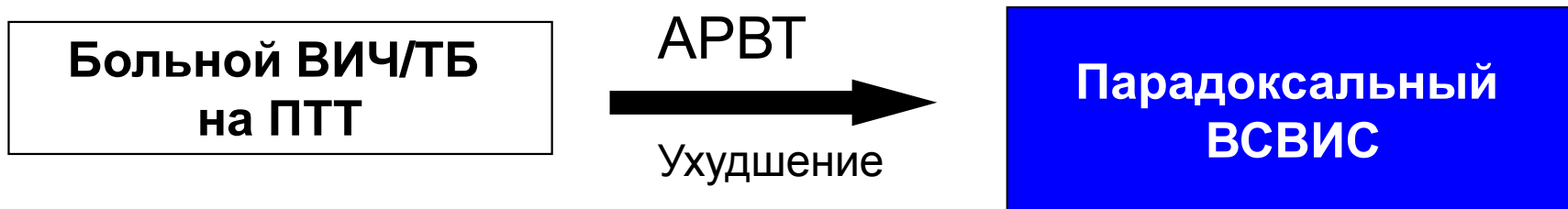
*** *Зими́на В.Н..*



Воспалительный синдром восстановления иммунной системы - ВСВИС (IRIS)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





Возникает в начале первых 3 мес от начала АРВТ

Частота: 15-47%

Патогенез парадоксального ВСВИС

Восстановление специфической иммунной реактивности и активация Т-кл

Провоспалительные цитокины и хемокины

Воспалительная реакция, направленная на специфический АГ (ТБ)

Восстановление врожденного иммунитета

Дефекты регуляции ИС



Основные факторы риска развития ВСВИС

- Низкое число CD4 кл до начала АРВТ
- Высокая ВН до начала АРВТ
- Короткий промежуток времени между началом ПТТ и АРВТ
- Генерализованный туберкулез
- МЛУ ТБ

Исключить другие причины:

- Другие вторичные заболевания
- Неадекватность ПТТ и АРВТ
- Истинное прогрессирование ТБ (развитие ЛУ ТБ)
- Плохая приверженность
- НЯ

3-2% (0.7–9.2) больных с ТБ-ВСВИС умирают*

Тактика:

- Продолжать ПТТ
- Продолжать АРВТ
- Преднизолон 0,5 мг/кг в течение 2-3 недель

**Muller M, Lancet Infect Dis, 2010 10: 251 (metanalysis)*

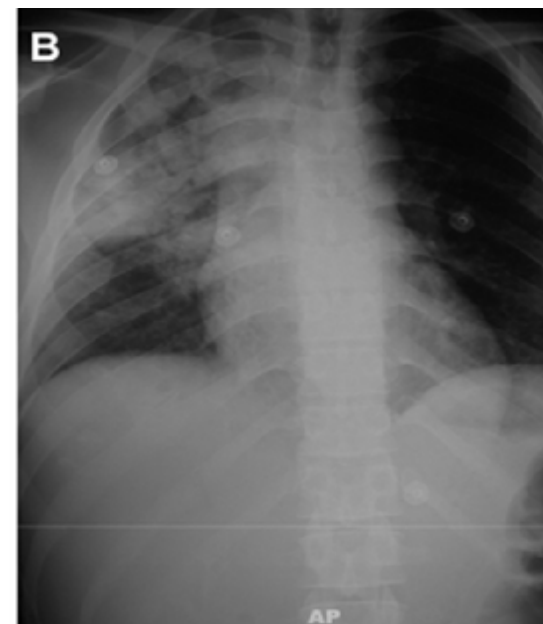


Клинический случай - 1

25 лет, ВИЧ (+), АРВТ-наивный, **CD4 - 34 кл/мкл, ВН - 239 00 коп/мл**,
Хр. диарея, лихорадка, озноб, снижение МТ на 16 кг в течение 1 мес.
Нет грудного синдрома, **RM2TE 0 мм, T-SPOT.TB - отр.**
Кашля нет, **мокрота не исследовалась**



РГ - без патологии,
усиление л/р слева,
паратрахеально.
Начата АРВТ, через
20 дней усилились
лихорадка,
RM2TE - 12 мм,
T-SPOT.TB - положит.
РГ - инфильтрат в в/д
справа с деструкцией
и гемитораксом

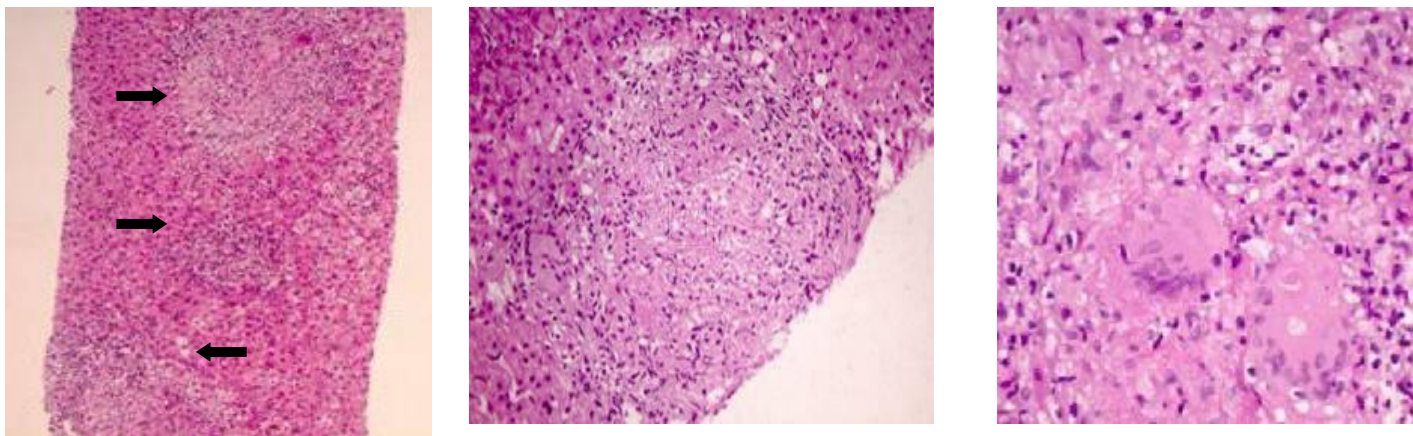


Индуцированная мокрота - БСК (-), БАЛ - (-) бактериоскопически,
Чрезбронхиальный аспират из вглу - БСК (+), посевы мокроты и БАЛ
- (+), чувствительность к ПТП сохранена. Заключение: ВСВИ



Клинический случай - 2

Туберкулез печени (ВСВИС)*



- 4 месяца лечения ЛЧ туберкулезного перикардита
- Клиническое улучшение, начата АРВТ
- Спустя 3 недели- лихорадка, гепатомегали
- Бил 52, ЩФ 1081, АЛТ 82, АСТ88
- CD4: 64 - 221 кл/мкл
- Биопсия печени: БСК (-), посев биоптата (-)
- На секции - туберкулез печени

12% ТБ менингит ВСВИС

* Graeme Meintjes - Cape Town (from Mark Sonderup)



Противотуберкулезная тест-терапия у ЛЖВ

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

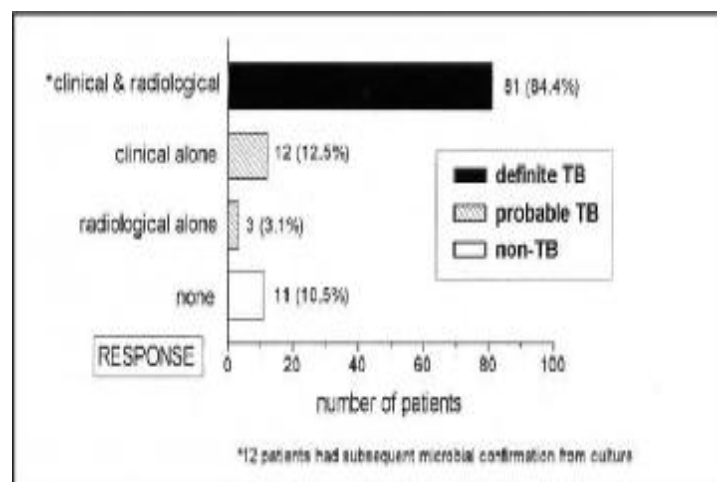


Обзор:

Результаты культуральных исследований на МБТ

Посевы на МБТ (результаты)	Всего N = 253	Лечили ТБ N = 85	Не лечили ТБ N = 168
(+) посевы, N (%)	48 (19)	30 (35.3)	18 (10.7)
(-) посевы, N (%)	190 (75)	50 (58.9)	140 (83.3)
(%) посевы на МАС, N	5 (2)	1 (1.2)	4 (2.3)
Контаминация, N (%)	10 (4)	4 (4.7)	6 (3.4)

Lydia Nakiyingi, et al **Clinical Predictors and Accuracy of Empiric Tuberculosis Treatment among Sputum Smear-Negative HIV-Infected Adult TB Suspects in Uganda**, PLOS ONE | www.plosone.org 7 September 2013 | Volume 8 | Issue 9 | e7402



L C Loh, et al. **Pulmonary Disease Empirically Treated as Tuberculosis-A Retrospective Study of 107 Cases**. Med J Malaysia Vol 60 No 1 March 2005

Ретроспективное когортное исследование: у 107 пациента с пневмоническими изменениями в легких и с плевритами, с отрицательной микроскопией на КУБ предположен диагноз туберкулеза и проведена этиотропная тест-терапия в течение двух месяцев (рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол (или стрептомицин))

Установление диагноза туберкулеза по клиническому Ответа после 2 месяцев этиотропного лечения (N=107)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Обзор:

Открытое, рандомизированное, многострановое клиническое исследование, проведенное в 18 амбулаторных клиниках 10 стран (Малавия, Южная Африка, Гаити, Кения, Замбия, Индия, Бразилия, Зимбабве, Перу и Уганда) в течение 2,5 лет (октябрь 2011 – июнь 2014). Всего 850 пациентов.

Критерии включения: $CD4 < 50$ кл/мкл, показатели печеночных проб в 2-5 раз выше нормы, клиренс креатинина - 30 мл/мин, шкала Карновского – 30

Критерии исключения: предполагаемый или установленный туберкулез

Группы:

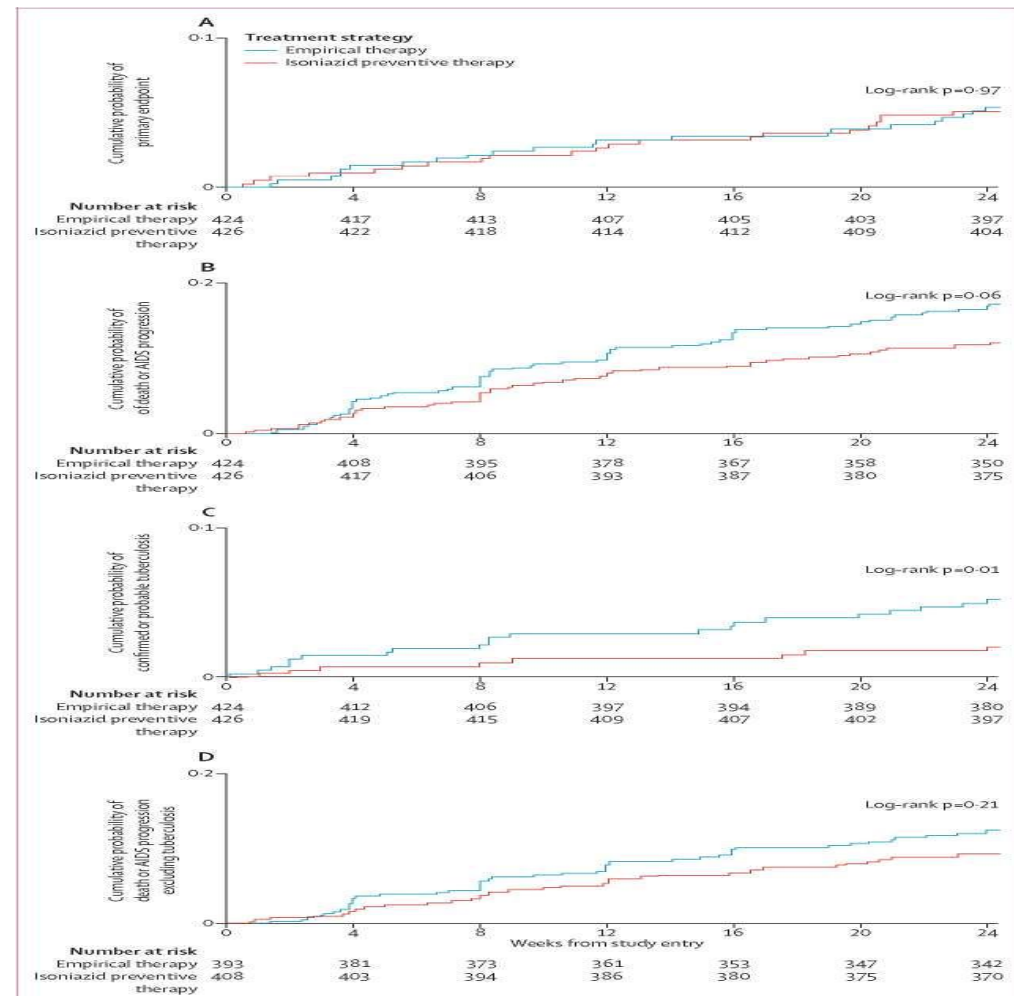
- эмпирическое лечение ТБ (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол) в течение 6 месяцев (424 человека);
- Химиопрофилактика изониазидом в течение 6 месяцев (426 человек).

Первичная конечная точка: выживаемость (летальный исход или неизвестный статус);

Вторичные конечные точки: продолжительность жизни, прогрессирование ВИЧ-инфекции, предположенный или подтвержденный диагноз туберкулеза

Результаты: (см. рисунок).

Заключение: 6-месячная эмпирическая противотуберкулезная терапия у взрослых амбулаторных пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции (3-4 по ВОЗ), начавших АРВТ, не снижает смертность по сравнению с 6-месячной химиопрофилактикой ТБ изониазидом
Mina C Hosseinipour, et al. www.thelancet.com Vol 387 March 19, 201



Первичная и вторичная конечные точки по Каплан-Мейеру

A – выживаемость или неизвестный статус (время первичной конечной точки),

B – продолжительность жизни (время летального исхода) и прогрессирование ВИЧ-инфекции,

C – предположенный или установленный диагноз туберкулеза,

D – продолжительность жизни и прогрессирование ВИЧ-инфекции после исключения предположенного или подтвержденного туберкулеза





5. Проведение тест-терапии при предположительном диагнозе туберкулеза у ЛЖВ

- 5.1. Пробное лечение туберкулеза у ЛЖВ проводится при наличии клинических симптомов, позволяющих предположить заболевание ТБ на фоне отрицательных результатов микроскопии на КУМ, МГМ, и других ускоренных методов детекции МБТ, не типичной рентгенологической семиотике, а также при невозможности гистологической верификации диагноза у пациента в связи с тяжестью состояния и при жизнеугрожающих состояниях (*условная рекомендация, В*).
- 5.2. Клиническими показаниями для назначения тест-терапии ТБ у ЛЖВ чаще всего являются (*условная рекомендация, С*):

лихорадка неясного генеза, сохраняющаяся после проведения двукратной неспецифической антибактериальной терапии, — «немая» лихорадка;

резко выраженные интоксикации с похудением на 10 кг и более;

генерализованные лимфаденопатии;

легочные изменения с нетипичной рентгенологической семиотикой

предположение генерализованного туберкулеза с поражением органов брюшной полости, ЦНС и других органов.



Методика:

5.3. До назначения тест-терапии ТБ исключаются другие вторичные и оппортунистические заболевания физикальными, лабораторными и инструментальными методами и предварительно проводится неспецифическая антибактериальная терапия, не менее чем 2 курсами в течение 10—14 дней со сменой антибиотиков различных групп, с преимущественно парентеральным введением. При отсутствии эффекта от проведенной терапии назначают тест-терапию ТБ (*сильная рекомендация, С*).

5.4. Для тест-терапии ТБ используют комбинацию из четырех противотуберкулезных препаратов, включая *рифампицин* или *рифабутин*. Пациентам из доказанного контакта с МЛУ ТБ в индивидуальном порядке решают вопрос о назначении тест-терапии по IV режиму химиотерапии (*сильная рекомендация, С*).

5.5. При проведении тест-терапии ТБ продолжают при необходимости ранее назначенные противогрибковые или противовирусные средства и антиретровирусную терапию (*условная рекомендация, С*).

5.6. Пробная противотуберкулезная терапия проводится по назначению и под наблюдением врача-фтизиатра в боксах стационаров инфекционного или общесоматического профиля или в амбулаторных условиях противотуберкулезного учреждения (*сильная рекомендация, С*).



Оценка результатов:

5.7. Преобладание экссудативного компонента воспаления и практически полное отсутствие продуктивных реакций **позволяют оценить результаты тестовой терапии в более ранние сроки (через 10—14 дней от начала тест-терапии)**. При этом длительность пробного лечения при предположении развития ТБ должна быть не менее 2 мес. Такая продолжительность тест-терапии закономерна, поскольку она, наряду с диагностической ролью, выполняет роль специфической профилактики туберкулеза в случае, если диагноз ТБ не подтверждается (*сильная рекомендация, С*).

5.8. Эффективность тест-терапии основывается на динамике симптомов интоксикации, в первую очередь на снижении температуры тела. Начиная с 1-го дня тест-терапии, проводится ежедневная 3-кратная термометрия тела, оцениваются изменения в общем состоянии больного. Через 10—14 дней проводится контрольная обзорная рентгенография органов грудной клетки. По совокупной оценке динамики клинических симптомов и сравнению результатов лабораторных и инструментальных методов обследования в конце тест-терапии делается заключение о наличии или отсутствии туберкулеза (*сильная рекомендация, В*).

5.9. До начала и в период проведения тест-терапии ТБ продолжают стандартные бактериологические и инструментальные методы обследования на туберкулез (*сильная рекомендация, В*).



Рекомендации по наблюдению:

5.10. Больные, которым назначается тест-терапия по ТБ, наблюдаются по «0Б»-группе диспансерного учета. При положительном эффекте тест-терапии пациент переводится в соответствующую группу диспансерного учета и продолжает лечение по стандартным режимам химиотерапии. При исключении ТБ пациент снимается с «0»-группы диспансерного учета, и ему продолжается специфическая профилактика ТБ в соответствии с выбранным режимом в условиях Центра СПИД или КИЗ (сильная рекомендация, С).

Клинический случай*

Б., 34 г., безработная, гражданка респ. Узбекистан, в ЛО с 2007 г. Наркотики, алкоголь, курение отрицаеи, в МЛС не была.

Анамнез заболевания: Ухудшение состояния стала отмечать с начала марта 2015 г., когда появились одышка, кашель со скудной серозной мокротой. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала АБП широкого спектра действия (какие неизвестно). При нарастании **одышки** и слабости, появлении **лихорадки до 40°C**, невозможности самостоятельно передвигаться, была вызвана бригада скорой помощи 20.04..2015 и госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ. Туберкулезом ранее на болела, на ТБ не обследована более 5 лет. Имела тубконтакт с гражданским мужем, умершим от генерализированного туберкулеза (МБТ+), чувствительность к ПТП сохранена от 07. 2014 г., потребитель ПАВ.

Обследование в ЦРБ:

✓Выявлены ВИЧ-инфекция и ХВГС от 22.04.2015.

✓Мокрота БКС 20,21,24,27.04.2015 - отрицательны CD4 от 27.04.2015 – 8 кл/мкл





Фтизиатр от 20.04.2015.

Заключение: Диссеминированный процесс в легких. Провести лечение АБ н/с, с учетом возможной пневмоцистной пневмонии (выраженная одышка).

Лечение и контрольное исследование в ЦРБ:

Детоксикационная терапия, АБ: цефтриаксон – 1,0 в/м х 2р/д; азитромицин 500мл х 1 р/д; бисептол 480 4 табл. х 3 р/д; преднизолон 40 мг в/в. Контр. РГ - отр. Динамика, усиление диссеминации мелкоочаговой. Мокрота БСК (-) 2 раза

✓Фтизиатр повторно: 29.04.2015 г.

Заключение: С учетом отсутствия положительной клинико-рентгенологической динамики на фоне проводимой не/с АБТ и пневмоцистной терапии, выраженного иммунодефицита, наличия в анамнезе тубконтакта, не исключается сочетание пневмоцистной пневмонии и милиарного туберкулеза. Рекомендован: перевод в противотуберкулезный стационар

В стационаре 30.04.2015: состояние крайне тяжелое. Мокрота БСК, ПЦР (-) , гемакультура (-), ЦМВ (+), инфекционист: повт. Конс. ч/з 2 недели.

Лечение: Изониазид 10% - 5.0 в/в капельно; Рифампицин - 0,45 в/в капельно; Пиразинамид - 1,5 per os; Этамбутол - 1,2 per os, Ципрофлоксацин - 0,2 х 2 р/д, в/в капельно. Бисептол 480 4х3 р, Ганцикловир 250 мг х 2 р/д, в/в капельно, Клиндамицин 600 мг.х 4 р/д в/м, Преднизолон 20 мг/в/в кап.
10.05.2015 года констатирована смерть больной





РГ от 09.05.2015

Посмертный диагноз: совпадение кл и п/а диагноза

Осн. В 20.0.

ВИЧ-инфекция стадия IVB (5), фаза прогрессирования

без АРВТ (гепатоспленомегалия, ДМТ >10%, пневмоцистная пневмония, ЦМВИ, орофарингеальный кандидоз, волосатая лейкоплакия языка). Милиарный туберкулез, МБТ (-)

Осл. Интоксикация смешанного генеза, истощение, легочно-сердечная недостаточность III.Отек головного мозга.

Соп. Хронический вирусный гепатит «С».



Особенности диспансерного наблюдения и формирования групп диспансерного учета по туберкулезу у людей, живущих с ВИЧ

Сроки наблюдения в группах диспансерного учета по туберкулезу людей, живущих с ВИЧ:

- **Длительность** наблюдения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в I и II группах диспансерного учета **зависит от продолжительности и эффективности проводимого лечения** (см. раздел «Лечение больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции»)
- ЛЖВ с клинически излеченным туберкулезом подлежат наблюдению по III группе диспансерного учета пожизненно, при этом в первые три года в противотуберкулезной организации. **По истечении трех лет наблюдения в III группе диспансерного учета пациенты передаются в Центры СПИД или КИЗ под наблюдение врача-фтизиатра скрининг-кабинета или ответственного врача-инфекциониста Центра СПИД.** Для таких пациентов объем, кратность скринингового обследования и проведение профилактического или противорецидивного лечения ТБ остаются общими, как и для всех людей, живущих с ВИЧ.



Построение диагноза при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции:

Случаи, когда ВИЧ-инфекция не является основным заболеванием

- ∅ Насильственная смерть (убийство, самоубийство, передозировка ПАВ и др.). Диагноз ставится на основании заключения БСМЭ;
- ∅ Смерть от «соматических» заболеваний (ИБС: острый инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и 12 пк и пр.);
- ∅ Смерть от «инъекционного» сепсиса по типу септикопиемии у ПИН;
- ∅ Смерть от «особо опасных» инфекций.

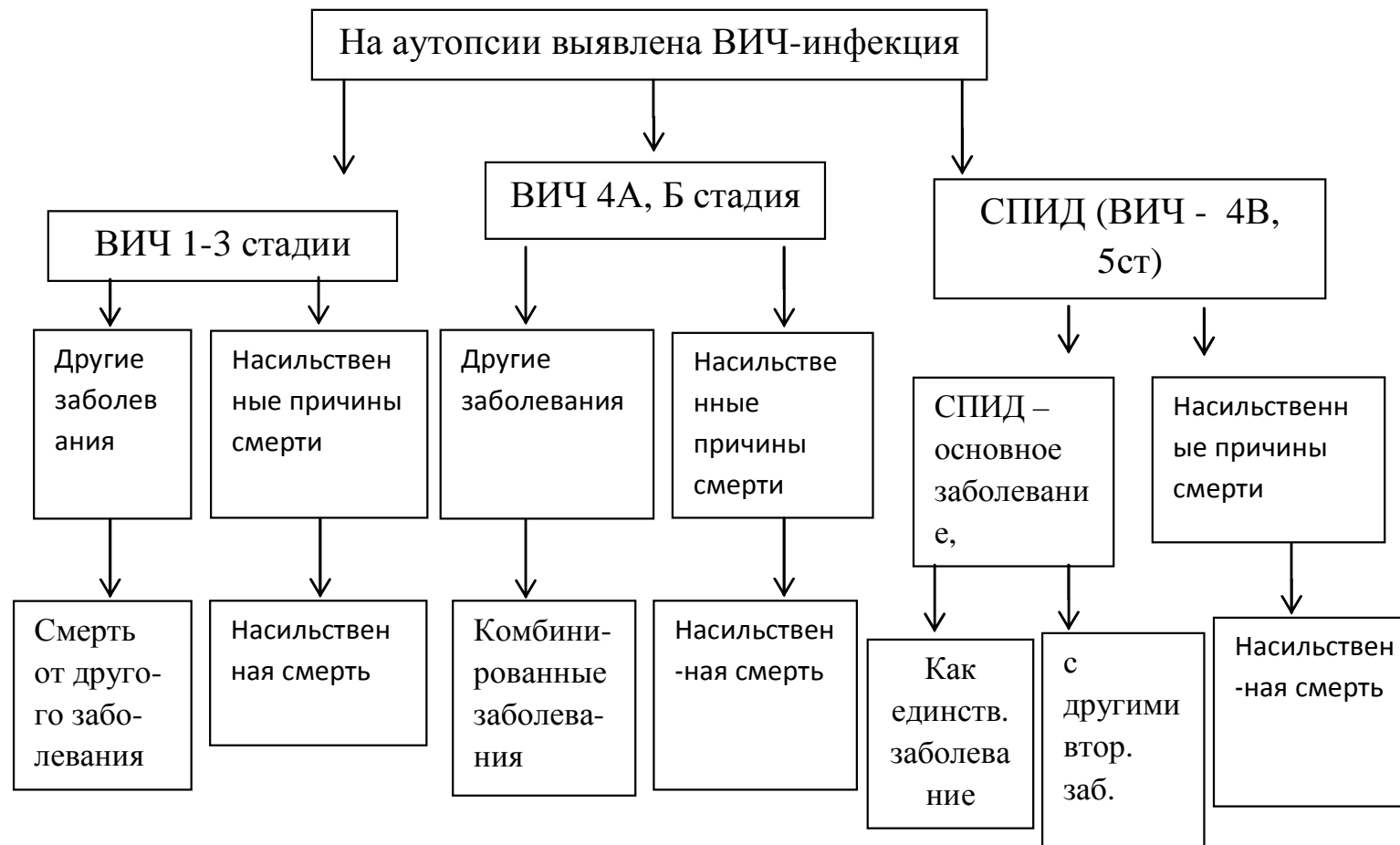


Диагноз при сочетанной патологии ВИЧ/ТБ

- ✓ Туберкулез - не всегда вторичное заболевание
- ∅ Диагноз при ВИЧ/ТБ зависит от стадии ВИЧ-инфекции;
- ∅ От формы и распространенности туберкулезного процесса;
- ∅ При острой ВИЧ-инфекции (2Б, В) - ТБ самостоятельное заболевание или проявление ВИЧ-инфекции?
- ∅ На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В, 5) чаще всего развивается генерализованный туберкулез;
- ∅ Сложно определить “ведущее” вторичное заболевание, приводящее к смерти.



Алгоритм построения диагноза при ВИЧ /СПИДе



Гринберг Л.М.



МЗ РФ от 25 марта 2016 г. № 13-2/2-74

В соответствии с МКБ 10 ВИЧ-инфекция подразделяется на:

- 1. Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ – код Z21. Данное состояние относится к XXI классу МКБ 10, заболеванием не является и в качестве первоначальной причины смерти не используется.**
- 2. Болезнь, вызванная ВИЧ (рубрики B20-B24) – может быть выбрана в качестве первоначальной причины смерти**
При сочетании болезни, вызванной ВИЧ, с инфекционными заболеваниями первоначальной причиной смерти выбирают Болезнь, вызванную ВИЧ (рубрика B20).

При сочетании болезни, вызванной ВИЧ, с туберкулезом (подрубрика B20.0) в случае смерти первоначальной причиной всегда выбирают болезнь, вызванную ВИЧ, независимо от того, какое из состояний было диагностировано раньше



Список сокращений и определений

АРВП – антиретровирусные препараты
АРВТ – антиретровирусная терапия
ВИЧ- вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета
ИИ – ингибиторы интегразы
ИП – ингибиторы протеазы
ИФА – иммуноферментный анализ
КИЗ – кабинет инфекционных заболеваний
КТП – кожная туберкулиновая проба
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
МКС – Межведомственный Координационный Совет
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПТТ – противотуберкулезная терапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СВИС – синдром восстановления иммунной системы
СИР – синдром иммунной реконструкции
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТОГИ – тест освобождения гамма-интерферона
ФСВОК – федеральная система внешней оценки качества
ЦМВ - цитомегаловирус
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ABC – абакавир; Amk/Cap – амикацин/капреомицин
ATV – атазанавир; AZT, ZDV - зидовудин
CD4 – Т-лимфоциты, имеющие CD4-рецепторы
CFP10 – рекомбинантный культурально фильтрованный белковый антиген, используемый при ТОГИ-тестах
CYP3A4 – изофермент цитохрома P450
Е – этамбутол; EFV – эфавиренз; ENF - энфувиртид
ESAT -6 – рекомбинантный ранее секретируемый белковый антиген, используемый при ТОГИ-тестах
ETR – этравирин; FPV - фосампренавир
Fq – фторхинолоны; FTC - эмтрицитабин
IDV – индинавир; INH - изониазид
IGRA – тест освобождения гамма-интерферона
IRIS – воспалительный синдром восстановления иммунитета
IT – иммунологические тесты
LPV/r – лопинавир/ритонавир; MVC - маравирок
NFV – нелфинавир; NVP – невирапин; OfI - офлоксацин
RAL – ралтегравир; Rb - рифабутин
RIF, R – рифампицин; RTV - ритонавир
RVP – рилпивириин; SQV – саквинавир, ингибитор
TB7.7 (P4) – часть последовательности белка TB7.7, используемый при ТОГИ-тестах
ЗТС – ламивудин; TDF – тенофовир дизопроксил фумарат



Рекомендуемая литература:

1. Фтизиатрия, Национальные клинические рекомендации под редакцией проф. Яблонского П.К., 2015
2. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (проект) <http://www.hivrussia.org>
3. Global Tuberculosis Report, 2014 / World Health Organization. Geneva, 2014. 118 p.
4. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон / ВОЗ. Женева, 2012. 118 с.
5. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.05.2005 № 332 «О координационном совете Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по профилактике и лечению туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией».
6. Интегрированная помощь при ТБ/ВИЧ. URL: // [www.tbcoalition.eu/ wp content/uploads/2014/ 11/1386283 -TB-HIV-careRUS-1.pdf](http://www.tbcoalition.eu/wp-content/uploads/2014/11/1386283-TB-HIV-careRUS-1.pdf).
7. Вовлечение гражданского общества и затронутых сообществ в борьбу с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ. URL: [//www.tbcoalition.eu/wpcontent/uploads/2014/11/1386283-CSO-collaborationRUS.pdf](http://www.tbcoalition.eu/wpcontent/uploads/2014/11/1386283-CSO-collaborationRUS.pdf).
8. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией : методические рекомендации. Минздравсоцразвития РФ, 2006. № 7126-РХ. 41 с.
9. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm : European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2014 HIV/AIDS [website]. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2014.
10. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н .Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом..
11. Загдын З.М. Профилактика туберкулеза среди больных ВИЧ- инфекцией // Туб. и болезни легких. 2014. № 11. С. 5–10.
12. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с ко-инфекцией. Кли-ический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) / Офис Европейского региона ВОЗ. Копенгаген, 2013. 52 с.
13. Баласанянц Г.С., Никитина Т.Н. Выявление туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных //Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций. Всерос. науч. конф. : тез. докл. СПб., 2005. С. 89–91.
14. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S., Volmnik J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Issue1:CD000171.
15. Balcells M.E., Thomas S.L., Godfrey-Faussett P., Grant A.D. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. 2006. Vol. 12. P. 744–751.
16. Эйсмонт Н.В. Эффективность превентивного лечения туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции // Урал. мед.журн. 2011. № 14. С. 40–45.
17. Эйсмонт Н.В., Бурлина Е.В., Пдымова А.С., Рямова Е.П. Результаты применения в практике работы областного Центра СПИД превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». 20–22 окт. 2011 г. СПб., 2011. С. 421–422. 18. Эйсмонт Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2013. 47 с.



18. Эйсмонт Н.В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2013. 47 с.
19. Alternatives to isoniazid monotherapy for preventing active tuberculosis in HIV-negative persons // Cochrane Database Syst. Rev: Plain Language Summaries. 2013 May 15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0057492>
20. Samandari T.M., Mosimaneotsile B., Agizew T., Nyirenda S. et al. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 16–19 Febr. 2010. P. 104LB.
21. Van der Werf M.J., Sandgren A., Manissero D. Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in the European Union and European Economic Area // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16, N 3. P. 426.
22. Seddon J.A., Godfrey-Faussett P., Hesselning A.C., Gie R.P. et al. Management of children exposed to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Lancet Infect. Dis. 2012. Vol. 12. P. 469–479.
23. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции // Рекомендации с позиции общественного здравоохранения. ВОЗ, Июнь, 2013. Обновленный перевод, апрель 2014 г.
24. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».
25. Порядок проведения профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки в Российской Федерации: Методические рекомендации / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, С.А. Стерликов. М. : РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2014. 28 с.
26. Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю., Гащенко Н.Н., Шульгина М.В. Бактериальная и молекулярно-генетическая верификация бактеремии у ВИЧ-инфицированных больных // Клин. микробиол. и антимикроб. хт. 2014. Т. 16, № 4. С. 248–253.
27. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIVinfection // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 35. P. 619–626.
28. Chen J., Sun J., Zhang R., Liu L. et al. T-SPOT.TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2011. Vol. 27, N 3. P. 289–294.
29. Wagstaff A.J., Zellweger J.P. T-SPOT.TB: an in vitro diagnostic assay measuring T-cell reaction to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens // Mol. Diagn. Ther. 2006. Vol. 10, N 1. P. 57–63.
30. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
31. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарноэпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.
32. Профилактика ВИЧ-инфекции. СП 3.1.5.2826–10: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.01.2011. № 1 (зарегистрированы в Минюсте РФ 24.03.2011 № 20263). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12084824>.
33. Приказ Минздрава РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».



34. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 06.04.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
35. Management of Tuberculosis and HIV coinfection: clinical protocol for the WHO European Region (2013 revision) / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013.
36. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013.
37. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров. М., 2016.
38. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 7.02; June, 2014) / European AIDS Clinical Society. URL: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>
39. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents / Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). 2014 May 1. URL: <http://AIDSinfo.nih.gov>
40. Mfinanga S.G., Kirenga B.J., Chanda D.M. et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial // Lancet Infect. Dis. 2014 July. Vol. 14, Issue 7. P. 563–571.
41. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 697–706.
42. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 1471.
43. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P., et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 1482.
44. Grinsztejn B., De Castro N., Arnold V. et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reife TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial // Lancet Infect. Dis. 2014 June. Vol. 14, Iss 6. P. 459–467.
45. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // Туб. и болезни легких. 2012. № 2. С. 37–43.
46. Зими́на В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 44 с.
47. Канестри В.Г., Зими́на В.Н., Кравченко А.В. и др. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10, № 3. С. 5–9.
48. Кравченко А.В., Кузнецова А.В., Козырев О.А. и др. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2, № 4. С. 35–41.
49. Кравченко А.В., Зими́на В.Н. Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2012. № 1. С. 15–21.
50. Пантелеев А.М., Рахманова А.Г. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом // Инфекционные болезни — 2009: альманах. СПб., 2009. С. 150–153.



51. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 45 с.
52. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. Актуальные вопросы. 2013. № 6. Прил. С. 1–32.
53. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). Копенгаген : ВОЗ, 2012. 91 с.
54. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention. USA, 2013. 26 p.
55. Lai R.P., Nakiwala J.K., Meintjes G., Wilkinson R.J. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // Eur. J. Immunol. 2013 Aug. Vol. 43, N 8. P. 1995–2002. doi: 10.1002/eji.201343632.
56. Breton G., Bourgarit A., Pavy S., Bonnet D. et al.; Paradox-TB. Study Group. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. Vol. 16, N 10. P. 1365–1370. doi: 10.5588/ijtld.11.0693.
57. Приказ Минздрава РФ от 13.11.2003 № 547 «Об утверждении учетной формы 263/У-ТВ «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией»».
58. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б. Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Мед. альянс. 2013. № 4. С. 11–17.
59. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: морфологические аспекты // Туб. и болезни легких. 2014. № 6. С. 56–60.
60. Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Комарова Д.В., Куликова Н.А., Васильева М.В. ВИЧ-инфекция (к стандарту патологоанатомического исследования) // Библиотека патологоанатома. Вып. 117. СПб., 2010. С. 3–58.
61. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А. и др. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // Арх. пат. 2010. № 2. С. 26–30.
62. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. пат. 2013. № 6. С. 44–47.





Благодарю за внимание!

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

