**4.3 Приверженность противотуберкулезному лечению и АРТ**

Приверженность имеет решающее значение для достижения успеха при проведении как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии. У людей с низкой приверженностью лечению имеется очень высокий риск формирования устойчивых к лекарствам штаммов возбудителей ТБ и ВИЧ. Устойчивые возбудители ТБ и ВИЧ приводят к большим финансовым затратам, трудны для лечения и могут передаваться другим людям.

Для повышения приверженности лечению ТБ настоятельно рекомендуется использовать тактику лечения под непосредственным наблюдением (ДОТ), в сочетании с конкретной и целенаправленной поддержкой больного. Хотя тактика ДОТ требует от медицинских работников больших усилий, внедрению соответствующих стратегий должно быть уделено первоочередное внимание, особенно применительно к группам высокого риска и к пациентам с МЛУ-ТБ.

В отличие от лечения ТБ, терапия ВИЧ-инфекции должна продолжаться в течение всей жизни, поэтому здесь тактика ДОТ не рассматривается. Однако необходимость предупреждения появления и распространения штаммов вируса, устойчивых к лекарствам, имеет не меньшее значение; при проведении АРТ для достижения оптимального угнетения репликации ВИЧ и благоприятного исхода уровень приверженности лечению должен составлять не менее 95%*.* Получающие лечение люди должны

очень хорошо понимать важность приверженности лечению и негативные последствия низкой приверженности; этот вопрос должен быть четко изложен при проведении консультирования. В некоторых европейских странах тактика ДОТ была апробирована применительно к АРТ в противотуберкулезных учреждениях в процессе лечения больных

ТБ, что могло способствовать лучшему пониманию важности приверженности лечению.

Необходимо осуществлять тщательный мониторинг приверженности лечению ТБ и ВИЧ-инфекции и контролировать ее при каждой встрече с пациентом. Очень важно внимательно следить за возникновением побочных эффектов на прием лекарств; это – одно из важных условий для повышения приверженности лечению. При проведении как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии проблема приверженности лечению может быть очень актуальной в некоторых специфических группах населения – например, у ПИН и у заключенных. В частности, риск низкой приверженности лечению при АРТ и лечении ТБ имеется у ПИН. Причины низкой приверженности варьируют в различных местах и ситуациях, поэтому медицинские работники должны советоваться с пациентами и с их представителями, чтобы определить наиболее эффективные пути повышения приверженности и найти лучшие

решения в местных условиях.

**4.4 Тактика при побочных эффектах в процессе лечения**

Во время первых 2–4 недель лечения больных туберкулезом рекомендуется проводить полное клиническое обследование, по крайней мере, 1 раз в неделю. В конце первого месяца необходимо хотя бы один раз определить содержание глутаминовой пируват трансаминазы в сыворотке крови (СГПТ).

Признаки гепатотоксичности могут наблюдаться у 13% людей с ТБ и ВИЧ. Гепатотоксичностью обладают три противотуберкулезных препарата, которые применяются в начальной фазе интенсивного лечения (рифампицин, изониазид и пиразинамид), некоторые лекарства против ВИЧ (ННИОТ) также проявляют гепатотоксичность.

Если имеются признаки значительного повреждения печени, все противотуберкулезные и антиретровирусные препараты необходимо заменить менее токсичными, а также принять во внимание возможность взаимодействий между этими лекарствами. Если у пациента имеется тяжелая форма ТБ, и прекращение противотуберкулезного лечения может оказаться небезопасным, следует перейти на нетоксичную для печени схему лечения, включающую стрептомицин, этамбутол и фторхинолоновый препарат. Если

лечение ТБ было прекращено, то до возобновления приема противотуберкулезных препаратов должны нормализоваться результаты печеночных тестов и исчезнуть клинические симптомы (тошнота и боли в животе). После разрешения лекарственного гепатита прием лекарств возобновляют по одному Рифампицин приводит к развитию гепатотоксичности гораздо в меньшей степени, чем изониазид или пиразинамид, и является самым эффективным препаратом, поэтому начинать применять этот препарат необходимо как можно позже.

Тактика ведения больных с сочетанной инфекцией ТБ и ВИЧ

Нередким побочным эффектом комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии является также сыпь на коже. Рекомендуется, приступив к симптоматическому лечению антигистаминными препаратами и используя местно увлажняющие кремы, продолжить лечение ТБ, тщательно наблюдая за больным. Однако если будет замечено ухудшение со стороны кожных покровов, необходимо прекратить прием всех противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов. После исчезновения кожной сыпи можно будет возобновить прием противотуберкулезных лекарств, добавляя их по одному, а затем и антиретровирусных препаратов. При лечении противотуберкулезными лекарствами второго ряда наблюдается гораздо больше побочных эффектов, однако с этими побочными эффектами можно успешно бороться. Очень важно, чтобы получающие лечение пациенты были нформированы о возможных побочных эффектах, знали их природу и имели доступ к клиническим и лабораторным службам, с целью выявления побочных

эффектов и получения соответствующего лечения в случае их возникновения.

**4.5 Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств**

**4.5.1 Почечная недостаточность**

Изониазид, рифампицин и этионамид/протионамид либо почти полностью выводятся с желчью, либо метаболизируются в нетоксичные вещества; следовательно, эти лекарства больным с почечной недостаточностью можно давать в обычных дозировках. У больных с тяжелой почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина <30 мл/мин или находящихся на гемодиализе, изониазид может провоцировать периферическую нейропатию, развитие которой можно предупредить, назначая больным пиридоксин.

Этамбутол, пиразинамид, циклосерин, парентеральные препараты и фторхинолоны выводятся почками, поэтому больные должны их принимать в уменьшенных дозах или с увеличенными интервалами и при тщательном мониторинге функции почек с помощью ежемесячных проверок уровня креатинина. Лекарственные формы парааминосалициловой кислоты, не содержащие соли натрия, могут быть использованы без опасения возможной задержки натрия в организме.

Следует избегать применения таких антиретровирусныхпрепаратов, как тенофовир и индинавир, в связи с их известной нефтотоксичностью.

**4.5.2 Поражения печени**

Пиразинамид, изониазид и рифампицин или рифабутин могут провоцировать

воспалительные процессы в печени. Наибольшей гепатотоксичностью обладает пиразинамид, далее следует изониазид. Рифампицин редко вызывает повреждения клеток печени, хотя его прием может сопровождаться развитием холестаза и желтухи. Из числа противотуберкулезных препаратов второго ряда гепатотоксичностью обладают также этионамид/протионамид и PAS, хотя в меньшей степени, чем любой из препаратов первого ряда. Гепатит редко возникает при лечении фторхинолонами.

Люди, являющиеся носителями вирусов гепатитов или перенесшие острый вирусный гепатит в прошлом, а также употребляющие алкоголь в больших количествах, могут получать противотуберкулезную терапию по обычной схеме. Однако у них при приеме противотуберкулезных препаратов могут чаще наблюдаться гепатотоксические реакции, что можно было бы ожидать.

У людей с нестабильным состоянием печени или с выраженными ее поражениями необходимо, по возможности, проверить функцию печени до начала лечения. Если уровень аланинаминотрансферазы до начала лечения превышает нормальные показатели более чем в три раза, больные могут получать специфическую терапию по схеме без пиразинамида: однако в таких случаях рекомендуется проводить лечение рифампицином,

изониазидом и этамбутолом в течение 9 месяцев (только фаза интенсивного лечения).

Рекомендован тщательный контроль содержания печеночных ферментов.

**5.3 Беременные женщины**

Активные формы ТБ диагностируют в 10 раз чаще среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, чем среди женщин без ВИЧ-инфекции. При отсутствии лечения ТБ у женщины риск вертикальной передачи ВИЧ еще не родившемуся ребенку увеличивается в 2,5 раза. Аналогичным образом, ВИЧ-инфекция является фактором риска развития активного ТБ у младенцев и детей. У детей, живущих с ВИЧ, регистрировали более тяжелые

клинические формы ТБ и более высокие показатели летальности. Поэтому лечение ТБ и ВИЧ у беременных является чрезвычайно важным как для женщины, так и для ее ребенка. Вероятность возникновения частых и тяжелых побочных реакций на лекарства требует тщательного анализа рисков и выгод противотуберкулезного лечения, причем первоочередной целью лечения является конверсия результатов бактериологического

исследования мокроты, чтобы обеспечить охрану здоровья матери и ребенка - как во время беременности, так и после родов. Существуют следующие общие рекомендации.

• Использовать те же антиретровирусные препараты первого ряда, что и у небеременных женщин. Анализ имеющихся данных и практический опыт убедительно показывают, что прием эфавиренза на ранних этапах беременности не приводит к увеличению числа врожденных дефектов или другим существенным проявлениям токсичности лекарства. При отсутствии устойчивости возбудителей ТБ используйте стандартное

противотуберкулезное лечение препаратами первого ряда.

• В случаях устойчивого ТБ:

-- Избегайте применения парентеральных противотуберкулезных препаратов, которые обладают высокой токсичностью в отношении развивающегося органа слуха у плода. Прием капреомицина также может сопровождаться риском ототоксичности, однако это лекарство является парентеральным препаратом выбора в случаях, когда нельзя обойтись без инъекционных препаратов.

-- Избегайте применения этионамида/протионамида, которые могут увеличивать риск возникновения тошноты и рвоты, связанных с беременностью, а также проявлять тератогенное действие.

**2.5.4. Потребители инъекционных наркотиков**

ВОЗ опубликовала специальные рекомендации по оказанию нтегрированной помощи по ВИЧ-инфекции и туберкулезу у ПИН.

ПИН имеют более высокий риск развития ТБв дополнение к более высокому бремени ВИЧ-инфекциии гепатита Св этой субпопуляции. Однако алкогольная зависимость, активное потребление наркотиков и проблемы со стороны психического здоровья не должны служить оправданием для отказа от лечения ТБ и ВИЧ-инфекции.

Следующие факторы требуют особых клинических подходов:

• Взаимодействие наркотиков и заместительной терапии опиоидами с противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами приводит к усилению гепатотоксичности. Это требует более осторожного выбора самих противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов и их дозировок, а также более тщательного мониторинга функций печени. У лиц с алкогольной и другими зависимостями циклосерин очень часто вызывает развитие побочных эффектов, включая судороги, поэтому данный препарат не следует включать в схемы лечения МЛУ-ТБ.

• Рифампицин в значительной мере снижает концентрацию и эффективность

метадона: доза метадона должна быть скорректирована (увеличена) для поддержания заместительного эффекта. В качестве альтернативы рифампицин можно заменить рифабутином, так как не имеется данных о возможных лекарственных взаимодействиях рифабутина и метадона.

• Могут наблюдаться нередкие взаимодействия между антиретровирусными

препаратами и метадоном, так как последний оказывает сходное с опиоидами действие на опорожнение желудка и на метаболизм изоферментов системе цитохрома P450. Это может снижать эффективность одного или обоих видов лечения,вызывая синдром отмены или передозировки, увеличивая токсичность метадона и (или) уменьшая эффективность антиретровирусных препаратов. Эфавиренз, невирапин и лопиновир, усиленный ритонавиром, вызывали существенное снижение уровней метадона. Люди, получающие лечение, и учреждения, осуществляющие лечение наркотической зависимости, должны быть информированы о вероятности таких взаимодействий. Клинический эффект обычно появляется после семи дней

совместного приема этих препаратов и может быть усилен за счет увеличения дозы метадона, обычно на 5-10 мг в день до тех пор, пока не будет достигнут желательный эффект.

• В настоящее время имеется недостаточно информации о взаимодействиях между бупренорфином и антиретровирусными препаратами. Результаты исследований показывают, что профиль лекарственного взаимодействия бупренорфина имеет более благоприятный характер по сравнению с метадоном.

• Налтрексон не метаболизируется посредством ферментной системы цитохрома P450, поэтому не следует ожидать его взаимодействия с ИП или с ННИОТ

• Частые коинфекции с вирусным гепатитом C и (или) гепатитом B и взаимодействия с лекарствами, применяемыми для их лечения, требуют специальных подходов. Наличие вирусного гепатита не является противопоказанием для лечения ТБ или ВИЧ-инфекции, но требует более тщательного мониторинга функций печени. Схема лечения сочетанной ВИЧ-инфекции и гепатита В должна включать антиретровирусные препараты тенофовир и эмтрицитабин (или ламивудин). Обычно лечение вирусного

гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином должно быть отложено до окончания лечения ТБ, однако при наличии выраженного фиброза или цирроза печени решение о начале лечения должно приниматься индивидуально у каждого больного.

**4.6. Профилактическое лечение ТБ**

Рекомендации ВОЗ, 2013

1. ЛЖВ, имеющие положительные результаты КТП или ТОГИ, в наибольшей степени выигрывают от получения профилактического лечения; однако постановка КТП у них не является обязательным условием для начала профилактического противотуберкулезного лечения 2. Подлежащие лечению взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, независимо от степени их иммунодефицита, включая лиц, получающих АРТ, и получавших противотуберкулезные препараты ранее, а также беременные женщины должны получать профилактическое лечение изониазидом как минимум в течение 6 месяцев).

3. Профилактическое лечение изониазидом в течение 36 месяцев повышает защиту от инфекции в условиях высокой распространенности ТБ и высокого риска заражения.

4. Использование одного препарата (изониазида) при проведении профилактического лечения не увеличивает риск появления устойчивых к изониазиду форм ТБ. Беспокойство о возможности формирования устойчивости к изониазиду не должно служить препятствием для назначения профилактического лечения изониазидом.

5. Проведение профилактического противотуберкулезного лечения у ЛЖВ

является ключевым компонентом помощи по профилактике инфекций у ЛЖВ. Национальные программы по ВИЧ/СПИДу и службы по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции должны нести ответственность за проведение такого лечения.

6. Плановое профилактическое лечение котримоксазолом следует назначать всем ВИЧ-инфицированным больным с активными формами ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4

ЛЖВ должны получать лечение по поводу ЛТБИ независимо от результатов тестов для выявления латентной инфекции и их возраста, если у них нет заболевания активной формой ТБ, и если они удовлетворяют следующим требованиям:

• имели тесные контакты с больными заразными формами ТБ легких; и

• имеют в анамнезе нелеченное или неправильно леченое заболевание ТБ легких (на рентгенограммах органов грудной клетки обнаруживаются старые фиброзные очаги).

**Заключение**

Неуклонный рост показателей заболеваемости туберкулезом, происходивший на протяжении последних лет, совпадает с наступлением эпидемии ВИЧ-инфекции. В настоящее время обе эти инфекции - туберкулез и СПИД - рассматриваются как закономерные спутники. Разрастание эпидемии ВИЧ-инфекции сказывается и на ситуации с полирезистентным туберкулезом, что также связано с нарушениями противотуберкулезного иммунитета. Туберкулёз - одна из главных  оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. У больных, сначала инфицировавшихся М. tuberculosis, а затем вирусом иммунодефицита человека, риск развития туберкулёза  составляет 5-10% в год. Если эти инфекции развиваются в обратном хронологическом порядке, их сочетание протекает более драматично: обычно более чем у 50% ВИЧ-инфицированных туберкулёз возникает в течение нескольких месяцев, сразу вслед за первичным инфицированием.

Фактически, туберкулез это первая инфекция, с которой приходится сталкиваться ВИЧ-инфицированным. Установлено, что риск развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в 6 раз выше, чем у тех, у кого эта инфекция отсутствует. Эпидемиологические прогнозы в связи с нарастанием эпидемии СПИДа весьма неблагоприятны.

ВИЧ является основным фактором, определяющим риск заболевания туберкулезом, тогда как туберкулез представляет собой главную причину смертности людей, живущих с ВИЧ. Однако ТБ, связанный с ВИЧ, поддается профилактике и лечению, а отрицательное воздействие ТБ на ВИЧ можно уменьшить. Имеющиеся результаты показывают недостаточную интеграцию комплексных мер борьбы с коинфекцией ТБ/ВИЧ, которая ограничивает воздействие программ по снижению бремени болезни среди лиц, живущих с ВИЧ и ТБ. В Глобальном плане действий «Остановить ТБ» и в Политической декларации ООН 2011 года по ВИЧ/СПИДу на высшем уровне сформулировано глобальное обязательство сократить к 2020 году смертность от ТБ, связанного с ВИЧ, на 50% по сравнению с показателями 2004 .

**Литература**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза   
у больных ВИЧ-инфекцией М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.

2.Доклад­ о­ глобальной­ борьбе­ с­ туберкулезом,­ 2012­ г.­ Основные­ положения.

([http://www.who.int/tb/publications/global\_report/gtbr12\_ex - ecsummary\_ru.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_ex%20-%20ecsummary_ru.pdf))

3. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. В кн.: Лечение­ и­ помощь­ при­ ВИЧ/СПИДе:­ клинические­ протоколы­ (<http://www.who.int/hiv/topics/idu/care/>) 4. Лечение­ туберкулеза:­ рекомендации.­4-е издание. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244547830_rus.pd>)

5. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М. «Медицина». 2004. 519 с.